

Özgün Araştırmalar / Original Articles

- **Assessment of Fecal Viral Shedding Among Children Who Have COVID-19 by Polymerase Chain Reaction**
COVID-19 Tanılı Çocuklarda Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Fekal Viral Yayılımın Değerlendirilmesi
- **Clinical and Radiological Findings in Children with Cerebral Sinovenous Thrombosis**
Serebral Sinovenöz Trombozlu Çocuklarda Klinik ve Radyolojik Bulgular
- **Evaluation of Anxiety Status of Adolescents with COVID 19**
COVID-19'lu Adolesanların Kaygı Durumlarının Değerlendirilmesi
- **Yenidoğan Servis ve Yoğun Bakım Ünitesinde Tanı Alan Doğumsal Kalp Hastalığı Olgularının Geriye Dönük Değerlendirilmesi**
Retrospective Evaluation of Congenital Heart Disease Cases Diagnosed in Neonatal Service and Intensive Care Unit
- **Nefrotik Sendrom Tanılı Çocukların Son Beş Yılda Hastaneye Yatış Endikasyonları ve Prognozları**
Causes of Hospitalization and Prognosis of Children with Nephrotic Syndrome in The Last Five Years
- **The Relationship Between Cytomegalovirus Antibody (Anti-CMV) Test Positivity and Some Hematological and Biochemical Parameters in the Pediatric Age Group**
Pediyatrik Yaş Grubunda Cytomegalovirus Antikor (Anti-CMV) Testi Pozitifliğinin Bazı Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi
- **Akut Kısa Süreli Selenyum Tedavisi: Akut Böbrek Hasarında Kurtarıcı Bir Tedavi Olabilir mi?**
Acute Short-Term Selenium Treatment: Could It Be a Salvage Therapy in Acute Kidney Injury?
- **Should Elective Surgical Procedures Be Delayed in Pediatric Cases in Covid-19 Pandemic? Until When? Is PCR Required in The Preoperative Period?**
Covid-19 Pandemisinde Çocuklarda Elektif Cerrahi İşlemler Ertenmeli mi? Ne Zamana Kadar? Preoperatif Dönemde PCR Gerekli midir?
- **Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Postoperatif Peritoneal Adezyonları Önlemede %50 Dekstrozun Rolü**
The Role of 50% Dekstrose For Preventing Postoperative Peritoneal Adhesions in Adhesive Intestinal Obstruction in Rats
- **Does Valproate Treatment in Childhood Epilepsy Affect Nutritional Status and Biochemical Parameters?**
Çocukluk Çağı Epilepsisinde Valproat Tedavisi Beslenme Durumunu ve Biyokimyasal Parametreleri Etkiler mi?
- **The Diagnostic Value of Extremely Elevated Erythrocyte Sedimentation Rate in A Tertiary Pediatric Hospital**
Üçüncü Basamak Bir Çocuk Hastanesinde Belirgin Yüksek Eritrosit Sedimentasyon Hızının Tanısal Değeri
- **Quality of Life in Children and Adolescents with Gastroesophageal Reflux Disease**
Gastroözofajial Reflü Hastalığı Olan Çocuk ve Adolesanlarda Yaşam Kalitesi

Olgu Sunumları / Case Reports

- **A Child with Severe COVID-19 Complicated with Onychomadesis**
Onikomadesis ile Komplike Olan Şiddetli COVID-19'lu Olan Bir Hasta
- **Bartter Syndrome in a Child with Solitary Functioning Kidney**
Soliter Böbrekli Çocuk Olguda Bartter Sendromu

Derlemeler / Reviews

- **Epilepsi ve Pediyatrik Epilepsi Sendromları**
Epilepsy and Pediatric Epilepsy Syndromes



Türkiye Çocuk Hast Derg
Turkish J Pediatr Dis

ISSN 1307-4490
E-ISSN 2148-3566



Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

Turkish Journal of Pediatric Disease

Cilt/Vol 16 • Sayı/Number 3 • Mayıs/May 2022

- **Assessment of Fecal Viral Shedding Among Children Who Have COVID-19 by Polymerase Chain Reaction**
Duygu ISKENDER MAZMAN, Selim DEREÇİ, Bedia DINC, Aslınur OZKAYA PARLAKAY, Bekir YALÇIN, Fisun KIRCA, Burcu BERBEROĞLU ATES, Arzu Meltem DEMİR, Gülin HIZAL, Aysel UNLUSOY AKSU, Samil HIZLI
- **Clinical and Radiological Findings in Children with Cerebral Sinovenous Thrombosis**
Hulya MARAS GENC, Sevinc KALIN, Buşra KUTLUBAY, Hatice Gulhan SOZEN, Funda TEKKESSIN, Fikret ASARCIKLI, Burcu KARAKAYALI, Betül SOZERI
- **Evaluation of Anxiety Status of Adolescents with COVID 19**
Senem AYCA, Gulsen AKKOC, Canan YOLCU, Hatice Ceren UNLU, Nilgun SELCUK DURU, Murat ELEVLI
- **Yenidoğan Servis ve Yoğun Bakım Ünitesinde Tanı Alan Doğumsal Kalp Hastalığı Olgularının Geriye Dönük Değerlendirilmesi**
Ayşe KARAPINARLI, Ayşe Esin KİBAR GÜL, Sevim ÜNAL, Betül SİYAH BİLGİN, Emine AZAK, Vedat KAVURT, Yasemin ÖZDEMİR ŞAHAN, Hazım Alper GÜRSU, İbrahim İlker ÇETİN
- **Nefrotik Sendrom Tanılı Çocukların Son Beş Yılda Hastaneye Yatış Endikasyonları ve Prognozları**
Bahriye ATMIŞ, Derya CEVİZLİ, Aysun KARABAY BAYAZIT
- **The Relationship Between Cytomegalovirus Antibody (Anti-CMV) Test Positivity and Some Hematological and Biochemical Parameters in the Pediatric Age Group**
Fethi BARLIK, Mehmet PARLAK, Nesrin CEYLAN, Yasemin BAYRAM, Hüseyin GUDUCUOĞLU
- **Akut Kısa Süreli Selenyum Tedavisi: Akut Böbrek Hasarında Kurtarıcı Bir Tedavi Olabilir mi?**
Aysel TAKTAK, Umut Selda BAYRAKÇI, Esra KARAKUŞ, Banu ÇELİKEL ACAR, Adem KÖKSOY, Murat ALIŞIK, Salim NEŞELİOĞLU, Özcan EREL
- **Should Elective Surgical Procedures Be Delayed in Pediatric Cases in Covid-19 Pandemic? Until When? Is PCR Required in The Preoperative Period?**
Elif Emel ERTEN, Can İhsan OZTORUN, Ahmet ERTURK, Sabri DEMİR, Dogus GUNEY, Gulsum Iclal BAYHAN, Suleyman Arif BOSTANCI, Hayal DORUK, Gulsen KESKIN, Sarper MUFTUOĞULLARI, Mujdem Nur AZILI, Emrah SENEL



Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

Turkish Journal of Pediatric Disease

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



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

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi

Turkish Journal of Pediatric Disease



Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi Adına Sahibi Ankara City Hospital Child Hospital	Emrah ŞENEL Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi, Türkiye
Yazı İşleri Müdürü/Manager	M. Akif AYDIN Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi, Türkiye
Yönetim Yeri/Head Office	Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi, Türkiye Tel: +90 (312) 552 60 00 Dahili: 401506
Editör/Editor	Ersoy CİVELEK Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi, Türkiye
Baskı/Place of Printing	Üçüncü Kitap © bir Remres Araştırma Reklamcılık Danışmanlık Yazılım Tic. Ltd. Şti. markasıdır. Kavaklıdere Mah. Güfte Cad. No:12/4 Kızılay, Çankaya, Ankara, Türkiye Tel: +90 (312) 419 01 53
Yayın Türü/Publication Type	Yaygın süreli/Common periodical Yılda altı kez yayımlanır: Ocak, Mart, Mayıs, Temmuz, Eylül, Kasım Published four issues per year: January, March, May, July, September, November
Yayın Aralığı /Publication periodical	2 Aylık / 2 Monthly
Yayın Dili/Publication language	Türkçe /İngilizce
Dergimiz asitsiz kağıda basılmaktadır This journal printed on acid-free paper	Basım Tarihi / Printing Date: 30.05.2022
Kapak Resmi/Cover Picture	Ayşe Rana TURHAN (7 yaş)



Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi Mart 2013 tarihinden itibaren DOI® sistemi üyesidir.
Turkish Journal of Pediatric Disease has been a member of the DOI® system since March 2013.



Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, EBSCOhost Research Databases, ve Türkiye Atıf Dizini tarafından indekslenmektedir.

Turkish Journal of Pediatric Disease is indexed in Turkish Medical Index of TUBITAK/ULAKBİM, EBSCOhost Research Databases, CINAHL and Turkey Citation Index.

Bu dergide kullanılan kağıt ISO 9706: 1994 standardına ("Requirements for Permanence") uygundur.
National Library of Medicine biyomedikal yayınlarda asitsiz kağıt (acid-free paper/alkalin kağıt) kullanılmasını önermektedir.
The paper used to print this journal conforms to ISO 9706: 1994 standard (Requirements for Permanence).
The National Library of Medicine suggests that biomedical publications be printed on acid-free paper (alkaline paper).

ÇEVRE BİLGİSİ / ENVIRONMENTAL INFORMATION

Bu dergide kullanılan kağıdın üreticisi olan şirket ISO 14001 çevre yönetim sertifikasına sahiptir. Üretici şirket tüm odun elyafını sürdürülebilir şekilde temin etmektedir. Şirketin ormanları ve plantasyonları sertifikalıdır. Üretimde kullanılan su antilardan dönüşümlü kullanılmaktadır. Bu derginin basımında ağır metaller ve film kullanılmamaktadır. Alüminyum basım kalıplarının banyo edilmesinde kullanılan sıvılar arıtılmaktadır. Kalıplar geri dönüştürülmektedir. Basımda kullanılan mürekkepler zehirli ağır metaller içermemektedir.

Bu dergi geri dönüştürülebilir, imha etmek istediğinizde lütfen geri dönüşüm kutularına atınız.

The company that manufactures the paper used in this journal has an ISO 14001 environmental management certificate. The company obtains all wood fiber in a sustainable manner. The forests and plantations of the company are certified. The water used in production is purified and used after recovery. Heavy metals or film are not used for the publication of this journal. The fluids used for developing the aluminum printing templates are purified. The templates are recycled. The inks used for printing do not contain toxic heavy metals.

This journal can be recycled. Please dispose of it in recycling containers.



AMAÇ ve KAPSAM / AIMS and SCOPE

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

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

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

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

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

Dergimiz asitsiz kâğıda basılmaktadır.

Abonelik İşlemleri

Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi Tıp Fakültesi olan Üniversite Kütüphanelerine, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Başkanlıkları'na, Sağlık Bakanlığı'na bağlı Eğitim ve Araştırma Hastanelerinin Başhekimlikleri'ne ve konu ile ilgilenen bilim insanlarına ücretsiz olarak ulaştırılmaktadır. Yayınlanan makalelerin tam metinlerine <https://dergipark.org.tr/tr/pub/tchd> adresinden ücretsiz olarak ulaşılabilir. Abonelik işlemleri için lütfen <https://dergipark.org.tr/tr/pub/tchd> adresini ziyaret ediniz.

Yazarların Bilimsel ve Hukuki Sorumluluğu

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

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

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

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

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

Turkish Journal of Pediatric Disease is indexed in Turkish Medical Index of TÜBİTAK / ULAKBİM, EBSCOhost Research Databases and Turkey Citation Index.

Journal is published on acid free paper.

Subscription

Turkish Journal of Pediatric Disease is delivered free of charge to library of Medical Faculties, Departments of Pediatrics in Universities and Research Hospitals and also to researchers involved in pediatrics. Full text of the articles are available on <http://dergipark.org.tr/tchd>. For subscription please visit <http://dergipark.org.tr/tchd>.

Scientific and ethical responsibility

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

YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. Yayınlanacak kopyanın son onayı.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

YAZILARIN HAZIRLANMASI

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

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

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

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

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

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

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

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

Kapak Sayfasının Hazırlanması:

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

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

Önemli Uyarı: Kapak sayfası ayrı bir belge olarak yüklenmelidir.

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

Anahtar kelimeler:

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

YAZI TÜRLERİ

Orijinal Araştırma Makalesi

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

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

Başlık: En çok 20 kelime

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

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

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

Kaynaklar: En çok 40.

Orijinal makale İngilizce ise, İngilizce başlık, İngilizce yapılandırılmış özet (yapılandırılmış, İngilizce anahtar kelimeler). Makale Türkçe ise, Türkçe başlık ve İngilizce başlık, Türkçe yapılandırılmış özet ve İngilizce özet (Amaç, Gereç ve Yöntem, Sonuç ve Tartışma olarak yapılandırılmıştır), Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler gereklidir.

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

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

Derleme:

Kelime sayısı: En fazla 5000

Özet: En fazla 500 kelime

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

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

Kaynaklar: 80’e kadar

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

Derleme makaleleri şunları içermelidir; İngilizce başlık, İngilizce özet ve İngilizce anahtar kelimeler. Makale Türkçe ise, Türkçe başlık ve İngilizce başlık, Türkçe özet ve İngilizce özet, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler gereklidir.

Olgu Sunumu:

Kelime Sayısı: En fazla 2000 kelime

Özet: En fazla 200 kelime

Anahtar Kelime: En az üç en fazla altı kelime

Tablo ve Şekil: Toplamda en fazla beş ile sınırlandırılmıştır.

Kaynaklar: En fazla 15

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

Olgu sunumları şunları içermelidir; İngilizce başlık, İngilizce özet ve İngilizce anahtar kelimeler. Makale Türkçe ise, Türkçe başlık ve İngilizce başlık, Türkçe özet ve İngilizce özet, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler gereklidir.

Editöre mektup:

Kelime sayısı: En fazla 1500 kelime

Şekil ve tablolar: En fazla 3

Kaynaklar: En fazla 15

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

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

Çalışma Metodları:

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

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

Tablolar

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

Şekiller ve şekil alt yazıları

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

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

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

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

KAYNAKLAR

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

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

Kaynak dergi ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazarı bulunan makaleler için ilk 6 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi) kullanılmalıdır. Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog>) Yıl;Cilt:İlk ve son sayfa numarası.

Örnek: Benson M, Reinholdt J, Cardell LO. Allergen-reactive antibodies are found in nasal fluids from patients with birch pollen-induced intermittent allergic rhinitis, but not in healthy controls. Allergy 2003;58:386-93.

Kaynak dergi eki ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i. Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun

kısaltılmış ismi (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog>) Yıl;Cilt

(Suppl. Ek sayısı):İlk sayfa numarası-Son sayfa numarası.

Örnek: Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect 1994; (102 Suppl 1):275-82.

Kaynak kitap ise;

Yazar(lar)ın soyadı, adının başharf(ler)i. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Basımevi, Basım Yılı.

Örnek: Ringsven MK, Bond N. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany, NY: Delmar Publishers, 1996.

Kaynak kitaptan bölüm ise;

Bölüm yazar(lar)ının soyadı adının başharf(ler)i. Bölüm başlığı. In: Editör(ler)in soyadı, adının başharf(ler)i (ed) veya (eds). Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Yayınevi,

Baskı yılı:Bölümün ilk ve son sayfa numarası.

Örnek: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM (eds). Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 2nd ed. New York: Raven P, 1995:466-78.

Kaynak toplantıda sunulan bildiri ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i. (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazarı bulunan bildiriler için ilk 6 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi kullanılmalıdır).Bildirinin başlığı. Varsa In: Editör(ler)in soyadı adının başharf(ler)i (ed) veya (eds). Kitabın adı. Toplantının adı; Tarihi; Toplantının yapıldığı şehrin adı, Toplantının yapıldığı ülkenin adı. Yayınevi; Yıl. Sayfa numaraları.

Örnek: Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O (eds). MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Kaynak elektronik dergi ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i. (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazarı bulunan makaleler için ilk 6 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi kullanılmalıdır). Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi Yıl; Cilt (Sayı). Available from: URL adresi. Erişim tarihi: Gün.Ay.Yıl.

Örnek: Arrami M, Garner H. A tale of two citations. Nature 2008;451(7177): 397-9. Available from: URL:www.nature.com/nature/journal/v451/n7177/full/451397a.html. Accessed 20 January 2008.

Kaynak web sitesi ise;

Web sitesinin adı. Erişim tarihi. Available from: Web sitesinin adresi.

Örnek: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Erişim tarihi: 12 Mart 2013. Available from: <http://www.cdc.gov/>

Kaynak tez ise;

Yazarın soyadı adının baş harfi. Tezin başlığı (tez). Tezin yapıldığı şehir adı: Üniversite adı (üniversite ise); Yıl.

Örnek: Özdemir O. Fibrillin-1 gen polimorfizmi ve mitral kapak hastalığı riski. (Tez). Ankara: Gazi Üniversitesi, 2006."

Düzeltilme istenmesi aşaması:

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

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

Yazar Listesi/Sırası Değişimi

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

Yazının Geri Çekilmesi Talebi

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

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

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

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

MANUSCRIPT PREPARATION

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

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

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

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

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

Authors are required to submit the following:

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

Preparation of the Manuscript Title page:

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

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

Important Notice: The title page should be submitted separately.

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

MANUSCRIPT TYPES

Original Articles:

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

Title: maximum of 20 words

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

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

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

References: up to 40

Original articles should include; English title, English structured abstract (structured as, English key words. If the article is in Turkish, Turkish title and English title, Turkish structured summary and English summary

(structured as Purpose, Material and Method, Conclusion and Discussion), Turkish and English keywords are required.

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

The other sections of the manuscript should include Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgement (if required) and References. All sections of the manuscripts should start on a new page.

Review Articles:

Word count: up to 5000

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

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

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

References: up to 80

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

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

Case Reports:

Word count: up to 2000

Abstract: up to 200

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

Figures and tables: total 5

References: up to 15

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

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

Letters to the Editor:

Word count: up to 1500

Figures and tables: total 3

References: up to 15

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

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

Study Protocols:

The Turkish Journal of Pediatric Disease welcomes study protocols to improve the transparency of research and inform the scholarly community about the trials that are being underway. Publication decision of study protocols will be by editorial decision. Study protocols for the pilot or feasibility studies are not generally taken into consideration.

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

Tables

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

Figures and Figure Legends

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

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

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

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

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

REFERENCES

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

in the order that they are mentioned in the text. Journal names should be abbreviated as listed in "Index Medicus" or in "ULAKBİM/Turkish Medical Index". References should be typed in consistence with the following examples. Native references should be used as much as possible.

If the reference is a journal;

Author(s)' surname and initial(s) of the first name (all authors if the number of authors are 6 or less, first 6 authors if the number of authors of an article is more than 6 followed by "ve ark." in Turkish references and "et al." in international references). Title of the article, title of the manuscript abbreviated according to Index Medicus (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog>). Year;Volume:First and last page number.

Example: Benson M, Reinholdt J, Cardell LO. Allergen-reactive antibodies are found in nasal fluids from patients with birch pollen-induced intermittent allergic rhinitis, but not in healthy controls. *Allergy* 2003;58:386-93.

If the reference is a journal supplement;

Author(s)' surname and initial(s) of the first name. Title of the article. Title of the manuscript abbreviated according to Index Medicus (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog>). Year;Volume (Suppl. Supplement number): First and last page number.

Example: Queen F. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 (Suppl. 1):S2755-S2782.

If the reference is a book;

Author(s)' surname and initial(s) of the first name. Title of the book. Edition number. City of publication; Publisher, Year of Publication.

Example: Ringsven MK, Bond N. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany, NY: Delmar Publishers, 1996.

If the reference is a book chapter;

Surname and initial(s) of the first name of the author(s) of the chapter. Title of the chapter. In: Surname and initial(s) of the first name(s) of the editor(s) (ed) or (eds). Title of the book. Edition number. City of publication: Publisher, Year of publication: First and last page numbers of the chapter.

Example: Phillips SJ, Whistant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM (eds). *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 2nd ed. New York: Raven P, 1995:466-78.

If the reference is a conference paper presented in a meeting;

Author(s)' surname and initial(s) of the first name (all authors if the number of authors are 6 or less, first 6 authors if the number of authors of a conference paper is more than 6 followed by "et al.". Title of the conference paper, If applicable In: Surname and initial(s) of the first name(s) of the editor(s) (ed) or (eds). Title of the abstract book. Title of the meeting; Date; City of the meeting; Country. Publisher; Year: Page numbers.

Example: Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O (eds). *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. North-Holland; 1992: 1561-5.

If the reference is an online journal:

Author(s)' surname and initial(s) of the first name (all authors if the number of authors are 6 or less, first 6 authors if the number of authors of an article is more than 6 followed by "ve ark." in Turkish references and "et al." in international references). Title of the article, title of the manuscript abbreviated according to Index Medicus Year; Volume (Number). Available from:URL address. Accessed date:day.month.year.

Example: Arrami M, Garner H. A tale of two citations. *Nature* 2008;451(7177): 397-9. Available from: URL:www.nature.com/

[nature/journal/v451/n7177/full/451397a.html](http://www.nature.com/journal/v451/n7177/full/451397a.html). Accessed 20 January 2008.

If the reference is a website:

Name of the web site. Access date. Available from: address of the web site.

Example: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Access date: 12 March 2013. Available from: <http://www.cdc.gov/>

If the reference is a thesis:

Author's surname and initial of the first name. Title of the thesis (thesis). City; Name of the university (if it is a university); Year.

Example: Özdemir O. Fibrillin-1 gene polymorphism and risk of mitral valve disorders. (Thesis). Ankara: Gazi University, 2006.

REVISIONS

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

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

CHANGE OF AUTHORSHIP AND WITHDRAWAL REQUEST

Change of Authorship

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

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

Withdrawal Policy

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

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

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

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Özgün Araştırmalar / Original Articles

- 174** **Assessment of Fecal Viral Shedding Among Children Who Have COVID-19 by Polymerase Chain Reaction**
COVID-19 Tanılı Çocuklarda Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Fekal Viral Yayılımın Değerlendirilmesi
Duygu ISKENDER MAZMAN, Selim DEREÇİ, Bedia DINC, Aslınur OZKAYA PARLAKAY, Bekir YALCIN, Fisun KIRCA, Burcu BERBEROĞLU ATEŞ, Arzu Meltem DEMİR, Gulin HIZAL, Aysel UNLUSOY AKSU, Samil HIZLI
- 179** **Clinical and Radiological Findings in Children with Cerebral Sinovenous Thrombosis**
Serebral Sinovenöz Trombozlu Çocuklarda Klinik ve Radyolojik Bulgular
Hulya MARAS GENÇ, Sevinc KALIN, Buşra KUTLUBAY, Hatice Gulhan SOZEN, Funda TEKKESSİN, Fikret ASARCIKLI, Burcu KARAKAYALI, Betül SOZERİ
- 186** **Evaluation of Anxiety Status of Adolescents with COVID 19**
COVID-19'lu Adolesanların Kaygı Durumlarının Değerlendirilmesi
Senem AYCA, Gulsen AKKOC, Canan YOLCU, Hatice Ceren UNLU, Nilgun SELCUK DURU, Murat ELEVLI
- 191** **Yenidoğan Servis ve Yoğun Bakım Ünitesinde Tanı Alan Doğumsal Kalp Hastalığı Olgularının Geriye Dönük Değerlendirilmesi**
Retrospective Evaluation of Congenital Heart Disease Cases Diagnosed in Neonatal Service and Intensive Care Unit
Ayşe KARAPINARLI, Ayşe Esin KİBAR GÜL, Sevim ÜNAL, Betül SİYAH BİLGİN, Emine AZAK, Vedat KAVURT, Yasemin ÖZDEMİR ŞAHAN, Hazım Alper GÜRSU, İbrahim İker ÇETİN
- 200** **Nefrotik Sendrom Tanılı Çocukların Son Beş Yılda Hastaneye Yatış Endikasyonları ve Prognozları**
Causes of Hospitalization and Prognosis of Children with Nephrotic Syndrome in The Last Five Years
Bahriye ATMIŞ, Derya CEVİZLİ, Aysun KARABAY BAYAZIT
- 205** **The Relationship Between Cytomegalovirus Antibody (Anti-CMV) Test Positivity and Some Hematological and Biochemical Parameters in the Pediatric Age Group**
Pediatrik Yaş Grubunda Cytomegalovirus Antikor (Anti-CMV) Testi Pozitifliğinin Bazı Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi
Fethi BARLIK, Mehmet PARLAK, Nesrin CEYLAN, Yasemin BAYRAM, Huseyin GUDUCUOĞLU

210

Akut Kısa Süreli Selenyum Tedavisi: Akut Böbrek Hasarında Kurtarıcı Bir Tedavi Olabilir mi?

Acute Short-Term Selenium Treatment: Could It Be a Salvage Therapy in Acute Kidney Injury?

Aysel TAKTAK, Umut Selda BAYRAKÇI, Esra KARAKUŞ, Banu ÇELİKEL ACAR, Adem KÖKSOY, Murat ALIŞIK, Salim NEŞELİOĞLU, Özcan EREL

215

Should Elective Surgical Procedures Be Delayed in Pediatric Cases in COVID-19 Pandemic? Until When? Is PCR Required in The Preoperative Period?

COVID-19 Pandemisinde Çocuklarda Elektif Cerrahi İşlemler Ertelenmeli mi? Ne Zamana Kadar? Preoperatif Dönemde PCR Gerekli midir?

Elif Emel ERTEN, Can Ihsan OZTORUN, Ahmet ERTURK, Sabri DEMİR, Dogus GUNEY, Gulsum Iclal BAYHAN, Suleyman Arif BOSTANCI, Hayal DORUK, Gulsen KESKIN, Sarper MUFTUOGULLARI, Mujdem Nur AZILI, Emrah SENEL

220

Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Postoperatif Peritoneal Adezyonları Önlemede %50 Dekstrozun Rolü

The Role of 50% Dekstrose For Preventing Postoperative Peritoneal Adhesions in Adhesive Intestinal Obstruction in Rats

Gökhan DEMİRTAŞ, Süleyman Arif BOSTANCI, Doğuş GÜNEY, Sema HÜCÜMENOĞLU, H.Tuğrul TİRYAKI

225

Does Valproate Treatment in Childhood Epilepsy Affect Nutritional Status and Biochemical Parameters?

Çocukluk Çağı Epilepsisinde Valproat Tedavisi Beslenme Durumunu ve Biyokimyasal Parametreleri Etkiler mi?

Esra KOSELER BEYAZ, Sinem BAYRAM

230

The Diagnostic Value of Extremely Elevated Erythrocyte Sedimentation Rate in A Tertiary Pediatric Hospital

Üçüncü Basamak Bir Çocuk Hastanesinde Belirgin Yüksek Eritrosit Sedimentasyon Hızının Tanısal Değeri

Cuneyt KARAGOL, Enes Kaan KILIC, Kivanc TERZI, Tuba KURT, Zahide EKICI TEKIN, Belgin GULHAN, Derya OZYORUK, I. Ilker CETIN, N. Yasar OZBEK, Banu CELIKEL ACAR

235

Quality of Life in Children and Adolescents with Gastroesophageal Reflux Disease

Gastroözofageal Reflü Hastalığı Olan Çocuk ve Adölesanlarda Yaşam Kalitesi

Arzu Meltem DEMİR

Olgu Sunumları

Case Reports

242

A Child with Severe COVID-19 Complicated with Onychomadesis

Onikomadesis ile Komplike Olan Şiddetli COVID-19'u Olan Bir Hasta

Azize Pınar METBULUT, Ayşe METİN, Selma ALIM AYDIN, Belgin GULHAN, Aslınur OZKAYA PARLAKAY

246

Barter Syndrome in a Child with Solitary Functioning Kidney

Soliter Böbrekli Çocuk Olguda Bartter Sendromu

Ozlem Yüksel AKSOY, Funda BASTUG, Binnaz CELIK

Derlemeler

Review

249

Epilepsi ve Pediatrik Epilepsi Sendromları

Epilepsy and Pediatric Epilepsy Syndromes

Ceren GÜNBEY, Güzide TURANLI

Assessment of Fecal Viral Shedding Among Children Who Have COVID-19 by Polymerase Chain Reaction

COVID-19 Tanılı Çocuklarda Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Fekal Viral Yayılımın Değerlendirilmesi

Duygu İSKENDER MAZMAN¹, Selim DERECİ¹, Bedia DINC², Aslınur OZKAYA PARLAKAY³, Bekir YALCIN⁴, Fisun KIRCA², Burcu BERBEROĞLU ATES¹, Arzu Meltem DEMİR¹, Gulin HIZAL¹, Aysel UNLUSOY AKSU¹, Samil HIZLI¹

¹ Ankara City Hospital, Pediatric Gastroenterology Department, Ankara, Turkey

² Ankara City Hospital, Clinical Microbiology Department, Ankara, Turkey

³ Ankara City Hospital, Pediatric Infectious Department, Ankara, Turkey

⁴ Ankara City Hospital, General Pediatrics, Ankara, Turkey



ABSTRACT

Objective: This study aimed to assess fecal viral shedding in children who have been confirmed COVID-19 by real time polymerase chain reaction (RT-PCR).

Material and Methods: We enrolled fifty inpatient children who have been confirmed COVID-19 during first wave of outbreak in our region. All of the patients have been twice confirmed by RT-PCR within nasopharyngeal swabs. Each case was evaluated with clinical data, laboratory tests and rectal swabs. The rectal swabs were obtained five days after nasopharyngeal positivity. The clinical data was recorded within two basic categories, including common symptoms or digestive symptoms. Detection of SARS-CoV-2 in rectal swabs was performed by RT-PCR method.

Results: Fifteen patients (30%) had digestive symptoms. On the 5th day, 50 rectal swabs were studied with PCR-RT. Only one of them was positive (2%). The only patient who was positive for SARS-CoV-2 on rectal swab was a symptomatic three-and-a-half-year-old girl. The patient, who became asymptomatic in the follow-up, was retested with a nasopharyngeal swab one week later, the result was negative and she was discharged on the 10th day. The second rectal smear of the patient was negative.

Conclusion: We found very low rate (2%) fecal viral shedding with rectal swab PCR among children who have been confirmed COVID-19 by nasopharyngeal swab PCR. We thought that this result was due to the mild clinical course of the patients who has been diagnosed with COVID-19 we followed up. However, fecal oral transmission might still matter in children.

Key Words: Children, COVID-19, Fecal shedding, Polymerase Chain Reaction



İSKENDER MAZMAN D
DERECİ S
DINC B
OZKAYA PARLAKAY A
YALCIN B
KIRCA F
BERBEROĞLU ATES B
DEMİR AM
HIZAL G
UNLUSOY AKSU A
HIZLI S

: 0000-0001-9244-5792
: 0000-0001-8689-3783
: 0000-0001-8318-2556
: 0000-0001-5691-2461
: 0000-0003-1691-7641
: 0000-0003-0959-9091
: 0000-0003-4235-9428
: 0000-0003-0167-4990
: 0000-0003-0167-4990
: 0000-0002-4550-0717
: 0000-0001-6732-493X

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

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: The study was approved by the Ankara City Hospital, No. 1 Clinical Research Ethics Committee (EK1-20-588). Made in May 2020 in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı: **İSKENDER MAZMAN D:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **DERECİ S:** Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study. Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **DINC B:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments. **YALCIN B:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments. **OZKAYA PARLAKAY A:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments. **KIRCA F:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments. **BERBEROĞLU B:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments. **DEMİR AM:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments. **HIZAL G:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments. **UNLUSOY AKSU A:** Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, **HIZLI S:** Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study. Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar.

How to cite / Atıf yazım şekli : Iskender Mazman D, Dereci S, Dinc B, Ozkaya Parlakay A, Yalcin B, Kirca F, et al. Assessment of Fecal Viral Shedding Among Children who Have COVID-19 by Polymerase Chain Reaction. Turkish J Pediatr Dis 2022;16:174-178.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Selim DERECİ
Ankara City Hospital,
Pediatric Gastroenterology Department, Ankara, Turkey
E-posta: dereciselim@hotmail.com

Received / Geliş tarihi : 02.03.2021

Accepted / Kabul tarihi : 04.05.2021

Online published : 27.09.2021

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.889841

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada nazal sürüntüde real-time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile COVID-19 tanısı doğrulanmış çocuklarda , fekal viral bulaşmayı değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bölgemizdeki ilk salgın dalgası sırasında COVID-19 tanılı yatarak tedavi gören elli çocuğu çalışmaya dahil ettik. Tüm hastaların nazofaringeal sürüntüleri RT-PCR ile iki kez pozitif. Her vaka klinik veriler, laboratuvar testleri ve rektal sürüntü ile değerlendirildi. Rektal sürüntüler nazofaringeal pozitiflikten beş gün sonra alındı. Klinik veriler, genel semptomlar veya sindirim semptomları dahil olmak üzere iki temel kategoride kaydedildi. Rektal sürüntülerde SARS-CoV-2'nin tespiti, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz genini hedefleyen RT-PCR yöntemi ile gerçekleştirildi.

Bulgular: On beş hastada (%30) sindirim sistemi ilişkili belirtiler görüldü. Hastalarda yoğun bakıma veya daha fazla tedaviye ihtiyaç duyulmadı. 5. günde PCR-RT ile 50 rektal sürüntü çalışıldı. Bunlardan sadece biri pozitif (%2). Rektal sürüntüde SARS-Cov 2 pozitif gelen tek hasta semptomatik ve üç buçuk yaşında bir kızdı. İzlemede asemptomatik hale gelen hasta bir hafta sonra nazofaringeal sürüntü ile tekrar test edildi, sonucu negatif geldi ve 10. gün taburcu edildi. Olgunun ikinci rektal sürüntüsü negatif olarak sonuçlandı.

Sonuç: Nazofaringeal sürüntü PCR ile COVID-19 doğrulanmış çocuklar arasında rektal sürüntü PCR ile dışkıda viral bulaşma oranının çok düşük olduğunu (%2) bulduk. Bu sonucun, takip ettiğimiz COVID-19 tanısı alan hastaların hafif klinik seyrine bağlı olduğunu düşündük. Bununla birlikte, fekal oral yolla bulaşma çocuklarda hala önemini korumaktadır.

Anahtar Sözcükler: Çocuk ,COVID-19, Fekal Yayılım, Polimeraz zincir reaksiyonu

INTRODUCTION

The infectious disease due to SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Disease Coronavirus-2) was defined as the novel Coronavirus Disease (COVID-19), causing pandemic in 2020 (1). SARS CoV-2 is defined as a member in lineage B of betacoronavirus genus from Orthocoronavirinae subfamily in Coronaviridae family. It is enveloped, looks crown-like and has positive polarity RNA (2). The World Health Organization (WHO) declared a pandemic emergency on January 30, 2020 (3). The outbreak has been spread all over the world and resulted in a terrifying situation over 200 countries.

COVID-19 have been quickly spread via human-to-human and by travel between countries. The common symptoms are oftenly fever, fatigue, cough, headache, sore throat and rhinorrhea, respectively (4). Incubation period can differ from two to 10 days, however some editions have been stating that the duration may shift over two weeks in some cases (5). COVID-19 has a broad spectrum through mild upper respiratory infection to death. Clinical findings progress within six to 61 days after onset of early symptoms and fatality rate is about 2.2 % overall (5). According to epidemiologic data from China, Italy and the USA pediatric patients have been ranked among 1.2-5% in all cases with COVID-19 (5). Mostly, asymptomatic courses are seen among children in COVID-19 (2,6). Therefore, children may have high contagiousness and they are the perfect spreaders in the population.

Transmission of the disease occurs via droplet, aerosol or close contact with infected individuals (6). COVID-19 is typically characterized by respiratory manifestations, however gastrointestinal symptoms in some COVID-19 patients have also raisen concern about enteric involvement or fecal shedding (7,8). The virus binds to angiotensin converting enzyme II(ACE 2), in which is expressed on intestinal epitels and this situation has been accounted to gastrointestinal involvement in COVID-19 (9). The disease spreads very quickly so that other transmission ways such as fecal route has also drawn attention except respiratory contagiousness. Meanwhile studies on the

way of transmission of the virus continue, new mutations in the COVID-19 genetic structure have been just detected. How this situation will affect the epidemic is a matter of concern (10).

However, vaccination trials that have started all over the world seem promising for control of the epidemic. Vaccination is a very important way of fighting the epidemic, but the point is to prevent the transmission of the virus.

The most commonly used method in the follow-up of the pandemic has been the PCR test of respiratory tract swab in our country as well as all over the world.

In mild or severe cases, the first step is to perform the PCR in swabs for diagnosis. These PCR results are taken into account in the control of the pandemic, in the isolation and followup of individuals (11). PCR determines whether there is virus genetic material from the respiratory tract, so it may not give a clear idea about the prognosis of the disease.

However, for highly contagious outbreaks, it is more vital to identify and isolate individuals who carry the virus than to predict the prognosis of the disease in terms of public health. Fecal PCR is not routinely performed in cases with suspected spreaders in public. This part is a public health issue that needs to be studied.

In this study, we aimed to investigate viral shedding in rectal swabs among children who have COVID-19 by RT-PCR tests.

MATERYAL and METHODS

This study is achieved among fifty children (0-18 years aged) who have COVID- 19 or referred with any COVID-19 associated symptoms or SARS-CoV -2 positivity in the nasopharyngeal swabs to Tertiary Referral Pandemic Hospital on June 1-30, 2020. We obtained their rectal swabs and assessed the viral RNA by RT-PCR, as well. The management, observation and treatment have been done according to the guideline of National Scientific Council (12). The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration, the

ethics committee with issue EK1-20- 588 in May 2020. We took the own-signed informed consent forms from each patient and each their parents or legal guardians.

We collected the rectal swabs from patients who have SARS-CoV-2 in their nasopharyngeal swabs on the fifth day. When the rectal swabs were obtained, we recorded the demographic data, any chronic diseases and symptoms; such as fever, cough, dyspnea or gastrointestinal symptoms (anorexia, abdominal discomfort, vomiting, diarrhea, stool solidity and stool frequency). We performed complete blood count, biochemical profiles, stool microscopic examination, stool cultures and chest graphy from each patient. Six patients who had more severe respiratory symptoms were also performed computed tomography(CT) of the thorax.

By end of the ten days of follow-up, nasopharyngeal swabs were obtained from each patient again and the RT-PCR tests were repeated with an interval of 24 hours. The patients who became negative twice were discharged with self isolation rules.

The exclusion criterias are non-having COVID-19 or to not accept to join the study. Any patients who have chronic diarrhea (Celiac disease, inflammatory bowel disease or etc.), infectious enteritis, immune deficiencies or using any medications for any reason except COVID-19 have not been enrolled in the study.

Detection of SARS-CoV-2 in rectal swab samples was performed by Real Time Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) method targeting RdRp (RNA dependent RNA polymerase) gene. Sterile dacron swabs with flexible plastic shafts were used to collect samples from patients. After collection, swabs were placed into 2 mL of sterile Viral Transport Medium (VTM; various manufacturers). Samples were transported and tested as soon as possible after collection. RNA extraction from swab samples were performed by using BioRobot EZ1 Advanced XL® system (Qiagen, Hilden, Germany) using the EZ1 Virus Mini Kit(Qiagen, Hilden, Germany) according to the manufacturer's instructions. Real-time reverse transcription was performed by using Bio-speedy COVID-19 RT-qPCR. Detection Kit (Bioeksen ,Istanbul, Turkey). A 20 µl reaction contained 5 µl of RNA, 5 µl of oligo mix (RdRp gene for SARS-CoV2 detection, Rnase P gene for internal control), 10 µl of 2x Primer Script mix containing Taq polymerase, each deoxy ribo triphosphates (dNTP), reverse transcriptase and ribonuclease inhibitor. Positive control for amplification control and no-template control to assess contamination were used. Thermal Cycling was performed at 45 °C for 10 min for reverse transcription, followed by 95 °C for 3 min and then 45 cycles of 95 °C for 5 s, 55 °C for 35 s in Rotor-gene device (Qiagen, Hilden, Germany). Cycle threshold (Ct) values of less than 40 were defined as positive.

Statistical Analysis

SPSS ®, Version 21, software (Chicago, IL, USA) was used to perform statistical analysis. A descriptive analysis was used as mean and standard deviation for the characterization of the study population.

RESULT

The prospective cross-sectional study was carried out with 50 children, aged 0-18 years, with a definitive diagnosis of COVID-19 in Ankara City Hospital. The median age was 10.9 ±5.4 years, and ranged from 8 months to 17.9 years and 56% of group was male (44% female). Body weight and height were measured in each patient. All measurements were arranged in ± 2 standard deviation (SD). No one in the groups has malnutrition. Two of the patients had been followed as diagnostic asthma and others have no comorbidity. The demographic data is seen Table I .

The most common symptoms were fever in 26 cases (52%), cough in 20 cases (40%), sore throat in 19 cases (38%) and anorexia in 12 cases (24%). Digestive symptoms were seen in 15 cases (30%), who of them had anorexia in 12 cases (24%) and diarrhoea in 11 cases (22%). The other digestive symptoms were abdominal discomfort in 6 cases (12%) and vomiting in 4 cases (8%). One of the patients who have diarrhoea had watery diarrhoea 6-9 times per day for five days. The other ones had loose soiling just 1-3 times per day for 3 days as well. The abdominal discomfort has been associated with digestive symptoms in just three patients at all. The clinical data were demonstrated in Table II.

In this study, only one case of all patients who had upper respiratory positivity has been confirmed as positive by rectal swabs RT-PCR. The case was a three and a half years old girl. She had been cared for in a neonatal intensive care unit in her first two months because of respiratory distress syndrome and she has not got any other characteristic. She progressed well and become asymptomatic ten days after being diagnosed. After ten days follow up she was result as negative in nasopharyngeal swabs' RT-PCR and discharged. We called for her after discharge for getting a second rectal swab on the twentieth day of COVID-19, because that fecal shedding could extend over twenty days. Then the second rectal swab was analysed as negative.

The five patients had leukopenia, which their white blood cell count were less than 4x10⁹/L (normal range: 4.2-12x10⁹/L). The eight (16%) of them had neutropenia, in which their absolute neutrophil were counted less than 1500/mm³ and 28 patients (56%) had lymphopenia, in which the lymphocytes were counted less than 2000/mm³ as well. C- reactive protein (CRP) was tested as higher than normal range (normal range: 0-0.005 gr/dl) in twelve children (24%). D-dimer (normal range:

Table I: Demographic data of patients who had been confirmed by nasopharyngeal RT-PCR.

	Study group (n=50)%
Age(year)	10.9±5.4
Gender	
Male	28 (56)
Female	22 (44)

RT-PCR: real time polymerase chain reaction.

Table II: The findings of patients who had been confirmed by nasopharyngeal RT-PCR

	n=50	%
Fever	26	52
Cough	20	40
Sore Throat	19	38
Myalgia	4	8
Anosmia/Ageusia	3	6
Headache	3	6
Losing weight	2	4
Dyspnea	1	2
Digestive symptoms	15	30
Anorexia	12	24
Diarrhea	11	22
Abdominal Discomfort	6	12
Vomiting	4	8

RT-PCR: real time polymerase chain reaction

Table III: The laboratory results of patients.

	n=1	%
Nasopharyngeal swabs positivity	50	100
Rectal swabs positivity	1	2
White blood cell < 4 x10⁹/L	5	10
Absolute Neutrophils <1500/mm³	8	16
Lymphocytes <2000/mm³	28	56
C-reactive protein >0.005 gr/L	12	24
D-Dimer >0.55 mgr/L	9	18
Procalcitonine >0.16 mcgr/L	1	2

WBC: white blood cell, **CRP:** C-reactive protein

<0.55 mg/dl) was elevated in nine patients (18%) as well and procalcitonine was high in just one patient. The blood chemistry and metabolic panels were measured as unremarkable among all patients. The stool analysis was seen as normal in all patients. Twenty patients (40%) had been diagnosed as atypical pneumonia by chest graphy, in which had interstitial infiltration or ground glass densities via x-ray. They had no severe respiratory symptoms (tachypnea, retraction or hipoxemia). The six patients who had much more cough or been lasting over three days with fever had been also evaluated via torax CT. Two patients who were diagnosed pneumonia by tomography and they have been treated according to guidelines. Laboratory data were demonstrated in Table III.

DISCUSSION

Since COVID-19 outbreak terrifying the world, respiratory symptoms and transmission via droplet have been known very well and precautions have been settled properly as much as it can. On the other hand gastrointestinal shedding, digestive

symptoms, fecal fomites even that stool PCR are lesser known at all in childhood (13,14).

Cheung et al. (8) have reported a multi center study by gathering from six different countries, in which 4123 symptomatic and confirmed nasopharyngeal PCR cases (including adult or pediatric patients and pregnant women) were investigated. In that report, the leading digestive symptoms were common such as anorexia (26.8%), diarrhoea (12.5%), nausea/vomiting (10.2%) and abdominal discomfort (9.6%). According to the same study, fecal RNA was found as 15.3% in either who had digestive symptoms or not. Digestive symptoms have been found similar to the other studies, including anorexia (24%), abdominal discomfort (12%) and vomiting (8%), except diarrhoea (22%) which is more common in our study.

In the 2020, early stage of outbreak, Wang et al. (15) had reported the frequency of diarrhea to be 3% in infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus. In the same publication, diarrhea frequency rates in old coronavirus infectious diseases are respectively; it is 26% in MERS-CoV and 20-25% in SARS-CoV. In our study we found that diarrhea is more common in COVID-19 in childhood but all cases had good clinical spectrum and discharged with recovery.

Zhang et al. (16) have found viral RNA in stool as 6.5% among adults who have COVID-19. They also reported that respiratory shedding can either exceed ten days or fecal shedding can last over 22 days. As regards another paper in 2004, there had been reported that SARS-CoV was confirmed in stool and respiratory samples on the fifth day of the disease (17). However, Xing et al. (18) reported that SARS CoV-2 is still able to found in stool samples up to fourth week after fever has been recovered. Zimmerman et al. (19) have been reported that viruses can be either isolated from nasopharyngeal way for 22 days, or isolated from fecal way over 30 days. Wang et al. (20) reported that fecal viral positivity that 20 (28.99 %) of 69 patients had positive fecal viral tests in their patients. They also stated that they observed more positive clinics in the fecal positivity group and much longer positivity than oropharyngeal positive ones. However the mentioned trials also reported that their patients had more serious clinical spectrums compared to our patients. Previous studies showed very different positivity rates of SARS-CoV-2 RNA in fecal swabs. The different rates of positive RNA tests may be due to the small size of samples, mild to severe clinical spectrums, discontinuous detection and different timing of testing.

According to a meta-analysis confirms that SARS-CoV-2 RNA is present in feces of a high proportion of children with COVID-19 and that fecal viral RNA shedding lasts longer even after the respiratory tract have become negative with RT-PCR tests (21).

In our study, we found fecal shedding is much less (2%) by comparison with literature. Only a single case was found as positive in a rectal swab sample. Second rectal swab getting from the case was found as negative on the twentieth day after

discharge. We have mostly seen COVID-19 in a mild clinical spectrum in children. The pediatric cases do not generally need treatment and there is also no need to intervene. Limited evidence exists on whether SARS-CoV-2 RNA shedding from stools is infectious and whether fecal viral shedding plays a role in the dissemination of infection. There may be a limitation here in this study because of mild clinical spectrum in our study group. In essence, we were mainly looking for a relationship between stool sample positivity, mild clinical spectrum and transmissibility. As is known, much more serious clinical findings already mean much more contagiousness. Herein reel point is that which should be answered by scientists how much are super spreaders contagious in the public. There needs to large surveillance trials for understanding that question.

In conclusion, we found very low-rate viral shedding in stool (2%) with rectal swab PCR among children who have been confirmed COVID-19 by nasopharyngeal swab PCR. We thought that this result was due to the mild clinical course of the pediatric patients who had been diagnosed with COVID-19 we followed up. However, one should be cautious about fecal- oral transmission in COVID-19. Further studies with larger patient groups are needed.

What is already known on this topic

- Children are superspreaders during COVID-19 outbreak.
- Children have mostly mild clinical spectrum or asymptomatic.
- The transmission routes of Sars CoV-2 virus other than the respiratory tract are still not well known.

What this paper adds:

- Children may not spread Sars-CoV-2 virus in the stool as much as the respiratory tract.
- Excretion with feces may depend on the severity of the disease?
- Broad epidemiological studies are needed to understand the correlation between this transmission and the clinical picture.
- There is a need a validated test for fecal viral shedding other than the current swab PCR test.

REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382:727-33.
2. Tezer H, Bedir Demirdag T. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. *Review Article. Turk J Med Sci* 2020;50: 592-603.
3. Available from: URL: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>
4. Di Gennaro F, Pizzolo D, Marotta C, Antunes M, Racalbutto V, Veronese N, et al. Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:2690.
5. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica* 2020;109:1088–95.
6. Ren SY, Wang BW, Hao YG, Zang HR, Wang ZC, Chen YL, Gao RD. Stability and infectivity of coronaviruses in inanimate environments. *World J Clin Cases* 2020; 8:1391–9.
7. Yeo C, Kaushal S, and Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is fecal–oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 4: 335–7.
8. Cheung KS, Hung I FN, Chan P PY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2020;159:81-95.
9. Liang W, Z Feng, Rao S, Xiao C, Xue X, Lin Z, et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut* 2020;69:1141-3.
10. Hasan MR, Sundararaju S, Manickam C, Mirza F, Al-Hail H, Lorenz S, et al. A novel point mutation in the N gene of SARS-CoV-2 may affect the detection of the virus by RT-qPCR. *J Clin Microbiol* 2021;59:e03278-20.
11. Xu CLH, Raval M, Schnall, JA, Kwong, JC, Holmes NE. Duration of Respiratory and Gastrointestinal Viral Shedding in Children With SARS-CoV-2: A Systematic Review and Synthesis of Data. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:e249-56.
12. Available from: URL:https://COVID19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID19_Rehberi.pdf
13. Zhang JC, Wang SB, Xue YD. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus–infected pneumonia. *J Med Virol* 2020;92:680–2.
14. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med* 2020;26: 502–5.
15. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020; 395:470-3.
16. Zhang N, Gong Y, Meng, Shi Y, Wang J, Mao P, et al. Comparative study on virus shedding patterns in nasopharyngeal and fecal specimens of COVID-19 patients. *Sci China Life Sci* 2020;5:1-3. doi: 10.1007/s11427-020-1783-9.
17. Chan KH, Poon LLM, Cheng VCC, Guan Y, Hung IFN, Kong J et al. Detection of SARS Coronavirus in Patients with Suspected SARS. *Emerg Infect Dis* 2004 ;2:294–9.
18. Xing YH, Ni W, Wu Q, Li WJ, Li GJ, Wang WD, et al. Prolonged viral shedding in feces of pediatric patients with coronavirus disease 2019. *J Microbiol Immunol Infect* 2020;53:473-80.
19. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis* 2020;39:469-77.
20. Wang X, Zheng J, Guo L, Yao H, Wang L, Xia XD, et al. Fecal viral shedding in COVID19 patients: Clinical significance, viral load dynamics and survival analysis. *Virus Res* 2020; 289:198147
21. Santos VS, Gurgel RQ, Cuevas LE, Martins-Filho PR. Prolonged fecal shedding of SARSCoV-2 in pediatric patients. A quantitative evidence synthesis. *Meta-Analysis J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;71:150-2.

Clinical and Radiological Findings in Children with Cerebral Sinovenous Thrombosis

Serebral Sinovenöz Trombozlu Çocuklarda Klinik ve Radyolojik Bulgular

Hulya MARAS GENC¹, Sevinc KALIN², Buğra KUTLUBAY¹, Hatice Gulhan SOZEN¹,
Funda TEKKESIN³, Fikret ASARCIKLI³, Burcu KARAKAYALI⁴, Betül SOZERI⁵

¹University of Health Sciences, Ümraniye Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Neurology, Istanbul, Turkey

²University of Health Sciences, Ümraniye Training and Research Hospital, Department of Radiology, Section of Pediatric Radiology, Istanbul, Turkey

³University of Health Sciences, Ümraniye Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Hematology-Oncology, Istanbul, Turkey

⁴University of Health Sciences, Ümraniye Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Istanbul, Turkey

⁵University of Health Sciences, Ümraniye Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Rheumatology, Istanbul, Turkey

ABSTRACT

Objective: Cerebral sinovenous thrombosis (CSVT) is increasingly recognized in children with advanced use of neuroimaging techniques. In this study, we aimed to present clinical and radiologic features of CSVT in children.

Material and Methods: Children aged 1 month to 18 years old diagnosed with CSVT were retrospectively analyzed. Demographic and clinical data of patients including age at diagnosis, sex, presenting symptoms and signs, risk factors for thrombosis, treatment and prognosis were collected.

Results: Twelve children were included in the study, 8 of them were male. Headache (n=7), seizures (n=5) and visual impairment (n=4) were the most common presenting symptoms. The superficial venous system was involved in all patients, in five patients deep venous system was also involved. Parenchymal involvement was present in three patients. Two children had isolated cortical vein thrombosis. All patients had underlying risk factors. Five children had recent infections, six children were diagnosed with Behçet's disease, three with mastoiditis. High lipoprotein (a) level was found



MARAS GENC H
KALIN S
KUTLUBAY B
SOZEN HG
TEKKESIN F
ASARCIKLI F
KARAKAYALI B
SOZERI B

: 0000-0001-8869-0277
: 0000-0001-9417-2847
: 0000-0002-6216-1438
: 0000-0002-3613-0814
: 0000-0002-0487-5643
: 0000-0002-2879-6827
: 0000-0002-7969-7941
: 0000-0003-0358-6409

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

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: University of Health Sciences Ümraniye Training and Research Hospital Clinical Researches Ethical Board approved the study (17/04/2019-8336).

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı: **MARAS GENC H:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **KALIN S:** Planning methodology to reach the Conclusions, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **KUTLUBAY B:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **SOZEN HG:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **TEKKESIN F:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **ASARCIKLI F:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **KARAKAYALI B:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **SOZERI B:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar.

How to cite / Atıf yazım şekli : Maras Genc H, Kalin S, Kutlubay B, Sozen HG, Tekkesin F, Asarcikli F et al. Clinical and Radiological Findings in Children with Cerebral Sinovenous Thrombosis. Turkish J Pediatr Dis 2022;16:179-185.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Hulya MARAS GENC
University of Health Sciences,
Ümraniye Training and Research Hospital, Department of Pediatrics,
Section of Pediatric Neurology, Istanbul, Turkey
E-posta: hulyamaras@gmail.com

Received / Geliş tarihi : 06.01.2021
Accepted / Kabul tarihi : 28.05.2021
Online published : 15.09.2021
Elektronik yayın tarihi
DOI: 10.12956/tchd.852458

in two patients. One patient had a diagnosis of acute lymphoblastic leukemia and received L-asparaginase treatment. All patients were treated with anticoagulants. One patient received tissue plasminogen activator, complicated with intracranial bleeding. Three patients with parenchymal involvement had moderate to severe motor impairment. All patients presenting with seizure had parenchymal involvement and followed up with epilepsy.

Conclusion: CSV T causes significant morbidity. Especially in older children presenting with CSV T, symptoms and signs of Behçet's disease should be questioned. Mastoiditis is still an important reason for CSV T in children.

Key Words: Intracranial, Magnetic resonance imaging, Sinus thrombosis, Risk factors, Treatment, Prognosis

ÖZ

Amaç: Serebral sinovenöz tromboz (CSV T), ileri nörogörüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılması ile, çocuklarda giderek daha fazla tanınmaktadır. Bu çalışmada CSV T tanısı alan çocukların klinik ve radyolojik bulgularını sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bir ay – 18 yaş arasında CSV T tanısı alan çocuklar retrospektif olarak analiz edildi. Demografik özellikler ve tanı anındaki yaş, cinsiyet, başvuru semptom ve bulguları, tromboz risk faktörleri, tedavi ve prognoza dair klinik veriler değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 12 çocuk dahil edildi, 8'i erkekti. Baş ağrısı (n=7), nöbet (n=5) ve görme bozukluğu (n=4) en sık görülen başvuru semptomlarıydı. Tüm çocuklarda yüzeysel venöz sistem tutulmuştu, 5 hastada derin venöz sistem tutulumu vardı. Parenkimal tutulum 3 hastada izlendi. İki çocukta izole kortikal ven trombozu mevcuttu. Tüm çocuklarda altta yatan risk faktörleri vardı. Beş hastada yakın zamanda enfeksiyon öyküsü mevcuttu, 6 hastada Behçet hastalığı, 3 hastada mastoidit, 2 hastada lipoprotein (a) yüksekliği mevcuttu. Bir hastada akut lenfoblastik lenfoma tanısı vardı, L-asparajinaz ve steroid tedavileri alıyordu. Tüm hastalar antikoagulan tedavi aldı. Doku plazminojen aktivatörü verilen bir hastada intrakraniyal kanama gelişti. Parenkimal tutulum olan 3 hastada orta-ileri motor bozukluk gelişti. Nöbetle başvuran tüm hastalarda parenkimal tutulum vardı ve hepsi epilepsi tanısı ile izleme alındı.

Sonuç: CSV T önemli bir morbidite nedenidir. Özellikle CSV T tanısı alan büyük çocuklarda Behçet hastalığı semptom ve bulguları sorgulanmalıdır. Mastoidit çocuklarda CSV T'nin halen önemli nedenlerinden biridir.

Anahtar Sözcükler: İntrakraniyal, Manyetik rezonans görüntüleme, Sinovenöz tromboz, Risk faktörü, Tedavi, Prognoz

INTRODUCTION

Cerebral sinovenous thrombosis (CSV T) is rare relative to arterial stroke in children, but with the widespread use of radiologic facilities, it is increasingly recognized. The incidence of pediatric CSV T is reported as 0.67 per 100.000 children per year, with a higher incidence in neonates in Canada (1). In a German cohort, the incidence of CSV T is reported as 2.6 per 100.000 in neonates compared with 0.35 per 100.000 in older children (2). Symptoms and signs are diverse and non-specific; late diagnosis may be associated with significant morbidity and mortality (3). Neurologic presentations may be different according to age, location and extent of thrombosis, and accompanying parenchymal involvement (4). Local or systemic infections, dehydration, malignancy, nephrotic syndrome, drug toxicity, prothrombotic disorders, inflammatory diseases, metabolic disorders have been described as risk factors for CSV T (1,2,4,5). In this study, we aimed to analyze children diagnosed with CSV T in our clinic, and emphasize different clinical and radiologic presentations and risk factors of CSV T.

MATERIALS and METHODS

Twelve children aged 1 month to 18 years old diagnosed with CSV T hospitalized in Umraniye Training and Research Hospital during January 2017- December 2020 were retrospectively analyzed. Neonates were not included. Diagnosis of CSV T was confirmed by magnetic resonance imaging (MRI), and magnetic

resonance venography (MRV). Demographic and clinical data of patients including age at diagnosis, sex, presenting symptoms and signs, risk factors for thrombosis, treatment and prognosis were collected. The radiologic evaluation included thrombosis site, parenchymal involvement. The location of thrombosis was classified as superficial (including sagittal, transverse, sigmoid, confluence sinuses and cortical veins) and deep (straight sinus, internal cerebral vein, jugular vein, medullary veins). All MRI studies were obtained with a 1.5 Tesla MRI (Siemens Magnetom Aera Healthcare); and included T1 and T2-weighted, fluid-attenuated inversion recovery, T2 gradient echo imaging, diffusion-weighted imaging, apparent diffusion coefficient maps, T2-hemogradyent and 2D time-of-flight MR venography. We added contrast-enhanced T1-weighted imaging, contrast-enhanced MR venography and susceptibility-weighted images when necessary. All patients underwent the following investigations: Complete blood count, C-reactive protein, sedimentation, protein C, protein S, fibrinogen level, anti-thrombin III level, factor VIII, factor IX, activated protein C resistance, prothrombin time, activated thromboplastin time, anti-cardiolipin factors, homocysteine levels; and for genetic investigations, factor V Leiden, factor II G20210A, and methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR) were studied. Additional rheumatologic tests including antinuclear antibody, extractable nuclear antigen panel, and pathergy tests were performed when necessary. Cerebrospinal fluid pressure (CSF) was measured in patients with clinical findings of increased intracranial pressure if there are no contraindications for lumbar puncture. University of Health Sciences Umraniye Training and

Research Hospital Clinical Researches Ethical Board approved the study (17/04/2019-8336).

RESULTS

Twelve children [4 girls (33%), 8 boys (67%)], median age 10 years, age range 2 months to 17 years) with CSVT were included in the study. The clinical and radiologic findings of patients are summarized in table I.

Three patients (25%) had hyper-acute onset presenting in hours, six patients (50%) had acute onset, presenting in days. Two patients (17%) had subacute onset presenting in 1-2 months. One of them (patient-5) had paroxysmal dysesthesia and dysphasia; which were evaluated as focal non-motor seizures with sensorial and cognitive elements. The seizure semiology was compatible with the cortical lesion secondary to cortical vein thrombosis. Another patient (patient-7) had a history of headache for two months, diplopia for two days. After diplopia, he was evaluated by an ophthalmologist and papilledema was detected. One patient (patient-8) was asymptomatic for CSVT, her cranial MRI was performed after a prolonged seizure and sigmoid vein thrombosis was found incidentally. She had mild cognitive impairment and copy number variation. Three patients with hyper-acute onset (patient-1, patient-4, and patient-11) had brain edema, parenchymal hemorrhage with mass effect and midline shift, and presented with a decreased level of consciousness. Eight patients (67%) presented with increased intracranial pressure symptoms; headache and papilledema were present in six, abducens palsy was present in two of them. The headache pattern was progressive in all patients. CSF opening pressure was measured in four patients with increased intracranial pressure symptoms and/or signs and was found to be 22-68 cm-H₂O (Table I). In three patients, lumbar puncture was not performed because of the mass effect due to intracranial hemorrhage. One patient (patient-10) was receiving antibiotics for mastoiditis and LMWH. When he presented to our clinic, there was no papilledema and visual field testing was normal; for this reason, lumbar puncture was not performed. Seizures were present in five patients (42%), two of them with cortical vein thrombosis presented with focal aware seizures, all had parenchymal involvement. Two patients (17%) were febrile at presentation.

Both superficial and deep venous system were involved in 5 patients (42%); only superficial venous system was involved in 7 (58%) patients. Sinuses involved were transverse sinus (n=7, 58%) sigmoid sinus (n=7, 58%), superior sagittal sinus (n=6, 50%). Isolated cortical vein thrombosis (ICVT) was present in two patients (17%) (Figure 1). Parenchymal involvement and accompanying hemorrhagic lesions were present in five (42%) patients (figure 2 and 3). Figure 4 shows patient 7 and patient

12 with BD and diffuse CSVT. Extracranial venous thrombosis was present in one patient (patient-4); thrombosis was present in the right brachial, right subclavian and left femoral veins.

Risk factors for CSVT were dehydration and diarrhea in one patient (patient 1, 54-day-old infant); mastoiditis in three patients, Behçet's disease (BD) in six patients (three of them diagnosed with BD after diagnosis of CSVT), elevated 'lipoprotein a' in two patients, head&neck surgery (adenotonsillectomy) history in one patient, acute lymphoblastic leukemia and L-asparaginase treatment in one patient. MTHFR A1298C, MTHFR C677T heterozygous mutations were found in patient 1, 4 and 6; F V Leiden G1691 heterozygous mutation was also found in patient 1 and 6.

Patient-1 and patient-11, received intravenous unfractionated heparin infusion, because of the existing hemorrhagic lesion and for close monitoring of anticoagulation in case for quick reversal. Patient-4 received tissue plasminogen activator (tPA) in another hospital pediatric intensive care unit, because of rapid clinical deterioration, but after intracranial hemorrhage developed, tPA was stopped. Transition to LMWH occurred after the acute stage in patient 1, 4 and 11. Patient 1 and patient 4 needed surgical intervention for increased intracranial pressure. A ventriculo-peritoneal shunt was inserted in patient-1, and decompressive craniectomy was performed in patient-4. All other patients used LMWH at diagnosis. All patients received a treatment dose of LMWH till recanalization, and then a prophylactic dose for 6 months. Three patients with CSVT secondary to mastoiditis had increased CSF pressure, and received antibiotics and acetazolamide and/or topiramate. Five patients (42%) presenting with seizures received antiepileptic treatment. They all had parenchymal involvement, and continued antiepileptic treatment with a diagnosis of epilepsy. Patient 7, 9, 10, 12 with a diagnosis of BS before CSVT diagnosis, received pulse steroids and cyclophosphamide for acute exacerbation of the disease. Patient 4 and 5 were diagnosed as BD after CSVT, and colchicine therapy was started.

Follow-up ranged from 12 months to 24 months (median 18.5 months). Two patients (patient 1 and 4) with acute presentation had a severe motor and cognitive impairment. Patient-1 was two-years-old at the last follow-up. He had left hemiplegia, was unable to stand without support, he had no meaningful word. He was on phenobarbital and levetiracetam therapy. Patient-4 was 12 years old at the last-follow-up, she was hemiplegic and non-ambulatory. Two patients with ICVT who presented with recurrent seizures are followed with symptomatic epilepsy, but seizures were controlled within one to three weeks. In three patients presenting with headache, diplopia, papilledema; symptoms and signs resolved after medical treatment. There was no relapse in CSVT during the follow-up.

Table 1: Clinical and radiologic findings of patients (CSF: cerebrospinal fluid, N/A: not available).

Patient no. Age at presentation and gender	Presenting symptoms and signs / symptom duration before diagnosis	Location of thrombosis	Parenchymal involvement	Risk factors	CSF opening pressure	Treatment	Neurologic deficit due to CSVT
1. 54-year-old boy	Fever, seizure, alteration of consciousness / hours	Diffuse sinovenous thrombosis	Yes	Diarrhea, dehydration	N/A	Heparin during acute stage, LMWH at follow up, VP shunt, antiepileptic treatment	Left hemiplegic cerebral palsy (with moderate language and motor impairment), epilepsy
2. 7-year-old boy	Headache, diplopia, left esotropia, papilledema / 7 days	Left sigmoid sinus	No	Mastoiditis	68 cm-H ₂ O	LMWH, antibiotics, acetazolamide, topiramate	No
3. 5-year-old boy	Headache, diplopia, left esotropia, papilledema / 2 days	Left transverse sinus	No	Mastoiditis	32 cm-H ₂ O	LMWH, antibiotics, acetazolamide, tympanostomy tube insertion	No
4. 11-year-old girl	Behavioral change, headache, seizure, papilledema, ulcerative skin lesions / hours for neurologic symptoms	Superior sagittal and right transverse sinus; right brachial and subclavian and left femoral veins	Yes	Behçet's disease	N/A	Tissue plasminogen activator at acute stage, LMWH, decompressive craniectomy, methylprednisolone, antiepileptic treatment, colchicine	Non-ambulatory, left upper extremity and bilateral lower extremity paralysis, sphincter incontinence
5. 13-year-old girl	Right arm dysesthesia, dysphasia / one month	Cortical vein thrombosis	Yes	High lipoprotein a level	N/A	LMWH, niacin, antiepileptic treatment	No motor deficit. On antiepileptic therapy (monotherapy), rare focal sensorial seizure
6. 7-year-old boy	Fever, focal motor aware seizures / 1 day	Cortical vein thrombosis	Yes	Behçet's disease	N/A	LMWH, antiepileptic treatment, colchicine	No motor deficit. On antiepileptic therapy (monotherapy). Seizures under control
7. 17-year-old boy	Headache, diplopia, papilledema / 2 months for headache, diplopia 2 days	Left transverse, sigmoid and straight sinuses	No	Behçet's disease	30 cm-H ₂ O	LMWH, colchicine, acetazolamide, methylprednisolone, cyclophosphamide	No
8. 8-year-old girl	Incidental finding on MRI performed after a seizure /	Right sigmoid sinus, right internal jugular vein	No	Head and neck surgery history	N/A	LMWH, antiepileptic treatment	No
9. 14-year-old girl	Headache, right ear pain, papilledema / 7 days	Superior sagittal, bilateral transverse and sigmoid sinuses	No	Mastoiditis, Behçet's disease	22 cm-H ₂ O	LMWH, acetazolamide, methyl prednisolone, azathioprine, azathioprine	No
10-15-year-old boy	Headache, papilledema / 5 days	Superior sagittal, straight, confluence, right transverse and sigmoid sinuses, right internal jugular vein	No	Behçet's disease, high lipoprotein a MTHFR A1298C Homozygous mutation	N/A	LMWH, azathioprine, colchicine, methylprednisolone	No
11-7-year-old boy	Left hemiplegia, headache, seizure, altered mental status / hours	Superior sagittal sinus	Yes	ALL, l-asparaginase, steroids	N/A	Heparin during acute stage, LMWH at follow up, antiepileptic treatment	Right hemiparesis, no seizures on follow-up.
12-16-year-old boy	Visual loss, redness in the eye; active uveitis / two weeks	Superior sagittal, confluence, straight, bilateral transverse and sigmoid sinuses	No	Behçet's disease	N/A	Methylprednisolone, azathioprine	No

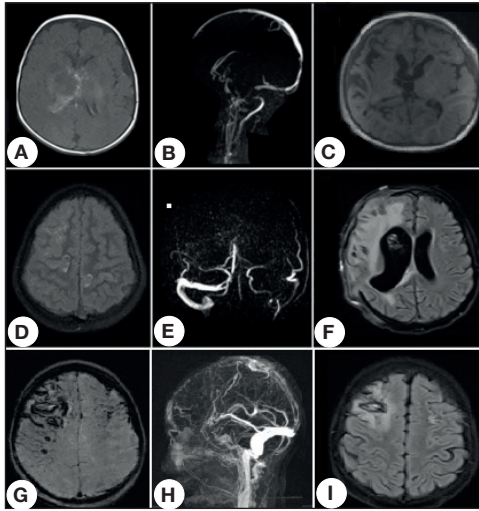


Figure 1: Patient 1 (A-C), 4 (d-f) and 11 (G-I) with hyperacute presentation due to intraparenchymal hemorrhage with mass effect. Patient 1, axial T1 weighted image (A) at presentation shows edema and hemorrhagic signals at the basal ganglion level and periventricular white matter secondary to sinovenous thrombosis; MR venography image (B) shows vascular filling defect in inferior sagittal sinus, internal cerebral veins, Galen vein, straight sinus and torcular herophili. Axial T1 weighted image (C) shows one year after initial presentation chronic atrophic sequel changes. Patient 4, axial fluid attenuated image (D) shows brain edema and hemorrhagic signals secondary to venous thrombosis. MR venography shows filling defect in superior sagittal sinus and right transverse sinus, number and calibration cortical veins are increased at the right side with respect to left side. Three months after initial presentation axial fluid attenuated image shows sequel encephalomalacic changes. Patient 11, axial susceptibility weighted image (G) at initial presentation shows hemorrhagic hypointense signals bilaterally more prominent in the right frontal lobe. MR venography shows decreased signal in the superior sagittal sinus due to thrombosis, and increase in number and calibration cortical veins. Four month after presentation, axial fluid attenuated image shows encephalomalacic changes.

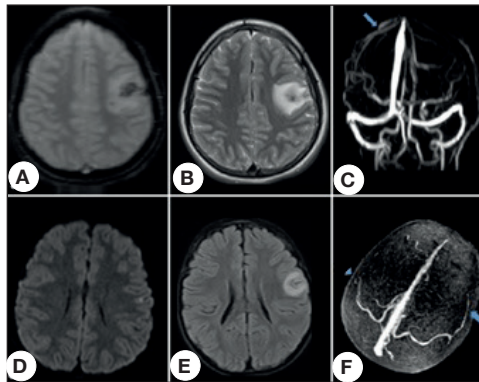


Figure 2: Patient 5 (A-C) and 6 (D-F) with cortical vein thrombosis. Axial hemogradients (A) and T2-weighted sequences show hemorrhagic focus in the centre of the lesion at the left parietal cortical and subcortical area. MR venography (C) shows trolard vein thrombosis; blue arrow indicates normal trolard vein in the right hemisphere, in the left side trolard vein is not seen due to thrombosis. Patient 6, diffusion weighted sequence (D) shows diffusion restriction in the subcortical area of left parietal lobe, 3 days after presentation T2 weighted axial sequence (E) shows edema and cortical-subcortical blurring at the same location. MR venography (F) 3-D image shows filling defect on the distal part of the left trolard vein due to thrombosis (arrowhead), normal vascular filling of trolard vein is seen on the right side (arrow).

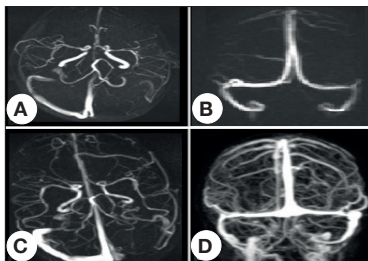


Figure 3: MR venography of patient 2 and 3 with sinus vein thrombosis secondary to mastoiditis. Patient 2, left sigmoid sinus thrombosis at initial presentation (A), and recanalisation after 5 months (B). Patient 3, left transverse sinus thrombosis at initial presentation (C), and recanalisation after 4 months (D).

DISCUSSION

In this study, we analyzed clinical and radiologic findings of children with a diagnosis of CSVT in a single center. Male predominance was seen in our study, similar to previous studies (1,5,6). The clinical manifestations of CSVT are non-specific, it may be underdiagnosed, or diagnosis may be delayed especially in patients with chronic symptoms. In our cohort; headache, seizures and visual impairment were the most common findings. One patient with mild cognitive impairment was asymptomatic. She had a history of adenotonsillectomy

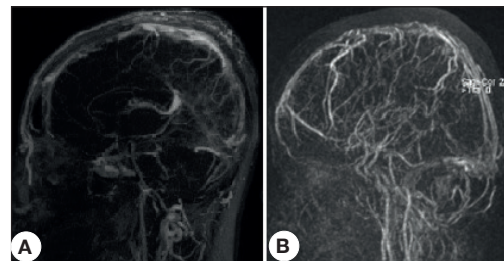


Figure 4: MR venography of patient 7 (A) and 12 (B) with Behçet's disease. Absence of flow due to diffuse cerebral sinovenous thrombosis, and compensatory increase in number and calibration of superficial cortical veins are seen in this figure.

procedure, which may be the reason for CSVT. Her symptoms may overlap with postoperative symptoms, or she may not be expressing her symptoms well. Two patients with ICVT had focal seizures related to parenchymal involvement; one of them with a focal non-motor seizure had a late diagnosis since paroxysmal sensorial and cognitive symptoms were not perceived as an urgent neurologic complaint by the parents. Most patients had symptoms and signs of increased intracranial pressure; headache was present in more than half of patients. In three large pediatric series, headache was present in 32.6-68%, seizures were present in 37.9-48%, cranial nerve palsies 9.5-33% of children with CSVT (1,2,5).

MRI and contrast-enhanced MR venography are choices of imaging for diagnosis and follow-up of CSVT patients (7). Computerized tomography (CT) can be used in acute care management, though it has a lower sensitivity for CSVT (1). Findings in CSVT include; lack of blood flow in cerebral veins with or without parenchymal infarcts, thrombosis can be seen in on MRI in the subacute phase. T2-weighted gradient-echo sequences are very sensitive to paramagnetic products of hemoglobin. Diffusion-weighted imaging, apparent diffusion coefficient maps and, T2-weighted gradient-echo sequences are useful for thrombus imaging (1,5,8).

In our study, multiple sinus involvement was present in most of the children, and 41.7% had associated parenchymal infarct. Our findings were similar to previous studies; around half of infants and children had multiple sinuses and/or veins involved and 38.5-41% had associated parenchymal infarcts (1,7).

ICVT is rare and usually reported as case reports or small series. Diagnosis may be even difficult with neuroimaging, due to variation in cortical veins, and difficulty to identify occluded small cortical veins (8). T2-weighted gradient-echo sequence, magnetic susceptibility effect of hemoglobin products within the thrombus is an important diagnostic marker (8). In a pediatric study, by Ritchey et al. (9), seizures, altered mental status, parenchymal hemorrhage and restricted diffusion were more commonly seen than in CSVT other than cortical vein thrombosis. Similarly, in our study, two patients with ICVT presented with seizures; they had a parenchymal hemorrhage, and diffusion restriction and magnetic susceptibility effect was detected on T2-weighted gradient-echo images.

In our cohort, risk factors were present in all children. Mastoiditis is a rare complication of otitis media in children with declining incidence due to widespread use of antibiotic drugs. However, it still an important cause of CSVT in children (1,10). In a study of 42 children with CSVT by Sebire et al. (5), 47% had mastoiditis. Two of three of our patients with mastoiditis presented with increased intracranial hypertension findings; abducens palsy and grade 4 papilledema were present in both of them. Although papilledema resolved in months; no neurologic or visual sequels occurred.

BD is a chronic inflammatory disease that can affect any type and size of the vessel, particularly the veins, and manifests with recurrent oral and/or genital ulcers, accompanied by the involvement of skin, eyes, and joints, as well as the gastrointestinal and central nervous systems. It has a higher prevalence along the Silk Route (highest in Turkey, then Iran, Japan and Korea). Neurological involvement is seen in 3.6%–36% of pediatric patients (11-13)

Parenchymal lesions are distributed in the brain stem, spinal cord, basal ganglia, and cerebral white matter, and they lead to the clinical picture of the Neuro-BD (14). CSVT and pseudotumor cerebri are related to the non-parenchymal

vascular form. Parenchymal lesions are more common in adults, whereas nonparenchymal lesions are more common in children and have a better prognosis (11).

In a retrospective study by Ünver et al. (15); 3 out of 11 CSVT patients were diagnosed with BD. Demir et al. (16), evaluated 12 children with CSVT and BD; half of them presented with CSVT and diagnosed with BD after neurologic involvement. Subacute presentation is common in BD, with severe headache progressing in weeks (11). Treatment of CSVT in BD consists of high dose steroids since the pathogenesis is thought to be due to endothelial inflammation (17). The use of anti-coagulant agents is controversial, because patients with BD may also have pulmonary or other aneurysms, associated with an increased risk of bleeding (18). However, in recent studies, no increased risk of bleeding was reported in patients who received anticoagulation (16,19). Although our study presents a small series, six patients were diagnosed with BD; three of them had diagnosis after presentation with CSVT. Four of them were referred to our hospital for rheumatologic evaluation. All received immunosuppressive treatment and anticoagulation. One patient received t-PA, in another center, for the mass effect of CSVT and parenchymal edema, and it was stopped after intracranial hemorrhage. There were no complications in the other five patients. BD symptoms and signs should be evaluated in adolescents presenting with CSVT.

All patients were screened for prothrombotic disorders. Two of them had increased lipoprotein a level, and one received prothrombotic agent; l-asparaginase. In a large cohort with a control group by Heller et al. (2), increased lipoprotein (a) was found to be the most important independent prothrombotic risk factor in pediatric patients with CSVT, followed by protein C deficiency.

In our cohort, mortality was not observed, but moderate to severe neurologic impairment was seen in three patients. None of the patients without parenchymal involvement had neurologic deficit secondary to CSVT. Instead of location or number of sinuses involved; parenchymal involvement was more related neurologic outcome; including epilepsy and motor impairment in our cohort. In the study by deVeber et al. (1), the adverse neurologic outcome was related with seizures at presentation and the presence of hemorrhagic or non-hemorrhagic infarcts. Sebire et al. (5), reported that good cognitive outcome was related with older age, lack of parenchymal abnormality and anticoagulation.

CONCLUSION

CSVT is a rare disorder, diagnosis may be missed or delayed due to non-specific presentation. In this small cohort we presented children with different clinic and radiologic features. Mastoiditis and BD are important causes of CSVT in children. BD symptoms and signs should be questioned in children with CSVT and CSVT should be suspected in children with

headache and a diagnosis of BD. Motor deficits and epilepsy were more common in patients with parenchymal involvement.

REFERENCES

- deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001; 345: 417–23.
- Heller C, Heinecke A, Junker R, Knöfler R, Kosch A, Kurnik K, et al. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. *Circulation* 2003;108:1362–67.
- Carvalho KS, Bodensteiner JB, Connolly PJ, Garg BP. Cerebral venous thrombosis in children. *J Child Neurol*. 2001;16: 574-80.
- Hedlund GL. Cerebral sinovenous thrombosis in pediatric practice. *Pediatr Radiol* 2013; 43:173–88.
- Sébire G, Tabarki B, Saunders DE, Leroy I, Liesner R, Saint-Martin C, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain* 2005; 128:477-89.
- Golomb MR, Fullerton HJ, Nowak-Gottl U, Deveber G; International Pediatric Stroke Study Group. Male predominance in childhood ischemic stroke: findings from the international pediatric stroke study. *Stroke* 2009;40: 52-7.
- Lolli V, Molinari F, Pruvo JP, Soto Ares G. Radiological and clinical features of cerebral sinovenous thrombosis in newborns and older children. *J Neuroradiol* 2016; 43:280-9.
- Boukobza M, Crassard I, Bousser MG, Chabriat H. MR Imaging Features of Isolated Cortical Vein Thrombosis: Diagnosis and Follow-Up. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 344-48.
- Ritchev Z, Hollatz AL, Weitzenkamp D, Fenton LZ, Maxwell EC, Bernard TJ, et al. Pediatric Cortical Vein Thrombosis: Frequency and Association With Venous Infarction. *Stroke* 2016; 47: 866-8
- Zanoletti E, Cazzador D, Faccioli C, Sari M, Bovo R, Martini A. Intracranial venous sinus thrombosis as a complication of otitis media in children: Critical review of diagnosis and management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015; 79: 2398-403.
- Uygunoğlu U, Siva Aksel. Behçet's Syndrome and Nervous System Involvement. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018;18:35.
- Karıncaoğlu Y, Borlu M, Toker SC, Akman A, Onder M, Gunasti S, et al. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: A controlled multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:579–84.
- Gallizzi R, Pidone C, Cantarini L, Finetti M, Cattalini M, Filocamo G, et al. A national cohort study on pediatric Behçet's disease: cross-sectional data from an Italian registry. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017;15:84.
- Noel N, Bernard R, Wechsler B, Resche-Rigon M, Depaz R, Le Thi Huong Boutin D, et al. Long-term outcome of neuro-Behçet's disease. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:1306-1
- Ünver O, Ekinci G, Kutlubay BI, Thomas G, Sağer G, Eldeş HAçifazlıoğlu N, et al. Evaluation of cases with cerebral thrombosis in children. *Turk Pediatri Ars* 2016; 51:87-93.
- Demir S, Acari C, Basaran O, Sağ E, Karlı Oğuz K, Bilginer Y, et al. Paediatric Behçet's disease with sinus venous thrombosis: experience from three centres in Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37: 147-51.
- Saip S, Akman-Demir G, Siva A. Neuro-Behçet syndrome. *Handb Clin Neurol* 2014;121:1703-23.
- Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR Expert Committee. EULAR recommendations for the management of Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1656–62.
- Saadoun D, Wechsler B, Resche-Rigon M, Trad S, Le Thi Huong D, Sbai A, et al. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 518-26.

Evaluation of Anxiety Status of Adolescents with COVID 19

COVID-19'lu Adölesanların Kaygı Durumlarının Değerlendirilmesi

Senem AYCA¹, Gulsen AKKOC², Canan YOLCU³, Hatice Ceren UNLU⁴, Nilgun SELCUK DURU⁴,
Murat ELEVLI⁴

¹University of Health Sciences, Haseki Education and Research Hospital, Clinic of Pediatric Neurology, İstanbul, Turkey

²University of Health Sciences, Haseki Education and Research Hospital, Clinic of Pediatric Infectious Diseases, İstanbul, Turkey

³University of Health Sciences, Haseki Education and Research Hospital, Clinic of Pediatric Cardiology, İstanbul, Turkey

⁴University of Health Sciences, Haseki Education and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, İstanbul, Turkey



ABSTRACT

Objective: Adolescents with COVID-19 are usually asymptomatic or they have milder symptoms, but the psychological effects of the disease on adolescents is unknown. In our knowledge, to date no published studies have evaluated the anxiety status of adolescents with COVID-19 infection. In this study, we aimed to investigate the anxiety status of adolescents with COVID-19.

Material and Methods: Eighteen adolescents hospitalized with moderate symptoms of COVID-19 and seventeen adolescents non hospitalized with mild symptoms of COVID-19 and 29 healthy adolescents were enrolled in the study. The State and Trait Anxiety Inventory (STAI) questionnaire was performed to both groups and scores were compared.

Results: The adolescents with COVID-19 had significantly higher anxiety scores in the State Anxiety Inventory (SAI) (p:0.019) and the Trait Anxiety Inventory (TAI) (p:0.048) than healthy adolescents. Comparison of adolescents with mild and moderate symptoms showed no significant difference both in SAI (p:1.0) and TAI (p:0.98) scores.

Conclusion: COVID-19 has a psychological impact on adolescents causing higher anxiety scores independent from the disease severity.

Key Words: Adolescent, Anxiety, COVID-19

ÖZ

Amaç: COVID-19'lu adölesanlar genellikle asemptomatiktir ya da hafif belirtiler gösterirler ancak hastalığın adölesanlar üzerindeki psikolojik etkileri bilinmemektedir. Bildiğimiz kadarıyla şu ana kadar COVID-19'lu adölesanların kaygı düzeyleri değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada COVID-19'lu adölesanların kaygı durumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: COVID-19 nedeniyle orta düzeyde semptom gösteren ve hastaneye yatan 18 adölesan, hafif semptom gösteren hastaneye yatmayan 17 adölesan ve 29 sağlıklı adölesan çalışmaya dahil edildi. Durumluluk süreklilik kaygı ölçeği (STAI) anketi tüm gruplara uygulandı ve kaygı skorları karşılaştırıldı.



AYCA S
AKKOC G
YOLCU C
UNLU C
SELCUK DURU N
ELEVLI M

: 0000-0001-7486-9655
: 0000-0002-1444-1187
: 0000-0002-1728-0497
: 0000-0003-2650-1025
: 0000-0001-9105-0529
: 0000-0002-0510-965X

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

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: The study was approved by the Health Sciences University, Haseki Training and Research Hospital, Clinical Research Ethics Committee 2020-067/14.02.2020.

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı: **AYCA S:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. **AKKOC G:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results. **YOLCU C:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, **UNLU C:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments Taking responsibility in necessary literature review for the study. **SELCUK DURU N:** Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **ELEVLI M:** Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar.

How to cite / Atıf yazım şekli : Ayca S, Akkoc G, Yolcu C, Unlu C, Selcuk Duru N and Elevli M. Evaluation of Anxiety Statuso Adolescents with COVID 19. Turkish J Pediatr Dis 2022;16:186-190.

Additional information / Ek bilgi: We are grateful to Associate Professor Dr. Şermin Yalın Sapmaz who is a child and adolescent psychiatrists in the Celal Bayar University School of Medicine for the assistance of this study.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Senem AYCA
University of Health Sciences, Haseki. Education and Research Hospital,
Clinic of Pediatric Neurology, İstanbul, Turkey
E-posta: senemkaleci85@gmail.com

Received / Geliş tarihi : 29.03.2021

Accepted / Kabul tarihi : 28.05.2021

Online published : 14.09.2021

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.904022

Bulgular: COVID-19'lu adolesanların durumluluk kaygı ölçeği (SAI) (p:0.019) ve sürekli kaygı ölçeği (TAI) (p:0.048) skorları sağlıklı adolesanlara göre anlamlı yüksek saptandı. Hafif ve orta semptomlu adolesanların SAI (p:1.0) ve TAI (p:0.98) skorları karşılaştırmasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: COVID-19'un adolesanlar üzerinde hastalık şiddetinden bağımsız olarak kaygı arttıran psikolojik bir etkisi vardır.

Anahtar Sözcükler: Adolesan, Kaygı, COVID-19

INTRODUCTION

In December 2019, an outbreak of a new novel coronavirus occurred, later named SARS-Cov-2 infection, which was classified as a pandemic in March by the World Health Organization (WHO). Identification of SARS-CoV-2 is through laboratory tests by clinical findings. Children are usually asymptomatic or have mild acute respiratory infection symptoms, fever, cough, sore throat, sneezing, and myalgia and fatigue can be seen. Chinese data showed that more than 90% of the 2143 children diagnosed COVID-19 had asymptomatic, mild or moderate disease (1).

Although the direct impact of COVID-19 on adolescents seems to be less, indirect psychological consequences may have a lasting effect. Data on how COVID-19 affects adolescents are scant. The pandemic brought psychological pressure to children and adolescents. There have been reports on the psychological impact of the pandemic on the general public, adolescents, and older adults (2-4). However, no detailed study on the anxiety status of adolescents with COVID-19 has been conducted to date. We aimed to investigate the anxiety status of adolescents with mild and moderate symptoms with COVID-19 using the STAI scale.

MATERIAL and METHOD

This is a case control study and the sample size was calculated with the G*Power Version 3.1.6 program. Adolescents who were admitted to Health Sciences University, Haseki Training and Research Hospital in Istanbul between May 15th, 2020, and July 30th, 2020 aged 13-18 years were included in the study. On admission, nasopharyngeal and oropharyngeal swabs were obtained for SARS-CoV-2 and analyzed using real-time, reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) assays. Patients with laboratory verified by positive test results for SARS-CoV-2 in RT-PCR assay or diagnosed by typical chest computed tomography feature of COVID-19 pneumonia by presence of ground glass opacity were enrolled in the study. Adolescents with mild and moderate symptoms included to the study and were grouped according to disease severity. Adolescents with some of the symptoms of fever, fatigue, cough, sore throat, headache, muscle pain, nausea, vomiting, diarrhea, loss of taste and smell without dyspnea, or abnormal chest imaging were enrolled in the study as mild disease group. Adolescents who has pneumonia with abnormal chest imaging and who have an oxygen saturation (SpO₂) \geq 94% without

oxygen support enrolled in the study as moderate disease group. Eighteen adolescents hospitalized with moderate symptoms of COVID-19 and seventeen adolescents non hospitalized with mild symptoms of COVID-19 were enrolled in the study. Adolescents with severe pneumonia and dyspnea that SpO₂ <94% without oxygen support, respiration rate >30/minute and dyspnea were not enrolled in the study. Also those with comorbidities like diabetes mellitus, cardiac, respiratory, immunological diseases or psychiatric disorders were excluded from the study. Adolescents with the history of decease of family member with COVID-19 excluded from the study. During the clinical history collection, participants were asked about if they know about COVID-19 and if yes how they get information about the disease. All the participants had supportive treatment, patients who had antiviral therapies excluded from the study.

Adolescents aged between 13-18 years were recruited through random sampling to the control group. Control group constituted healthy adolescents with no chronic illness, psychiatric disorders, COVID-19 infection history or exposure.

After the age, sex, grade of school, symptoms, and cigarette smoking history were recorded, the STAI questionnaire was administered. Before starting the study, a physician explained the goals and methods of the study. All participants gave written consent.

The STAI was developed in 1970 by Spielberger et al. and the questionnaire can be applied participants older than 13 years old. Öner and Le Compte performed the validation and reliability of the Turkish version of STAI in Istanbul in 1983 (5).

It contains two separate scales with 20 questions and can be administered to adolescents. The State Anxiety Inventory (SAI) assess the state of anxiety of right now and the Trait Anxiety Inventory (TAI) assess the comparably constant outlook of anxiety tendency asking how participants feel in general (6).

The STAI questionnaire score ranges from 20 to 80 points. Score range of <20 points mean no anxiety, score range of 21-39 points mean mild anxiety, score range of 40-59 points mean moderate anxiety and score ranges of 60-80 points mean severe anxiety.

The study was approved by the Health Sciences University, Haseki Training and Research Hospital, Clinical Research Ethics Committee 2020-067/14.02.2020.

Statistical analysis

The SPSS 15.0 programme was used for the statistical analysis of the study. Descriptive statistics are shown as number and

percentage for categorical variables and mean±standard deviation (SD), minimum, maximum, median for numerical variables. The rates in the groups were compared with the Chi-Square Test.

Comparisons of numerical variables more than two groups were made using the One Way ANOVA test when the normal distribution condition was achieved in the groups and the Kruskal Wallis test was used when the normal distribution condition was not met. In the nonparametric test, subgroup analysis was performed with the Mann Whitney U test and interpreted with Bonferroni correction. Statistical significance was expressed as $p < 0.05$.

RESULTS

There were 8 females and 10 males in the adolescent group with COVID-19 with mild symptoms, and 12 females and 5 males in the adolescents with moderate symptoms and there were 20 female and 9 male in the healthy control group. There was no significant difference in terms of age ($p=0.17$) and sex ($p=0.92$) between the 3 groups (Table I). All participants were middle or high school students and all participants said that they knew about COVID-19 infection from the news or media. All the adolescents with mild and moderate symptoms had COVID-19 patient family history and COVID-19 patient exposure history. There were 2 adolescents with a history of smoking in mild symptoms group and 3 adolescents with a history of smoking in moderate symptoms group and 3 adolescents with a history of smoking in control group. In adolescents with COVID-19 there were no chest computed tomography (CT) findings in mild symptoms group but there were 13 (76%) participants with chest CT findings in moderate symptoms group.

The mean State Anxiety Inventory (SAI) score of the group with moderate symptoms was 40.3 ± 8.1 and the SAI score of the group with mild symptoms was 42.7 ± 10.0 . The mean Trait Anxiety Inventory (TAI) score of the group with moderate symptoms was 42.9 ± 8.5 and TAI score of the group with mild symptoms was 42.3 ± 7.3 . The healthy adolescents SAI score was 35.3 ± 8.7 and TAI score was 37.8 ± 9.1 . The adolescents with COVID-19 had significantly higher anxiety scores in SAI ($p:0.019$) and TAI ($p:0.048$) than healthy adolescents. (Table II).

Comparison of adolescents with mild and moderate symptoms showed no significant difference both in SAI ($p:1.0$) and TAI ($p:0.98$) scores. Comparison of adolescents with mild symptoms with healthy adolescents showed higher SAI ($p:0.02$) and TAI ($p:0.03$) scores. Comparison of moderate symptoms group with healthy group showed no significant difference both in TAI and SAI scores ($p:0.21$, $p:0.057$) (Table III).

DISCUSSION

In this study, we evaluated the anxiety scores of adolescents with COVID-19 and the relationship between the anxiety levels and the disease severity. We noticed in our literature search that the anxiety status of adults has been investigated while pediatric data and relationship between the anxiety levels and disease severity are insufficient. Comparison of adolescents with mild and moderate symptoms did not differ significantly in our study furthermore adolescents with mild symptoms had higher levels of anxiety than the healthy adolescents.

In China, where the outbreak originated, it is found that about 2% of the confirmed cases of COVID-19 were in children and 7.1% of severe and critical confirmed child cases were adolescents (7). According to the Republic of Turkey Ministry of Health

Table I: Demographical and clinical findings of 3 groups.

	Disease severity			p
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Control n (%)	
Sex				
Female	8 (44.4)	12 (70.6)	20 (69.0)	0.170
Male	10 (55.6)	5 (29.4)	9 (31.0)	
Age				
Mean±SD (min-max)	15.2±1.6 (12-17)	14.9±1.7 (12-17)	15.0±1.8 (12-19)	0.920
Cigarette	2 (11.1)	3 (17.6)	3 (10.3)	0.790
COV 19+ Patient family history	18 (100)	17 (100)		
COV 19+ Patient exposed history	18 (100)	17 (100)		

Table II: Comparison of SAI and TAI scores between the mild, moderate and control groups.

	Disease severity						p
	Mild		Moderate		Control		
	Mean±SD	Min-Max (median)	Mean±SD	Min-Max (median)	Mean±SD	Min-Max (median)	
SAI	42.7±10.0	28-64 (42)	40.3±8.1	27-57 (40)	35.3±8.7	23-53 (34)	0.019
TAI	42.3±7.3	26-51 (45)	42.9±8.5	27-59 (43)	37.8±9.1	24-59 (38)	0.048

Table III: Comparison of SAI and TAI scores between the mild, moderate and control groups.

	SAI p	TAI p
Disease severity		
Mild vs. Moderate	1.000	0.987
Control	0.022	0.030
Moderate vs. Control	0.214	0.057

COVID-19 situation report (30.06.2020), the rate of cases in children aged under 15 years was 7.3%, and 10 deaths had occurred in this population so far. Also death rate was 0.2% between the 10-19 years age. (8). Istanbul has seen the most COVID-19 cases among Turkish cities between May 2020-June 2020; approximately 50% of the total number of cases was in Istanbul (9). Our hospital was in the area of COVID-19 where pediatric cases were frequently seen Sultangazi, Istanbul.

There have been studies on the psychological impact of the pandemic on the general public. Studies performed after the 2003 severe acute respiratory syndrome (SARS) and 2014 Ebola outbreaks indicated very high rates of psychological distress among those who had been quarantined. During the quarantine period in the SARS and Ebola outbreaks, people had high rates of psychological distress and some hospitalized patients attempted suicide (9,10). In our study, adolescents with COVID-19 had higher levels of state and trait anxiety and we think that isolation and being infected with a novel, potentially fatal virus, may cause feelings of loneliness and anxiety during quarantine.

During COVID-19 pandemic some studies investigated anxiety and stress levels in the general public. In the northern Spain, Ozamiz-Etxebarria et al. (11) measured levels of anxiety, stress, and depression in 976 adults and found there were higher mean levels of stress, anxiety, and depression in the 18-25-year age range than the older age ranges and especially higher levels of symptoms detected after curfew order was issued. In China, Liang et al. assessed the mental health of the young people aged 14-35 after the COVID-19 pandemic and found that nearly 40.4% of the young people had a tendency to psychological problems and 14.4% of the young people had post-traumatic stress disorder symptoms (12). In another study conducted by Chen et al. (13) found that 18.9% of the adolescents had anxiety during COVID-19. All these studies suggest that more attention should be given for the left-home adolescents and necessary interventions should be made for the mental health.

COVID-19 has a psychological impact on adolescents causing higher anxiety scores independent from the disease severity.

Comparison of adolescents with mild and moderate symptoms showed no significant difference both in TAI and SAI scores. Although severity of disease worse in moderate symptoms group hospitalization of adolescents can cause feeling of safety that leading similar anxiety levels with mild symptoms group.

In COVID-19 treatment, most attention has been focused on respiratory symptoms, but adolescents with COVID-19 may experience psychological problems, including stress and anxiety. Most healthcare workers treating patients with COVID-19 have limited knowledge of mental health. While caring for adolescents with COVID-19, special attention should be paid to adolescents with pre-existing psychiatric disease. Screening for anxiety should be instituted for adolescents with COVID-19. Early detection of anxiety and interventions to prevent further psychological problems by child and adolescent psychiatrists or clinical psychologists should be made. Also, pediatricians treating adolescents during the COVID-19 pandemic should be aware of symptoms of anxiety or distress developing in their patients.

Limitations

The COVID-19 pandemic requires quarantine and isolation. Also in our country, there was a curfew for children aged under 18 years during the study period, which may precipitate new psychiatric symptoms in adolescents or aggravate existing conditions. The participant differences and psychological conditions of the adolescents are limitations of this study.

The known about this topic

Psychological problems are observed frequently in pandemic period. Quarantine and isolation can aggravate anxiety. Psychological effects of COVID-19 on adults are observed in many studies however the anxiety status of adolescents with COVID-19 has not evaluated yet.

Contribution of the study

COVID-19 has a psychological impact on adolescents causing higher anxiety scores. Pediatricians treating adolescents during the COVID-19 pandemic should be aware of symptoms of anxiety.

REFERENCES

1. Dong Y, Mo Xi, Hu Y, Xin Qi, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020;145:e20200702. [Epub ahead of print]
2. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, et al. 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;17:1729-54.
3. Zhou SJ, Zhang LG, Wang LL, Guo ZC, Wang JQ, Chen JC, 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.
 4. Li W, Yang Y, Liu ZH, Zhao YJ, Zhang Q, Zhang L, et al. Progression of Mental Health Services during the COVID-19 Outbreak in China. *Int J Biol Sci* 2020;16:1732-38.
 5. Öner N, Le Compte A. *Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı*. 1st ed. İstanbul, Boğaziçi Üniversitesi Matbaası 1983;1-26.
 6. Julian LJ. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:467-72.
 7. Zhang Y. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of an outbreak of 2019 novel Coronavirus Diseases (COVID-19) in China, 2020. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020;10;41:145-51.
 8. COVID 19 Situation Report Turkey. Republic of Turkey Ministry of Health. Time of Access 30.06.2020. Available from: <http://covid19.saglik.gov.tr/>
 9. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* 2020;395:912–20.
 10. Barbisch D, Koenig KL, Shih FY. Is there a case for quarantine? Perspectives from SARS to Ebola. *Disaster Med Public Health Prep* 2015;9:547–53.
 11. Ozamiz-Etxebarria N, Dosil-Santamaria M, Picaza-Gorrochategui M, Idoiaga-Mondragon N. Stress, anxiety, and depression levels in the initial stage of the COVID-19 outbreak in a population sample in the northern Spain. *Cad Saude Publica* 2020 30;36:e00054020.
 12. Liang L, Ren H, Cao R, Hu Y, Qin Z, Li C, et al. The Effect of COVID-19 on Youth Mental Health. *Psychiatr Q* 2020;91:841-52.
 13. Chen F, Zheng D, Liu J, Gong Y, Guan Z, Lou D. Depression and anxiety among adolescents during COVID-19: A cross-sectional study. *Brain Behav Immun* 2020;88:36-8.

Yenidoğan Servis ve Yoğun Bakım Ünitesinde Tanı Alan Doğumsal Kalp Hastalığı Olgularının Geriye Dönük Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Congenital Heart Disease Cases Diagnosed in Neonatal Service and Intensive Care Unit

Ayşe KARAPINARLI¹, Ayşe Esin KİBAR GÜL^{2,4}, Sevim ÜNAL³, Betül SİYAH BİLGİN³, Emine AZAK², Vedat KAVURT², Yasemin ÖZDEMİR ŞAHAN², Hazım Alper GÜRSU^{2,4}, İbrahim İlker ÇETİN^{2,5}

¹Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Ekokardiyografi DKH'nin erken tanı ve izleminde önemli ve pratik bir tanı aracıdır. Çalışmamızda yenidoğan kliniğinde DKH tanısı alan olguların sıklığı, tanılarının dağılımı ve risk faktörleri açısından değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Mayıs 2013-Mayıs 2017 tarihleri arasında YD servis ve yoğun bakımda takip edilen 2766 hasta geriye dönük incelendi. Kardiyoloji konsültasyonu istenen 762 term ve preterm YD'den DKH tanısı alan 365 bebek çalışmaya dahil edildi. Patent foramen ovale (PFO) ve ilk 3 günde kapanan patent duktus arteriozus (PDA) olguları çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Merkezimizde DKH sıklığı %13.2 olarak bulundu. Çoğunluğu term olan olguların %60.5'i erkek, %39.5'u kızdı. Hastaların en sık yatış nedeni solunumsal (%28.3)'dü. Yüzde 19.9'unun ebeveynleri arasında akrabalık mevcuttu. En sık kardiyoloji konsültasyonu istenme nedeni üfürüm (%27.4), solunum sıkıntısı (%15.9) ve prematürite (%10.1)'di. Hastaların %96.2'sinde asiyantotik, %3.8'inde siyantotik DKH vardı. Yenidoğanlarda en sık görülen asiyantotik DKH sırasıyla atriyal septal defekt (ASD) (%40.8), pulmoner darlık (PD) (%15.3), PDA (%13.4), ventriküler septal defekt (VSD) (%9.3) iken, siyantotik DKH sırasıyla hipoplastik sol kalp sendromu (HSKS) (%1.1), pulmoner atrezi (PA) (%0.8) ve çift çıkışlı sağ ventrikül (ÇÇSV) (%0.8)'di. Hastaların %7.1'inde DKH'ye eşlik eden genetik sendrom mevcut olup, bunların içinde %38.5 ile Down Sendromu ilk sırada yer almaktaydı. Hastaların %10.1'inde major ekstrakardiyak anomali saptanmıştır. Diyabetik anne bebeklerinin %20.6'sında septal hipertrofi görüldü. Çalışmamızda tek zamanlı nabız oksimetre ölçümleri yapılmış olup siyantotik DKH grubunun %72.7'sinde SatO₂'nin <%90; asiyantotik DKH grubunun %76.3'ünde SatO₂'nin ≥%95 olduğu ve anlamlı olarak farklı görüldü (p<0.05). Asiyantotik DKH'ye eşlik eden hipokseminin çoğunlukla solunumsal hastalıklara (%66.7) bağlı olduğu saptandı. Hastaların 21'i (%5.8) ileri tetkik ve tedavi amaçlı başka merkezlere sevk edilirken, 25'i (%6.8) de çoğunlukla sepsis nedeniyle kaybedildi.



KARAPINARLI A
KİBAR GÜL AE
ÜNAL S
SİYAH BİLGİN B
AZAK E
KAVURT V
ÖZDEMİR ŞAHAN Y
GÜRSU AH
ÇETİN İİ

:0000-0001-7800-0180
:0000-0001-7833-7701
:0000-0002-7863-1924
:0000-0003-3807-4809
:0000-0002-7841-1331
:0000-0002-9756-4616
:0000-0003-4219-9532
:0000-0002-0707-2678
:0000-0001-9480-8278

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

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Çalışma için, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan onay alındı (03.07.2017-2017-071).

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: **KARAPINARLI A:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. **KİBAR GÜL AE:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek. **ÜNAL S:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan. **SİYAH BİLGİN B:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme. **AZAK E:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **KAVURT V:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. **ÖZDEMİR ŞAHAN Y:** Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması. **GÜRSU AH:** Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **ÇETİN İİ:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

Atıf yazım şekli / How to cite : Karapınarlı A, Kibar Gül AE, Ünal S, Siyah Bilgin B, Azak E, Kavurt V ve ark. Yenidoğan Servis ve Yoğun Bakım Ünitesinde Tanı Alan Doğumsal Kalp Hastalığı Olgularının Geriye Dönük Değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2022;16:191-199.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Ayşe Esin KİBAR GÜL
Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi,
Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: dreseresin@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 29.03.2021

Kabul tarihi / Accepted : 28.05.2021

Elektronik yayın tarihi : 27.09.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.902641

Sonuç: Yenidoğan yoğun bakımda yatan bebeklerde ekokardiyografi önemli bir tanı aracı olarak gözükmektedir. Doğumsal kalp hastalıklarının erken saptanması girişimsel işlemlerin erken yapılmasına ve böylece mortalite ve morbiditenin azalmasında fayda sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: Doğumsal kalp hastalığı, Ekokardiyografi, Yenidoğan yoğun bakım

ABSTRACT

Objective: Echocardiography is an important and practical diagnostic tool for early diagnosis and follow-up of CHD. In our study, we aimed to evaluate the frequency, distribution of diagnoses and risk factors of cases diagnosed with CHD in the neonatal intensive care units (NICU) and neonatal services.

Material and Methods: 2766 patients who were followed in NICU and neonatal services between May 2013 and May 2017 were retrospectively analyzed. 365 newborn diagnosed with CHD of 762 babies were requested pediatric cardiology consultation were included in the study. Cases diagnosed with patent foramen ovale and patent ductus arteriosus (PDA) that closed in first 3 days were excluded from study.

Results: The frequency of CHD in our center was 13.2%. Most of the cases were term births, 60.5% of them were male and 30.9% were female. The most common reasons for hospitalization were respiratory diseases (28.3%). There was kinship between the parents of 19.9%. The most common reasons for cardiology consultation were murmur (27.4%), respiratory distress (15.9%) and prematurity (10.1%). Ninety six point two percent of the patients had acyanotic CHD, and 3.8% had cyanotic CHD. The most common acyanotic CHD, in order of frequency, were atrial septal defect (ASD) (40.8%), pulmonary stenosis (PS) (15.3%), PDA (13.4%), ventricular septal defect (VSD) (9.3%). The most common cyanotic CHD, in order of frequency, were hypoplastic left heart syndrome (1.1%), pulmonary atresia (0.8%) and double outlet right ventricle (0.8%). Seven point one percent of the patients had a genetic syndrome accompanying CHD, and Down syndrome was in the first place with 38.5%. Major extracardiac anomaly was found in 10.1% of the patients. While 9.3% were followed up as diabetic mothers' babies, 20.6% of them had septal hypertrophy. One-time pulse oximetry measurements were made in our study. In 72.7% of the cyanotic CHD group SatO₂ was less than 90%, whereas in 76.3% of the acyanotic CHD group, SatO₂ was 95% and above, and it was found to be significantly different ($p < 0.05$). It was observed that the hypoxemia accompanying acyanotic CHD was mostly due to respiratory diseases (66.7%). While 21 patient (5.8%) were referred to other centers for further examination and treatment, 25 patient (6.8%) were mostly lost due to sepsis.

Conclusion: Echocardiography seems to be an important diagnostic tool in newborns hospitalized in the NICU. Early detection of CHD will be beneficial in applying interventional procedures early and in reducing mortality and morbidity.

Key Words: Congenital Heart Disease, Echocardiography, Neonatal intensive care unit

GİRİŞ

Doğumsal kalp hastalıkları (DKH), anne karnında kalbin normal gelişimi sonucunda açığa çıkan yapısal veya fonksiyonel kalp anomalilerini içeren hastalıklardır. Yenidoğan dönemindeki (YD) en sık görülen doğumsal anomali ve canlı doğumların %0.8'inde görülür (1). Tüm majör doğumsal anomalilerin %28'inden sorumludur (2). Çoğu DKH vakasında etyoloji bilinmemekte birlikte genetik ve çevresel nedenlere bağlı multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir (3).

Yenidoğan döneminde DKH tanısının konması yaşamın diğer dönemlerine göre daha güçtür. Klinikte solunum sıkıntısı, siyanoz, şok gibi ağır belirtiler olabileceği gibi, asemptomatik üfürüm de olabilir (4). Yenidoğanlarda DKH saptamada ekokardiyografi (EKO) fizik muayeneye göre 4-10 kat daha duyarlı olabildiği bildirilmektedir (5).

Tüm tanı ve tedavilerde ilerlemeye rağmen doğumsal malformasyonlar içinde DKH en sık YD ölüm nedenidir (%7) (6,7). Yenidoğanlarda mortalite, morbidite oranlarının ve harcanan sağlık masraflarının azaltılması için erken tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda hastanemiz yenidoğan kliniğinde yatan bebekler arasında kardiyoloji konsültasyonu istenen ve DKH tanısı olan vakaların demografik, klinik ve ekokardiyografi bulguları

karşılaştırılmış, yenidoğan bebeklerde DKH için bazı risk faktörleri ve mortalite oranlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Elde edilen sonuçlarla uygulanan sağlık hizmetinin ve programlarının etkinliğini arttırmaya yönelik çalışmalar yapılmasına yardımcı olunması planlanmaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamızda Mayıs 2013-Mayıs 2017 tarihleri arasında hastanemiz yenidoğan servis ve yoğun bakım ünitesinde yatan 2766 bebek arasından pediatrik kardiyolog tarafından kardiyak değerlendirilmesi ve ekokardiyografisi yapılmış ve bunun sonucunda DKH tanısı alan 365 bebek geriye dönük olarak değerlendirildi.

Hastaların dosyaları incelenerek sosyodemografik verileri, doğum bilgileri, maternal ve gebelik özellikleri, yatış nedenleri, yatış anı şikayetleri, fizik muayene bulguları ve oksijen saturasyon değerleri, telekardiyografi (TELE) bulguları, kardiyoloji konsültasyon nedeni, EKO tanıları, EKO'nun kaçınıcı gün yapıldığı, eşlik eden genetik/metabolik hastalıklar, ekstrakardiyak anomali varlığı, aldığı tedaviler, yatış süresi, taburculuk, sevk edilme, eksitus durumu ve nedeni çalışma formuna kaydedildi.

Patent foramen ovale tanısı alan olgular, ilk 3 günde kapanan ve suprasternal çalışmada kapanmakta olan ince PDA olguları normal kalp bulguları kabul edilerek çalışmaya dahil edilmedi.

Yenidoğan kliniğimizde yatan bebekler önce yenidoğan uzmanı tarafından değerlendirildikten sonra kardiyoloji konsültasyonu istendi. Pediatrik kardiyoloji uzmanı tarafından yapılan kardiyovasküler sistem muayenesi, elektrokardiyografi ve EKO ile değerlendirilme sonucu DKH tanısı konuldu. Ekokardiyografik değerlendirme Vivid 7 Pro (General Electric, Horten, Norway) cihazı ve 7 MHz multifrekans transducer ile Philips IE 33 (The Netherlands) X5-1 prob kullanılarak yapıldı.

Çalışma için Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan onay alındı (03.07.2017-2017-071).

İstatistiksel analiz

Çalışma kapsamında toplanılan verilerin analizinde, Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 22.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı özellikleri ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher' Exact Test kullanıldı. İstatistik anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastanemiz yenidoğan servisinde yaklaşık 4 yıllık dönemde yatan 2766 hastadan 762'sinden (%27.5) pediatrik kardiyoloji konsültasyonu istendi ve bu olguların 365'inde DKH saptandı. Doğumsal kalp hastalığının yatırılan tüm hastalarda bulunma oranı %13.2 saptanırken; konsültasyon istenen hastalarda bu oran %47.9 olarak bulundu.

Çalışma grubunu oluşturan 365 bebeğin %60.5 (n=221)'i erkek olup %39.5 (n=114)'i kızdı. Hastaların %60.3'ü (n=220) term, %39.2'si (n=143) preterm ve %0.5'i (n=2) postterm doğumdu. Hastaların anne yaşı ortalaması 28 ± 5.85 yıldır. Doğum haftası ortalaması 36.4 ± 3.62 hafta, ortalama doğum ağırlığı 2696 ± 826 gr, yatış yaşı ortalaması 11.58 ± 16.88 gün, tanı alma yaşı 13.6 ± 16.51 gün, ortalama EKO yapılma süresi 2.78 ± 3.78 gündü. Hastaların ortalama yatış süresi 15.4 ± 14.6 gündü (Tablo I).

Yatış tanıları gruplandırıldığında en sık yatış nedeni solunumsal nedenler (n=103, %28.3), enfeksiyöz nedenler (n=41, %11.2) ve sarılık (n=32, %8.8)'di. Hastaların %6.8'i kardiyak; %93.2'si non-kardiyak nedenlerle yatmıştı. Yatış süreleri incelendiğinde ortalama en uzun süreli yatış sebebinin prematürite (28.4 ± 21.3 gün), gastrointestinal sistem (GİS) hastalıkları ($21,46 \pm 17.62$ gün) nedeni olduğu görüldü. Kardiyak nedenler ile yatış süresi (10.5 ± 16.1 gün) 5.sırada yer almaktaydı (Tablo II).

Çalışmaya dahil edilen 365 olguda en sık başvuru şikâyeti %34.5 (n=126) ile solunum sıkıntısı, %10.9 (n=40) ile sarılık, %8.7 (n=32) ile emmede azalma ve %7.3 (n=27) ile ateşti. Fizik muayene bulgusu olarak sıklık sırasına göre %34.5 (n=126)'inde üfürüm, %27.7 (n=101)'sinde takipne ve %23 (n=84)'ünde retraksiyon görüldü (Tablo III).

Vakaların 100'üne (%27.4) üfürüm duyulması, 58'ine (%15.9) solunum sıkıntısı, 37'sine (%10.1) prematürite, 36'sına (%9.9) metabolik hastalık, 27'sine (%7.4) kardiyak anomali taraması, 24'üne (%6.6) dismorfik fenotip, 24'üne (%6.6) siyanoz, 18'ine (%4.9) operasyon öncesi değerlendirme ve 16'sına (%4.4) aritmi nedeniyle kardiyolojik değerlendirme ve EKO yapıldı (Tablo IV). Ekokardiyografisi yapılan 365 yenidoğanın 351 (%96.2)'inde asiyanotik DKH, 14 (%3.8)'ünde siyanotik DKH saptandı. İzole majör bozukluğa göre 149'unda (%40.8) atrial septal defekt (ASD), 56'sında (%15.3) pulmoner darlık (PD), 49'unda (%13.4) patent duktus arteriosus (PDA), 34'ünde (%9.3) ventriküler septal defekt (VSD), 6'sında (%1.6) aort koarktasyonu (AK), 4'ünde (%1.1) hipoplastik sol kalp sendromu (HSKS), 3'ünde (%0.8) pulmoner atrezi (PA), 3'ünde (%0.8) çift çıkışlı sağ ventrikül (ÇÇSV), 1'inde (%0.3) fallot tetralojisi (FT), 1'inde (%0.3) trikuspid atrezisi (TA), 1'inde (%0.3) tek ventrikül ve 1'inde (%0.3) total anormal pulmoner venöz dönüş anomali (TAPVDA) görüldü (Tablo V). Sadece EKO bulgularına bakılarak VSD görülme oranı %19.2 (n=70) saptandı.

Asiyanotik ve siyanotik olmak üzere doğumsal kalp hastalığı grupları arasında doğum ağırlığı ve doğum haftası açısından anlamlı fark görülmedi ($p > 0.05$). Asiyanotik DKH olgularının ortalama tanı yaşı 13.9 ± 16.45 gün; siyanotik DKH olgularının ise 5.86 ± 4.8 gün saptandı. Asiyanotik DKH hastalarında ortalama yatış süresi 15.59 ± 14.31 gün, siyanotik DKH hastalarında ise 11.5 ± 21.01 gündü. Yatış süresi asiyanotik DKH grubunda

Tablo I: Olguların demografik özellikleri.

n= 365	Ortalama \pm SD	Min-Maks	Median
Anne yaşı (yıl)	28 \pm 5.85	15-46	27
Doğum haftası	36.4 \pm 3.62	23-42	38
Doğum ağırlığı (gr)	2696 \pm 826	575-3795	2800
Yatış yaşı (gün)	11.58 \pm 16.88	0-133	5
Tanı yaşı (gün)	13.6 \pm 16.51	0-93	7
Yatış sonrası EKO yapılma süresi (gün)	2.78 \pm 3.78	0-26	1
Yatış süresi (gün)	15.4 \pm 14.6	0-89	12

SD: Standart sapma, EKO: Ekokardiyografi, gr: gram.

Tablo II: Olguların Yatış Nedenlerinin Gruplandırılması ve ortalama Yatış Süreleri.

	n (%)	Yatış Süresi (gün)		
		Ortalama ± SD	Min-Maks	Median
Solunumsal Hastalıklar	103 (28.3)	16.7 ± 13.9	0-65	13
Enfeksiyöz Hastalıklar	41 (11.2)	17.1 ± 10.4	3-41	14
Sarılık	32 (8.8)	4.84 ± 6.2	1-30	2
GİS Hastalıkları	26 (7.1)	21.46 ± 17.62	2-89	18
Kardiyak Hastalıklar	25 (6.8)	10.5 ± 16.1	0-81	5
Nörolojik Hastalıklar	25 (6.8)	14.7 ± 18.1	2-88	9
Anomali Eşlik Eden Durumlar	23 (6.3)	14.2 ± 11.6	1-52	11
Hematolojik Hastalıklar	21 (5.8)	18.3 ± 20.6	2-84	10
Metabolik Hastalıklar	19 (5.2)	21.3 ± 15.4	2-59	19
Nefrolojik Hastalıklar	14 (3.8)	9.5 ± 6.5	3-25	7
Hipoksik Doğum	10 (2.7)	14.6 ± 6.6	6-27	15
Prematürite	9 (2.5)	28.4 ± 21.3	2-63	22
Endokrinolojik Hastalıklar	7 (1.9)	12.7 ± 7.8	3-25	14
Genetik Hastalıklar	4 (1.1)	21.3 ± 13.7	12-37	15
Diyabetik Anne Bebeği	3 (0.8)	13.3 ± 7.6	8-22	10
Diğer*	3 (0.8)	5.5 ± 5.7	2-14	3

GİS: Gastrointestinal sistem. *uyuşturucu madde kullanan anne bebeği 2 adet, gelişimsel kalça displazisi 1 adet

Tablo III: Olguların Yatış Anı Fizik Muayene Bulgularının Değerlendirilmesi*.

Fizik Muayene Bulgusu (n=365)	n (%)
Üfürüm	126 (34.5)
Takipne	101 (27.7)
Retraksiyon	84 (23.0)
Sarılık	61 (16.7)
Dismorfik görünüm	34 (9.3)
Raller	27 (7.4)
Hipotoni	25 (6.8)
İnleme	23 (6.3)
Siyanoz	19 (5.2)
Batında distansiyon	19 (5.2)
Belirgin FMB yok	36 (9.9)

*Yatış anında birden fazla fizik muayene bulgusu olabilir. **FMB:** Fizik muayene bulgusu

siyanotik DKH grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p:0.008).

Annelerin 76 (%20.8)'sında ilaç kullanımı, 65 (%17.8)'inde geçirilmiş enfeksiyon, 23 (%6.3)'ünde vajinal kanama, 34 (%9.3)'ünde diyabet (en sık), 25 (%6.8)'inde hipertansiyon ve 33 (%9.0)'ünde sigara kullanımı mevcuttu. Annelerin 348 (%95.3) tanesinde en az 1 doktor izlemi mevcut olup 343 (%94.0) tanesinde prenatal ultrasonografi yapılmıştı. Bu hastaların 57 (%15.6)'sında anomali mevcut olup 8 (%2.2) tanesinde kardiyak patoloji mevcuttu. Annelerin önceki gebeliklerinde 73 (%20.0)'ünde abort ve 13 (%3.6)'ünde intrauterin eksitus öyküsü bulunmaktaydı.

Tablo IV: Pediatrik Kardiyoloji Konsültasyon Nedenleri*.

Konsültasyon sebebi	n (%)
Üfürüm	100 (27.4)
Solunum sıkıntısı	58 (15.9)
Prematürite	37 (10.1)
Metabolik hastalık	36 (9.9)
Kardiyak anomali taraması	27 (7.4)
Dismorfik fenotip	24 (6.6)
Siyanoz	24 (6.6)
Operasyon öncesi değerlendirme	18 (4.9)
Aritmi	16 (4.4)
Sepsis	15 (4.1)
Hipoksik doğum	12 (3.3)
Diyabetik anne bebeği	11 (3.0)
Pnömoni	9 (2.5)
Emerken morarma	8 (2.2)
Apne	5 (1.4)
Konjenital anomali	5 (1.4)
Mekonyum aspirasyon sendromu	4 (1.1)
Femoral nabız alınamaması	3 (0.8)
Hipotoni	3 (0.8)
Diğer	11 (3.0)

*Hastaların birden fazla konsültasyon sebebi olabilir.

Hastaların 34 (%9.3) tanesi (DAB) olarak takip edildi. Bunların 23 tanesi (%67.6) erkek, 11 tanesi (%32.4) kızdı. Bu bebeklerin tamamında asiyanotik DKH hastalığı görülmüş olup sıklık

Tablo V: Doğumsal Kalp Hastalıklı Olguların Dağılımı

Doğumsal Kalp Hastalığı	n (%)
Asiyantotik Doğumsal Kalp Hastalığı	351 (96.2)
Atriyal Septal Defekt	149 (40.8)
Pulmoner Darlık	56 (15.3)
Patent Duktus Arteriozus	49 (13.4)
Ventriküler Septal Defekt	34 (9.3)
ASD + PDA	34 (9.3)
ASD + VSD	17 (4.7)
Aort Koarktasyonu	6 (1.6)
VSD + PDA	6 (1.6)
Siyanotik Doğumsal Kalp Hastalığı	14 (3.8)
Hipoplastik Sol Kalp Sendromu	4 (1.1)
Pulmoner Atrezi	3 (0.8)
Çift Çıkışı Sağ Ventrikül	3 (0.8)
Fallot Tetralojisi	1 (0.3)
Triküspit Atrezisi	1 (0.3)
Tek Ventrikül	1 (0.3)
Total Anormal Pulmoner Venöz Dönüş	1 (0.3)
Anomalisi	1 (0.3)
Toplam	365 (100)

ASD: Atriyal septal defekt, **PDA:** Patent duktus arteriozus, **VSD:** Ventriküler septal defekt

sırasına göre ASD (n=11, %32.4), VSD (n=8, %23.5), PD (n=6, %17.6), PDA (n=4, %11.8), ASD+VSD (n=3, %8.8), ASD+PDA (n=1, %2.9) ve AK (n=1, %2.9) yer almaktaydı. Vakaların 7 (%20 ,6)'sinde septal hipertrofi görüldü. Diyabetik anne bebeklerinde yatışların en sık solunumsal hastalıklar (n=11, %32.4), metabolik hastalıklar (n=7, %20.6), nörolojik hastalıklar (n=3, %8.8) ve gastrointestinal hastalıklar (n=3, %8.8) nedeni ile olduğu görüldü.

Hasta ebeveynleri arasında akrabalık durumu bilinen 352 hastanın %19.9 (n=70)'unda akrabalık evliliği mevcuttu. Bunlardan 49'u (%70.0) 2. derece akrabaydı. Çalışma grubundaki 26 hastada (%7.1) eşlik eden genetik sendromu mevcuttu. Bu hastaların 11'i (%42.3) erkek 15 (%57.7) tanesi kız olup vakaların 10 tanesi (%38.5)'i Down Sendromu, 2 (%7.7) tanesi Edward Sendromu'ydu (Tablo VI). Hastaların 37 (%10.1) tanesinde 1 veya daha fazla majör ekstrakardiyak anomali saptandı. Toplamda 58 adet majör anomali görülmüştür. Bunlar içinde birinci sırada gastrointestinal sistem (GIS) (%25.9) anomalileri oluşturmaktaydı (Tablo VII). Elektronik ortamda 283 hastanın TELE'sine ulaşılabilir. Bunların 270 tanesi asiyantotik DKH iken 246 (%91.1) tanesinde kardiyotorasik oran (KTO) normaldi. Kalan 13 tanesi siyanotik DKH'di ve 8 (%61.5) tanesinin KTO'su artmıştı (p<0.0001).

Asiyantotik DKH hastalarının 296'sında (%84.3) takibinde siyanoz görülmezken, siyanotik DKH hastalarının 8 (%57.1)'inde siyanoz görüldü ve anlamlı fark bulundu (p:0.001). Tüm hastaların SatO₂ ölçüm ortalaması %94.65±7.86 olarak bulundu. Asiyantotik DKH hastalarında SatO₂ ölçüm ortalaması (%95.19±6.7) siyanotik DKH hastalarına göre (%79.55±18.01) anlamlı yüksekti (p:0.001). Siyanotik DKH olan grupta hastaların

çoğunlukla oksijen saturasyonları %90'ın altında iken asiyantotik DKH olan hastaların çoğunlukla %95 ve üstündeydi. Asiyantotik DKH grubunda 36 hastanın oksijen saturasyonu %90'ın altında ölçüldü. Bu vakaların en sık yatış sebebinin %66.7 (n=24) ile solunumsal hastalıklar, %8.3 (n=3) kardiyak hastalıklar, %8.3 (n=3) enfeksiyöz hastalıklar olduğu görüldü. Asiyantotik DKH hastalarında SatO₂ değerinin %90'ın altında olması ile solunumsal hastalıklarla yatması arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0.0001).

Doğumsal kalp hastalığı saptanan 365 hastanın 319'u (%87.4) hasta taburcu olurken 21 tanesi (%5.8) dış merkeze acil cerrahi girişim gerekmesi ve hastanemizde bu işlemlerin yapılamaması nedeniyle sevk edildi. Sevk edilen 21 hastanın 5'i (%23.8) ASD (eşlik eden kalp dışı anomiler), 1'i (%4.8) PDA (medikal tedaviye yanıt vermeyen hemodinamik anlamlı), 3'ü (%14.3) ASD+PDA, 4'ü (%19.0) AK, 3'ü (%14.3) HSKS, 2'si (%9.5) ÇÇSV, 1'i (%4.8) FT, 1'i (%4.8) TAPVDA, 1'i (%4.8) tek ventriküldü. 25 (%6,8) hasta eksitus oldu. Eksitus sebepleri sepsis (n=18, %72), kardiyak nedenler (n=5, %20), dissemine intravasküler koagülasyon (n=1, %4) ve metabolik kriz (n=1, %4)'di. Kardiyak nedenler içinde sırasıyla septik miyokardit, aritmi, pulmoner hipertansiyon ve kardiyojenik şoka bağlı kalp yetmezliği yer almaktaydı.

TARTIŞMA

Tüm canlı doğumlarda DKH insidansı %0.8-0.9 arasındadır (8). Solunum sıkıntısı, siyanoz ve şok tablosu gibi ağır belirtiler eşlik edebileceği gibi hastada tek başına üfürüm de görülebilir (9). Kritik DKH vakalarının erken tanısı kalp yetmezliği, kardiyovasküler kollaps ve ani ölümün engellenmesi açısından önemlidir (10). Yenidoğanın kardiyovasküler sistem hastalıklarının tanınması için ekokardiyografi kullanımı giderek artmaktadır ve altın standart haline gelmiştir (11).

Literatürde yapılan çalışmalarda DKH sıklığı %1.6, %4.9 ve %11.7 ile değişen oranlarda bildirilmiştir (12-14). Bu oran çalışmamızda %13.2 olarak bulundu. Merkezlerin yoğunluğuna göre oranlar farklılık gösterebilir. Tüm yenidoğanlar ile kıyaslandığında, hastaneye yatan bebeklerin hasta olmaları, her gün detaylı muayene edilmeleri, daha sık ekokardiyografik değerlendirme yapılması, YD nabız oksimetre taramasının önem kazanması nedeniyle bu grupta DKH sıklığının daha yüksek çıkması beklenen bir sonuçtur. Bunun yanında Ülkemizde DKH'nın tanısı ve tedavisi ile ilgili deneyimler ve olanaklar son yıllarda hızlı bir şekilde artmaktadır.

Yalaki ve ark. (4) çalışmasında 631 bebeğin 196'sının (%31.1) preterm, 339'u (%53.7) erkek, bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması 3023±698 gr olarak bildirilmiştir. Varal ve ark. (15) yapmış olduğu bir çalışmada benzer sonuçlar kaydedilmiştir. Bu çalışmada 365 bebeğin 220'si (%60.3) term, %65'i erkek

Tablo VI: Genetik Sendrom Eşlik Eden Hastaların Değerlendirilmesi

Sayı	Genetik Sendrom	Cinsiyet/Sayı	Majör EKO bulgusu	Ek kardiyak patoloji
10	Down S	E/5, K/5	ASD (5), VSD (3), PDA (2)	İnteratriyal Anevrizma (1), AY (1), PHT (1)
2	Edward S.	K/2	VSD + PDA (2)	PHT (1), Biküspit Aorta (1)
1	Di George S.	E	PA	Tek Av Kapak, ÇSVK, MAPKA
1	Noonan S.	K	ASD	-
1	TAR S.	K	VSD	-
1	Kasabach Merritt S.	E	ASD	KMP
1	Poland S.	E	PD	-
1	Cri Du Cat S.	E	VSD + PDA	-
1	46xxt (6;21(Q12;10))	K	AK	ASD, VSD, PDA
1	Mozaik Pallister Killian S.	K	ASD	Biküspit Aorta
1	Finn Tipi Nefrotik S.	K	PD	-
1	SERAC 1 Homozigot	E	ASD	Septal Hipertrofi
1	Pridoksin Eksikliği	E	ASD	-
1	SMA-1	E	PD	Septal Hipertrofi
1	Q318X	K	PD	-
1	PK285N – Homozigot	K	ASD + PDA	-

AK: Aort Koarktasyonu, **AY:** Aort yetmezliği, **ÇSVK:** Çift süperior vena kava, **EKO:** Ekokardiyografi, **KMP:** Kardiyomyopati, **ASD:** Atriyal septal defekt, **VSD:** Ventriküler septal defekt, **PDA:** Patent duktus arteriozus, **PD:** Pulmoner darlık, **PA:** Pulmoner atrezi, **PHT:** Pulmoner hipertansiyon, **MAPKA:** Majör aortopulmoner kollateral arter, **PD:** Pulmoner darlık

ve ortalama doğum ağırlığı 2696±826 gr olarak saptandı. Çalışmamızda prematür hasta oranı mevcut literatüre göre daha fazla olması nedeniyle ortalama doğum haftası ve doğum ağırlığı diğer çalışmalardan daha düşük saptanması beklenen bir durumdur. Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak tüm doğumsal kalp defektleri, önemli ve ciddi kalp defektleri, özellikle siyanotik ve kompleks olanları erkeklerde kızlardan daha fazla saptanmıştır (16).

Doğumsal kalp hastalığı olan bebekler özellikle yaşamın ilk günlerinde farklı nedenler ilede hastaneye yatırılırlar (4,13). Çalışmamızda hastaların en sık kalp dışı nedenlerle hastaneye yattığı, bu nedenlerin de en sık solunumsal hastalıklar (%28.3) olduğu görüldü. Diğer en sık nedenler ise enfeksiyöz hastalıklar, sarılık ve GİS hastalıkları kaynaklıydı. Bulut ve ark. (14) ile Yalaki ve ark. (4) yaptığı çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirmişlerdir.

Çalışmamızda yatış süreleri incelendiğinde en uzun ortalama yatış süresi sıklık sırasına göre prematürite, GİS hastalıkları, metabolik hastalıklar ve genetik hastalıklar nedeni ile olduğu görülmüştür (Tablo II). Kardiyak nedenler ise 5. sırada yer almaktadır. Çalışmamızda başvuru ve yatışın kalp dışı nedenlerle daha yüksek bulunması, hastanemizde kadın hastalıkları-doğum kliniğinin bulunmaması ve buna bağlı prenatal DKH tanısı alan hasta ve annelerinin takibinin yapılmaması, kalp-damar cerrahisi kliniği olmadığı için cerrahi gerektiren kardiyak patolojilerine sahip hastaların merkezimize yönlendirilmemesi, hasta popülasyonunun daha çok solunum sıkıntısı, sarılık, prematürite, metabolik-genetik bozukluk olan hastalardan oluşmasına bağlanabilir.

Ünitemizde izlenen bebeklerde en sık kardiyoloji konsültasyonu istenme nedeni üfürümdü ve bu bebeklerde DKH sıklığı %63.5 olarak belirlendi.

Yenidoğanda üfürüm DKH açısından önemli bir bulgudur (9,14). Ünitemizde izlenen yenidoğanlardan en sık kardiyoloji konsültasyonu istenme nedeni %27.4 ile üfürümdü. Bulut ve ark. (14) yine isebu oran %39.3 olarak kaydedilmiştir. Şap ve ark. (17) çalışmalarında patolojik üfürüm olduğu düşünülen 147 bebekten sadece 12'sinde normal EKO bulguları saptamış, üfürümü olmayan veya masum üfürüm duyulan 273 hastanın 114'ünde ise (%42) DKH tespit etmişlerdir. Bu nedenlerle üfürüm duyulması DKH düşündürse bile, üfürüm duyulmadan da diğer fizik muayene bulgularıyla birlikte şüphe edildiğinde EKO yapılmasını önermişlerdir.

Literatürde en sık görülen doğumsal kalp hastalığı VSD'dir ve sıklığı %25-30 arasında değişmektedir (6). Çalışmamızda toplam 70 hastada VSD (%19.2) görülmüştür. Yenidoğan döneminde ikinci en sık DKH olarak ASD (%8-9) görülmektedir (18). Şimşek ve ark. (12) yaptığı bir çalışmada en sık görülen asiyanotik DKH sırası ile VSD (%31.3), ASD (%30.1), PDA (%21.6) saptanmıştır. Görülme sıklığındaki bu değişiklik kullanılan tanı yöntemlerine, vakaların seçilme yöntemine ve yaşlarına bağlı değişiklik gösterebilir. Çalışmamızda asiyanotik DKH içinde sıklık sırasına göre izole ASD (%40.8), izole PD (%15.3), izole PDA (%13.4), izole VSD (%9.3) saptandı. Şahin ve ark. (19) çalışmamıza benzer sonuçlar rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda siyanotik DKH sıklığı %3.8 (n=14) olmakla birlikte bunlar içinde ilk sırada hipoplastik sol kalp sendromu (%1.1) yer almaktaydı. Ekici ve ark. (20)'nin çalışmasında siyanotik DKH

Tablo VII: Ekstrakardiyak Anomalilerin Sistemlere Göre Dağılımı.*

Sistem	n (%)
Gastrointestinal sistem	15 (25.9)
Özofagus atrezisi	8 (13.8)
Duedonal atrezi	3 (5.2)
Omfolosel	1 (1.7)
Anal atrezi	2 (3.4)
İmperfore anüs	1 (1.7)
Kas-iskelet sistemi	9 (15.5)
Ekstremitte anomalisi	9 (15.5)
Solunum sistemi	9 (15.5)
Trakeoözofagial fistül	6 (10.3)
Koanal atrezi	3 (5.2)
Kraniyofasyal anomali	9 (15.5)
Yarı damak-dudak	9 (15.5)
Genitoüriner sistem	8 (13.8)
Ambigüus genitale	3 (5.2)
Hipospadias	1 (1.7)
Hidroüreteronefroz	1 (1.7)
Renal agenezi	3 (5.2)
Santral Sinir sistemi	8 (13.8)
Hidrosefali	5 (8.6)
Meningomyelosele	3 (5.2)
Diğer	
Dismorfik yüz	36 (9.9†)

*: 1 hastada birden fazla majör ekstrakardiyak anomali bulunabilir.†: 365 adet hastada yüzde

sıklığı %27.5; bunların içinde en sık %4.2 BAT bulunmuştur. Şimşek ve ark. (12) yaptığı çalışmada bu oran %9.4 saptanmış olup, tanı sıklığı sırasıyla FT, BAT ve HSKS olarak rapor edilmiştir. Çalışmamızda siyanotik DKH oranının daha düşük bulunmasının nedeni; katater anjiyografi laboratuvarı, kadın hastalıkları-doğum kliniği ve kalp-damar cerrahisi kliniğinin hastanemizde bulunmamasına, bu yüzden siyanoz saptanan, kritik DKH'den şüphelenilen ve girişimsel işlem gereken hastaların merkezimize yönlendirilmemesine bağlanabilir. Hastanemizde, yine bu birimler olmadığı için, prenatal dönemde DKH tanısı alan bebek ve annenin takibi, sevki ve yatışı yoktur. Bunun sonucu olarak yenidoğan ünitemizdeki asiyanotik DKH oranının yüksek olması (%96.2) beklenen bir durumdur. Nitekim çalışmamızda siyanoz nedeniyle kardiyoloji konsültasyonu istenme nedeni %6.6 olup oldukça düşüktür. Buna karşın diğer çalışmalarda siyanozun pediatrik kardiyoloji konsültasyonu istenmede önemli bir neden olduğu görülmüştür (12, 14, 21).

Doğumsal kalp hastalığı olan olgularının %2-4'ü bilinen çevresel ya da maternal nedenlerle ilişkilidir. Maternal diyabetes mellitus, fenilketonüri, sistemik lupus eritematosus ve maternal ilaç alımı ve anne baba arasında akrabalık bulunması bilinen nedenlerdendir (16, 22). Bulut ve ark. (14) yaptığı bir çalışmada hastaların %21.9'unda maternal ilaç kullanımı mevcuttu. Tanı alan hastaların annelerinde sistemik hastalık olarak en sık diyabet (%5.7) bulunmaktaydı. Diyabetik anne bebeklerinde daha sık asimetric septal hipertrofi ile seyreden hipertrofik kardiyomyopati ve VSD, ASD, PD gibi DKH'da görülmektedir (23, 24). Karagöl ve ark. (25) yapmış olduğu 88 DAB'nden

oluşan bir çalışmada %32.5 septal hipertrofi bildirmişlerdir. Güven ve ark. (13) yaptıkları çalışmada DKH'li bebeklerin %15'inde anne-baba arasında akrabalık tespit edilmiş olup, bunun çoğunluğunun birinci dereceden olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmada DKH olan bebeklerde ebeveyn akrabalık oranı %19.9 olup bunların %70'ini 2.derece akrabalık olduğu, annelerin %20.8'inde gebelikte teratojen olan ya da olmayan ilaç kullanımı ve %9.3'ünün DAB öyküsü mevcuttu. Bununla birlikte bu çalışmada DAB'nin %32.4'ünde ASD, %23.5'inde VSD, %17.6'sında PD ve %20.6'sında septal hipertrofi kaydedildi.

Doğumsal kalp hastalığı ile ilişkisi en iyi bilinen ve en sık görülen kromozomal anomali Trizomi 21'dir (14,26,27). Reinhold ve ark. (28) yaptığı 814 DKH olgusunu içeren bir çalışmada hastaların %5.6'sında genetik sendrom saptarken, en sık olanı %1.4 ile Down Sendromu'ydu. Bu çalışmada benzer oranlar saptanmış olup %7.1'inde genetik sendrom ve %2.7'inde Down Sendromu bulundu (Tablo VI). Down Sendromlu olgulardaki kardiyak defektlerin yaklaşık yarısı AV kanal defektidir. Kalan patolojilerin çoğunu ise VSD, ASD ve PDA oluşturmaktadır (14). Aydoğdu ve ark. (29) çalışmasında ise %42.9 ile VSD ilk sırada yer almakta olup, %37.5 ile ASD ikinci sırada yer almaktadır. Çalışmamızda ise Down Sendromlu hastaların %50'ünde ASD, %30'sinde ASD ve %20'sinde PDA kaydedildi.

Doğumsal kalp hastalıkları olan çocukların yaklaşık %26.5'inde ekstrakardiyak malformasyonlar görülmekte, bu da komorbidite ve mortalite riskini daha da artırmaktadır (30). Bosi ve ark. (31) 2442 DKH olgusunun ekstrakardiyak malformasyon sıklığını %25.8 olarak bildirirken, en sık etkilenen sistemi GIS saptamışlardır. Çalışmamızda olguların %10.1'inde (n=37) bir veya daha fazla majör ekstrakardiyak anomali saptanırken, literatüre benzer şekilde %25.9'unu GIS anomalileri oluşturmaktaydı.

Telekardiyografi kalbin yeri ve boyutu, kardiyomegali varlığı ve pulmoner kan akımı hakkında bilgi verir (32). Kamaşak ve ark. (33) yaptığı bir çalışmada 308 üfürümü olan olgular incelenmiş, kardiyak patolojisi olan 49 hastanın 15'inde KTO yüksek ve bunların da sadece 3'ünde DKH tespit edilmiştir. Aynı çalışmada TELE'nin DKH tanısında tek başına yeterli olmadığını belirtmişlerdir. Yenidoğan ünitemizde KTO hesaplanabilen bebeklerde siyanotik DKH olan grupta KTO anlamlı yüksek bulundu (p<0.05). Nitekim KTO'nun normalden fazla ise DKH açısından anlamlı bir bulgu iken KTO oranı normal olan DKH tanısında tek başına yeterli olmadığı unutulmamalıdır. Pediatrik kardiyoloji ya da EKO imkanı olmayan merkezlerde fizik muayene ve vital bulgulara ek olarak TELE yardımcı araç olarak kullanılabilir.

Son yıllarda DKH'ye erken tanı konulabilmesi için, nabız oksimetre taraması yapılması önerilmektedir (34). Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerisine göre, sağ üst ekstremitte ve alt ekstremitte saturasyonlarından herhangi biri %90'ın altında ise ekokardiyografik olarak siyanotik DKH'nin dışlanması gerekmektedir (35). Çalışmamızda hastaların oksijen saturasyon ölçüm ortalaması %94.65±7.86 olarak saptanırken, bu ölçüm

siyanotik DKH anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). Arlettaz ve ark. (36) çalışmasında 3262 YD'nin doğumdan sonra 6 ile 12 saat arasında postduktal saturasyon ölçümü yapılmıştır. İlk ölçümde saturasyonu <90 saptanan 21; kontrol ölçümünde saturasyonu <95 ölçülen 3 hastaya EKO yapılmış, 17 tanesinde DKH saptanmış olup bunların da 15'inde siyanotik DKH olduğu rapor edilmiştir. Saturasyonu >94 olan 23 hastada ise sonradan çeşitli nedenlerle EKO yapılmış olup hepsinde asiyanotik DKH saptandığı görüldü. Çalışmamızda tek zamanlı nabız oksimetre ölçümleri yapılmış olup asiyanotik DKH olan grupta SatO₂ >94 olanların ve siyanotik DKH grupta ise SatO₂ <90 olanların çoğunlukta olduğu kaydedildi ($p<0.05$). Asiyanotik DKH grubundaki hastaların nabız oksimetre ölçümü <90 olanlarda en sık yatış sebebini %66.7 (n=24) ile solunumsal hastalıklar oluşturduğu görüldü ($p<0.05$). Bulgularımız nabız oksimetrik taramanın asemptomatik yenidoğanlarda siyanotik DKH'yi saptamak için etkili, doğru ve güvenilir bir yol olduğunu, hastaların saturasyon ölçümleri kalıcı olarak <95 %'in altındaysa ve/veya klinik belirtiler eşlik ediyorsa DKH yönünden pediatrik kardiyoloji tarafından değerlendirilmesini desteklemektedir.

Doğumsal kalp hastalıklı olgularda mortalite oranları merkezlere göre değişmektedir. En sık ölüm nedenleri içinde kalp yetmezliği, sepsis ve pnömoni yer almaktadır (14, 21). Benzer şekilde çalışmamızda da en sık ölüm nedenleri sırasıyla sepsis (%72), kardiyak nedenler (%20), disemine intravasküler koagülasyon (%4) ve metabolik kriz (%4) olarak kaydedildi. Ölüm oranlarını Karabiyik ve ark. (37) çalışmasında %4.2 ve Tokel ve ark. (38) çalışmasında ise %23.6 rapor etmişlerdir. Mortalite oranlarının Tokel ve ark. (38) çalışmasında yüksek olması ise merkezin başlıca girişimsel ve düzeltici operasyonların yapıldığı merkez olmasına, intra ve postoperatif komplikasyonların fazla görülmesine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Karabiyik ve ark. (37) çalışmasında ölüm oranının düşük saptanması, çalışmanın tarama çalışması olması ve DKH sıklığının düşük olmasından kaynaklanabilir. Çalışmamızda ise ölüm oranı %6.8 saptanmış olup, bu olguların ölüm nedeni tek başına kardiyak patolojilere bağlı olmayıp, eşlik eden prematürite, kromozomal veya ekstrakardiyak anomaliler ve çoğu kez ventilatör tedavisine bağlı komplikasyonların da bu oranı artırdığı düşünülmüştür.

SONUÇ

Çalışmamızda yaklaşık dört yıllık dönemde yenidoğan kliniğimize yatırılarak izlenen hastalar arasında DKH sıklığı %13.2 olup bu hastaların önemli bir kısmında asiyanotik kalp hastalıkları saptandı. Hastaların en sık kalp dışı nedenlerle hastaneye başvurduğu, bunlar içinde de sıklıkla solunum sıkıntısı olduğu; en sık kardiyoloji konsültasyonu nedeni ise %27.4 ile üfürüm duyulması, bunu sırasıyla solunum sıkıntısı (%15.9), prematürite (%10.1), metabolik hastalık (%9.9) takip ettiği görüldü. Hastaların %96.7 (n=353)'sinde yenidoğan döneminde bulgu görüldüğü için DKH'den şüphelenilerek ekokardiyografi yapılmıştı.

Yenidoğan bebek ölümlerinin en önemli nedenleri arasında DKH önemini korumaktadır. Yenidoğanlarda en önemli klinik DKH bulgusu patolojik üfürüm duyulmasıdır. Bunun yanında kalp dışı nedenlerle yatırılan yenidoğanlarda da DKH olabileceği, dikkatli fizik muayene ve izlem yapılması gerektiği, erken tanı ve tedavinin DKH için önemli olduğu unutulmamalıdır. Prematüre bebekler, kromozomal veya ekstrakardiyak anomalileri saptanan olgular ve DAB'lerde sıklıkla eşlik eden kardiyovasküler sorunlarla karşılaşmaktadır. Bu hastalarda morbidite ve mortalite riski taşıdığından rutin ekokardiyografik değerlendirmenin yararlı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Bernstein D. Congenital heart disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007:1878-942.
- van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2011;58:2241-7.
- Kliegman RM. In: Kliegman RM, Stanton B, St. Geme J, Schor N, editors. Nelson Textbook Of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier 2016;2182-7.
- Yalaki Z, Çiftçi N, Kara S, Arkan Fİ, Dallar YB. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen Bebeklerde Saptanan Konjenital Kalp Hastalıklarının Retrospektif Değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2017;3:179-82.
- Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 2002;39:1890-900.
- Ertürk E, Kucukoduk S, Baysal K, Ayyıldız P, Yılmaz A, Oğu G. A Retrospective Evaluation of the Patients with Congenital Heart Disease in Neonatal Intensive Care Unit. J Curr Pediatr 2016;14:67-73.
- Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? Lancet London, England 2005;365:891-900.
- Bernier PL, Stefanescu A, Samoukovic G, Tchervenkov CI. The challenge of congenital heart disease worldwide: epidemiologic and demographic facts. Seminars Thorac Cardiovascular Surg Pediatric Card Surg Annu 2010;13:26-34.
- Ainsworth S, Wyllie JP, Wren C. Prevalence and clinical significance of cardiac murmurs in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999;80: 43-5.
- Altun D. Postoperatif Yenidoğan Kardiyak Yoğun Bakım Prensipieri. ACU Sağlık Bil Derg 2018;9:38-44.
- Mertens L, Friedberg MK. The gold standard for noninvasive imaging in congenital heart disease: echocardiography. Curr Opin Cardiol 2009;24:119-24.
- Şimşek A, Baysal B. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Doğumsal Kalp Hastalığı Sıklık ve Dağılımı: Tek Merkez Deneyimi. Ortadoğu Tıp Derg 2019;11:446-9.
- Güven H, Bakiler RA, Kozan M, Aydınlioğlu H, Helvacı M, Dorak C. Yenidoğan servisinde konjenital kalp hastalıkları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006;49:8-11.
- Bulut G, Ballı Ş, Atlıhan F, Meşe T, Çalkavur Ş, Olukman Ö. Yenidoğan servisinde izlenen doğumsal kalp hastalığı olanların retrospektif değerlendirilmesi. İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi 2012;2:141-7.

15. Varal İG, Köksal N, Özkan H. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemizde İzlenen Konjenital Kalp Hastalıkları: Sıklığı, Risk Faktörleri ve Prognoz. *J Curr Pediatr* 2015;13:159-64.
16. Gül Ö, Gürses D, Doğan M. Down sendromlu çocukların klinik ve ekokardiyografik değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2017;11:116-9.
17. Şap F, Baysal T, Karataş Z, Altın H, Alp H, Karaarslan S. Yenidoğan döneminde duyulan üfürümün doğuştan kalp hastalığını saptamadaki önemi. *Yeni Tıp Dergisi* 2012;29:80-3.
18. Porter JC, Feldt RH, Edwards WD, Seward JB, Schaff HV. Atrial septal defects. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, editors. *Moss & Adams Heart Disease in Infants, Children, and Adolescent including the Fetus and Young Adult 6th ed.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2001;603-16.
19. Aydın Şahin D. Çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran yenidoğanlarda doğumsal kalp hastalığının değerlendirilmesi. *Ortadoğu Tıp Dergisi* 2018;10:365-60.
20. Ekici F, Ünal S, Dablan S, Alpan N, Şaylan Çevik B, Vidinlisan S. Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki 119 bebeğin klinik ve ekokardiyografik değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2010;4:22-9.
21. Zan S, Yapıcıoğlu H, Erdem S, Özlü F, Satar M, Özbarlas N, ve ark. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde son beş yılda izlenen konjenital kalp hastalarının retrospektif incelenmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2015;58:7-16.
22. Bernstein D. Congenital heart disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics.* 17th ed. USA: Saunders 2004;1499-554.
23. Saenz RB, Beebe DK, Triplett LC. Caring for infants with congenital heart disease and their families. *American family physician* 1999;59:1857-68.
24. Edwards WD. Classification and terminology of cardiovascular anomalies. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, editors. *Moss & Adams Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents, including the Fetus and Young Adult.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins 2001;118-37.
25. Saygılı Karagöl B. Yenidoğan Yoğun Bakımında Yedi Yıllık Diyabetik Anne Bebeği Deneyimi. *Çocuk Dergisi* 2012;12:169-76.
26. Cantez T. Doğumsal kalp hastalıkları. In: Dadaloğlu T, editor. *Neonataloji.* Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri 2000;391-4.
27. Şen ŞR, Aksu H. Aydın İl Merkezindeki 15-49 Yaş Grubu Kadınlarda Akraba Evliliği Sıklığı ve Etkileyen Faktörler. *FN Hem Derg* 2015;23:126-35.
28. Reinhold-Richter L, Fischer A, Schneider-Obermeyer J. Congenital heart defects. Frequency at autopsy. *Zentralbl Allg Pathol* 1987;133:253-61.
29. Aydoğdu SA, Münewver Türkmen M, Özkan P. Adnan Menderes Üniversitesi Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen bebeklerde doğumsal kalp hastalığı sıklığı. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2008;9:5-8.
30. Gonzalez JH, Shirali GS, Atz AM, Taylor SN, Forbus GA, Zybiewski SC, et al. Universal screening for extracardiac abnormalities in neonates with congenital heart disease. *Pediatric cardiology* 2009;30:269-73.
31. Bosi G, Garani G, Scorrano M, Calzolari E. Temporal variability in birth prevalence of congenital heart defects as recorded by a general birth defects registry. *J pediatr* 2003;142:690-8.
32. Bernstein D. Laboratory Cardiac Evaluation. In: Kliegman Robert M SGJ, editor. *Nelson Textbook of Pediatrics E-Book.* 21th ed. Philadelphia: Elsevier 2020;8635-80.
33. Kamaşak T, Dilber E. Çocukluk Çağındaki Masum Üfürümlerin Tanısında Fizik Muayene, Elektrokardiyografi, Telekardiyografi ve Ekokardiyografinin Yeri. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi* 2019;4-3:360-76.
34. Frank LH, Bradshaw E, Beekman R, Mahle WT, Martin GR. Critical congenital heart disease screening using pulse oximetry. *J Pediatr* 2013;62:445-53.
35. Mahle WT, Newburger JW, Matherne GP, Smith FC, Hoke TR, Koppel R, et al. Role of pulse oximetry in examining newborns for congenital heart disease: a scientific statement from the AHA and AAP. *Pediatrics* 2009;124:823-36.
36. Arlettaz R, Bauschatz AS, Mönkhoff M, Essers B, Bauersfeld U. The contribution of pulse oximetry to the early detection of congenital heart disease in newborns. *Eur J Pediatr* 2006;165:94-8.
37. Karabıyık N, Kavuncuoğlu S, Besikçi R. Yasamın ilk haftasında konjenital kalp hastalığı sıklığı. *Çocuk Dergisi* 2003;3:114-8.
38. Tokel K SA, Mercan S, Varan B, Gürakan B, Aşlamacı S. Doğumsal kalp hastalıklı yenidoğanların değerlendirilmesi. *Türk Pediatr Arşivi* 2001;36:138-43.

Nefrotik Sendrom Tanılı Çocukların Son Beş Yılda Hastaneye Yatış Endikasyonları ve Prognozları

Causes of Hospitalization and Prognosis of Children with Nephrotic Syndrome in The Last Five Years

Bahriye ATMIŞ, Derya CEVİZLİ, Aysun KARABAY BAYAZIT

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



ÖZ

Amaç: Bu çalışma ile kliniğimizde nefrotik sendrom tanısıyla takip edilen çocuklarda hastaneye yatış nedenlerinin belirlenmesi, klinik özelliklerinin incelenmesi ve prognozlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda Çukurova Üniversitesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalında nefrotik sendrom tanısıyla takip edilen hastaların son beş yıldaki hastaneye yatış nedenleri incelendi. Halen takibimizde olan hastalar ise prognozları açısından değerlendirildi.

Bulgular: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji servisine nefrotik sendrom tanısıyla 2015-2019 yılları arasında toplam 117 çocuk 299 kez yatırıldı. Bu hastaların 58'i (%49.6) kızdı. Hastaların ortalama yatış günü 9.98 ± 16.91 gündü. Hastaların en sık yatış nedenleri ritüksimab infüzyonu (%24.7), böbrek biyopsisi (%22.1), pulse metilprednisolon (%12.7), ağır ödem (%12.4) ve enfeksiyonlardı (%11). Takibe devam eden hastalar prognozları açısından incelendiğinde hastaların %51.5'ü remisyonunda iken %17.4'üne evre 5 kronik böbrek hastalığı nedeniyle renal replasman tedavisi (RRT) başlandı. Son takiplerinde RRT yapılan hastaların ortalama hastanede yatış günü 24.4 ± 33.1 gün iken, RRT ihtiyacı olmayan hastalarda 7.9 ± 10.7 gündü ($p < 0.001$). Hastaların hastanede toplam yatış süreleri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p = 0.62$). NS tanılı hastalarda RRT yapılması ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p < 0.001$).

Sonuç: Hastanemiz bölgemizde bir referans hastanesi olduğundan kliniğimizde çok sayıda NS tanılı çocuk hasta takip edilmektedir. Hastanede toplam yatış gün sayısı ile morbiditeye ve mortaliteye neden olan RRT ihtiyacı arasında anlamlı bir ilişkili bulunmuştur. Nefrotik sendromlu çocuk hastaların prognozu çoğunlukla iyi olsa da hayati tehdit edici komplikasyonlar ve mortalite görülebilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Nefrotik sendrom, Prognoz, Yatış endikasyonu

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine the causes of hospitalization, to examine the clinical features and to evaluate the prognosis in children with nephrotic syndrome who were followed-up in our department.

Material and Methods: In this study, the causes of hospitalization in the last five years of the children with nephrotic syndrome who were followed-up in the Department of Pediatric Nephrology at Cukurova University were examined. The patients who are still under follow-up were evaluated in terms of their prognosis.

ATMIŞ B
CEVİZLİ D
KARABAY BAYAZIT A

: 0000-0002-1133-4845
: 0000-0001-6333-7522
: 0000-0002-2644-5628

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

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Tarih: 06/12/2019, Sayı: 94/9).

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: **ATMIŞ B:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik matzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **CEVİZLİ D:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik matzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. **KARABAY BAYAZIT A:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik matzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

Atıf yazım şekli / How to cite : Atmış B, Cevizli D, Karabay Bayazit A. Nefrotik Sendrom Tanılı Çocukların Son Beş Yılda Hastaneye Yatış Endikasyonları ve Prognozları. Türkiye Çocuk Hast Derg 2022;16:200-204.;

Ek bilgi / Additional information: Bu çalışma 18. Çukurova Pediatri Günlerinde 20-21 Şubat 2020 tarihinde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Bahriye ATMIŞ
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye
E-posta: bahriyeatmis@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 05.04.2021
Kabul tarihi / Accepted : 09.06.2021
Elektronik yayın tarihi : 14.09.2021
Online published
DOI: 10.12956/tchd.906201

Results: A total of 117 children were admitted to the Pediatric Nephrology ward 299 times between 2015-2019 with the diagnosis of nephrotic syndrome. Fifty-eight (49.6%) of these patients were girls. The mean hospitalization day of the patients was 9.98 ± 16.91 days. The most common reasons for hospitalization were rituximab infusion (24.7%), kidney biopsy (22.1%), pulse methylprednisolone (12.7%), severe edema (12.4%) and infections (11%). The patients who are still follow-up were examined in terms of their prognosis, 51.5% of the patients were in remission, while kidney replacement therapy (KRT) was initiated in 17.4% due to stage 5 chronic kidney disease. While the mean hospitalization day of the patients who underwent KRT in their last follow-up was 24.4 ± 33.1 days, it was 7.9 ± 10.7 days in patients who did not require KRT ($p < 0.001$). There was no significant relationship between the length of stay in the hospital and mortality ($p = 0.62$). A significant relationship was found between performing KRT and mortality in children with NS ($p < 0.001$).

Conclusion: Since our hospital is a reference hospital in our region, many pediatric patients with NS diagnosis are followed in our department. A significant correlation was found between the total length of stay in hospital and the requiring for KRT, which causes morbidity and mortality. Although the prognosis of children with nephrotic syndrome is usually good, life-threatening complications and mortality can be seen.

Key Words: Children, Nephrotic syndrome, Hospitalization, Prognosis

GİRİŞ

Nefrotik sendrom (NS) çocukluk çağında en sık görülen glomerüler hastalıklardan biridir. Masif proteinüri (>40 mg/m²/saat), hipoalbuminemi (<2.5 g/dL), ödem ve hiperlipidemi ile karakterizedir (1). Çocuklarda prevalansı 16/100000, yıllık insidansı ise 2-7/100000 olarak bildirilmiştir (2). NS'lu hastalar başlangıç yaşına, böbrek patoloji bulgularına ve steroid tedavisine verdikleri yanıtı göre sınıflandırılır (3). Ayrıca NS'lu çocukların verilen steroid tedavisine yanıtına göre prognozları değişir. NS'lu seçilmiş vakalarda biyopsi gerekliliği, steroide dirençli vakalarda diğer intravenöz uygulanan immünsüpresif tedaviler ve çeşitli komplikasyonlar (enfeksiyon, akut böbrek hasarı, ağır ödem, tromboz) ile hastaneye yatış gerekmektedir. Bu çalışma ile kliniğimizde nefrotik sendrom tanısıyla takip edilen çocuklarda hastaneye yatış nedenlerinin belirlenmesi, klinik özelliklerinin incelenmesi ve prognozlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamıza, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalında nefrotik sendrom tanısı ile izlenen 1-18 yaş arasında olan ve son beş yılda Çocuk Nefroloji servisine nefrotik sendrom tanısıyla yatan hastalar dahil edildi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, biyokimyasal tetkikleri, histopatolojik tanıları, hastaneye yatış zamanları, hastaneye yatış endikasyonları, hastanede toplam yattıkları gün sayıları, hastaneye yatış sayıları kaydedildi. Ayrıca, bu hastalardan halen takibimizde olanların prognozları incelendi.

Hastalarda nefrotik sendrom tanısı Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu (ISKDC) kriterlerine¹ göre masif proteinüri (24 saatlik idrarda protein atılımı >40 mg/m²/saat veya sabah ilk idrarda protein/kreatinin >2 mg/mg), hipoalbuminemi (2.5 g/dL) ve ödem varlığı ile konuldu. Remisyon, ödemin düzelmesi ile 24 saatlik idrarda protein atılımının <4 mg/m²/saat veya üç gün üstü anlık idrar tetkikinde protein negatif veya eser olması olarak tanımlandı (1). Relaps, ödem ile birlikte 24 saatlik

idrarda protein atılımının >40 mg/m²/saat veya üç gün üstü üstü spot idrarda protein +2 veya daha fazla olması olarak tanımlandı (1). Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), Schwartz formülü kullanılarak hesaplandı (4). Kronik böbrek hastalığı (KBH) evreleri KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) kılavuzuna göre eGFR >90 ml/dk/1.73 m² ise evre 1 KBH, eGFR:60-89 ml/dk/1.73 m² ise evre 2 KBH, eGFR:30-59 ml/dk/1.73 m² ise evre 3 KBH, eGFR:15-29 ml/dk/1.73 m² ise evre 4 KBH ve eGFR <15 ml/dk/1.73 m² renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren kronik böbrek yetmezliği olup evre 5 KBH olarak tanımlanmıştır (5).

Çalışma öncesinde Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Tarih: 06/12/2019, Sayı: 94/9).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 17.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Kategorik değişkenler sayılar ve yüzde olarak ifade edilirken, sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak belirtildi. Sürekli değişkenler için dağılımın normalliği Shapiro-Wilk testi ile doğrulandı. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Student t-test normal dağılımı sürekli değişkenlerde gruplar arası sayısal değişkenleri karşılaştırmak için kullanıldı. p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji servisine nefrotik sendrom tanısıyla 2015-2019 yılları arasında toplam 117 çocuk 299 kez yatırıldı. Bu hastaların 58'i (%49.6) kız, 59'u (%50.4) erkekti. Yatış anında hastaların ortalama yaşı 9.85 ± 5.22 yıldı. Hastaların ortalama yatış günü 9.98 ± 16.91 gündü. Toplam 299 yatışın yıllar arasında dağılımına bakıldığında, 2015 yılında 66 yatış (%22), 2016 yılında 58 yatış (%19.4), 2017 yılında 43 yatış (%14.4), 2018 yılında 44 yatış (%14.7) ve 2019 yılında ise 88 yatış (%29.5) bulundu. Hastaların hastaneye yatış sıklıklarına bakıldığında bir kez yatan hasta sayısı 55 (%47), iki kez yatan hasta sayısı 24 (%20.5), üç kez yatan hasta sayısı 11 (%9,4)

Tablo I: Nefrotik sendrom tanılı hastaların hastaneye yatış endikasyonları.

Yatış nedeni	n (%)
Ritüksimab tedavisi	74 (24.7)
Böbrek biyopsisi	66 (22.1)
Pulse metilprednisolon	38 (12.7)
Ağır ödem	37 (12.4)
Enfeksiyonlar	33 (11)
Ekulizumab tedavisi	14 (4.7)
Pulse siklofosamid	9 (3)
Albümin tedavisi	8 (2.7)
Plazmaferez	6 (2)
Akut böbrek hasarı	5 (1.7)
İleri tetkik	4 (1.3)
Tromboz	2 (0.7)
Diyabetes mellitus	2 (0.7)
Konvülsiyon	1 (0.3)
Toplam	299 (100)

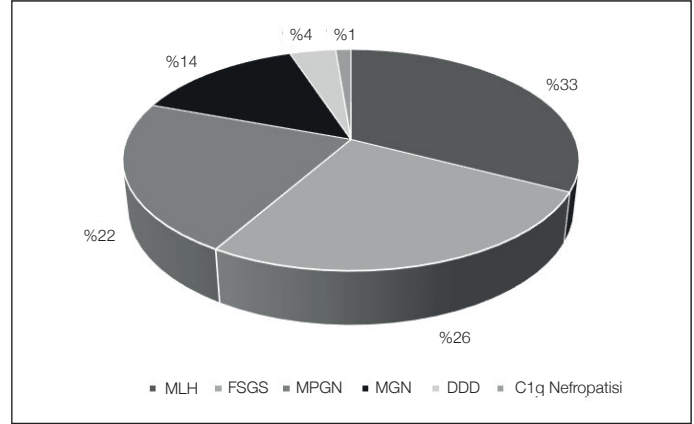
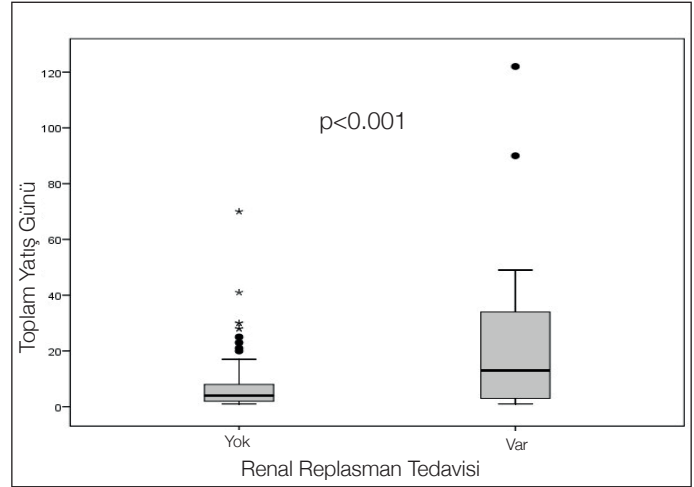
Tablo II: Takibe devam eden nefrotik sendrom tanılı hastaların prognozları.

Prognoz	n (%)
Remisyon	53 (51.5)
Devam eden proteinüri	24 (23.4)
Renal replasman tedavisi	
Hemodiyaliz	11 (10.7)
Periton diyalizi	4 (3.8)
Böbrek transplantasyonu	3 (2.9)
Tekrarlayan relaps	6 (5.8)
Evre 3 kronik böbrek hastalığı	2 (1.9)
Toplam	103 (100)

ve dört veya daha fazla kez yatan hasta sayısı 27 (%23.1)'di. Hastaların ortalama yatış sayısı 2.57 ± 2.41 'di. NS tanılı hastaların en sık yatış nedenleri ritüksimab infüzyonu (%24.7), böbrek biyopsisi (%22.1), pulse metilprednisolon (%12.7), ağır ödem (%12.4) ve enfeksiyonlardı (%11). NS tanılı hastaların hastaneye yatış endikasyonları Tablo I' de gösterilmiştir.

NS tanılı hastalar en sık kış mevsiminde (%30.3) yatırılmıştı. Hastaların 15'i (%12.8) Suriyeli mülteciydi. Hastaların 87'sine (%74.3) böbrek biyopsisi yapılmıştı, biyopsi yapılan hastalar arasında en sık saptanan histopatolojik tanı minimal lezyon hastalığıydı (%40.2). Böbrek biyopsisi yapılan hastaların histopatolojik tanıları Şekil 1'de gösterilmiştir.

Yüz on yedi hastanın 103'ü Çocuk Nefroloji Bilim dalında takibe devam etti. Takibe devam eden hastalar prognozları açısından incelendiğinde hastaların %51.5'ü remisyonunda iken %17.4'üne evre 5 kronik böbrek hastalığı nedeniyle RRT başlandı (Tablo II). NS tanılı ve hemodiyaliz tedavisi yapılan iki hasta, böbrek

**Şekil 1:** Nefrotik sendrom tanılı hastaların histopatolojik tanılarına göre dağılımı. (**MLH:** minimal lezyon hastalığı, **FSGS:** Fokal segmental glomerüloskleroz, **MPGN:** membranoproliferatif glomerülofrit, **MGN:** Membranöz glomerülofrit, **DDD:** Dens depoziit hastalığı)**Şekil 2:** Son kontrollerinde renal replasman tedavisi yapılan ve yapılmayan hastaların hastanede toplam yatış günleri.

transplantasyonu yapılan bir hasta ve periton diyalizi yapılan bir hasta öldü.

Hastaların hastaneye yatış sayısı ve toplam yatış günü kızlar ve erkekler arasında anlamlı farklılık göstermiyordu ($p > 0.05$). Son takiplerinde RRT yapılan hastaların ortalama hastanede yatış günü 24.4 ± 33.1 gün iken, RRT ihtiyacı olmayan hastalarda 7.9 ± 10.7 gündü ($p < 0.001$) (Şekil 2). NS tanılı hastaların hastanede toplam yatış süreleri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p = 0.62$). NS tanılı hastalarda RRT yapılması ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p < 0.001$).

TARTIŞMA

Nefrotik sendrom çocukluk çağında sık görülen glomerüler hastalıklardandır. NS'lu çocukların yaklaşık %80'i minimal lezyon hastalığıdır. Hastaların steroide olan cevabı prognozun önemli bir göstergesidir. Steroide cevap verenlerde KBH gelişme

riski çok düşüktür (6). NS tanılı çocukların takiplerinde relaps sırasında gelişen anazarka tarzında ödem, immünsüpresif tedavi infüzyonları, trombotik olaylar, enfeksiyonlar, akut böbrek hasarı (ABH) gibi komplikasyonlarla veya RRT yapılmak üzere hastaneye yatış gerektirmektedir. Bu çalışmada üçüncü basamak bir hastane olan merkezimiz Çocuk Nefroloji bilim dalında NS tanısı ile takip edilen hastalardan son beş yılda yatış gerektiren 117 hastanın demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri incelendi. Halen takibine devam eden 103 hasta ise prognozları açısından incelendi.

Literatürde bakıldığında NS'un erkeklerde kızlara oranda daha sık olduğu bildirilmiştir (7,8). Bizim çalışmamızda ise E:K 1.02/1 olarak bulundu. Literatürden farklı olarak erkek ve kız hastaların oranlarının neredeyse aynı olmasının çalışmamızda sadece hastaneye yatış yapılan hastaların dahil edilmesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda en sık saptanan histopatolojik tanılar literatürle uyumlu olarak sırasıyla MLH ve FSGS'di (9-11). Yılmaz ve ark.(7) tarafından bildirilen ve 289 NS tanılı çocuk hastanın alındığı bir çalışmada 6 yaş altında böbrek biyopsisi yapılan hastalarda en sık patolojik tanı MLH iken ikinci sıklıkta FSGS bulunmuştur. Hacıhamdioğlu ve ark. (8) tarafından bildirilen bir çalışmada ise en sık histopatolojik tanının FSGS olduğu bildirilmiştir. Çalışmalarda histopatolojik tanı farklılıklarının çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri ile ilgili olduğu düşünüldü.

Rheault ve ark. tarafından yapılan ve 336 NS tanılı çocuk hasta alındığı bir çalışmada hastaların 615 kez olan hastane yatışları değerlendirilmiştir (10). Üç yıllık çalışma periyodu boyunca hastaların %60.1'i bir kez hastaneye yatarken, %21.7'si iki kez, %7.1'i üç kez ve %11.1'i dört veya daha fazla kez hastaneye yattığı bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %47'sinin bir kez hastane yatışı vardı. Kumar ve ark. bildirdiği bir çalışmada 148 NS tanılı çocuk hastanın 162 kez hastane yatışında en sık yatış nedenleri sırasıyla, anazarka tarzında ödem, enfeksiyon, hipovolemi, tetani ve hipertansif ensefalopati olarak bildirilmiştir (12). Ajayan ve ark. (13) hastaneye yatış nedenleri arasında hastaların %36.6'sında majör enfeksiyon bildirirken, Wei ve ark. (14) enfeksiyon nedeniyle ile yatış oranını %18 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise enfeksiyon nedeniyle yatış oranı %11 olarak bulundu. Literatürde NS'lu çocuk hastaların hastaneye yatış nedenleri arasında farklılıkların olması çalışmanın yapıldığı hastanenin özellikleri, çalışmanın süresi ve çalışmaya dahil edilen hasta sayıları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Literatürde NS tanılı çocukların hastane yatışlarında ABH sıklığını araştıran bir çalışmada hastaların %50.9'unda ABH geliştiği bildirilmiştir (10). Başka bir çalışmada ise 10 yılda 508 NS tanılı çocuk hastanın hastaneye yatış nedenleri arasında ABH sıklığı %1 olarak bildirilmiştir (14). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ABH sıklığı %1.7 oranında bulundu. Çalışmamızda ilk çalışmaya göre ABH sıklığının daha az saptanmasının nedeni

hastaların sadece hastaneye yatış nedenleri arasında ABH sıklığına bakılması ve yattığı sürede gelişen ABH ataklarının dahil edilmemesidir.

Çalışmamızda hastaların ortalama yatış süreleri 9.98 ± 16.91 gündü. Kumar ve ark. ise çalışmalarında hastaların ortalama yatış süreleri 10 ± 6.8 gün olarak bildirmişlerdir (12). Aynı çalışmada enfeksiyon nedeniyle yatan hastaların hastanede yatışları ortalama 12 ± 8 gün iken enfeksiyon dışı nedenlerle yatan hastaların ortalama yatış süreleri 8 ± 5 gün olarak bildirilmiştir ($p < 0.001$) (12). Wei ve ark. (14) Tayvan'dan 10 yıllık periyotta 176 NS tanılı hastanın 508 yatışını inceledikleri çalışmalarında benzer şekilde enfeksiyon varlığının hastanede yatış süresini uzattığı bildirilmiştir.

Wei ve ark.(14) çalışmasında NS tanılı çocukların hastaneye yatışları mevsimlere göre değerlendirildiğinde enfeksiyon nedeniyle yatışların en sık ilkbaharda yapıldığı, enfeksiyon dışı nedenlerle yatışların ise en sık yaz mevsiminde yapıldığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise tüm hastalarda en sık yatış yapılan mevsim kıştı. Çalışmamızdaki bu farklılığın nedeni olarak iki çalışmadaki yatış nedeni sıklıklarının farklı olmasıdır.

Hastaların prognozları açısından değerlendirdiğimizde halen takip edilen 103 hastanın %17.4'ünde evre 5 KBH nedeniyle renal replasman tedavisi başlandı. Literatürde 631 NS tanılı çocuk hastanın alındığı bir çalışmada hastaların %1.7'sinde ortanca 3.9 yıl takip süresi sonunda evre 5 KBH geliştiği bildirilmiştir (15). Sadece steroidlere dirençli NS tanılı çocuk hastaların alındığı bir çalışmada ise hastaların %26.8'inde evre 5 KBH geliştiği bildirilmiştir (16). Ülkemizden bildirilen bir çalışmada ise 3 yıllık takip sonunda kronik böbrek yetmezliği oranı %7.7 iken 5 yıllık takip sonunda bu oran %9 olarak bildirilmiştir (8). Çalışmalardaki evre 5 KBH gelişen hastaların oranlarındaki farklılıkların çalışmaya alınan hastaların farklı gruplardan (yatan hastalar, sadece steroidlere dirençli NS tanılı hastaların vb.) olması nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda kliniğimizde takibe devam eden 103 hastada mortalite RRT tedavisi yapılan dört hastada (%3.88) görüldü. Bu hastaların hastanede toplam yatış süreleri diğerlerine göre anlamlı olarak daha uzun bulundu. Literatüre bakıldığında ise Trompeter ve ark. (17) steroidlere yanıtı NS tanılı 152 çocuk hastanın uzun dönem prognozunu bildirdiği çalışmalarında 11 ölüm görülmüştür. Prasad ve ark. (18) ise hastaneye yatışlarda ABH gelişen NS tanılı 13 hastanın üçünde ölüm olduğunu bildirmişlerdir. Carter ve ark. (15) bildirdiği çalışmada ise 631 NS tanılı çocuk hastanın ortanca 3.9 yıl takipleri boyunca ölen hastaları olmamıştır. Uzun dönem prognozu genellikle iyi olan NS tanılı çocuklarda gelişen komplikasyonlar mortaliteyi ve morbiditeyi arttırmaktadır.

Çalışmamızın retrospektif olarak yapılması ve çalışma süresinin beş yıllık bir periyod olarak belirlenmesi çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Sonuç olarak, hastanemiz bölgemizde bir referans hastanesi olduğundan kliniğimizde çok sayıda NS tanılı çocuk hasta takip edilmektedir. Çalışmamızda nadir olmayan sıklıkta hayati tehdit edici komplikasyonlar ile yatan bu hastalarda hastanede toplam yatış gün sayısı ile morbiditeye ve mortaliteye neden olan RRT ihtiyacı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Nefrotik sendromlu çocuk hastaların prognozu çoğunlukla iyi olsa da hayati tehdit edici komplikasyonlar ve mortalite de görülebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. The primary nephrotic syndrome in children: Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981;98:561-4.
2. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003;362:629-39.
3. Rheault MN. Nephrotic syndrome. In Kher KK, Schnaper HW, Greenbaum LA (eds). *Clinical Pediatric Nephrology*. Third Edition. Boca Raton: CRC press, 2017:285-303.
4. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-37.
5. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
6. Niaudet P, Boyer O. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SE (eds). *Pediatric Nephrology*. 7th edition. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2016:830-82.
7. Yılmaz K, Düşünsel R, Dursun İ, Yel S, Gündüz Z, Poyrazoğlu H. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Childhood: A Retrospective Analysis of Two Hundred and Eighty Nine Patients. *Med Bull Haseki* 2017;55:280-5.
8. Hacıhamdioğlu DÖ, Kalman S, Faysal Gök F. Long-term results of children diagnosed with idiopathic nephrotic syndrome; single center experience. *Türk Pediatri Ars* 2015;50:37-44.
9. Internationale Study of Kidney Disease in Children; prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 1978;13:159-65.
10. Rheault MN, Zhang L, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, Seamon M, et al. AKI in Children Hospitalized with Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Dec 7;10(12):2110-8.
11. Carpenter SL, Goldman J, Sherman AK, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, et al. Association of infections and venous thromboembolism in hospitalized children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2019; 34:261-7.
12. Kumar M, Ghunawat J, Saikia D, Manchanda V. Incidence and risk factors for major infections in hospitalized children with nephrotic syndrome. *Braz J Nephrol* 2019;41:526-33.
13. Ajayan P, Krishnamurthy S, Biswal N, Mandal J. Clinical spectrum and predictive risk factors of major infections in hospitalized children with nephrotic syndrome. *Indian Pediatr*. 2013;50:779-81.
14. Wei CC, Yu IW, Lin HW, Tsai AC. Occurrence of infection among children with nephrotic syndrome during hospitalizations. *Nephrology (Carlton)* 2012 ;17:681-8.
15. Carter SA, Mistry S, Fitzpatrick J, Banh T, Hebert D, Langlois V, et al. Prediction of Short- and Long-Term Outcomes in Childhood Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Rep* 2019;5:426-34.
16. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, et al. Long-term outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:3055-65.
17. Trompeter RS, Lloyd BW, Hicks J, White RH, Cameron JS. Long-term outcome for children with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet* 1985;1:368-70.
18. Prasad BS, Kumar M, Dabas A, Mishra K. Profile of Acute Kidney Injury in Hospitalized Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Indian Pediatr* 2019;56:119-22.

The Relationship Between Cytomegalovirus Antibody (Anti-CMV) Test Positivity and Some Hematological and Biochemical Parameters in the Pediatric Age Group

Pediatric Yaş Grubunda Cytomegalovirus Antikor (Anti-CMV) Testi Pozitifliğinin Bazı Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi

Fethi BARLIK¹, Mehmet PARLAK², Nesrin CEYLAN³, Yasemin BAYRAM², Huseyin GUDUCUOGLU²

¹Van Yuzuncu Yil University, Van Vocational School of Health Services, Van, Türkiye

²Van Yuzuncu Yil University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Van, Türkiye

³University of Health Sciences, Dr. Sami Ulus Obstetrics and Pediatrics Education and Research Hospital, Ankara, Türkiye



ABSTRACT

Objective: Cases of Cytomegalovirus (CMV) infection are encountered in the early stages of life in developing countries. The aim of this study is to specify the seroprevalence of CMV-IgM and IgG in pediatric patients and to indicate its relationship with certain hematological, serological, and biochemical parameters.

Material and Methods: Serological test results of CMV-IgM and CMV-IgG in children aged 0-14 with CMV as a causative agent were analyzed retrospectively in the blood samples sent to the Microbiology Laboratory of Dursun Odabas Medical Center of Van Yuzuncu Yil University between 2013 and 2015. The relationship with hematological and biochemical parameters was investigated in the cases with positive CMV-IgM results.

Results: CMV-IgM and IgG tests were studied in 1.385 children. It was determined that 58% of these children were boys and 42% were girls. A total of 112 (8.2%) of the 1.363 patients who were tested for CMV-IgM were found to be positive. The decrease in IgM with age was found to be statistically significant ($p < 0.01$). It was determined that 707 (95.3%) of 742 patients who were tested for CMV-IgG were positive. Similarly, the increase in IgG parallel to age was found to be statistically significant ($p < 0.05$). The correlation between positivity values of CMV-IgM-positive patients and patients' hematological, serological, and biochemical parameters were calculated separately. It was noted that the significant value in the correlation was C-reactive protein with 0.49 ($p < 0.01$).

Conclusion: CMV-IgG seroprevalence was found to be higher compared with studies conducted in developed countries. Accordingly, we think that increased C-reactive protein levels will be useful in the diagnosis of CMV.

Key Words: C-reactive protein, Cytomegalovirus, Hematologic parameters, Pediatrics

ÖZ

Amaç: Gelişmekte olan ülkelerde yaşamın erken dönemlerinde Cytomegalovirus (CMV) enfeksiyonu vakalarına rastlanmaktadır. Bu çalışmanın amacı, pediatrik hastalarda Sitomegalovirüs-IgM ve IgG seroprevalansını belirlemek ve bazı hematolojik, serolojik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisini araştırmaktır.



BARLIK F
PARLAK M
CEYLAN N
BAYRAM Y
GUDUCUOGLU H

:0000-0003-2012-7255
:0000-0001-6030-2244
:0000-0001-5844-1261
:0000-0001-6083-5550
:0000-0003-1048-8268

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

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration Principles. Van Yuzuncu Yil University Faculty of Medicine, Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee (date: 10.03.2015, number: 08).

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı: **BARLIK F:** Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. **PARLAK M:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study. **CEYLAN N:** Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. **BAYRAM Y:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **GUDUCUOGLU H:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar.

How to cite / Atıf yazım şekli : Barlık F, Parlak M, Ceylan N, Bayram Y and Guducuoglu H. The Relationship Between Cytomegalovirus Antibody (Anti-CMV) Test Positivity and Some Hematological and Biochemical Parameters in the Pediatric Age Group. Turkish J Pediatr Dis 2022;16:205-209.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Fethi BARLIK
Van Yuzuncu Yil University,
Van Vocational School of Health Services, Van, Türkiye
E-posta: fethi_barlik@hotmail.com

Received / Geliş tarihi : 12.04.2021

Accepted / Kabul tarihi : 16.06.2021

Online published : 10.09.2021

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.913972

Gereç ve Yöntemler: 2013-2015 yılları arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen kan örneklerinde, CMV'nin etken olarak düşünüldüğü 0-14 yaş diliminden çocuk hastaların, CMV-IgM ve CMV-IgG serolojik test sonuçları geriye dönük olarak incelendi. Aynı zamanda CMV-IgM sonucu pozitif bulunan olgularda bunların hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: 1385 çocuğun CMV-IgM ve IgG testleri yapılmıştır. Bu çocukların %58'inin erkek ve %42'sinin kız olduğu belirlendi. CMV-IgM bakılan 1363 hastanın 112'si (%8.2) pozitif olduğu belirlendi. IgM'in yaşa bağlı olarak azalması, istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). CMV-IgG bakılan 742 hastanın 707'sinin (%95.3) pozitif olduğu belirlendi. Benzer şekilde immünoglobulin G seropozitifliğinin yaşa paralel olarak artışı, istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). CMV-IgM pozitif hastaların, pozitiflik değeri ile bu pozitiflik değerinin hematolojik, serolojik ve biyokimyasal parametrelerin her biri ile ayrı ayrı korelasyonu hesaplandı. Korelasyonda anlamlı çıkan değerlerin 0.49 ile C-reaktif protein olduğu dikkat çekti ($p<0.01$).

Sonuç: CMV-IgG seroprevalansı gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarla kıyaslandığında yüksek olarak bulunmuştur. Buna göre, yükselmiş C-reaktif protein düzeylerinin CMV tanısında yarar sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: C-reaktif protein, Cytomegalovirus, Hematolojik parametreler, Pediatrik

INTRODUCTION

The only source of cytomegalovirus (CMV), which is also known as human herpes virus-5 (HHV-5), is human, and it acts as a pathogen that can infect individuals of all ages, sexes, and races (1). It causes persistent or latent infections by forming nuclear and cytoplasmic inclusions. It is one of the most common causes of congenital viral infection in the world (2). Although infants with congenital CMV appear to be healthy at birth, most of them experience severe neurodevelopmental disorders (3).

The primary CMV infection is mostly seen in children and adolescents, but it is also seen in adults (4). It is reported that 80% of children may be infected with CMV by the age of three in low-income populations. Although most infections caused by CMV are asymptomatic, children are an important source of transmission for this virus into the home environment. More than 75% of childhood CMV infections are transmitted perinatally or in the first years of life by salivation, maternal genital secretions, or breast milk after reactivation of the latent maternal virus (5-6). The seroprevalence of CMV has been reported between 40% and 90%. This change has been reported to peak between the ages of 15 and 49, including fertility, in parallel with increased sexual activity and early childhood infection. National, population-based seroprevalence studies are essential to reliably assess CMV prevalence and risk factors for infection in order to direct future preventive measures and estimate their cost-effectiveness (7-8).

The aim of this study is to determine the seroprevalence of CMV-immunoglobulin M (CMV-IgM) and CMV-immunoglobulin G (CMV-IgG) in pediatric patients and to specify its relationship with certain hematological, serological, and biochemical parameters.

MATERIALS and METHOD

Serological test results of CMV-IgM and CMV-IgG in children aged 0-14 with CMV as a causative agent were analyzed retrospectively in the blood samples sent to the Microbiology Laboratory of Dursun Odabas Medical Center of Van Yuzuncu

Yil University between 2013 and 2015. CMV-IgM-positive cases were investigated for their relationship with hematological parameters (complete blood count, CBC; Hemoglobin, Hb; white blood cells, WBC; lymphocytes, LY; neutropenia; eosinophilia; thrombocytopenia presence; prothrombin time, PT; partial thromboplastin time, PTT; erythrocyte sedimentation rate, ESR) and biochemical parameters (aspartate aminotransferase, AST; alanine aminotransferase, ALT; lactate dehydrogenase, LDH; and C-reactive protein, CRP).

Blood samples were centrifuged at 10.000 rpm for 15 minutes. Serums were tested for CMV-IgM and CMV-IgG using a Cobas E601 (Roche Diagnostics, Germany) analyzer. CBC was analyzed with a Beckman Coulter LH780 (ABD) device and PT and PTT with an STA compact (Stago, France) device in CMV-IgM positive patients. AST, ALT, and LDH were analyzed with an Architect C8000 (Abbott Diagnostics, ABD) device, and CRP was analyzed with an NFL BN-II (Siemens, Germany) device.

CMV-IgM (COI) was evaluated as follows: ≥ 1 was considered positive, between 0.7 and 1 was considered to be undetermined, and < 0.7 was considered to be negative. CMV-IgG (IU/ml) was evaluated as follows: ≥ 1 was considered positive, between 0.5 and 1 was considered to be undetermined, and < 0.5 was considered to be negative. Anemia was defined as a hemoglobin level < 11 g/dL, thrombocytopenia was defined as a platelet count $< 150,000/\text{mm}^3$, and leukocytosis was defined as a leukocyte count $> 11,000/\text{mm}^3$. Leukocyte counts $< 4,000/\text{mm}^3$ were considered leukopenia, neutrophil counts $< 1,500/\text{mm}^3$ were considered neutropenia, and eosinophil counts $> 0.5/\text{mm}^3$ were considered eosinophilia. Elevated mean platelet volume was defined as > 10.4 fL. Levels of PT > 15 s, PTT > 40 s, ESR > 20 mm/h, CRP > 5 mg/dL, AST > 40 U/L, ALT > 40 U/L, and LDH > 500 U/L were accepted as elevated levels.

This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration Principles. Ethics committee approval for our study was obtained from our university's committee (date: 10.03.2015, number: 08).

Statistical Analysis

Continuous variables, the mean and standard deviation, are expressed as minimum and maximum values, while categorical

variables are expressed as numbers and percentages. In terms of continuous variables, one-way analysis of variance was used in comparisons based on categorical variables. Pearson's correlation coefficient was used to determine the relationships between continuous variables, while the Chi-square test was used to determine the relationships between categorical variables. The Z test was used to compare the difference between the ratios. The statistical significance level was taken as 5% in the calculations, and SPSS Ver. 21.0 was used for these calculations.

RESULTS

Demographic Information

A total of 1.385 children aged 0-14 years old were tested for CMV-IgM and CMV-IgG between 2015 and 2017; 1.363 of these children were tested for CMV-IgM, 742 were tested for CMV-IgG, and 740 were tested for both CMV-IgM and CMV-IgG. Eight hundred and three of the 1.385 children were male (58%), and 582 were female (42%).

The Results of CMV-IgM

Out of the 1.363 patients who were tested for CMV-IgM, 790 (58%) were male, and 573 (42%) were female; 146 of 1.363 patients were found to be positive or undetermined. One hundred and twelve (8.2%) patients were found to be positive for CMV-IgM when the undetermined tests were excluded. The rate of positivity was found to be 8.2% in male and female patients (male: 65/790, female: 47/573).

A statistically significant relationship was found between IgM seropositivity and age ($p < 0.01$). The rate of IgM in a one-year increase in the age of the children studied decreases by 0.69%. In this case, when estimating IgM seropositivity using patient age, the accuracy reaches 71.3% ($r: 71.3, p < 0.01$). In other words, 71.3% of the variation in IgM seropositivity can be explained by variation in age. Figure 1 shows the CMV-IgM positivity of the patients according to age and gender.

The relationships between the hematological and other biochemical parameters of the 112 patients found to be CMV-

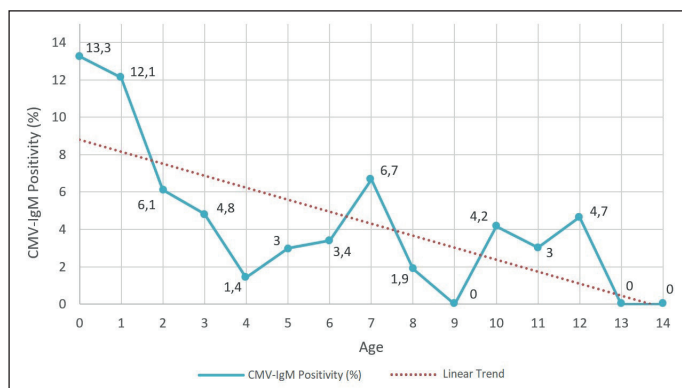


Figure 1: The Relationship between CMV-IgM positivity and age.

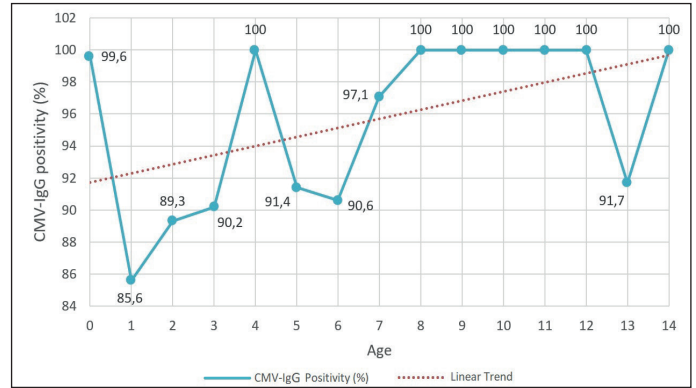


Figure 2: The Relationship between CMV-IgG positivity and age.

IgM positive are summarized in Table I. The cut-off level of CMV-IgM-positive patients and the correlation of the hematological, serological, and biochemical parameters with this positivity were calculated for each parameters separately. The value that was considered to be meaningful in correlation was found to be CRP at a rate of 49.1% ($p < 0.01$) (Table I).

The Results of CMV-IgG

Of the 742 patients who were tested for CMV-IgG, 420 (57%) were male, and 322 (43%) were female; 717 of the 742 patients were tested positive and considered to be undetermined. Excluding the undetermined, 707 (95.3%) patients were found to be positive for CMV-IgG. The rate of positivity was found to be 95% in male and 95.7% female patients (male: 399/420, female: 308/322).

Similarly, a statistically significant relationship was found between IgG seropositivity and age ($p < 0.01$). The rate of IgG in a one-year increase in the age of the children studied increases by 0.567%. In this case, when estimating IgG seropositivity by using patient age, the accuracy reaches 48.6%. Positive values in the neonatal period may be due to IgG antibodies from the mother. The difference is statistically significant when CMV-IgG values in patients between 1 and 5 years and between 5 and 14 years old, excluding the 0-years-old age group, are compared ($p < 0.001$). Figure 2 shows the CMV-IgG-positive patients according to age.

DISCUSSION

Primary CMV infections occur mostly in adolescence or early childhood and are usually asymptomatic in healthy children and adults. Symptomatic CMV infections are generally manifested as a non-specific febrile disease or as a mild, self-limiting mononucleosis syndrome. However, there are many reports of severe or prolonged symptomatic CMV infections in immunosuppressive patients (9). Anti-CMV IgM-type antibodies indicate primary or recurrent infections, while IgG-type antibodies indicate previous infections. IgM antibodies can

Table I: Laboratory findings of CMV-IgM.

Laboratory test	n (%)	Range	Mean ± SD	No. Patients tested	Correlation
Hematologic parameters					
Leukopenia (10 ³ /mL)	3 (2.7)	2.3-99.9	14.0-11.7	109	0.036
Leucocytosis (10 ³ /mL)	61 (54.5)	2.3-99.9	14.0-11.7	109	0.036
Neutropenia (10 ³ /mL)	12 (10.7)	0.3-32.7	4.0-4.3	76	0.121
Eosinophilia (10 ³ /mL)	11 (9.8)	0.0-1.9	0.3-0.3	76	-0.104
Anemia (Hb: g/dL)*	29 (53.7)	5.6-15.9	10.9-2.0	54	-0.072
Anemia (Hb: g/dL)†	27 (49.1)	6.1-14.0	10.9-2.0	55	-0.072
Thrombocytopenia (10 ³ /mL)	26 (23.2)	0.2-786.0	301.1-192.3	109	-0.068
Pancytopenia	1 (0.9)			109	
Elevated PT	22 (19.6)	11.8-110.0	16.9-12.4	68	0.008
Elevated PTT	7 (6.3)	20.5-73.6	32.3-7.9	68	0.051
Other parameters					
Elevated ESR (mm/h)	15 (13.4)	3.0-57.0	19.1-12.3	41	-0.068
Elevated CRP (mg/L)	35 (31.3)	3.2-268.0	18.9-41.6	86	0.491 [‡]
Elevated LDH (U/L)	44 (39.3)	4.2-2765.0	600.9-422.3	90	-0.042
Elevated AST (U/L)	83 (74.1)	17.0-1466.0	119.1-164.1	110	-0.012
Elevated ALT (U/L)	62 (55.4)	7.0-461.0	94.8-96.8	111	-0.013

*: Above 1 year of age, †: Under 1 year of age, ‡: p<0.01. **ALT:** Alanine aminotransferase, **AST:** Aspartate aminotransferase, **CRP:** C-reactive protein, **ESR:** Erythrocyte sedimentation rate, **Hb:** Hemoglobin, **LDH:** Lactate dehydrogenase, **PT:** Prothrombin time; **PTT:** Partial thromboplastin time.

remain positive for a long time as well as become negative after the formation of IgG antibodies. CMV-IgM positivity does not indicate primary infection. CMV-IgM positivity can occur as a false positivity because of reactivation as well as acute infection (10).

Several studies have been performed on CMV seropositivity in Turkey. Ataman et al. (11) reported that CMV-IgG seropositivity increases with age, and the rates in age groups 1-6, 7-14, and 15-49 were 82.1%, 92%, and 97.8%, respectively. Köksaldı et al. (12) reported that CMV-IgG positivity was found at a rate of 96.2% in 0-14-year-old children admitted to Hatay Women and Children Hospital. Okur et al. (13) reported that the CMV-IgG and CMV-IgM seropositivity in patients between 0 and 18 years old in the Van Lake Region was 93.1% and 9.1%, respectively. In a comprehensive study of Germany by Voigt et al. (6), it was reported that between 2003 and 2006, the CMV-IgG seropositivity of patients aged 1-7 was 93%. In the same study, it was noted that CMV seroprevalence increased with low socioeconomic status (CMV seroprevalence was 72% in low-income populations, 61% in middle-income populations, and 55% in high-income populations). Between 2011 and 2012, a national health and nutritional examination survey reported 20.7% seroprevalence of CMV-IgG among children between 1 and 5 years of age in the United States. It was also reported that the lowest seroprevalence was in the 1-year-old age group at 12.3% and that the highest seroprevalence was in the 5-year-old age group at 31.1% (14). Compared with these studies, the rates of CMV-IgG seroprevalence in our study were 89% for the 1-5-year-old age group and 97% for the 5-14-year-old age group. The determination of seropositivity at such high rates shows that Van province is in a high-risk group in terms

of CMV infection. Compared with other cities in Turkey, Van province, where this research was conducted, has a low level of social and economic development (15). It is estimated that the high CMV-IgG seroprevalence in this province is associated with this situation.

Disease settings such as infections, tissue damage, and immunological processes initiate a systematic response in the organism in a certain process. These disease settings induce the acute phase response, and the substances formed as a result of the response are called acute phase reactants. CRP is an acute phase reactant produced by the liver, especially under the control of cytokines with interleukin-6 (16). Studies have shown that there is a relationship between CMV antibodies and high CRP levels. Zhu et al. (17) suggest that CMV infection triggers an inflammatory response reflecting high levels of CRP and partially paves the way for coronary artery disease through CMV-induced inflammation. It is also argued that CMV seropositivity is significantly correlated with high CRP levels, which might stimulate a subclinical inflammatory response. Nubling et al. (18) reported slightly elevated CRP levels during active CMV infection in immunosuppressive patients. Costalonga et al. (19) reported a relationship between the severity of clinical findings in patients with active CMV infections and elevated serum CRP levels. Similarly, de Matos et al. (20) reported that CMP seroprevalence in Bahia, Brazil, shows a statistically significant relationship between CRP levels in serum samples and CMV. In our study, the correlation between CMV level and CRP was also found to be statistically significant.

Jia et al. (21) reported that CMV DNA levels had a significant association with ESR and CRP levels, so CMV infections could play a role in the inflammatory response in ESR. In congenital

CMV infections, except for febrile diseases and hepatitis, the increase in liver enzymes in CMV-IgM positivity has been emphasized by some studies (22). In our study, the elevation of ESR, LDH, AST, and ALT was found to be 13%, 39%, 74%, and 55%, respectively. This positivity did not correlate with CMV-IgM increases. In infectious diseases, either as a result of a direct effect on the bone marrow or immune response to the disease, different hematological findings may occur (23). In our study, the rate of patients with leukocytosis, anemia, and thrombocytopenia was found to be 55%, 50%, and 23%, respectively. There was not a significant correlation.

In conclusion, the seroprevalence of CMV-IgG found in our study was high compared to what has been found in developed countries. Similar to other studies conducted previously, it has been found that CMV-IgM seroprevalence decreases depending on age and CMV-IgG seroprevalence increases depending on age. The results of the study indicate that the increase of CRP in CMV-IgM-positive patients is statistically significant.

REFERENCES

- Bekdaş M. Hastanede izlenen sitomegalovirus enfeksiyonlu olguların değerlendirilmesi. *Bakırköy Tıp Derg* 2013; 9: 39-41.
- Buller RS, Storch GA, Arens MQ. Human cytomegalovirus. Washington, DC: ASM Press; 2003.
- Çetinkol Y, Çalgın MK, Yıldırım AA. Ordu ilinde hamilelik döneminde önemli viral patojenlerin araştırılması. *ODÜ Tıp Derg* 2016; 3: 64-7.
- Lopo S, Vinagre E, Palminha P, Paixão MT, Nogueira P, Freitas MG. Seroprevalence to cytomegalovirus in the Portuguese population, 2002-2003. *Euro Surveill* 2011; 16:19896.
- Noyola DE, Valdez-López BH, Hernández-Salinas AE, Santos-Díaz MA, Noyola-Frías MA, Reyes-Macías JF, et al. Cytomegalovirus excretion in children attending day-care centers. *Arch Med Res* 2005; 36: 590-93.
- Voigt S, Schaffrath Rosario A, Mankertz A. Cytomegalovirus seroprevalence among children and adolescents in Germany: Data from the german health interview and examination survey for children and adolescents (KIGGS), 2003–2006. *Open Forum Infect Dis* 2015;3:193-200.
- Anuma ON, Umeora OJJ. Seroprevalence of cytomegalovirus antibodies among antenatal clinic attendees in Abakaliki, Nigeria. *Afr J Med Health Sci* 2016;15: 24-9.
- Korndewal MJ, Mollema L, Tcherniaeva I, van der Klis F, Kroes AC, Oudesluys-Murphy AM, et al. Cytomegalovirus infection in the Netherlands: seroprevalence, risk factors, and implications. *J Clin Virol* 2015;63:53-8.
- Vilibic-Cavlek T, Kolaric B, Beader N, Vrtar I, Tabain I, Mlinaric-Galinovic G. Seroepidemiology of cytomegalovirus infections in Croatia. *Wien Klin Wochenschr* 2017; 129:129-35.
- Karakoç ZÇ, Taşçıoğlu D, Tekin S, Şimşek B. Sağlıklı erişkinde akut sitomegalovirus hastalığı: dört olgu sunumu. *Klimik Dergisi* 2016; 29: 39-42.
- Ataman S, Colak D, Günseren F, Senol Y, Colak T, Aktekin MR, et al. Antalya'da sitomegalovirus seroepidemiolojisinin toplum kaynaklı kesitsel bir çalışma ile araştırılması ve türkiye verilerinin derlenmesi. *Mikrobiyol Bül* 2007; 41: 545-55.
- Koksaldı-Motor V, Evirgen O, Azaroglu I, Inci M, Ozer B, Arica S. Prevalence of toxoplasmosis, cytomegalovirus and rubella IgG antibodies in Hatay women and children. *West Indian Med J* 2012; 61: 154-7.
- Okur M, Erbey F, Kaya A, Güven A. Van Gölü havzasında 0–18 yaş grubu çocuklarda sitomegalovirus, rubella ve toksoplazma seroprevalansı. *Konuralp Tıp Derg* 2012; 4:13-6.
- Lanzieri TM, Kruszon-Moran D, Amin MM, Bialek SR, Cannon MJ, Carroll MD, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus among children 1 to 5 years of age in the United States from the national health and nutrition examination survey of 2011 to 2012. *Clin Vaccine Immunol* 2015; 22: 245-47.
- Temurlenk M, Abar H. Türkiye'deki illerin Sosyoekonomik Gelişmişlik Seviyeleri: 2008-2016 Dönemi. *Atatürk Üni İİB Derg* 2019; 33: 1115-35.
- Yücel D. C-reactive protein vs. High-sensitivity c-reactive protein: what is the difference?. *Türk Biyokimya Derg* 2014; 39: 43-4.
- Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE, Csako G, Epstein SE. Cytomegalovirus in the pathogenesis of atherosclerosis: the role of inflammation as reflected by elevated c-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol* 1999;34: 1738-43.
- Nubling GJ, Korn S, Ludwig B, Stephan C, Doer HW, Peiser W. Primary cytomegalovirus infection in an outpatient setting-laboratory markers and clinical aspects. *Infection* 2003; 31: 318-23.
- Costalonga EC, Melo NCV, Rodrigues CE, Sette LHBC, Ianhez LE. The potential role of c-reactive protein in distinguishing cytomegalovirus from tuberculosis and bacterial infections in renaltransplant recipients. *Clin Transplant* 2009;23: 710-15.
- de Matos SB, Meyer R, Lima FWD. Seroprevalence and serum profile of cytomegalovirus infection among patients with hematologic disorders in Bahia state, Brazil. *Rev Med Virol* 2011; 83: 298-304.
- Jia J, Shi H, Liu M, Liu T, Gu J, Wan L, et al. Cytomegalovirus infection may trigger adult-onset still's disease onset or relapses. *Front Immunol* 2019;10:898.
- Just-Nübling G, Korn S, Ludwig B, Stephan C, Doerr HW, Preiser W. Primary cytomegalovirus infection in an outpatient setting-laboratory markers and clinical aspects. *Infection* 2003;31:318-23.
- Tokgöz H, Çalışkan Ü. Çocuklarda enfeksiyon hastalıklarında görülen hematolojik bulgular. *Selcuk Med J* 2017;33: 63-6.

Akut Kısa Süreli Selenyum Tedavisi: Akut Böbrek Hasarında Kurtarıcı Bir Tedavi Olabilir mi?

Acute Short-Term Selenium Treatment: Could It Be a Salvage Therapy in Acute Kidney Injury?

Aysel TAKTAK¹, Umut Selda BAYRAKÇI², Esra KARAKUŞ³, Banu ÇELİKEL ACAR⁴, Adem KÖKSOY⁵, Murat ALIŞIK⁶, Salim NEŞELİOĞLU⁶, Özcan EREL⁶

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bölümü, Hatay, Türkiye

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nefrolojisi, Ankara, Türkiye

³Ankara Şehir Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Van, Türkiye

⁶Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: İskemi/Reperfüzyon (İR) hasarı nativ ve nakil böbrekte akut böbrek hasarının önemli bir nedenidir. Bu durum oksidatif bir ortam oluşturarak doku hasarına neden olur. Bu çalışmanın amacı kısa süreli akut selenyum (Se) tedavisinin oksidatif durum ve akut böbrek hasarına etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada 18 yetişkin Long Evans cinsi rat rastgele 3 gruba ayrıldı. Genel anestezi altında steril koşullarda batin insize edildi, bilateral böbrek damar yapıları ayrıldı. Sol renal arter kleplendi, sağ nefrektomi yapıldı, 45 dakika iskemi uygulanmasını takiben sol renal arter klempini açıldı ve 4 saat reperfüzyon uygulandı. İR ve Se tedavisi grubuna, cerrahi işlemden 4 saat önce ve reperfüzyon periyodunun bitiminden 4 saat sonra 0.625 mg/kg Se oral verildi. İR grubuna benzer protokol ile 1 cc steril salin oral uygulandı. Sham grubu dışında tüm ratlar ikinci ilaç uygulamasından 4 saat sonra sakrifiye edildi. Kan ve doku örnekleri alınarak histopatolojik değerlendirme ve kan kreatinin, total thiol, nativ thiol, disülfid düzey ve dinamik thiol/disülfid oran ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Selenyum tedavisi alan grupta İR hasarı öncesi ve sonrası thiol düzeylerinde anlamlı azalma görülmezken İR grubunda thiol düzeyinde anlamlı düşme gözlemlendi ($p=0.345$, $p=0.028$). Selenyum tedavisi alan ve almayan gruplar böbrek fonksiyonları ve histopatolojik açıdan karşılaştırıldığında Se tedavisi alan ratlarda anlamlı iyileşme saptanmadı ($p=0.053$).

Sonuç: Kısa süreli akut Se tedavisi hücrenin oksidatif durumunu düzeltmekle birlikte bu durum histopatolojik ve biyokimyasal iyileşme için yetersizdir. Ayrıca halihazırda hasarlı böbrekte Se tedavisinin mevcut durumu kötüleştirdiği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Akut böbrek hasarı, İskemi/Reperfüzyon hasarı, Kurtarıcı tedavi, Oksidatif stres, Selenyum

ABSTRACT

Objective: Ischemia/Reperfusion (IR) injury is an important cause of acute kidney injury (AKI) in native and transplanted kidneys. This condition aggravates tissue damage by initiating an oxidative status. This study evaluates the effect of acute short-term selenium (Se) treatment on oxidative status and acute kidney injury.

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

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmıştır. Bu çalışma, Gazi Üniversitesi hayvan deneyleri yerel etik kurulunca onaylandı (66332047-604.01.02-3).

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: **TAKTAK A:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. **BAYRAKÇI US:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi. **ÇELİKEL ACAR B:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirmek. **KÖKSOY A:** Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak. **ALIŞIK M:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi. **NEŞELİOĞLU S:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi. **EREL Ö:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması.

Atif yazım şekli / How to cite : Taktak A, Bayrakçı US, Karakuş E, Çelikel Acar B, Köksoy A, Alışık M ve ark. Akut Kısa Süreli Selenyum Tedavisi: Akut Böbrek Hasarında Kurtarıcı Bir Tedavi Olabilir mi?. Türkiye Çocuk Hast Derg 2022;16:210-214.

IB

TAKTAK A : 0000-0001-7724-9160
BAYRAKÇI US : 0000-0002-5301-2617
KARAKUŞ E : 0000-0002-6592-4533
ÇELİKEL ACAR B : 0000-0002-1808-3655
KÖKSOY A : 0000-0003-4814-759X
ALIŞIK M : 0000-0003-0434-3206
NEŞELİOĞLU S : 0000-0002-0974-5717
EREL Ö : 0000-0002-2996-3236

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Aysel TAKTAK
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Nefroloji Bölümü, Hatay, Türkiye
E-posta: aysel.taktak@gmail.com

Geliş tarihi/ Received : 02.05.2021

Kabul tarihi / Accepted : 16.06.2021

Elektronik yayın tarihi : 27.09.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.931486

Material and Methods: A total of 18 adult male Long Evans rats were randomly allocated into three groups. Under general anaesthesia and sterile conditions, the anterior abdominal wall was incised, and bilateral renal vessels were separated. Left renal artery was clamped, right nephrectomy was performed after 45 min of ischemia, left renal artery was de-clamped, and 4 hours reperfusion was performed. In IR and Se treated group, 0.625 mg/kg Se was administered orally 4 hours before the surgical procedure and 4 hours after the reperfusion period. In the IR group, one cc sterile saline was given orally with a similar protocol. All rats except the sham group were sacrificed after 4 hours following the second dose of saline and Se administration. Blood samples and kidney saved for histopathological investigation and creatinine, total thiol, native thiol, disulfides levels and dynamic thiol/disulfide ratio determinations.

Results: While there was no significant decrease in thiol levels before and after IR injury in the Se treated group, a significant decrease was observed in the IR group ($p=0.345$, $p=0.028$). There was no statistically significant improvement when the groups were compared in terms of renal functions and histopathological evaluation ($p=0.053$).

Conclusion: Our study revealed that acute short-term Se treatment improves the kidney redox status. However, histopathological changes in kidney and plasma creatinine levels remain unaffected. Moreover, Se administration increases the existing kidney damage after the injury has occurred.

Key Words: Acute kidney injury, Ischemia-reperfusion injury, Oxidative stress salvage therapy, Selenium

GİRİŞ

İskemi/Reperfüzyon hasarı (İR) kanlanması azalan bir organda perfüzyon ve oksijenizasyonun yeniden sağlanması ile gelişen hasardır. Başta enfeksiyonlar, enfarktüs ve organ nakli olmak üzere çeşitli klinik durumlar İR hasarına neden olabilir. İR hasarı temelde reaktif oksijen radikallerinin (rOR) tetiklediği inflamatuvar bir süreçtir (1). Reaktif oksijen radikalleri hücre zarı lipitleri, lipoproteinler ve nükleik asitler ile etkileşerek hücre yapı ve fonksiyonlarının bozulmasına nihayetinde hücre hasarına yol açar (2). Doku ve organları oksidatif hasarın etkilerine karşı koruyacak bir çok endojen mekanizma mevcuttur. Bu endojen anti-oksidan mekanizmalar, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GP), katalaz gibi enzimatik ve glutatyon, melatonin, serüloplazmin, transferin gibi non-enzimatik bileşenlerden oluşur (3,4). Thioller (RSH) karbon atomuna bağlı sülfidril grubu (-SH) içeren organik yapılardır. Organizmada bulunan total thiol hücre içi ve hücre dışında serbest thiol veya glutatyon formunda iken, dolaşımda büyük oranda albümine bağlıdır (5). Thioller oksidanlar ile reaksiyona girerek disülfid bağları (RSSR) oluşturur ve tekrar indirgenerek thiol gruplarına dönüşür. Dinamik thiol-disülfid dengesi olarak tanımlanan bu çift yönlü reaksiyon hücrenin redoks durumunun önemli göstergelerinden biri olup glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz ile sağlanır (6). Selenyum (Se) glutatyon peroksidazın yapısında bulunur, bu bakımdan vücudun anti-oksidan savunma mekanizmalarında son derece önemli bir eser elementtir (7).

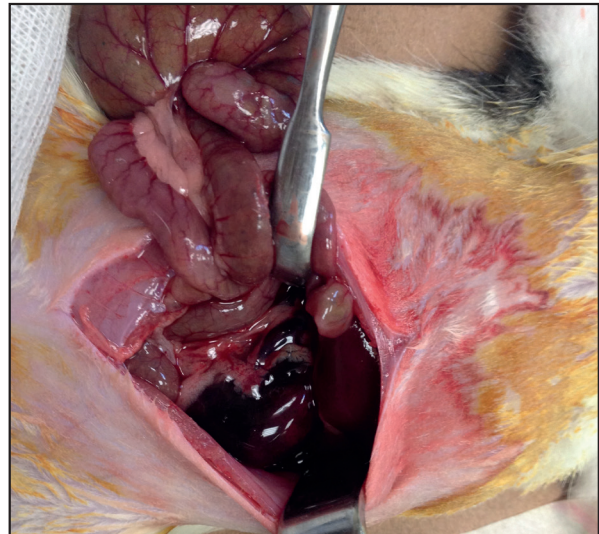
Çalışmamızda İR ilişkili böbrek hasarı oluşturulan ratlarda akut-kısa dönem Se tedavisinin böbrek fonksiyonları, hücre redoksu ve histopatolojik değişiklikler üzerine olan etkisi değerlendirildi.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma ağırlıkları 250-300 gr olan Long Evans türü 18 erişkin erkek rat üzerinde yapıldı. Tüm ratlar aynı ortamda, sabit sıcaklıkta ($20\pm 2^\circ\text{C}$), 12 saatlik aydınlık/karanlık döngüsünde, musluk suyu ve yiyeceklere serbest erişimin olduğu ad Libitum beslenme koşullarında muhafaza edildi.

Ratlar eşit sayıda 3 gruba ayrıldı. Genel anestezi altında, steril koşullarda karın ön duvarı orta hattın insizyon ile açıldı, bilateral böbrek damarları kör disseksiyon ile ayrıldı, atravmatik klemp ile sol böbrek kan akımı kesildi. İskemi böbrek renginde koyulaşma olarak gözlemlendi (Şekil 1). Sağ nefrektomi uygulandı. Sol böbrek klempini 45 dk sonra açıldı, böbreğin tekrar kendi rengine dönmesiyle reperfüzyon izlendi, 4 saat reperfüzyon uygulandı. İskemi/Reperfüzyon grubuna cerrahi prosedürden 4 saat önce ve 4 saatlik reperfüzyon periyodunun bitiminden 4 saat sonra 0.625 mg/kg Se (Selenometionin 100 mcg/100 tablet, Solgar) oral olarak verildi (İR/Se grubu). Kontrol grubunda İR/Se grubuna benzer cerrahi işlemler uygulandı, işlem öncesi ve sonrasında 1 cc steril salin oral olarak verildi (İR/0 grubu). Sham grubuna benzer cerrahi prosedür uygulandı, ancak sol renal ven klemplenmedi ve sağ nefrektomi yapılmadı. Batın steril kapatıldı.

Tüm cerrahi prosedür, ratlarda optimal vücut ısısını koruyacak şekilde ısıtılmış masa üzerinde steril teknikle uygulandı. Genel anestezi intra müsküler Xylazine (5 mg/kg/doz) ve Ketamin (45 mg/kg/doz) ile sağlandı.



Şekil 1: İskemik sol böbrek

Sham grubu dışında, tüm ratlar cerrahi prosedürün 12. saatinde (ikinci ilaç dozunun 4. saatinde) sakrifiye edildi. Deney bitimi tüm ratlardan kan ve doku örnekleri alınarak, kan kreatinin, total tiol, nativ tiol, disülfid düzeyi, dinamik tiol/disülfid oran ölçümleri ve histopatolojik değerlendirme yapıldı.

Her rattan iki kan örneği elde edildi. İlk kan örneği cerrahi prosedür öncesi kuyruk arterinden alındı. Takiben ilaç uygulamaları yapıldı. İkinci kan örneği sakrifikasyon sırasında genel anestezi altında intrakardiyak alındı. Kan kreatinin düzeyleri böbrek fonksiyon göstergesi olarak kabul edildi. Total tiol, nativ tiol, disülfid, dinamik tiol/disülfid oranları hücrenin oksidatif durumunun tespitinde kullanıldı. Dinamik tiol/disülfid oranı Erel ve ark. (8) yeni tanımlamış olduğu yöntem ile değerlendirildi.

Nefrektomi materyali, standart formalin fiksasyonu ve parafin gömme ile hazırlandı, 5µm kalınlığındaki doku örnekleri hemotoksilen-eozin ile boyandı. Böbrek hasarı; renal tübüler ödem, tübüler dilatasyon, konjesyon, tübüllerde silendir oluşumu, epitel hücre nekrozu görülmesi olarak tanımlandı. Her örnek x400 büyütme altında en az 20 ayrı noktadan değerlendirildi. Bulgular normal (-), hafif (+), orta (++), ciddi (+++) olarak Korkmaz ve ark. (9) yapmış oldukları çalışmayla benzer şekilde derecelendirildi. Bu çalışma Gazi Üniversitesi hayvan deneyleri yerel etik kurulunca onaylandı (66332047-604.01.02-3).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Statistical Packages for the Social Sciences (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) 21.0 programı ile yapıldı. Numerik

veriler ortalama ve standart sapma ve median olarak verildi. Gruplar Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. İkili grupların Posthoc analizi Mann-Whitney-U testi ile yapıldı. Verilerin korelasyon analizi Spearman's korelasyon testi ile yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kan kreatinin düzeyi böbrek fonksiyonlarının göstergesi olarak kabul edildi. İskemi/Reperfüzyon hasarı oluşturulan gruplarda (İR/Se ve İR/0) kan kreatinin düzeyindeki artış sham grubu ile karşılaştırıldığında anlamlıydı ($p=0.027$). İlginç bir şekilde İR/Se grubunda kan kreatinin düzeyi İR/0 grubundan yüksekti, ancak bu yükseklik istatistiksel anlamlı değildi ($p=0.053$).

Serum total tiol, nativ tiol, disülfid ve tiol/disülfid oranları hücrenin oksidatif göstergeleri olarak kabul edildi. İR/0 grubunda cerrahi prosedür öncesi ve sonrası total tiol düzeyinde belirgin düşme gözlemlendi; cerrahi prosedür öncesi total tiol düzeyi 329.05 ± 24.09 mmol/L iken İR hasarı sonrası 181.9 ± 20.71 mmol/L olarak saptandı ($p=0.028$). İR/Se grubu değerlendirildiğinde İR hasarı öncesi total tiol 314.68 ± 22.72 mmol/L iken cerrahi prosedür sonrası 283.77 ± 52.63 mmol/L olarak ölçüldü, total tiol seviyesinde istatistiksel anlamlı değişim görülmedi ($p=0.345$). Benzer şekilde nativ tiol düzeyleri de İR/Se grubunda anlamlı azalma göstermedi. İskemi/Reperfüzyon hasarı sonrası İR/Se ve İR/0 grupları tiol/disülfid oranı açısından karşılaştırıldığında Se tedavisi alan grupta tiol/

Tablo I: Grupların kan kreatinin, total tiol, nativ tiol ve dinamik tiol/disülfid oranları.

Gruplar	Kreatinin (mg/dl)	Total Tiol (mmol/L)	Nativ Tiol (mmol/L)	Tiol/Disülfid Oranı
İR (1)	0.4±0.04	329.05±24.09	195.55±22.31	13.45±1.95
İR (2)	1.17±0.12	181.90±20.71	130.35±17.74	9.8±2.25
p*	0.040	0.028	0.035	0.032
İR/Se (1)	0.5±0.8	314.68±22.72	156.38±15.4	24.05±14.23
İR/Se (2)	3.07±1.17	283.77±52.63	131.02±46.7	18.52±3.56
p†	0.028	0.345	0.478	0.337
p‡	0.053	0.033	0.337	0.004

İR (1): Salin tedavisi alan iskemi/Reperfüzyon grubu, cerrahi öncesi, **İR (2):** Salin tedavisi alan iskemi/Reperfüzyon grubu, reperfüzyon sonrası, **İR/Se (1):** Selenyum tedavisi alan iskemi/Reperfüzyon grubu, cerrahi öncesi, **İR/Se (2):** Selenyum tedavisi alan iskemi/Reperfüzyon grubu, reperfüzyon sonrası. **p*:** Salin tedavisi alan grup (İR/0) işlem öncesi ve sonrası, **p†:** Selenyum tedavisi alan grup (İR/Se) işlem öncesi ve sonrası, **p‡:** Selenyum ve salin tedavisi alan gruplar işlem sonrası

Tablo II: Grupların histopatolojik bulguları.

	Tübüler epitel ödemi	Tübüler dilatasyon	Epitel nekrozu	Tübüler silendir	Konjesyon
İR	-	-	-	-	-
İR/0	++	++	++	++	++
İR/Se	+++	+++	+++	+++	+++

İR: İskemi/reperfüzyon uygulanmamış olan sağ nefrektomi materyali, **İR/0:** Salin ile tedavi edilen grup iskemi/reperfüzyon hasarlı sol nefrektomi materyali, **İR/Se:** Selenyum ile tedavi edilen grup iskemi/reperfüzyon hasarlı sol nefrektomi materyali.

disülfid oranı 18.52 ± 3.56 iken İR/0 grubunda 9.8 ± 2.25 olarak ölçüldü ($p=0.004$). Bu durum Se tedavisinin anlamlı derecede hücre redoksunu iyileştirdiğini göstermektedir. Tüm grupların biyokimyasal sonuçları tablo I'de özetlenmiştir.

Gruplar histopatolojik açıdan karşılaştırıldığında Se tedavisi alan grupta histopatolojik değişikliklerin daha şiddetli olduğu görüldü. Grupların histopatolojik bulguları tablo II'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

İskemi/Reperfüzyon hasarı nativ ve nakil böbrekte akut böbrek hasarının en önemli sebeplerinden biridir. Akut böbrek hasarı, glomerüler ve tübüler hasar ile ilişkili olarak glomerüler filtrasyon hızının azalması, oligoüri ve üremik toksinlerin birikimiyle karakterizedir (10). Burada glomerüler ve tübüler hasar özellikle dokuların re-oksijenizasyonu sırasında artan rOR ile ilişkilidir. Reaktif oksijen radikalleri hücrenin hemen tüm komponentleriyle reaksiyona girerek hücrede yapısal ve fonksiyonel hasara neden olur (11). Thioller, doku ve organizmayı rOR'nin etkilerine karşı koruyan önemli anti-oksidan organik yapılarıdır (12). Yapılan çalışmalarda İR hasarı sürecinde thiol miktarında belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (12,13). Selenyum anti-oksidan sistemlerde etkin bir eser elementtir. Anti-oksidan etkisi oksidan/antioksidan sistemin düzenlenmesi ve tamponlanmasıdır (14,15). Bundan dolayı çeşitli doku ve organlarda gelişen İR hasarında Se tedavisinin etkisi özel bir ilgi konusudur.

Ostadalova ve ark. (16), Se desteğinin 10-günlük ratlarda iskemi sonrası kardiyak kontraktilitenin düzelmesinde etkili olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde yetişkin ratlarda da Se desteği İR hasarının kalp üzerindeki etkilerini azaltmaktadır (17). Hasanvand ve ark. (18) yapmış oldukları bir çalışmada 2 hafta boyunca 0.2 mg/kg intra peritoneal Se tedavisi uyguladıkları ratlarda, İR hasarı sonrasında renal biyokimyasal ve histopatolojik hasarlanmanın Se tedavisi almayan ratlara kıyasla daha hafif olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda iki doz 0.625 mg/kg Se tedavisi oral olarak uygulandı. Kısa süreli akut Se tedavisi ile renal dokuda oksidatif durumun olumlu etkilendiğini göstermekle birlikte tedavi alan ratlarda kan kreatinin düzeyinin istatistiksel anlamlı olmasa da daha yüksek olduğunu ve histopatolojik etkilenimin daha ağır olduğunu gördük. Bu durumun Se tedavisinin yüksek dozuyla ilişkili olabileceği düşünülebilir. Ancak Rendjelovic ve ark. (19) yapmış oldukları bir çalışmada 9 gün süresince 1 mg/kg Se tedavisi uygulanan ratlarda gentamisin ilişkili nefrotoksisite gelişiminin Se tedavisi almayan ratlara oranla azalmış olduğunu göstermişlerdir. Bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmamızda yeterli biyokimyasal iyileşmenin görülmemesi doz ilişkili olmaktan ziyade süre ile ilişkili olarak değerlendirilebilir. Literatürdeki çalışmaların da değerlendirdiğimizde renal doku söz konusu olduğunda uzun vadeli Se tedavisinin renal biyokimyasal ve histopatolojik olumlu etkileri görülmektedir (18-21). Öte yandan çalışmamızda Se tedavisi yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak

intra peritoneal değil oral olarak verilmiştir. Bu durumda Se tedavisinin yeterli etkinlik sağlayacak kan düzeyine ulaşmadığı düşünülebilir. Ancak çalışmamızda yeterli anti-oksidan etkinlik gösterilmişti, bu durum oral tedavi ile yeterli Se kan düzeyine ulaşıldığını göstermektedir.

İskemi/Reperfüzyon ilişkili akut böbrek hasarı, renal tübüler inflamasyon, tübül epitel hücrelerinin ödemlenmesi, nekroze olması ve dökülmesi, tübüllerde tıkanıklık oluşmasıyla karakterizedir (22). Çalışmamızda İR hasarına maruz bırakılan ratlarda tübüler hasarlanma bulguları görüldü, Se tedavisi alan ratlarda tedavinin histopatolojik olumlu etkisi gösterilemedi. İlginç şekilde Se tedavisi alan ratlarda İR sonrası oluşan histopatolojik bulgular salın alan ratlardan daha belirgindi. Öztürk ve ark. (23) intestinal İR hasarı oluşturulan ratlarda, iskemi öncesi Se tedavisinin antioksidan, biyokimyasal ve histopatolojik olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda 2. doz Se, 4 saatlik reperfüzyon sonrası uygulanmıştır. Bu durum Se tedavisinin halihazırda hasarlı böbrekte toksik etki yaptığını dolayısıyla kurtarıcı bir tedavi olarak özellikle reperfüzyon sonrası uygulanmasının olumsuz etkileri olacağını düşündürmektedir.

İR hasarı sonrası değişen dozlarda tek doz Se tedavisinin etkileri değerlendirildiğinde, farklı doku ve organlarda değişen sonuçlar elde edilen çalışmalar dikkati çekmektedir. Akman ve ark. (24) intussussepsiyon ilişkili İR hasarı oluşturdukları deneysel bir modelde, 0.2 mg/kg tek doz Se tedavisinin intestinal redoksu olumlu yönde etkilediğini ancak histopatolojik değişiklikler üzerinde etkisiz olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada histopatolojik düzelme görülmemesi, benzer çalışmalardan farklı olarak mezenterik arter klemplenmeksizin İR hasarının mekanik olarak oluşturulmasına ve dolayısıyla diğer çalışmalardan daha ağır histopatolojik hasar gelişmiş olmasına bağlanmıştır. Ancak biz çalışmamızda antioksidan iyileşmeye karşın yeterli histopatolojik iyileşme görülmemesini, doku düzeyindeki cevabın gelişmesi için sürenin yetersiz olmasıyla da ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Buna karşın Avlan ve ark. (25) ve Bozkurt ve ark. (26) ise 0.2 mg/kg tek doz Se tedavisinin İR hasarı oluşturulmuş rat testis ve over dokusunda hücre redoksunda ve histopatolojik düzeyde olumlu etkisini aynı anda gözlemlemişlerdir. Bu durum çeşitli doku ve organların İR hasarına duyarlılıklarının, tedavi cevaplarının, iyileşme sürelerinin değişkenliği ile açıklanabilir.

Sonuç olarak, bu aşamada İR hasarı öncesi ve sonrası tek doz Se uygulamasının böbrek dokusu üzerinde redoksu olumlu yönde değiştirdiğini ancak biyokimyasal ve histopatolojik düzeyde etkisiz olduğunu hatta halihazırda hasarlanmış dokuda belirti ve bulguları akut dönemde arttırdığını düşünmekteyiz. Travma, transplantasyon, kardiyovasküler cerrahi girişimler gibi nedenlere bağlı olarak gelişen akut renal hasarda, akut kısa süreli Se tedavisinin yerini netleştirmek açısından daha geniş örneklem, değişen dozlar ve sürelerin değerlendirildiği çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jang HR, Rabb H. The innate immune response in ischemic acute kidney injury. *Clin Immunol* 2009;130:41-50.
2. Baud L, Ardaillou R. Reactive oxygen species: Production and role in the kidney. *Am J Physiol* 1986;251:1765-76.
3. Halliwell B, Aeschbach R, Loliger L, Aruoma OI. The characterization of antioxidants. *Food Chem Toxicol* 1995;33:601-17.
4. Şener G, Yeğen BÇ. İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Klinik Gelişim* 2009;22:5-13.
5. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med* 2013;65:244-53.
6. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulphide couples in vivo. *Free Radic Biol Med* 2009;47:1318-29.
7. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000;356:233-41.
8. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014;47:326-32.
9. Korkmaz A, Kolankaya D. Protective effect of rutin on the ischemia/reperfusion-induced damage in rat kidney. *J Surg Res* 2010;164:309-15.
10. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1503-20.
11. Ahmadiasl N, Banaei S, Alihemmati A. Combination antioxidant effect of erythropoietin and melatonin on renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Iran J Basic Med Sci* 2013;16:1209-16.
12. Prakash M, Shetty MS, Tilak P, Anwar N. Total thiols: Biomedical importance and their alteration in various disorders. *Online J Health Allied Scs* 2009;8:2.
13. Hosseinzadeh H, Sadeghnia HR, Ziaee T, Danaee A. Protective effect of aqueous saffron extract (*Crocus sativus* L.) and crocin, its active constituent, on renal ischemia-reperfusion-induced oxidative damage in rats. *J Pharm Sci* 2005;8:387-93.
14. Savaşkan NE, Brauer AU, Kühbacher M, Eyüpoğlu İY, Kyriakopoulos A, Ninnemann O, et al. Selenium deficiency increases susceptibility to glutamate-induced excitotoxicity. *FASEB* 2008;17:112-14.
15. Hondal RJ, Marino SM, Gladyshev VN. Selenocysteine in Thiol/Disulfide-like Exchange Reactions. *Antioxid Redox Signal* 2013;18:1675-89.
16. Ostadalova I, Vobecky M, Chvojkova Z, Mikova D, Hampl V, Wilhwm J, et al. Selenium protects the immature rat heart against ischemia/reperfusion injury. *Mol Cell Biochem* 2007;300: 259-67.
17. Turan B, Saini HK, Zhang M, Prajapati D, Elimban V, Dhalla NS. Selenium improves cardiac function by attenuating the activation of NF-kappa B due to ischemia-reperfusion injury. *Antioxid Redox Signal* 2005;7:1388-97.
18. Hasanvand A, Abbaszadeh A, Darabi S, Nazari A, Gholami M, Kharazmkia A. Evaluation of selenium on kidney function following ischemic injury in rats; protective effects and antioxidant activity. *J Renal Inj Prev* 2016;6:93-98.
19. Randjelovic P, Veljkovic S, Stojiljkovic N, Velickovic L, Sokovic D, Stoilkovic M. Protective effect of selenium on gentamicin-induced oxidative stress and nephrotoxicity in rats. *Drug Chem Toxicol* 2012;35:141-8.
20. Gunes S, Sahinturk V, Karasati P, Sahin IK, Ayhanci A. Cardioprotective effect of selenium against cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in rats. *Biol Trace Elem Res* 2017;177:107-14.
21. Ozbal S, Erbil G, Koçdor H, Tuğyan K, Pekçetin Ç, Özoğul C. The effects of selenium against cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *Neurosci Lett* 2008;438:265-69.
22. Chatterjee PK. Novel pharmacological approaches to the treatment of renal ischemia-reperfusion injury: a comprehensive review. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2007;376: 1-43.
23. Öztürk C, Avlan D, Cinel İ, Cinel L, Ünlü A, Camdeviren H. Selenium Pretreatment Prevents Bacterial Translocation in Rat Intestinal Ischemia/Reperfusion Model. *Pharmaco Research* 2002;45:171-7.
24. Akman H, Somuncu S, Dikmen G, Ayva Ş, Soyer T, Doğan P. Protective Effect of Selenium on Intussusception-induced Ischemia/Reperfusion Intertinal Oxidative Injury in Rats. *Turk J Med Sci* 2020;40:391-7.
25. Avlan D, Erdoğan K, Çimen B, Apa DD, Ciner İ, Aksöyek S. The Protective Effect of Selenium on Ipsilateral and Contralateral Testes in Testicular Reperfusion Injury. *Pediatr Surg Int* 2005;21:274-8.
26. Bozkurt S, Arikan DC, Kurutaş EB, Sayar H, Okumuş M, Coskun A. Selenium Has a Protective Effect on Ischemia/Reperfusion Injury in a Rat Ovary Model Biochemical and Histopathologic Evaluation. *J Ped Surg* 2012;47:1735-41.

Should Elective Surgical Procedures Be Delayed in Pediatric Cases in Covid-19 Pandemic? Until When? Is PCR Required in The Preoperative Period?

Covid-19 Pandemisinde Çocuklarda Elektif Cerrahi İşlemler Ertelenmeli mi? Ne Zamana Kadar? Preoperatif Dönemde PCR Gerekli midir?

Elif Emel ERTEN¹, Can Ihsan OZTORUN², Ahmet ERTURK¹, Sabri DEMİR¹, Dogus GUNEY², Gulsum Iclal BAYHAN³, Suleyman Arif BOSTANCI¹, Hayal DORUK¹, Gulsen KESKIN⁴, Sarper MUFTUOGULLARI¹, Mujdem Nur AZILI², Emrah SENEL²

¹Ankara City Hospital, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey

²Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey

³Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Infections, Ankara, Turkey

⁴Ankara City Hospital, Department of Pediatric Anesthesiology, Ankara, Turkey



ABSTRACT

Objective: The COVID-19 pandemic has led to major changes in healthcare around the world, including postponing elective surgery. The aim of this study is to examine the COVID-19 test results in pediatric patients who are asymptomatic and have no history of contact with a COVID-19 case prior to their scheduled elective surgery.

Material and Methods: This prospective study has evaluated pediatric patients who were asymptomatic and had no contact history with a COVID-19 case and who were scheduled for elective surgery between 01.05.2020-31.10.2020 in one of the world's largest pediatric hospitals. Nasopharyngeal swab (PCR) samples were obtained from all patients one day before the scheduled elective surgery.

Results: Eight hundred twelve patients in this study had a mean age of 6.98 ± 4.37 years. The PCR test was positive in 4 patients (0.49%), and one patient had diarrhea during the quarantine period of 15 days.

Conclusion: The low PCR positivity rate in patients scheduled for elective surgery after a detailed history and physical examination raises the question whether elective surgery can be planned without testing. Pediatric surgeons can continue elective surgical procedures by taking precautions, but without requesting PCR, in patients who are asymptomatic and have no suspicious contact history.

Key Words: COVID-19 pandemic, Elective surgery, Pediatric patient



ERTEN EE : 0000-0002-3666-295X
OZTORUN CI : 0000-0002-5408-2772
ERTURK A : 0000-0002-8156-5665
GUNEY D : 0000-0001-7168-2123
BAYHAN GI : 0000-0002-1423-4348
BOSTANCI SA : 0000-0002-7512-3895
DORUK H : 0000-0001-9711-137X
MUFTUOGULLARI S : 0000-0002-9295-2396
DEMİR S : 0000-0003-4720-912X
KESKIN G : 0000-0002-9990-5533
AZILI MN : 0000-0002-5137-7209
SENEL E : 0000-0002-0383-4559

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

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration Principles. Approval for this study was obtained from the Ankara City Hospital Ethics Committee and the Ministry of Health (decision number 2020-05-04T15_18_49).

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı: **ERTEN EE:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. **OZTORUN CI:** Planning methodology to reach the Conclusions, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results. **ERTURK A:** Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in necessary literature review for the study. **DEMİR S:** Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in necessary literature review for the study. **GUNEY D:** Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in necessary literature review for the study. **BAYHAN GI:** Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results. **BOSTANCI SA:** Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results. **DORUK H:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results. **KESKIN G:** Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments. **MUFTUOGULLARI S:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments. **AZILI MN:** Planning methodology to reach the Conclusions, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **SENEL E:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar.

How to cite / Atıf yazım şekli : Erten EE, Oztorun CI, Erturk A, Guney D, Bayhan GI, Bostanci SA, et al. Should Elective Surgical Procedures Be Delayed in Pediatric Cases in Covid-19 Pandemic? Until When? Is Pcr Required in The Preoperative Period?. Turkish J Pediatr Dis 2022;16:215-219.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Elif Emel ERTEN
Ankara City Hospital, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey
E-posta: elifemelerten@hotmail.com

Received / Geliş tarihi : 05.04.2021

Accepted / Kabul tarihi : 02.07.2021

Online published : 23.09.2021

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.908015

ÖZ

Amaç: COVID-19 salgını, elektif cerrahiye ertelemek de dahil olmak üzere dünya çapında sağlık hizmetlerinde büyük değişikliklere yol açtı. Bu çalışmanın amacı, planlanmış elektif cerrahi öncesinde bir COVID-19 vakasıyla temas öyküsü olmayan asemptomatik pediatrik hastalarda COVID-19 test sonuçlarını incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu prospektif çalışma, dünyanın en büyük pediatrik hastanelerinden birinde, 01.05.2020-31.10.2020 tarihleri arasında, asemptomatik olan, COVID-19 vakasıyla temas öyküsü olmayan ve elektif cerrahi planlanan pediatrik hastaları değerlendirdi. Tüm hastalardan planlanan elektif cerrahiden bir gün önce nazofaringeal sürüntü (PCR) örnekleri alındı.

Bulgular: Bu çalışmada 847 hastanın ortalama yaşı 6.98 ± 4.37 yıldı. PCR testi 4 hastada (% 0.49) pozitif ve 15 günlük karantina döneminde bir hastada ishal görüldü.

Sonuç: Ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene sonrasında elektif cerrahi planlanan hastalarda düşük PCR pozitiflik oranı, elektif cerrahinin testsiz planlanıp planlanamayacağı sorusunu gündeme getirmektedir. Pediatrik cerrahlar asemptomatik ve temas öyküsü olmayan hastalarda önlem alarak, ancak PCR istemeden elektif cerrahi işlemlere devam edebilirler.

Anahtar Sözcükler: COVID-19 pandemisi, Elektif cerrahi, Pediatrik hasta

INTRODUCTION

An infectious disease named COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 factor, created an epidemic of acute respiratory syndrome in 2019 (1). On 11 March 2020, the World Health Organization declared COVID-19 a global pandemic, and many countries declared a state of emergency (2). This situation has profoundly affected lives and lifestyles all over the world. The articles published to date have reported that COVID-19 infection is less common in children. In the epidemiological data from China, Italy, and the USA, children diagnosed with COVID-19 constitute 1.2% to 5% of existing cases (3). Although the course of the disease in children is often asymptomatic and milder compared to adults, children are of great diagnosed COVID-19 series published in China, an examination of 2000 children showed that 13% of the cases in which the virus was found were asymptomatic(4).

As there is currently no effective treatment or vaccine available, preventing the transmission of the disease is the most important management option. For this reason, governments have taken measures such as social responsibility, mandatory use of personal protective equipment, and comprehensive regulations in health policies. In this context, the issue of postponing elective surgery has come to the fore (5). In the literature, postponing non-urgent surgical procedures has been recommended in COVID-19 patients because of higher postoperative complication rates (6). In addition, despite adherence to infection control measures, thousands of healthcare workers have been reported to be infected because of transmission from asymptomatic patients. Thus, it has been proposed to expand testing to surveillance of asymptomatic patients (7).

Our hospital served as the COVID-19 pandemic hospital for both adult and pediatric patients, and elective surgeries were halted at the onset of the pandemic. When the pandemic was partially controlled, surgeries were performed again in a controlled manner. In all emergency and elective cases requiring

surgery, it became a routine practice to screen for COVID-19 before the procedure (except for cases of very urgent trauma, torsion, etc.). The purpose of this practice was to minimize the exposure of healthcare workers who intubate for general anesthesia, an aerosol-generating procedure, and to prevent transmission to other staff and patients (8).

The aim of this study was to shed light on whether elective surgeries should be restricted during the pandemic in pediatric patients who are asymptomatic and have no history of contact with a COVID-19 case and whether PCR scanning is required in the preoperative period.

MATERIAL and METHODS

Ankara City Hospital / Children's Hospital is one of the largest children's hospitals in the world, with a capacity of 720 beds. The pediatric surgery clinic in the hospital is the largest clinic in Turkey. It has 94 beds, including 66 service beds and 28 intensive care beds. In this study, asymptomatic pediatric patients aged 0-18 years who were scheduled for elective surgery between 1 May 2020 and 31 October 2020 were prospectively evaluated. The patients came to the pediatric surgery outpatient clinic one day before the scheduled elective surgery, and nasopharyngeal swab (PCR) samples were taken along with preoperative examinations. None of the patients had signs of infection such as fever, cough, runny nose, and weakness, and there was no family history of suspected COVID-19 or contact with an individual from abroad in the previous 15 days. After their examinations, the patients were put in single rooms in our inpatient services section, and no visitors were permitted except for the mother's company.

Approval for this study was obtained from the Ankara City Hospital Ethics Committee and the Ministry of Health (decision number 2020-05-04T15_18_49). Informed consent forms were signed by the parents of all patients for the study. Patients were evaluated in terms of demographic characteristics, previous surgery, and COVID-19 PCR positivity.

RESULTS

A total of 812 patients scheduled for elective surgery, asymptomatic and without a suspicious history were included in the study. Of those patients, 76.1% (n: 618) were male and 23.9% (n: 194) were female. Their mean age was 6.98 ± 4.37 . The operations planned for the patients and the demographics of the patients are given in table I. There were 648 (79.8%) patients whose surgery was planned on an outpatient basis and were examined the day before and hospitalized on the morning of the surgery.

For 4 patients (0.49%) the results of the PCR test were positive. Three of them had applied for outpatient surgery (Table II). After

repeating the pediatric examinations of these 3 patients, they were sent home to complete their 15-day quarantine period. During that period, the family was asked whether the patients and those with whom they had contact had complaints such as fatigue, fever, sore throat, and diarrhea. When the quarantine period expired, the patients were called for control for elective surgery.

The other PCR positive case was a 10-day-old female patient diagnosed with rectovestibular fistula, about whom we consulted while she was in the neonatal intensive care unit. An examination was planned for the patient under general anesthesia. Although the baby's PCR test was positive, the mother's was negative. The patient was taken to the dilatation program. It was learned that operations were planned for a

Table I: Elective surgeries planned during the study period.

Diagnosis, surgery	Number of patients,%
Outpatient	648 (79.8)
Inguinal hernia, HL herniectomy	256
Undescended testis, orchiopexy	99
Hydrocele, hydrocelectomy	84
Phimosis, circumcision	64
Branchial cleft cyst, excision	2
Epigastric hernia, umbilical hernia, repair	13
Ankyloglossi, excision	18
Pilonidal sinus, liquid crystallized phenol application	36
Port catheter withdrawal	32
Subcutaneous lesion, excision	25
Esophageal stricture, dilatation	19
Inpatient	164 (20.2)
Torax surgery	
Lung hydatid cyst, excision	9
Congenital diaphragmatic hernia, repair	7
Trachea-esophageal fistula, repair	2
Abdomen surgery	
Gastroesophageal reflux disease, fundoplication	9
Choledochal cyst, excision and Roux-en-Y hepaticojejunostomy	5
Cholelithiasis, laparoscopic cholecystectomy	4
Liver hydatid cyst, excision	1
Intestinal duplication cyst, excision	2
Hirschsprung's disease, transanal endorectal pull-through	6
Anal atresia, posterior sagittal anorectoplasty	11
Pilonidal sinus, excision	12
Diagnostic taking a rectal biopsy	21
Ostomy status, ostomy closure	15
Anal fistula, fistulotomy, fistulectomy	12
Genitourinary surgery	
Hypospadias, urethral fistula, repair	32
Ovarian cyst, excision	8
Examination under general anesthesia, diagnostic cystoscopy	8

Table II: PCR positive patients.

n	Age	Sex	Diagnosis, planned surgery
1	2 months	Male	Inguinal hernia, HL herniectomy
2	3 years	Female	Branchial cleft cyst, excision
3	15 years	Male	Pilonidal sinus, liquid crystallized phenol application
4	10 days	Female	Anal atresia, examination under general anesthesia

2-month-old with an inguinal hernia and his twin brother with whom he was in contact had diarrhea for 2 days.

DISCUSSION

Ministry of Health of Turkey has followed a rational policy since the beginning of the pandemic. During the pandemic, the recommendations of the Scientific Committee of the COVID-19 has been followed. Thus the spread of the disease was brought under control in a short time. Our elective surgeries, which were canceled at the beginning of the pandemic, were performed again in a controlled manner after the pandemic was brought under control. In the first 3 months of our study, which coincided with the initial stages of the pandemic, no patients tested positive in the elective surgeries planned patients. A low rate of positivity was found in the following 3 months. However, data about the PCR positivity rate for asymptomatic pediatric patients in Turkey is not available.

As there is no effective treatment and vaccination yet, the primary procedures to minimize the risk of transmission are avoiding close contact between individuals, frequent and effective cleaning of the environment, the availability and proper use of individual protective equipment, admitting the patient to single rooms, and following additional guidelines for symptom-based screening prior to surgery (9).

However, symptom-based screening may not be sufficient because patients who may be asymptomatic can still infect others (2). Another method to reduce the risk of transmission is determine COVID-19 patients using the PCR test. It is reported that the sensitivity of the PCR test for this is about 60-70%. This means that 30-40% of cases can be reported as false negatives (10).

The transmission of the disease by children, who make up a small proportion of infected patients worldwide, is controversial (11-15). Sii et al. (15) found that 40 cases (3%) were positive from preoperative screening tests performed in 1355 asymptomatic pediatric patients scheduled for elective surgery. In the results from another study, none of the 66 asymptomatic patients younger than 18 years had PCR positivity (15).

In this study, we conducted a COVID-19 community screening by PCR test performed on children who had no infection symptoms and suspicious history and who were admitted to the hospital for elective surgery. Suspicious cases are followed up in quarantine at home, as a result of the successful work of filliation teams in our country. In cases who applied to the outpatient clinic for elective surgery, detailed symptoms and suspected COVID-19 contact questionnaire were made. In symptomatic patients, surgery was delayed. However, a low PCR positivity rate was expected in patients scheduled for elective surgery. This is also a benchmark that shows the

success of the fight against COVID-19. However, if a PCR test is negative, it is recommended to evaluate every patient with suspicious eyes because they can be in incubation period without clinical symptoms. PCR tests can be negative in this period (10). This brings the question up whether elective surgery can be planned without testing. Because the positivity rate of the test in patients who will undergo elective surgery was very low.

There is no clear information about how long the COVID-19 process will take. Despite the development and distribution of vaccines, uncertainty continues. However, the question of how long we can delay elective surgery raises a second important question. For example, incarceration may develop in inguinal hernias secondary to delaying, or cholecystitis may develop in cholelithiasis patients.

Eventually, we believe that until the uncertainties in the pandemic era are completely clarified worldwide, in countries that have controlled the pandemic, elective surgeries can be continued without testing PCR by taking level 2 measures (16). Because of the pandemic and the many procedures used to control it around the world, information pollution confuses not only the public but also physicians. For this reason, every physician should make a conscientious decision as a requirement of their profession, and everyone should respect it.

REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-33.
2. Organization WH. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports. 2020 (situation report-51). 2020.
3. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020;109:1088-95.
4. Wang G, Zhang Y, Zhao J, Zhang J, Jiang F. Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak. *Lancet* 2020;395:945-7.
5. Kennedy DM, Zambrano GJ, Wang Y, Neto OP. Modeling the effects of intervention strategies on COVID-19 transmission dynamics. *J Clin Virol* 2020;128:104440.
6. Surgeons ACo. COVID-19 guidelines for triage of emergency general surgery patients 2020.
7. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA* 2020;323:1406-7.
8. Kimball A, Hatfield KM, Arons M, James A, Taylor J, Spicer K, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:377-81.
9. Şenel E. Child Trauma and Burn Follow up During the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic. In: Bostancı İ, ed. SARS-CoV-2 in child health (COVID-19). 1. Turkey: Turkey Clinics 2020:58-61.

10. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020;323:1843-4.
11. Lopez AS, Hill M, Antezano J, Vilven D, Rutner T, Bogdanow L, et al. Transmission Dynamics of COVID-19 Outbreaks Associated with Child Care Facilities - Salt Lake City, Utah, April-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1319-23.
12. Zhu Y, Bloxham CJ, Hulme KD, Sinclair JE, Tong ZWM, Steele LE, et al. Children are unlikely to have been the primary source of household SARS-CoV-2 infections. *medRxiv* 2020:2020.03.26.20044826.
13. Rajmil L. Role of children in the transmission of the COVID-19 pandemic: a rapid scoping review. *BMJ Paediatr Open* 2020;4:e000722.
14. Geng-Ramos G, Cronin JA, Heitmiller E, Delaney M, Sandler A, Kelly SM, et al. Implementation and expansion of a preoperative COVID-19 testing process for pediatric surgical patients. *Paediatr Anaesth* 2020;30:952-3.
15. Sii CKS, Lee JA, Nah SA. Early experience with universal preoperative and pre-procedural screening for COVID-19 in low-risk pediatric surgical patients requiring general anesthesia. *Pediatr Surg Int* 2020;36:1407-11.
16. Li Y, Zeng L, Li Z, Mao Q, Liu D, Zhang L, et al. Emergency trauma care during the outbreak of corona virus disease 2019 (COVID-19) in China. *World J Emerg Surg* 2020;15:33.

Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Postoperatif Peritoneal Adezyonları Önlemede %50 Dekstrozun Rolü

The Role of 50% Dekstrose For Preventing Postoperative Peritoneal Adhesions in Adhesive Intestinal Obstruction in Rats

Gökhan DEMİRTAŞ¹, Süleyman Arif BOSTANCI², Doğuş GÜNEY^{2,3}, Sema HÜCÜMENOĞLU⁴,
H.Tuğrul TIRYAKI¹

¹SBÜ, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²SBÜ, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri, Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴SBÜ, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Postoperatif peritoneal adezyonları (PPA) önlemek için pek çok değişik yöntem ve uygulama araştırılmıştır. Bu uygulamalardan biri de hipertonic solüsyonlarla peritoneal boşlukta su miktarını artırarak peritoneal yapışıklıkların önlenmesidir. Bu çalışmada, PPA oluşmasının önlenmesinde %50 dekstroz çözeltisinin rolünün araştırılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada, %50 dekstroz, sham ve kontrol grubu olmak üzere her biri on ikişer rattan oluşan üç ayrı grup oluşturuldu. Ratlar on dördüncü gün sakrifiye edilip relaparotomileri yapıldı. Sonuçlar daha önceden tanımlanmış sınıflandırmalara uygun makroskopik ve mikroskopik açıdan değerlendirildi.

Bulgular: %50 dekstroz ile tedavi edilen grup, makroskopik (Nair) ve mikroskopik (Zuhlke) sınıflandırmalarına göre kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PPA gelişimi açısından belirgin farklılık tespit edilmedi.

Sonuç: Ratlarda deneysel oluşturulan adezyon modelinde, %50 dekstroz solüsyonunun PPA oluşumunu önleme üzerinde etkisi kanıtlanamamıştır.

Anahtar Sözcükler: Postoperatif peritoneal adezyonlar (PPA), Ratlarda adezyon,%50 dekstroz

ABSTRACT

Objective: Various methods have been investigated to prevent postoperative peritoneal adhesions. It is thought that hypertonic solutions could be used to prevent peritoneal adhesions with waterisation. The aim of this study was to investigate the role of 50% dekstrose solution in the formation of PPA.

Material and Methods: Rats were divided into 3 groups, each consisting of twelve rats. Groups were classified as; 50% dekstrose, sham and control group. The rats were sacrificed on the 14th day and relaparotomies were performed. The results were evaluated macroscopically and microscopically according to predetermined classifications.

Results: When the groups treated with 50% dekstrose were compared with the control groups according to the previously described macroscopic (Nair) and microscopic (Zuhlke) classifications, there was no significant difference in PPA formation both microscopically and macroscopically.

Conclusion: In the experimentally created adhesion model, the effect of 50% dekstrose on preventing PPA formation could not be proved.

Key Words: Postoperative peritoneal adhesions (PPA), Adhesion in rats, 50% dekstrose



DEMİRTAŞ G
BOSTANCI SA
GÜNEY D
HÜCÜMENOĞLU S
TIRYAKI HT

: 0000-0003-0787-2330
: 0000-0002-7512-3895
: 0000-0001-7168-2123
: 0000-0002-6898-4101
: 0000-0002-9544-1137

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

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu İlkelerine uygun olarak yapılmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Hastanesi SAUM Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan 22.09.2017/43 no'lu kararı ile etik kurul onamı alındı.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: DEMİRTAŞ G: Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. BOSTANCI SA: Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. GÜNEY D: Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi. HÜCÜMENOĞLU S: Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi. TIRYAKI HT: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

Atıf yazım şekli / How to cite : Demirtaş G, Bostancı SA, Güney D, Hücümenoğlu S ve Tiryaki HT. Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Postoperatif Peritoneal Adezyonları Önlemede %50 Dekstrozun Rolü. Türkiye Çocuk Hast Derg 2022;16:220-224.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Gökhan DEMİRTAŞ

SBÜ, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi,
Çocuk Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: drgokhandemirtas@gmail.com

Geliş tarihi/ Received : 14.06.2021

Kabul tarihi / Accepted : 02.08.2021

Elektronik yayın tarihi : 15.04.2022

Online published

DOI: 10.12956/tchd.888601

GİRİŞ

Postoperatif peritoneal adezyonlar (PPA) günümüzde abdominal cerrahi sonrası önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (1-7). Peritoneal hasar oluşumunda mekanik, iskemik, enfektif, iltihabi ve kimyasal faktörler rol oynar (1,3,8). Adezyonlardan korunmak için çeşitli metodlar araştırılmış, operasyon sonrası adezyon oluşumunu engellemek için çeşitli klinik tekniklerin ve ilaçların kullanımı ön plana çıkmıştır. Cerrahi tekniği iyileştirme, batin içi yapılarla karşı travmayı azaltma ve benzer yöntemlerle PPA oluşumunu engellemesi hedeflenmiş ancak henüz tam başarı elde edilememiştir.

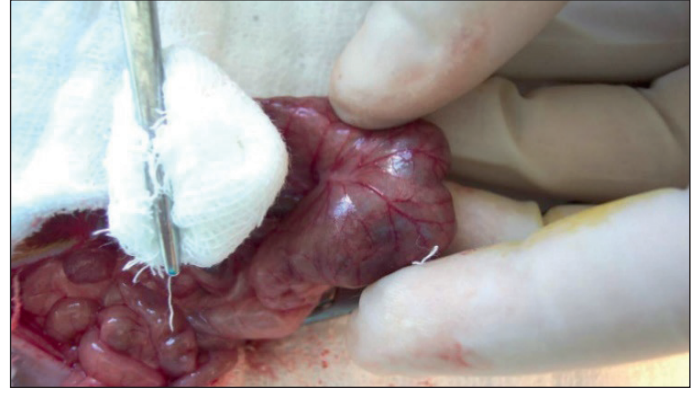
PPA'ların en aza indirilmesi için müdahale edilebilecek iki temel süreç vardır: Peritoneal travmanın önlenmesi ve travmaya maruz kalmış peritoneal yüzeyin herhangi bir yüzeye adezyonunun önlenmesi. İlk aşamaya müdahale etmek çok daha basit ve etkin bir yöntemdir. İkinci aşama ile mücadele etmek daha güçtür. Çünkü travma olduktan sonra başlayan inflamasyon ve yara iyileşme süreçleri oldukça karmaşıktır ve birçok bilinmeyen basamaklar içermektedir. Bu süreçlerin fizyopatolojisi aydınlatılmadan yapılacak uygulamalarda başarı şansı görece düşük olacaktır. Üstelik travma oluştuktan sonra kullanılacak madde ve yöntem ne olursa olsun, bir yandan peritoneal mezotelial hücrelere toksik etki oluşturmazken bir yandan da yara iyileşmesini hızlandırmak veya yara iyileşme süreci tamamlanana kadar mezotelial yüzeylerin birbirine adezyonunu önlemek zorunda kalacaktır (5,6). Tüm bu faktörleri bir madde/yöntemde bir araya getirmek ve optimize etmek oldukça güçtür.

Literatürde ameliyat sonrası peritoneal yapışıklıkların önlenmesi için kullanılan yöntemlerden birisi dehidroflotasyondur (9, 10). Bu amaç için değişik solusyonlar kullanılmışsa da üzerinde en çok çalışılan dekstran molekülü olmuştur. Dekstran molekülünün kullanımının intraperitoneal su miktarını artırarak PPA oluşumunu azalttığını gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (11). Bu çalışmada dekstrana göre daha kolay bulunabilir ve daha ucuz maliyetli %50 dekstroz solüsyonunun ratlarda adezyon oluşumunu önlemedeki etkisini göstermek hedeflenmiştir.

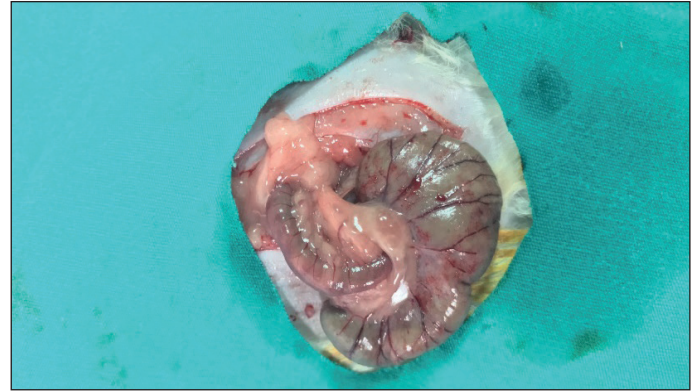
GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya başlamadan önce Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Hastanesi SAUM Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'na başvuru yapıldı. Kurulun 22.09.2017 tarihli toplantısında 43 no'lu kararı ile etik kurul onamı alındı.

Bu çalışmada sıçanlar her biri 12 sıçan olmak üzere 3 gruba ayrılarak incelendi. Gruplar %50 dekstroz, sham ve kontrol grubu olmak üzere sınıflandırıldı.



Resim 1: Çekumun ortaya konması.



Resim 2: Çekumunda abrazyon oluşturulması.

Cerrahi işlemler Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Hastanesi SAUM Deney Hayvanları Laboratuvarında aseptik koşullar sağlanarak gerçekleştirildi. Profilaktik antibiyotik uygulanmadı. Anestezik madde olarak intraperitoneal ketamin (Ketalar®, Parke Davisand Co. Inc., 50mg/kg) ve ksilazin (Rompun®, Bayer 5 mg/kg) uygulandı. Tüm ratların normotermik (37°C) olması için, çalışma ortamının sıcaklığı ısıtıcı bir lamba ile korundu. Eldiven pudrası, steril serum fizyolojik ile yıkanarak uzaklaştırılmaya çalışıldı. Karın cildi tıraş edilerek %10 povidin ile temizlendikten sonra steril örtmeyi takiben aseptik cerrahi teknik ile yaklaşık 3 cm'lik orta hat kesisi ile laparotomi yapıldı.

Adhezyon modeli:

Batin içerisinde adhezyon olmadığı görüldükten sonra çekum ortaya kondu. Ardından tüm ratlarda, iyi tanımlanmış bir adezyon modeli olarak; çekuma karşı gelen parietal saha deserozalize edildikten sonra kuru bir gazlı bezle çekumun antimezenterik yüzeyinde abrazyon oluşturuldu. Bu işleme serozal yüzeylerde peteşial kanama odakları görülünceye kadar devam edildi (Resim 1-2).

Neofleks %50 dekstroz solüsyonu, adhezyon modeli oluşturulduktan sonra karın kapatılmadan önce 5 cc olarak uygulandı.

Helsinki sözleşmesine uygun olarak tüm ratlar 14. günde yüksek doz eterle sakrifiye edilmelerini takiben batinlarına U insizyon yapılarak ve batin duvarları aşağıya doğru retrakte

Tablo I : 'Nair' makroskopik adezyon klasifikasyonu (12).

	Grade	
Adezyon yok	Grade 0	Adezyon yok
Belirgin olmayan adezyon	Grade 1	Organlar arasında veya organla batin duvarı arasında tek bir bant
Belirgin adezyon	Grade 2	Organlar arasında veya organla batin duvarı arasında iki adeziv bant
Belirgin adezyon	Grade 3	Organlar arasında veya organla batin duvarı arasında ikiden fazla adeziv bant veya batin duvarına yapışıklık olmaksızın intestinal ansların yapışıklığı
Ciddi adezyon	Grade 4	Viseranın direkt olarak abdominal duvara yapışık olması

Tablo II : 'Zühlke' mikroskopik adezyon klasifikasyonu (13).

Grade 0	Normal bulgular
Grade 1	Zayıf konnektif doku, zengin hücre, eski ve yeni fibrin, ince retikülün fibrilleri
Grade 2	Hücreler ve kapiller damarların olduğu konnektif doku, nadir kollajen lifleri
Grade 3	Daha kalın konnektif doku, nadir hücreler, daha fazla damarlar, nadir elastik ve düz kas lifleri
Grade 4	Eski kalın granülasyon dokusu, hücreden fakir, serozal tabakaların zor ayrılması

Tablo III : Gruplara göre makroskopik adezyon derecelendirmesi.

Denek	%50 dekstroz	Kontrol	Sham
1	Grade 0	Grade 1	Grade 0
2	Grade 1	Grade 4	Grade 4
3	Grade 1	Grade 0	Grade 0
4	Grade 0	Grade 0	Grade 0
5	Grade 2	Grade 0	Grade 0
6	Grade 0	Grade 1	Grade 0
7	Grade 3	Grade 2	Grade 0
8	Grade 0	Grade 1	Grade 0
9	Grade 0	Grade 1	Grade 1
10	Grade 0	Grade 1	Grade 0
11	Grade 3	Grade 1	Grade 1
12	Grade 0	Grade 1	Grade 0

edilerek maksimum görüş sağlandı. Ardından Nair ve ark. (12) tarafından tanımlanan klasifikasyonla adezyonlar kantitatif olarak değerlendirildi. Değerlendirme; iki ayrı kişi tarafından, daha önce kendilerine anlatılan klasifikasyona uygun şekilde ve çift kör olarak gerçekleştirildi (Tablo I).

Relaparatomisi sonrası adezyon gelişen ratlarda adhezif bant etkilenen organlarla beraber ve gelişmeyenlerde ise parietal peritonla beraber çekum rezeke edildi. Sonrasında patolojik

Tablo IV : Gruplara göre histopatolojik sınıflama.

Denek	Dekstroz	Kontrol	Sham
1	Grade 1	Grade 2	Grade 2
2	Grade 2	Grade 4	Grade 4
3	Grade 2	Grade 1	Grade 2
4	Grade 0	Grade 0	Grade 1
5	Grade 2	Grade 0	Grade 1
6	Grade 0	Grade 1	Grade 1
7	Grade 2	Grade 1	Grade 1
8	Grade 1	Grade 0	Grade 1
9	Grade 0	Grade 1	Grade 3
10	Grade 1	Grade 2	Grade 2
11	Grade 3	Grade 1	Grade 4
12	Grade 1	Grade 1	Grade 1

piyesler %10'luk tamponlanmış formol içeren kaplarda fiske edildi. Klasik laboratuvar yöntemiyle takibi yapılan piyesler parafin bloklara gömüldü. Beş mikrometre kalınlığındaki kesitler lam üzerine alındı. Hematoksilin-Eozin boyası ile boyanarak ışık mikroskopisi ile incelendi. Alınan örneklerin histopatolojik ve makroskopik incelemesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Hastanesi SAUM Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi. İncelemeyi yapan patolog piyeslerin hangi gruptan alındığını bilmiyordu. Histopatolojik değerlendirme sonrası piyesler Zühlke'nin tanımladığı mikroskopik derecelendirmeye tabi tutuldular (Tablo II) (13).

Ratların Nair sınıflamasına göre makroskopik bulguları Tablo III'te gösterilmiştir.

Histopatolojik bulgular:

Ratlara ait yaklaşık 3x2 cm boyutlarında barsak duvarına ait doku örnekleri 2 gün boyunca %10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde fiksasyonu takiben dokular etanol dehidrasyonu (sırasıyla %50, %75, %96 ve %100) ve ksilen şeffaflandırma aşamalarından sonra parafine gömülmüştür. Mikrotom ile 4 mikronluk kesitler alınarak Hematoksilin-Eozin (H-E) ve Mason Trikrom ile boyanarak incelenmiştir. Histopatolojik inceleme OLYMPUS marka, BX51TF model x4, x10, x20, x40'luk objektiflerde değerlendirilmiştir. Barsak duvarına ait örneklerdeki değişiklikler "Zühlke" mikroskopik adezyon klasifikasyonuna göre semi-kantitatif skorlama sistemi ile değerlendirilmiştir (Tablo IV).

Çalışmada bulgular istatistiksel olarak değerlendirilirken IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 22.0; SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanıldı. Analizlerde p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (Tablo V).

%50 dekstroz kullanılan grupla kontrol grubu daha önce belirlenen makroskopik ve mikroskopik sınıflandırmalar kullanılarak karşılaştırıldığında PPA oluşumu açısından anlamlı farklılık saptanamamıştır.

Tablo V: Gruplara göre makroskopik ve mikroskopik adezyon sınıflaması.

		Kontrol grup* (n=12)	%50 Dekstroz* (n=12)	p
Nair	Normal	9 (75)	7 (58.3)	0.373
	Tek bant	2 (16.7)	2 (16.7)	
	Multipl bantlar	0	1 (8.3)	
	Organ yapışıklığı	0	2 (16.7)	
	Dens yapışıklık	1 (8.3)	0	
	Grade 1-2	2 (16.7)	3 (25)	
	Grade 3-4	1 (8.3)	2 (16.7)	
Zuhlke	Normal	0	3 (25)	0.236
	Basit	6 (50)	4 (33.3)	
	Kompleks	3 (25)	4 (33.3)	
	Ciddi	1 (8.3)	1 (8.3)	
	Çok ileri	2 (16.7)	0	

*n (%)

BULGULAR

Histopatolojik değerlendirme sonrası piyesler Zühlke'nin tanımladığı mikroskopik derecelendirmeye tabi tutuldular (Tablo II). Ratlara ait yaklaşık 3x2 cm boyutlarında barsak duvarına ait doku örnekleri 2 gün boyunca %10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde fiksasyonu takiben dokular etanol dehidrasyonu (sırasıyla %50, %75, %96 ve %100) ve ksilen şeffaflandırma aşamalarından sonra parafine gömülmüştür. Mikrotom ile 4 mikronluk kesitler alınarak Hematoksilin-Eozin (H-E) ve Mason Trikrom ile boyanarak incelenmiştir. Histopatolojik inceleme OLYMPUS marka, BX51TF model x4, x10, x20, x40' lık objektiflerde değerlendirilmiştir. Barsak duvarına ait örneklerdeki değişiklikler "Zühlke" mikroskopik adezyon klasifikasyonuna göre semi-kantitatif skorlama sistemi ile değerlendirilmiştir (Tablo IV). Ratların Nair sınıflamasına göre makroskopik bulguları Tablo III'te gösterilmiştir.

Mikroskopik ve makroskopik bulgular kontrol ve dekstroz %50 grup Tablo V'te değerlendirilmiştir. %50 dekstroz kullanılan grupla kontrol grubu daha önce belirlenen makroskopik ve mikroskopik sınıflandırmalar kullanılarak karşılaştırıldığında PPA oluşumu açısından anlamlı farklılık saptanamamıştır.

TARTIŞMA

PPA'lar uzun dönem morbiditenin en önemli nedenlerindedir. Literatürde PPA'ları önlemeyle ilgili çalışmalar her geçen gün artmaktadır. PPA'lar tekrarlayan ağrılara, intestinal obstrüksiyonlara ve infertiliteye sebep olabilmektedir. Bu nedenlerle hastaların tekrarlayan sayıda, ayaktan ya da yatarak tedavi ihtiyacı oluşmakta, hatta bazı hastalar tekrar ameliyat olmak zorundadır. Bu durum, hastalara getirdiği ek morbiditelerin yanında sağlık harcamalarına da ciddi yük olarak yansımaktadır. PPA oluşumunu önleyen bir yöntem, tekrarlayan ameliyatları ve bunun getirmiş olduğu morbidite ve mali yükü ortadan kaldıracaktır (14).

PPA oluşumunu önlemek için birçok mekanik ve fizyolojik yöntem denenmiştir. Özenli ve uygun cerrahi teknik kullanılarak, yeterli hemostaz sağlanarak, karın içinde yabancı cisim ya da sutür materyali bırakmayarak, peritoneal defektleri mümkünse gerginlik oluşturmadan onararak, eğer gerginlik oluşuyorsa defekti açık bırakarak ve bakterilerin de etiyolojik faktörler arasında olduğu göz önüne alınarak enfeksiyon ile mücadele edilerek PPA oluşumunun engellenebilir olduğu düşünülmektedir (8).

Periton onarımının erken evresinde yapışma oluşumunu önlemek için zeytinyağı, sıvı parafin, oksijen insüflasyonu, salin, lanolin, amniyotik sıvı, makromoleküler solüsyonlar, silikon, polivinil pirolidin, ekzojen fosfolipidler gibi ajanlar da uygulanmıştır (15,17). Fibrin kaplı barsak duvarlarının temasını en aza indirmek için parafin, zeytinyağı, lanolin, konsantre dekstroz solüsyonu, dana gözünün vitroz sıvısı, amniyotik sıvı, çeşitli makromoleküler solüsyonlar kullanılmıştır (17).

Dokular, periton boşluğundaki yüksek dansiteli sıvı tarafından ayrı tutulur ve bu süreç 'hidroflotasyon' ile sonuçlanır. Bu etki, sıvıyı periton boşluğuna çeken makro molekül (örneğin; dekstran) tarafından oluşturulan ozmotik gradyan ile daha da güçlendirilir (14, 15). Böylelikle makro molekül, serozal yüzeylerin mekanik olarak ayrılmasına neden olur.

Dekstroz çözeltisi tüm bu maddelerden daha ucuz ve güvenlidir. Ayrıca alerjik değildir. %50 dekstroz solüsyonu ve hipertonic özelliği ile karın içi sıvı miktarını artırır ve organların temasını engeller. Aynı zamanda hipertonic özelliği sayesinde belirli bakterilerin ortamda yaşamasına izin vermez. Bu nedenle PPA oluşumunu hem mekanik hem de hücresele düzeyde önlemek için kullanılabilir.

Literatürde dekstranın, serozal yüzeyleri ayırarak ve ozmotik bir gradyan oluşturarak peritoneal boşluğa sıvı çekerek peritoneal adezyonları azalttığı düşünülmektedir (15,16). Ancak çalışmamızda %50 dekstroz ile aynı sonuçlar alınamamıştır.

Çalışmamızda %50 dekstroz kullanımının PPA üzerindeki etkisini göstermeyi amaçlanmıştır. Ancak analiz sonucunda %50 dekstroz solüsyon grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Yüksek konsantrasyonlu dekstroz solüsyonu ile peritoneal adezyon oluşumunun önlenememesini, makro molekül olmadığından hidroflotasyon sonrası hızla absorbe edilerek etkisinin sınırlı olabileceğine bağlıyoruz. Ancak çalışmamızda yüksek konsantrasyonlu dekstroz'un emilimi ile ilgili veri toplamadığımız için bu durumun daha ayrıntılı bir deney ile irdelenmesi uygun olacaktır.

SONUÇLAR

Ratlarda deneysel oluşturulan adezyon modelinde, %50 dekstroz solüsyonunun PPA oluşumunu önleme üzerinde etkisi kanıtlanamamıştır.

KAYNAKLAR

1. Herrick SE, Mutsaers SE, Ozua P, Sulaiman H, Omer A, Boulos P, et al. Human peritoneal adhesions are highly cellular, innervated, and vascularized. *J Pathol* 2000;192:67-72.
2. Makarchian HR, Kasraianfard A, Ghaderzadeh P, Reza Javadi SM, Ghorbanpoor M. The effectiveness of heparin, platelet-rich plasma (PRP), and silver nanoparticles on prevention of postoperative peritoneal adhesion formation in rats. *Acta Cir Bras* 2017; 32:22-7.
3. Arung W, P Drion, O Detry. Sepramesh and postoperative peritoneal adhesions in a rat model. *Acta Chir Belg* 2016;116:357-61.
4. Chen CH, Chen SH, Mao SH, Tsai MJ, Chou PY, Liao CH, et al. Injectable thermosensitive hydrogel containing hyaluronic acid and chitosan as a barrier for prevention of postoperative peritoneal adhesion. *Carbohydr Polym* 2017;173:721-31.
5. Du XH, Liu JQ, Xin K, Liu GH. Dexamethasone and sodium carboxymethyl cellulose prevent postoperative intraperitoneal adhesions in rats. *Braz J Med Biol Res* 2015;48:344-8.
6. Gao Q, Wei G, Wu Y, Yao N, Zhou C, Wang K, et al. Paeoniflorin prevents postoperative peritoneal adhesion formation in an experimental rat model. *Oncotarget* 2017;8:93899-911.
7. Goret CC, Goret NE, Kiraz A, Ozkan OF, Karaayvaz M. The effect of pycnogenol on lymphatic nodes and adhesion during in a peritoneal adhesion model in rats. *Acta Cir Bras* 2018;33:134-43.
8. Hellebrekers BW, Trimbos Kemper TC, Trimbos JB, Kooistra T. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril* 2000;4:203-12.
9. diZerega GS, Verco SJS, Young P, Kettel M, Kobak W, Sanfilippo J, et al. A randomized, controlled pilot study of the safety and efficacy of 4% icodextrin solution in the reduction of adhesions following laparoscopic gynaecological surgery. *Hum Reprod* 2002;17: 1031-8.
10. Duffy DM, GS diZerega. Adhesion controversies: pelvic pain as a cause of adhesions, crystalloids in preventing them. *J Reprod Med* 1996;41:19-26.
11. DeCherney AH, GS diZerega. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am* 1997;77:671-88.
12. Nair SK, Bhat K, Aurora AL. Role of proteolytic enzyme in the prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Arch Surg* 1974;108:849-53.
13. Zühlke HV, Lorenz EM, Straub EM, Sawvas V. Pathophysiology and classification of adhesions. *Langenbecks Arch Chir Suppl Verh Dtsch Ges Chir* 1990;1009-16.
14. Stangel JJ, JD Nisbet, Settles H. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *J Reprod Med* 1984;29:143-56.
15. Flessner MF, Dedrick RL, Reynolds JC. Bidirectional peritoneal transport of immunoglobulin in rats: tissue concentration profiles. *Am J Physiol* 1992; 263: F15-23.
16. Garrett CG, Soto J, Riddick J, Billante CR, Reninisch L. Effect of mitomycin-C on vocal fold healing in a canine model. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:25-30.
17. Graziani F, Ivanoski, Cei S, Ducci F, Tonetti M, Gabriele M. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:212-9.

Does Valproate Treatment in Childhood Epilepsy Affect Nutritional Status and Biochemical Parameters?

Çocukluk Çağı Epilepsisinde Valproat Tedavisi Beslenme Durumunu ve Biyokimyasal Parametreleri Etkiler mi?

Esra KOSELER BEYAZ, Sinem BAYRAM

Department of Nutrition and Dietetics, Baskent University, Faculty of Health Sciences, Ankara, Turkey



ABSTRACT

Objective: Valproate (VPA) is widely prescribed for the treatment of various neurological and neuropsychiatric disorders. This study aimed to determine the effect of VPA therapy, which was thought to have weight gain effect on nutritional status and some biochemical factors in children with epilepsy.

Material and Methods: The study included 30 children and adolescents who received VPA monotherapy because of the diagnosis of epilepsy. Selected biochemical parameters before and 12 months after VPA treatment were recorded retrospectively from the patient files. VPA dose ranges from 11-40 mg/kg/day. VPA plasma levels were maintained within the therapeutic limits throughout the study. The anthropometric measurements of the patients were recorded in the WHO Anthro program for children aged 1-5 years and the WHO Anthro-Plus program for children aged 5-18 years.

Results: The epilepsy age of the patients was determined as 48.85±38.16 months; and they have been receiving VPA therapy at a dose of 25.00±10.75 mg/kg/day for 18.95±6.02 months. While no difference was found in terms of hunger visual analogue scale (VAS) scores before and after treatment, VAS scores of appetite increased and satiety decreased ($p<0.05$). BMI-SDSs, fasting insulin ($\mu\text{IU/mL}$), HDL cholesterol (mg/dL) and triglyceride (mg/dL) levels increased after VPA treatment ($p<0.05$).

Conclusion: As a result, it has been determined that VPA treatment can decrease satiety and increase appetite, cause weight gain, and affect some biochemical parameters negatively such as insulin and blood lipids.

Key Words: Epilepsy, Hunger, Nutritional status, Obesity

ÖZ

Amaç: Valproik asit, çeşitli nörolojik ve nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisi için yaygın olarak reçete edilmektedir. Bu çalışmada epilepsili çocuklarda ağırlık artışına etkisi olduğu düşünülen valproik asit tedavisinin beslenme durumu ve bazı biyokimyasal faktörler üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya epilepsi tanısı ile valproik asit monoterapisi alan 30 çocuk ve ergen dahil edildi. VPA tedavisinden önce ve 12 ay sonra seçilen biyokimyasal parametreler hasta dosyalarından geriye dönük olarak kaydedildi. Etken madde dozu 11-40 mg/kg/gün arasında değişmektedir. VPA plazma seviyeleri, çalışma boyunca terapötik sınırlar içinde tutulmuştur. Hastaların antropometrik ölçümleri 1-5 yaş arası çocuklar için WHO Anthro programı ve 5-18 yaş arası çocuklar için WHO Anthro-Plus programı ile hesaplanmıştır.

Bulgular: Hastaların epilepsi yaşı 48.85±38.16 ay olarak belirlenmiş olup hastalar ortalama 18.95±6.02 aydır 25.00±10.75 mg/kg/gün VPA tedavisi almaktadırlar. Tedavi öncesi ve sonrası açlık VAS skorları açısından fark bulunmazken, iştah



0000-0001-7713-7871 : KOSELER BEYAZ E
0000-0003-1569-7747 : BAYRAM S

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

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration Principles. This study was approved by Baskent University Institutional Review Board (Project no: KA16/120) and supported by Baskent University Research Fund.

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı: **KOSELER BEYAZ E:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **BAYRAM S:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Planning methodology to reach the Conclusions, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study.

How to cite / Atıf yazım şekli : Koseler Beyaz E and Bayram S. Does Valproate Treatment in Childhood Epilepsy Affect Nutritional Status and Biochemical Parameters?. Turkish J Pediatr Dis 2022;16:225-229.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Sinem BAYRAM
Department of Nutrition and Dietetics,
Baskent University, Faculty of Health Sciences, Ankara, Turkey, Ankara, Turkey
E-posta: metins@baskent.edu.tr

Received / Geliş tarihi : 26.11.2021

Accepted / Kabul tarihi : 12.01.2022

Online published : 23.02.2022

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.1028406

görsel analog skalası (VAS) skoru artmış, tokluk VAS skoru ise azalmıştır ($p<0.05$). Tedavi sonrası hastaların yaşa göre BKİ z skorları, açlık insülini ($\mu\text{IU/mL}$), HDL kolesterol (mg/dL) ve trigliserit (mg/dL) seviyelerinin arttığı saptanmıştır ($p<0.05$).

Sonuç: Sonuç olarak VPA tedavisinin tokluğu azaltıp iştahı artırabileceği, ağırlık kazanımına katkıda bulunabileceği, insülin ve kan lipidleri gibi bazı biyokimyasal parametreleri olumsuz etkileyebileceği belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Epilepsi, Açlık, Beslenme durumu, Obezite

INTRODUCTION

Epilepsy is one of the most common neurological diseases affecting people of all ages, races, social classes and geographic regions. Epilepsy is a brain disease characterized by a persistent predisposition to seizures and the neurobiological, cognitive, psychological and social consequences of seizure recurrences (1). Anti-epileptic drugs are the primary treatment method, which are used to provide seizure control without causing side effects that may affect quality of life. Seizure remission is likely to reduce morbidity and the risk of premature death. In addition to the efficacy of anti-epileptics, age, gender, childbearing potential, comorbidities, tolerability, seizure type, and epileptic status may affect drug selection due to their role in body weight fluctuations and biochemical parameters (2).

One of the antiepileptic drugs commonly used in the treatment of epilepsy is VPA. VPA is a selective inhibitor of histone deacetylase, which plays important roles in epigenetic regulation. While VPA is a widely prescribed drug for the treatment of various neurological and neuropsychiatric disorders, important side effects of VPA are weight gain and metabolic disturbances in patients (3). A recent study stated 10-70% of children using VPA may have side effects related to body weight (4). One study found that 40.4% of patients treated with VPA gained more than 10% of their total body weight, while only 8% of patients treated with other antiepileptics (5). In another study, in approximately 17% of patients treated with VPA monotherapy has been reported to have obesity (6).

Although the mechanisms of VPA increasing body weight can not be clearly explained, especially in children; potential mechanisms are associated with increased insulin and leptin levels (7). In addition, dysregulation of the hypothalamic system which is affected by adipokine levels, hyperinsulinemia, insulin resistance and genetic predisposition are the other potential mechanisms. The expression of adipokines, that encode neuropeptides such as resistin and leptin, which are involved in the development of insulin resistance and obesity, also increase with VPA therapy (8). It has been reported that VPA increases leptin, insulin, neuropeptide-y (NPY), and fasting insulin-glucose ratio, while reducing beta-oxidation of lipids due to carnitine deprivation. It is known that due to the lipogenic effect of insulin, it stimulates triacylglycerol and fatty acid synthesis, suppresses fatty acid oxidation, and leptin acts as an antagonist to insulin with its lipolytic effect. However, this balance is important in maintaining weight, it is thought that VPA therapy increases energy balance and appetite by increasing NPY levels and

through GABAergic agonistic effect on hypothalamus. Especially in the early stages of VPA therapy, the increase in ghrelin levels activates the neuropeptide Y pathway, which stimulates appetite and food intake (9).

In this study, we aimed to determine the effect of VPA therapy, which was thought to have weight gain effect on nutritional status and some biochemical factors in children with epilepsy.

MATERIAL and METHODS

This study was performed in Pediatric Neurology Clinic of Ankara Gulhane Education and Research Hospital between October 2016 and January 2019. The study included 30 children and adolescents who received VPA monotherapy because of the diagnosis of epilepsy. The inclusion criteria of the study group were; being in childhood (age between 5-18 years) taking only VPA therapy for at least 1 year, no diet restriction and feeding difficulty. Children who have been using VPA for more than 3 years, children with metabolic/endocrine diseases, genetic disorders affecting growth, degenerative neurological diseases, and those using multiple antiepileptics were not included in the study. This study was approved by Baskent University Institutional Review Board (Project no: KA16/120) and supported by Baskent University Research Fund.

The caregivers of the child were asked to keep a seizure diary, which included the type and frequency of seizures. The questionnaire form was applied by face-to-face interview method in order to determine the demographics, anthropometric status and disease information. Patients were asked to make a checklist of food groups to evaluate their consumption before and after VPA treatment. Visual analog scales (VAS, 0-10 cm) used to assess appetite, satiety and hunger. Patients were asked to mark for both pre and post VPA treatment. The changes in the consumption of some food groups of the patients participating in the study were also questioned in the period before and after the VPA treatment.

Selected biochemical parameters before and 12 months after VPA treatment were recorded retrospectively from the patient files. VPA dose ranges from 11-40 mg/kg/day. VPA plasma levels were maintained within the therapeutic limits throughout the study.

Body weight (kg) and height (cm) of children before initiation and after 12 months VPA treatment period were obtained from patient files. Only the results of patients who had blood

samples taken after 12 hours of fasting in the morning were included. Analyses of the selected biochemical parameters such as fasting blood glucose (mg/dL), fasting insulin (μ U/mL), triglyceride (mg/dL), HDL (mg/dL), LDL (mg/dL) were performed.

The anthropometric measurements of the patients were recorded in the WHO Anthro program for children aged 1-5 years and the WHO Anthro-Plus program for children aged 5-18 years (10).

Statistical analysis

The data in the study were analyzed in the SPSS-21 statistics program. While mean and standard deviation values are given for quantitative variables, frequency and percentage values are given for categorical measures. "Wilcoxon t-test" was used to test the mean differences between pre and post VPA treatment for selected variables. All analyzes were interpreted at the 95% confidence level.

RESULTS

A total of 30 patients with a mean age of 8.77 ± 4.81 years participated in the study. The epilepsy age of the patients was determined as 48.85 ± 38.16 months; and they have been receiving VPA therapy at a dose of 25.00 ± 10.75 mg/kg/day for 18.95 ± 6.02 months (Table I).

The hunger, satiety and appetite VAS scores of the patients participating in the study before and after VPA treatment are given in Table II. While no difference was found in terms of hunger VAS scores before and after treatment, it was found

Table I: Patient demographics

	Children with epilepsy (n:30)
Gender	Girls: %45
Family history of epilepsy	Yes: %30
Seizure type	Idiopathic: %65
	X\pmSD
Birth weight (g)	3.23 ± 0.72
Age (year)	8.77 ± 4.81
Epilepsy age (months)	48.85 ± 38.16
Duration of VPA therapy (months)	18.95 ± 6.02
VPA dose (mg/kg)	25.00 ± 10.75

Table II: Hunger, satiety and appetite VAS scores of patients before and after VPA treatment.

	Pre-VAP	Post-VAP	p
Hunger	6.18 ± 2.17	6.45 ± 2.63	0.542
Satiety	7.42 ± 3.58	5.94 ± 1.59	0.039*
Appetite	5.32 ± 2.34	6.50 ± 2.45	0.017*

$p < 0.05$, **p**: Wilcoxon paired test

Table III: BMI, weight and height standard deviation scores of patients before and after VPA treatment.

	Pre-VAP	Post-VAP	p
BMI-SDs	0.94 ± 0.46	1.39 ± 0.56	0.000*
Weight-SDs	0.88 ± 0.62	1.23 ± 0.49	0.003*
Height-SDs	0.68 ± 1.03	0.65 ± 0.96	0.344

$p < 0.05$, **BMI-SDs**: body mass index standard deviations, **VPA**: valproate, **p**: Wilcoxon paired test

Table IV: Biochemical parameters of patients before and after VPA treatment.

	Pre-VAP	Post-VAP	p
Fasting blood glucose (mg/dL)	88.5 ± 7.8	91.2 ± 20.4	0.064
Fasting insulin (μ U/mL)	10.0 ± 7.9	12.1 ± 9.4	0.026
Triglycerid (mg/dL)	61.7 ± 24.8	71.3 ± 26.6	0.001
HDL (mg/dL)	54.9 ± 6.3	55.5 ± 3.4	0.032
LDL (mg/dL)	83.0 ± 9.9	84.2 ± 27.4	0.052

$p < 0.05$, **p**: Wilcoxon paired test

that VAS scores for appetite increased and satiety decreased ($p < 0.05$).

The BMI, weight and height standard deviation scores of the patients participating in the study before and after VPA treatment are given in Table III. It was determined that the BMI-SDS of the patients increased after treatment ($p < 0.05$) (Table III). Fasting insulin, HDL cholesterol and triglyceride levels increased after VPA treatment ($p < 0.05$) (Table IV).

DISCUSSION

VPA is one of the most widely prescribed anti-epileptic drugs worldwide. It is stated that long-term treatment with VPA is associated with risks such as weight gain, hyperinsulinemia, metabolic syndrome, and cardiovascular disease (11). Factors such as birth and head trauma, age, genetic predisposition, infections, and vascular diseases may facilitate the development of epilepsy. It has been determined that infants with low birth weight are also at higher risk of epilepsy later in life (12, 13). The birth weights of the children participating in this study were found to be normal.

One of the known side effects of VPA, which is used as an anticonvulsant in the treatment of bipolar disorders, migraine and epilepsy, is weight gain. Weight gain has been reported in 57% of adults and 58% of children and adolescents treated with VPA. In our study, 12 month VPA therapy caused weight gain in epileptic children. The BMI-SDSs of the patients increased (1.39 ± 0.56) after VPA treatment (0.94 ± 0.46) ($p < 0.05$). Although the mechanism of VPA increasing body weight is not clearly understood; it is stated that changes in energy intake or expenditure of VPA may result from changes in biological mechanisms, including hormone levels. In vitro studies show

that VPA initiates pancreatic insulin secretion, which can increase appetite and energy storage and result in weight gain. VPA treatment has been found to increase postprandial insulin levels (14).

One study found that participants treated with VPA had higher serum insulin levels. They concluded that hyperinsulinemia and possibly insulin resistance contribute to weight gain (15). Chronic VPA treatment causes an increase in pancreatic insulin secretion; and it can be predicted that this increment change appetite and energy storage which associated with weight gain (16).

In a study conducted with 35 children aged 3-15 years, body weight, BMI percentiles of the participants increased significantly at the end of the 6th month compared to baseline (17). In a study of 60 prepubertal children with a mean age of 5.60 ± 1.95 years who received VPA therapy for at least one year, BMI and BMI for age standard deviations were found to be higher in children who received VPA ($p < 0.05$) (18). Wirrell conducted a study in adolescents receiving VPA therapy for a minimum of 2 months and mild-to-moderate weight gain was observed in 58% of the 43 subjects treated with VPA (19).

Long-term anti-epileptic therapy may trigger the atherosclerotic process by causing deterioration in endothelium and lipoprotein metabolism and therefore increase in homocysteine levels (20). We found that the fasting blood glucose, fasting insulin, triglyceride and HDL cholesterol levels of the children participating in our study increased after the VPA treatment compared to baseline ($p > 0.05$).

After 3.1 years of follow-up of 87 children receiving VPA therapy with a mean age of 4.8 ± 0.8 years, the mean BMI-SDS scores increased ($p < 0.05$); in terms of BMI classes the proportion of overweight children was 6.9% at the baseline, it was 16% at the end of the study. There was no significant change in serum fasting glucose, cholesterol and triglyceride levels (21). According to Abaci et al. after 12 months of VPA therapy, total cholesterol and LDL cholesterol levels increased significantly in children; no significant change was observed in triglyceride and HDL cholesterol levels (22). In another study, serum triglyceride concentrations increased and serum HDL cholesterol decreased with VPA therapy (23). Elevated triglycerides are observed along with HDL-cholesterol levels in patients treated with VPA (24). A randomized controlled trial, it was determined that triglyceride levels were higher and HDL cholesterol levels were significantly lower in the VPA group compared to the control group (25). There are also studies have contradictory results that VPA therapy has no effect on plasma total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides (26, 27).

Although the effect of VPA treatment on nutritional status was tried to be examined, nutritional status could only be evaluated by anthropometric measurements and appetite based on

participant's VAS scores declaration are the limitations of our study. The strength of the study is to keep the duration of VPA treatment as minimum 1 and maximum 3 years, since the effect of VPA on body weight will not be seen clearly enough in the short term and its long-term use may include other confounding factors. The selection of the patient age group as 5-18 years due to the effect of the growth and development process in infancy is another strength of the study. In future studies, it should be aimed to develop a guideline that includes medical nutrition therapy by determining the dietary intake of patients receiving VPA therapy and evaluating factors related to age, gender, and growth.

As a result, it has been determined that VPA treatment can decrease satiety and increase appetite, cause weight gain, and affect some biochemical parameters negatively such as insulin and blood lipids. It should be aimed to prevent or reduce excessive weight gain, which is thought to cause various reproductive endocrine disorders in children receiving VPA treatment. A dietitian specialized in pediatric neurology should be included in the multidisciplinary team in patients receiving VPA treatment.

REFERENCES

1. Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology* 2020;54:185-91.
2. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet* 2019;393: 689-701.
3. Zhang H, Lu P, Tang HL, Yan HJ, Jiang W, Shi H, et al. Valproate induced epigenetic upregulation of hypothalamic *fto* expression potentially linked with weight gain. *Cell Mol Neurobiol* 2021;41:1257-69.
4. Dimitrijević A, Stojanović R, Bogičević D, Mitić V, Nikolić DM. Influence of sodium valproate treatment on body mass and insulin resistance parameters in children with epilepsy. *Serbian Archives of Medicine* 2021;149:53-8.
5. Bai X, Xu C, Wen D, Chen Y, Li H, Wang X, et al. Polymorphisms of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) and cluster of differentiation 36 (CD36) associated with valproate-induced obesity in epileptic patients. *Psychopharmacology* 2018;235:2665-73.
6. Carmona-Vazquez CR, Ruiz-Garcia M, Pena-Landin DM, Diaz-Garcia L, Greenawalt SR. The prevalence of obesity and metabolic syndrome in paediatric patients with epilepsy treated in monotherapy with valproate. *Rev Neurol* 2015;61:193-201.
7. Rehman T, Sachan D, Chitkara A. Serum insulin and leptin levels in children with epilepsy on valproate-associated obesity. *J Pediatr Neurosci* 2017;12:135-7.
8. Çiçek NF, Kamaşak T, Serin M, Okten A, Alver A, Cansu A. The effects of valproate and topiramate use on serum insulin, leptin, neuropeptide Y and ghrelin levels in epileptic children. *Seizure* 2018;58:90-5.
9. Tokgoz H, Aydin K, Oran B, Kiyici A. Plasma leptin, neuropeptide Y, ghrelin, and adiponectin levels and carotid artery intima media thickness in epileptic children treated with valproate. *Childs Nerv Syst* 2012;28:1049-53.

10. World Health Organization BMI for age (5-19 years). Erişim tarihi: 25 Kasım 2021. Available from: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>
11. Noai M, Soraoka H, Kajiwara A, Tanamachi Y, Oniki K, Nakagawa K, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphisms and valproate-induced weight gain. *Acta Neurol Scand*. 2016;133:216-23.
12. Matsushita Y, Sakai Y, Torio M, Inoue H, Ochiai M, Yasuoka K, et al. Association of perinatal factors of epilepsy in very low birth weight infants, using a nationwide database in Japan. *J Perinatol* 2019;39:1472-9.
13. Ghosh S, Philip J, Patel N, Munoz-Pareja J, Lopez-Colon D, Bleiweis M, et al. Risk factors for seizures and epilepsy in children with congenital heart disease. *JCN* 2020;35:442-7.
14. Martin CK, Han H, Anton SD, Greenway FL, Smith SR. Effect of valproate on body weight, food intake, physical activity and hormones: results of a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol* 2009;23:814-25.
15. Pylvanen V, Knip M, Pakarinen A, Kotila M, Turkka J, Isojarvi JI. Serum insulin and leptin levels in valproate-associated obesity. *Epilepsia* 2002;43:514-17.
16. Luef GJ, Lechleitner M, Bauer G, Trinkla E, Hengster P. Valproate modulates islet cell insulin secretion: a possible mechanism of weight gain in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2003;5:53-8.
17. Gungor S, Yücel G, Akinci A, Tabel Y, Ozerol IH, Yologlu S. The role of ghrelin in weight gain and growth in epileptic children using valproate. *J Child Neurol* 2007;22:1384-8.
18. Masuccio F, Verrotti A, Chiavaroli V, de Giorgis T, Giannini C, Chiarelli F, et al. Weight gain and insulin resistance in children treated with valproate: The influence of time. *J Child Neurol* 2010;25:941-7.
19. Wirrell EC. Valproate-associated weight gain in older children and teens with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2003;28:126-9.
20. Belcastro V, D'Egidio C, Striano P, Verrotti A. Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment. *Epilepsy Res* 2013;107:1-8.
21. Grosso S, Mostardini R, Piccini B, Balestri P. Body mass index and serum lipid changes during treatment with valproate in children with epilepsy. *Ann Pharmacother* 2009;43:45-50.
22. Abaci A, Saygi M, Yis U, Demir K, Dirik E, Bober E. Metabolic alterations during valproate treatment: a prospective study. *Pediatr Neurol* 2009;41:435-9.
23. Verrotti A, Basciani F, Morresi S, de Martino M, Morgese G, Chiarelli F. Serum leptin changes in epileptic patients who gain weight after therapy with valproate. *Neurology* 1999;53:230-2.
24. Kilic H, Demirel A, Uysal S. The effects of valproate on serum leptin, insulin, and lipid levels in epileptic children. *Pediatr Int* 2021;63:1351-6.
25. Sidhu HS, Srinivas R, Sadhotra A. Evaluate the effects of long-term valproate treatment on metabolic profiles in newly diagnosed or untreated female epileptic patients: A prospective study. *Seizure* 2017;48:15-21.
26. Nikolaos T, Stylianos G, Chryssoula N, Irini P, Christos M, Dimitrios T. The effect of long-term antiepileptic treatment on serum cholesterol (TC, HDL, LDL) and triglyceride levels in adult epileptic patients on monotherapy. *Med Sci Monit* 2004;10:50-2.
27. Chuang YC, Chuang HY, Lin TK, Chang CC, Lu CH, Chang WN, et al. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia* 2012;53:120-8.

The Diagnostic Value of Extremely Elevated Erythrocyte Sedimentation Rate in A Tertiary Pediatric Hospital

Üçüncü Basamak Bir Çocuk Hastanesinde Belirgin Yüksek Eritrosit Sedimentasyon Hızının Tanısal Değeri

Cuneyt KARAGOL¹, Enes Kaan KILIC², Kivanc TERZİ², Tuba KURT¹, Zahide EKİCİ TEKİN¹, Belgin GULHAN³, Derya OZYORUK⁴, I. İlker CETİN⁵, N. Yasar OZBEK⁵, Banu CELİKEL ACAR¹

¹Division of Pediatric Rheumatology, Department of Pediatrics, University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

²Department of Pediatrics, University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

³Division of Pediatric Infectious Disease, Department of Pediatrics, University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

⁴Division of Pediatric Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

⁵Division of Pediatric Cardiology, Department of Pediatrics, University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey



ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the frequency, demographic and clinical characteristics of pediatric patients with extremely elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) in a reference children's hospital, and to improve clinicians' ability to use extremely elevated ESR in the differential diagnosis.

Material and Methods: A retrospective cohort study was conducted to examine the clinical data of pediatric patients with extremely elevated ESR (≥ 100 mm/h). The patients were divided into 6 main groups according to their diagnosis as infectious, non-infectious inflammatory disease (NIID), malignancy, nephrologic, miscellaneous and unknown. Then, the specific sub-diagnoses of the patients were determined and evaluated. Clinical and laboratory data of the patients were recorded.

Results: We analyzed the results of a total of 3166 patients with high ESR (≥ 20 mm/h) and 189 (5.96%) patients with extremely elevated ESR were included in the final analysis. The most common etiology of extremely elevated ESR was NIID (35.9%), followed by infections (33.3%), malignancies (19.0%) nephrologic (2.6%), miscellaneous (4.7%) and unknown (4.2%). The most common specific diagnosis was acute rheumatic fever, Kawasaki disease, lymphadenitis and leukemia. The high ESR was only negatively correlated with hemoglobin and albumin levels.

Conclusion: Identifying the most common diseases that cause extreme ESR elevation in children can help clinicians in the differential diagnosis of diseases but it cannot be used as a screening tool for diseases.

Key Words: Acute phase reactants, Children, Differential diagnosis, Erythrocyte sedimentation rate



0000-0002-2987-1980 :KARAGOL C
0000-0001-7783-2989 :KILIC EK
0000-0003-4545-0294 :TERZİ K
0000-0003-3711-8347 :KURT T
0000-0002-5446-667X :EKİCİ TEKİN Z
0000-0003-0839-1301 :GULHAN B
0000-0002-9615-6522 :OZYORUK D
0000-0001-9480-8278 :CETİN İİ
0000-0001-6857-0681 :OZBEK NY
0000-0002-1808-3655 :CELİKEL ACAR B

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

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: Approval for this study was obtained from the Ankara City Hospital No. 2 Clinical Research Ethics Committee (E2-21-1041/24.11.2021).

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı: **KARAGOL C:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. **KILIC EK:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments. **TERZİ K:** Planning methodology to reach the Conclusions, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in necessary literature review for the study. **KURT T:** Planning methodology to reach the Conclusions, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in necessary literature review for the study. **EKİCİ TEKİN Z:** Planning methodology to reach the Conclusions, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study. **GULHAN B:** Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments. **OZYORUK D:** Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar. **CETİN İİ:** Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results. **OZBEK NY:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article. **CELİKEL ACAR B:** Constructing the hypothesis or idea of research and/or article, Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar.

How to cite / Atıf yazım şekli: Karagol C, Kılıc EK, Terzi K, Kurt T, Ekici Tekin Z, Gulhan B et al. The Diagnostic Value of Extremely Elevated Erythrocyte Sedimentation Rate in A Tertiary Pediatric Hospital. Turkish J Pediatr Dis 2022;16:230-234.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

Cuneyt KARAGOL
Division of Pediatric Rheumatology,
Department of Pediatrics, University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey
E-posta: thecuneyt@yahoo.com

Received / Geliş tarihi : 01.12.2021

Accepted / Kabul tarihi : 12.01.2022

Online published : 06.04.2022

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.1031286

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, referans bir çocuk hastanesinde belirgin olarak artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) olan pediatrik hastaların sıklığını, demografik ve klinik özelliklerini değerlendirmek ve klinisyenlerin aşırı yüksek ESR'yi ayırıcı tanıda kullanma becerilerini geliştirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif, kesitsel olarak planlanmış olan bu çalışmada ESR değeri ≥ 100 mm/saat olan pediatrik hastalar değerlendirilmiştir. Hastalar tanılarına göre enfeksiyöz, enfeksiyöz olmayan inflamatuvar hastalıklar (NIID), malignite, nefrolojik, diğer ve bilinmeyen olarak 6 ana gruba ayrıldı. Daha sonra hastaların spesifik alt tanıları belirlenerek, klinik ve laboratuvar verileri değerlendirildi.

Bulgular: Yüksek ESR'si (≥ 20 mm/saat) olan toplam 3166 hasta içerisinde belirgin yüksek ESR'si olan 189 (%5.96) hasta çalışmaya dahil edildi. Belirgin yüksek ESR'nin en yaygın nedeni NIID (%35.9) iken, bunu enfeksiyonlar (%33.3), maligniteler (%19.0), nefrolojik (%2.6), diğer (%4.7) ve bilinmeyen (%4.2) olarak bulundu. En sık görülen spesifik alt tanı akut romatizmal ateş, Kawasaki hastalığı, lenfadenit ve lösemi idi. Yüksek ESR, yalnızca hemoglobin ve albümin seviyeleri ile negatif korelasyon gösterdi.

Sonuç: Çalışmamız 3. Basamak, referans bir çocuk hastanesinde yapılmış literatürdeki en geniş seridir. Çocuklarda belirgin ESR yükselmesine neden olan en yaygın hastalıkların bilinmesi, klinisyenlere ayırıcı tanıda yardımcı olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Akut faz reaktanlar, Çocuklar, Ayırıcı tanı, Eritrosit sedimentasyon hızı

INTRODUCTION

Erythrocyte sedimentation rate (ESR) indicates the fall velocity of suspended erythrocytes in plasma in a vertical tube within 1 hour in millimeters (mm). It is expressed in mm/hour. It is an easily accessible and inexpensive acute phase reactant (APR) that is frequently used in daily practice. ESR is an indirect APR, reflects plasma viscosity and the presence of the acute phase proteins, (fibrinogen, immunoglobulins, coagulation proteins, etc) that increase in inflammation reduce the electrostatic forces between red blood cells. This causes rapid aggregation and settle of erythrocytes (1,2).

Erythrocyte sedimentation rate increases in inflammation such as infections, malignancy, inflammatory diseases, renal diseases and tissue ischemia/trauma. In addition, it is known to be affected by obesity, anemia, age, gender and race (3-5). An increased ESR does not indicate a specific disease and is often used as a screening tool. However, extremely elevated ESR's (ESR ≥ 100 mm/h) relation with particular diseases has been discussed in many studies and its relationship with disease severity has been emphasized (6-10). Indeed, it seems that extremely elevated ESR is more frequent in some diseases.

In this study, it is aimed to evaluate the frequency, demographic and clinical characteristics of children with extremely elevated ESR. In addition, it is planned to determine the diseases that clinicians should consider in the differential diagnosis of patients with extremely elevated ESR.

MATERIALS and METHODS

This retrospective observational study was conducted in Ankara Children's Hematology Oncology Training and Research Hospital, which is a tertiary, reference pediatric hospital in Turkey. Children between the ages of 3 months and 18 years who admitted to our clinic between June 2018 and June 2019 and

were found to have ESR ≥ 100 mm/h were included in the study. Clinical and laboratory data of the patients were recorded. Age, gender, leukocyte (WBC), hemoglobin (Hgb), platelet, absolute neutrophil counts (ANC), absolute lymphocytes counts (ALC), mean corpuscular volume (MCV), mean platelet volume (MPV), albumin, globulin, C-reactive protein (CRP) and fibrinogen levels were evaluated. ESR and other laboratory data obtained at hospital admission were included in the study. However, recurrent ESR elevations were not included in the study. Only one extremely elevated ESR value of each case was evaluated. Only 1 ESR value of each case was included in the study, recurrent extremely ESR elevations were not included.

Patient records were evaluated separately by 2 independent clinicians (CK and EKK). If there was no consensus on the definitive diagnosis of the patients, it was decided by agreement. Undiagnosed cases were evaluated as unknown. In patients with multiple diagnoses, the diagnosis of the patient was accepted as the main reason for increasing ESR. The patients were divided into 6 main groups as infectious, non-infectious inflammatory disease (NIID), malignancy, nephrologic, miscellaneous and unknown. Then, the specific sub-diagnoses of the patients in these groups were identified and evaluated.

ESR measurements were performed using the standard Westergren method. Normal ESR level was defined as < 20 mm/h. ≥ 100 mm/h was defined as extremely elevated ESR.

Approval for this study was obtained from the Ankara City Hospital No. 2 Clinical Research Ethics Committee (E2-21-1041/24.11.2021).

Statistical analyses were performed using the SPSS 20 package programme. Results of descriptive analyses were reported as minimum (min), maximum (max) and means \pm standart deviation ($X \pm SD$) for continuous variables and as number (n) and percentage (%) for categorical variables. To assess the associations between extreme ESR elevations and diseases, were performed using Mann Whitney U Test. Associations

between continuous variables such as ESR, CRP were assessed using the Pearson correlation coefficient test. Differences were regarded as statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS

Totally, 189 (5.96%) patients with extremely elevated ESR among 3166 patients with elevated ESR (>20 mm/h) were included in the final analysis. ESR ranged between 100-143 mm/h and the mean ESR level was found to be 110 ± 10.4 mm/h.

The ages of the patients ranged from 3 months to 17.4 years and the mean was 98.0 ± 58.8 months, and 83 of the cases were female (43.9%) and 106 were male (56.1%). No significant difference was found in terms of ESR values according to age and gender ($p > 0.05$).

Non-infectious inflammatory disease ($n=68$, 36.0%) and infections ($n=63$, 33.3%) were the most common disease group causing extremely elevated ESR. Malignancy was detected in 36 patients (19.5%), renal disease in 5 (2.6%), and miscellaneous diseases in 9 (4.76%), but the diagnosis could not be determined in 8 (4.2%) (unknown) cases (Table I). When these diagnostic groups were compared with the mean ESR levels, a significant difference was found only in the malignancy group and NIID groups ($p=0.013$). The differences between the mean ESR levels of the other groups were not significant.

When the definitive diagnosis of the patients were evaluated, the most common diagnoses were found to be acute rheumatic fever (ARF) and Kawasaki disease in the NIID group, lymphadenitis and acute pyelonephritis in the infectious group, and leukemia and lymphoma in the malignancy group. The associations between extremely elevated ESR and disease sub-categories are given in Table II.

Table I: Associations between extremely elevated erythrocyte sedimentation rate elevations and disease category.

Disease Category	n (%)	ESR, mm/h Mean \pm SD
NIID	68 (35.98)	106 \pm 10.6
Infections	63 (33.33)	111 \pm 9.5
Malignancy	36 (19.05)	113 \pm 10.4
Miscellaneous	9 (4.76)	116 \pm 13.8
Unknown	8 (4.23)	108 \pm 10.4
Nephrologic	5 (2.65)	112 \pm 9.3
Total	189 (100)	110 \pm 10.4

ESR: Erythrocyte sedimentation rate, **NIID:** Non-Infectious Inflammatory Diseases

Table II: Associations between extremely elevated erythrocyte sedimentation rate elevations and diseases in study group.

Disease Category/ Disease Sub-category	Patients n (%)
Non-Infectious Inflammatory Diseases	
Acute Rheumatic Fever	26 (13.8)
Kawasaki Disease	20 (10.6)
Juvenile Idiopathic Arthritis	9 (4.8)
Familial Mediterranean Fever	4 (2.1)
Systemic Lupus Erythematosus	3 (1.6)
Reactive Arthritis	2 (1.1)
Periodic Fever Syndrome	2 (1.1)
Henoch-Schoenlein Purpura	1 (0.5)
Ulcerative Colitis	1 (0.5)
Infections	
Lymphadenitis	14 (7.4)
Acute Pyelonephritis	9 (4.8)
Bacteremia-Sepsis	8 (4.2)
Pneumonia	8 (4.2)
Septic Arthritis	6 (3.2)
Soft Tissue Infections	5 (2.6)
Acute Gastroenteritis	4 (2.1)
Osteomyelitis	2 (1.1)
Deep Neck Infections	2 (1.1)
Tuberculosis	1 (0.5)
Intracranial Abscess	1 (0.5)
Intra-Abdominal Abscess	1 (0.5)
Pericarditis	1 (0.5)
Cat Scratch Disease	1 (0.5)
Malignancy	
Leukemia	12 (6.3)
Lymphoma	8 (4.2)
Ewing Sarcoma	3 (1.6)
Neuroblastoma	3 (1.6)
Osteosarcoma	2 (1.1)
Rhabdomyosarcoma	2 (1.1)
Hepatoblastoma	1 (0.5)
Medulloblastoma	1 (0.5)
Pancreatic Carcinoma	1 (0.5)
Intestinal Carcinoma	1 (0.5)
HLH	1 (0.5)
Nephrologic	
Chronic Renal Failure	2 (1.1)
Nephrotic Syndrome	2 (1.1)
Acute Glomerulonephritis	1 (0.5)
Miscellaneous	
Aplastic Anemia	6 (3.2)
GIS Bleeding	1 (0.5)
ITP	1 (0.5)
PTE	1 (0.5)

HLH: Hemophagocytic lymphohistiocytosis, **GIS:** Gastrointestinal system, **ITP:** Idiopathic thrombocytopenic purpura, **PTE:** Pulmonary Thromboembolism

In the correlation analyses there was only moderately negative correlation between ESR and hemoglobin ($r:-0.46$) levels and weakly negative correlation between ESR and albumin levels ($r:-0.21$). There was no correlation with ESR and the other laboratory parameters. The correlation analysis is given in Table III.

Table III: Corelation analyses of ESR with the other laboratory parameters in study group.

Laboratory Parameters	n	Mean±Std. Deviation	Corelation coefficient value (r)
Leukocyte, 10 ³ /μL	185	12532.9±9790.6	NA
HGB, g/dL	185	9.7±1.6	-0.46
MCV, fL	185	78.6±7.2	NA
Platelets, 10 ³ /μL	185	398870.2±263792.9	NA
MPV, fL	183	7.4±1.0	NA
ANC, %	172	8159.3±7894.4	NA
ALC, %	172	3006.4±4265.4	NA
Albumin, g/dL	149	3.5±0.5	-0.21
Globulin, g/dL	149	3.6±0.9	NA
CRP, mg/dL	189	12.1±10.0	NA
Fibrinogen, mg/dL	21	587.7±128.8	NA

NA: No Association, **HGB:** Hemoglobin, **MCV:** Mean Corpuscular Volume, **MPV:** Mean Platelet Volume, **ANC:** Absolute Neutrophil Count, **ALC:** Absolute Lymphocyte Count, **CRP:** C-Reactive Protein

DISCUSSION

To the best of our knowledge this is the largest study in children with extremely elevated ESR. In this study, extremely elevated in ESR was found in approximately 6% of all children with elevated ESR. In addition, about 96% of the children with extremely elevated ESR were diagnosed with various diseases. This suggests that extremely elevated ESR in children is associated with explainable and diagnosable diseases.

In our study, extremely elevated ESR was found most frequently in NIID. However, many studies have shown that infections are the most common group of diseases that increase ESR excessively. Schimmelpfennig et al. (11) found infectious diseases as 55%, connective tissue diseases or renal diseases as 25% in 156 children with extremely elevated ESR. Abbag et al. (12) evaluated 99 children and reported that the most common cause was infection (49.5%), followed by NIID (26.3%), malignancy (12.1%), and renal diseases (8.1%). Aydoğan et al. (13) reported 66 pediatric patients in a tertiary pediatric hospital in Ankara and found infectious diseases as 54.5%, rheumatic diseases as 16.7% and renal diseases as 12.1%. Similarly, Özkan et al. (14) detected infectious diseases in 48% and rheumatological diseases in 18% of 182 children.

The most common infectious diseases in our study were lymphadenitis, acute pyelonephritis, bacteremia-sepsis and pneumonia. In the literature, pneumonia, soft tissue infections, bacteremia and meningitis were pointed out as the most common infectious diseases that cause extreme elevation in ESR (11-16). Most of these diseases are vaccine-preventable diseases. It is known that the frequency of infectious diseases such as pneumonia and meningitis has decreased in our country with the increasing vaccination rates and the new vaccines added

to the vaccination schedule. Contrary to the other studies, the frequency of NIID in our study was higher than that of infectious diseases. This can be explained by the fact that our study was conducted in a single center and with a limited number of patients. In addition, we think that 8 undiagnosed patients may be associated with a possible infection. Nevertheless, NIID was higher in our study compared to similar studies in the literature. In recent years, the genetic and immunological mechanisms of NIID diseases are better known, which has increased the diagnosis of these diseases. In our study, ARF and Kawasaki disease were found to be the most common NIIDs. These two diseases constituted a quarter of the entire study group. It is known that APRs are almost always elevated in patients with ARF, typical elevations in ESR (≥ 60 mm/h) and CRP (≥ 30 mg/L) are common (17). Systemic inflammation is a characteristic of Kawasaki disease, and typically elevated ESR, high CRP, thrombocytosis, leukocytosis can occur. And also elevated AFR levels are linked with disease severity and prognosis. Intravenous immune globulin (IVIG) used in the treatment of Kawasaki disease usually elevates ESR. Therefore, follow-up of patients with ESR is not appropriate after receiving IVIG (18). In our study, all extremely elevated ESR levels are recorded before IVIG treatment.

Leukemia and lymphoma were found to be the most common malignancies that cause extreme elevation in ESR in our study. It is not surprising that leukemia and lymphoma are the most common malignancies in childhood. It was found that chronic renal failure and nephrotic syndrome cause extremely elevated ESR in our study. In similar studies, it was found that the frequency of malignancy and nephrological disease in adults is higher than in children (15, 19).

Aplastic anemia was found to be the most common cause in the miscellaneous group. Anemia is known to elevate ESR because settle of erythrocytes is prevented by negative forces between erythrocytes. Therefore, ESR increases in anemia.

Among 8 patients who could not be diagnosed, 3 patients had arthralgia, 2 patients had hepatosplenomegaly, 1 patient had erythema nodosum, 1 patient had elevated transaminases, and 1 patient had high fever. The elevation in ESR in unknown group may possibly be related to an unidentified infection.

In the comparison analysis, the difference between ESR levels in the malignancy group and the NIID group was found to be significant ($p < 0.05$). The difference between the mean ESR levels of the other groups was not statistically significant. The correlation analysis conducted with elevated ESR and the other laboratory parameters, only negative correlation was found with hemoglobin and albumin levels. Albumin is known as a negative APR that decreases in inflammation, which is also expected to be low in our study group (20). Parameters such as WBC, platelets, globulin, CRP and fibrinogen increase in inflammation. In our study, these values were found to be

increased. However, the lack of correlation with ESR and the other laboratory markers suggests that they may have limited benefits in the evaluation of patients with extremely elevated ESR. In addition, the relationship between extremely elevated ESR and CRP was evaluated in a limited number of studies and found no relationship between them (7,15).

Our study has several limitations, first of all, it was designed as a retrospective, single-center study. In addition, patients with ESR ≥ 100 mm/hr were included in the study group, and our results only reflected patients with an extremely elevated ESR. Finally, some APRs such as serum amyloid A and procalcitonin were not included in the study because of missing data.

In conclusion, extreme elevation in ESR can occur in the pediatric age group and is often related to NIID and infections. Especially ARF, Kawasaki disease, lymphadenitis and leukemia should be considered in children with ESR ≥ 100 mm/h. If extremely ESR elevation is detected in children, it may help in the diagnosis of some diseases in daily pediatric practice.

REFERENCES

- Kratz A, Plebani M, Peng M, Lee YK, McCafferty R, Machin SJ. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) (2017). ICSH recommendations for modified and alternate methods measuring the erythrocyte sedimentation rate. *Int J Lab Hematol* 2017;39:448-57.
- Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaikow F, Mazza JJ, Yale SH. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. *WMJ* 2016;115:317-21.
- Ramsay ES, Lerman MA. How to use the erythrocyte sedimentation rate in paediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015;100:30-6.
- Lapić I, Padoan A, Bozzato D, Plebani M. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Acute Inflammation. *Am J Clin Pathol* 2020;153:14-29.
- Schäfer VS, Weiß K, Krause A, Schmidt WA. Does erythrocyte sedimentation rate reflect and discriminate flare from infection in systemic lupus erythematosus? Correlation with clinical and laboratory parameters of disease activity. *Clin Rheumatol* 2018;37:1835-44.
- Mahmood D Al-Mendalawi. Extremely elevated erythrocyte sedimentation rate. Etiology at a tertiary care center in Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2011;32:536; author reply 536.
- Xu W, Zhao W, Qian R, Xiao-Li L, Wang Y, Dai D, Zhu Y. Clinical observation of extremely elevated erythrocyte sedimentation rate. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2021;33:613-7.
- Lluberac-Acosta G, Schumacher HR Jr. Markedly elevated erythrocyte sedimentation rates: consideration of clinical implications in a hospital population. *Br J Clin Pract* Apr-May 1996;50:138-42.
- Manchon ND, Poutrain JR, Senant J, Cottin B, Bercoff E, Bourreille J. Valeur diagnostique d'une augmentation franche de la vitesse de sédimentation. Diagnostic value of a distinct rise in sedimentation rate. *Presse medicale* 1988;17:905-7.
- Irving Kushner. Acute phase reactants. Paul L Romain. Oct 2021. <https://www.uptodate.com/contents/acute-phase-reactants?>
- Schimmelpfennig RW, Jr, Chusid MJ. Illnesses associated with extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate in children. *Clin Pediatr (Phila)* 1980;19:175-8.
- Abbag FI, Al Qahtani JM. Extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate in children. *Ann Saudi Med* May-Jun 2007;27:175-8.
- Aydoğan Ü, Sarı O, Akbulut H, Sarıcı SÜ, Sağlam K, Özcan O. Evaluation of the diseases with an erythrocyte sedimentation rate over 100 mm/hour in children. *Gülhane Tıp Derg* 2010;52:257-60.
- Özkan HÇ, Çam H, Kasapçopur Ö, Taştan Y. Çocuklarda belirgin eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği ile ilişkili hastalıklar Orijinal Araştırma. *Türk Ped Arş* 2003; 38: 25-31.
- Daniels LM, Tosh PK, Fiala JA, Schleck CD, Mandrekar JN, Beckman TJ. Extremely Elevated Erythrocyte Sedimentation Rates: Associations With Patients' Diagnoses, Demographic Characteristics, and Comorbidities. *Mayo Clin Proc* 2017; 92:1636-43.
- Ohta R, Kaneko M, Hattori S. Diseases With Extremely Elevated Erythrocyte Sedimentation Rates in a Secondary Healthcare Facility: Retrospective Cohort Study. *Shimane J Med Sci* 2017;34:7-33.
- Acute rheumatic fever: Clinical manifestations and diagnosis. <https://www.uptodate.com/contents/acute-rheumatic-fever-clinical-manifestations-and-diagnosis>, Andrew Steer, Elizabeth TePas, Oct 2021.
- Buda P, Friedman-Gruszczynska J, Książek J. Anti-inflammatory Treatment of Kawasaki Disease: Comparison of Current Guidelines and Perspectives. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:738850.
- Otero-Castro V, Bonella B, Cristaldo N, Fiorentini F, Giunta D, Ferreyro BL. Extremely elevated erythrocyte sedimentation in an adult population in the City of Buenos Aires. *Rev Chilena Infectol* 2017;34:314-8.
- Belinskaia DA, Voronina PA, Shmurak VI, Jenkins RO, Goncharov NV. Serum Albumin in Health and Disease: Esterase, Antioxidant, Transporting and Signaling Properties. *Int J Mol Sci* 2021;22:10318.

Quality of Life in Children and Adolescents with Gastroesophageal Reflux Disease

Gastroözofageal Reflü Hastalığı Olan Çocuk ve Adölesanlarda Yaşam Kalitesi

Arzu Meltem DEMİR

Department of Pediatric Gastroenterology, Children's Hospital, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey



ABSTRACT

Objective: Children with gastroesophageal reflux disease (GERD) have significant co-morbidity. This study aimed to evaluate the health-related quality of life (HRQoL) in these children and adolescents by self and parent questionnaires. In addition, we also investigated the impact of gastroesophageal reflux symptoms on HRQoL.

Material and Methods: The study included 93 patients with GERD and 59 age and sex-matched healthy controls. We asked the children and their parents to complete the validated Turkish version of KINDer Lebensqualitätsfragebogen-Children Quality of Life Questionnaire (self-report and parent report, respectively) for assessing HRQoL. The patients have additionally completed a gastroesophageal reflux symptom questionnaire.

Results: The patients and their parents scored significantly lower on the general health perception ($p=0.004$) than the healthy controls. Especially physical well-being and emotional well-being subscales were negatively affected ($p=0.000$, and $p=0.002$, respectively). The most common symptoms in the patients were epigastric pain (70.9%), abdominal distention (64.5%), halitosis (58%), and regurgitation (50.6%). Epigastric pain significantly negatively affected the total HRQoL score in the patients ($p=0.003$). The patients with GERD scored significantly higher than their parents in physical well-being ($p=0.000$) and family ($p=0.000$) subscale scores.

The patients with GERD evaluated their quality of life more negatively in self-esteem ($p=0.000$) and school domains ($p=0.001$) than did their parents.

Conclusion: GERD has a significant negative impact on HRQoL in children. The most affected domains are physical well-being and emotional well-being. Epigastric pain is associated with worse HRQoL scores.

Key Words: Child, Gastroesophageal reflux, Quality of life

ÖZ

Amaç: Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) olan çocukluklarda önemli komorbidite vardır. Bu çalışmada, hasta çocuk ve ergenlerin sağlıklı ilgili yaşam kalitesini (SYK) hastanın kendisi ve ebeveynlerin doldurduğu anketlerle değerlendirmeyi amaçladık. Ek olarak, gastroözofageal reflü semptomlarının SYK üzerindeki etkisi de araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 93 hasta ve 59 yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol dahil edildi. Yüzyüze görüşmeyle çocuklardan ve ebeveynlerinden çocuğun SYK'ni değerlendirmek için Türkçe geçerli ve güvenilir versiyonu olan KINDer Lebensqualitätsfragebogen-Çocuk Yaşam Kalitesi Anketi'ni doldurmaları istendi. Hastalar ayrıca bir gastroözofageal reflü semptom anketi de doldurdular.

Bulgular: Hastaların ve ebeveynlerinin SYK puanı sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0.004$). Özellikle bedensel iyilik ve duygusal iyilik alt ölçekleri olumsuz etkilenmişti (sırasıyla $p=0.000$ ve $p=0.002$). Hastalarda en sık görülen semptomlar epigastrik ağrı (%70.9), karında şişkinlik (%64.5), ağız kokusu (%58) ve regurjitasyon (%50.6)'di. Epigastrik ağrı hastalarda toplam SYK'ni anlamlı olarak olumsuz etkiledi ($p=0.003$).

0000-0002-9176-9100 : DEMİR AM

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

Ethics Committee Approval / Etik Kurul Onayı: This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration Principles. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Health Sciences University Ankara Pediatrics Hematology Oncology Training and Research Hospital (Acceptance number: 2018-106).

Contribution of the Authors / Yazarların katkısı: DEMİR AM: Organizing, supervising the course of progress and taking the responsibility of the research/study, Taking responsibility in patient follow-up, collection of relevant biological materials, data management and reporting, execution of the experiments, Taking responsibility in logical interpretation and conclusion of the results, Taking responsibility in necessary literature review for the study, Taking responsibility in the writing of the whole or important parts of the study, Reviewing the article before submission scientifically besides spelling and grammar.

How to cite / Atıf yazım şekli : Demir AM. Quality of Life in Children and Adolescents with Gastroesophageal Reflux Disease. Turkish J Pediatr Dis 2022;16:235-241.

Correspondence Address / Yazışma Adresi:

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

Received / Geliş tarihi : 23.12.2021
Accepted / Kabul tarihi : 26.01.2022
Online published : 08.04.2022
Elektronik yayın tarihi
DOI: 10.12956/tchd.1041127

Hastalarla ebeveynlerinin doldurduğu anketler karşılaştırıldığında hasta çocukların bedensel iyilik ($p=0.000$) ve aile ($p=0.000$) alt ölçek puanları ebeveynlerine göre anlamlı derecede yüksekti. GÖRH olan hastalar, öz saygı ($p=0.000$) ve okul alanlarındaki yaşam kalitesini ($p=0.001$) ebeveynlerine göre daha olumsuz olarak değerlendirdi.

Sonuç: GÖRH, çocuklarda SYK üzerinde önemli bir olumsuz etkiye sahiptir. En çok etkilenen alanlar bedensel iyilik ve duygusal iyilik halidir. Epigastrik ağrı, daha kötü SYK skorları ile ilişkilidir.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Gastroözofageal reflü hastalığı, Yaşam kalitesi

INTRODUCTION

Gastroesophageal reflux (GER) is caused by the transmission of gastric contents to the esophagus. GER becomes gastroesophageal reflux disease (GERD) when reflux leads to troublesome symptoms that affect daily functioning and lead to complications. Symptoms of GERD include heartburn, non-cardiac chest pain, acid regurgitation, chronic cough, bloating, and belching, which may seriously affect the quality of life of the patients (1,2).

The prevalence of GERD is 19.1% to 22.8% in Turkey (3-5). The majority of GERD increases with age and, by adolescence, is similar to that in adults (20%) (6). GERD is the most common chronic esophageal disorder in children and is linked with severe complications, such as bleeding, peptic stricture, Barrett's esophagus, pharyngitis, sinusitis, recurrent otitis media in children (2,7).

There is no gold standard diagnostic tool for diagnosing GERD in children (2). The definition of pediatric GERD is based on the 2009 guidelines of NASPGHAN and ESPGHAN (1).

In the majority of children, symptoms are mild or moderate. GERD symptoms may not be life-threatening, but patients usually seek treatment when their quality of life deteriorates. Studies in adults have shown that GERD may affect health-related quality of life (HRQoL), and the severity of the reflux symptoms has a more significant impact on regular daily activity (8). The HRQoL of adults with GERD is worse than the other chronic diseases such as diabetes or hypertension (9).

Eloubeidi et al. (10) compared the HRQoL scores in adult patients with Barrett's esophagus or GERD, and they have found that HRQoL was lower in both groups than the general population. Additionally, they have found no difference in HRQoL between patients with Barrett's esophagus or GERD. They concluded that symptom frequency and severity were associated with bodily pain and impaired social, emotional, and physical functioning in GERD (10). Additionally, GERD symptoms can lead to anxiety and depression (11).

However, the data in children and adolescents is scarce. Only a few studies evaluated the HRQoL in children with GERD (12,13).

The aims of this study were; 1) to compare the HRQoL of the patients with GERD and healthy controls, 2) to compare child

and parent ratings of child HRQoL, 3) to examine the impact of GERD symptoms on HRQoL in the patients.

MATERIAL and METHODS

We performed this prospective cross-sectional study in our pediatric gastroenterology department between January 2018-September 2018. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Health Sciences University Ankara Pediatrics Hematology Oncology Training and Research Hospital (Acceptance number: 2018-106).

GERD in pediatric patients is present when reflux of gastric contents is the cause of troublesome symptoms or complications (1,14).

The children and adolescents aged between 8-18 were enrolled in the study. At the first admission to our pediatric gastroenterology clinic, the patients with GERD were asked to participate in this study. After we took informed consent, we have collected the data of the patients with GERD who had troublesome heartburn or acid regurgitation at least once a week over the past two months.

Patients with other chronic diseases and those receiving antireflux medicines during the study period were excluded. Additionally, patients were excluded when they could not self-report their HRQoL or communicate adequately. However, we recorded the symptoms of GERD, other accompanying complaints, and physical findings.

We gave information to the patients, healthy children, and their parents about the study. Then, after obtaining written informed consent from all children and their parents, we invited them to complete a standard validated questionnaire form (Kid-KINDL).

HRQoL was measured with the validated Turkish version of the KINDer Lebensqualitätsfragebogen KINDL® questionnaire (Kid-KINDL, 8–16 years) for children (self-report) and a proxy version for parents (proxy report) (15). Although KINDL was validated for use up to the age of 16, according to the final results on reliability and validity of the Revised Children's Quality of Life Survey for Children and Adolescents (KINDL-R), this test can be used for adolescents at 17 and 18 years of age, as shown in the studies (16,17).

The KINDL HRQoL form consisted of 24 items with five answer dimensions (never -seldom – sometimes – often - all the time)

distributed under six subscales: physical well-being, emotional well-being, self-esteem, family, friends, and functional aspects (18).

In addition, it consists of a disease perception subscale for chronic conditions or hospitalization. Some of the items were reversed as described in the manual in the calculation. Mean scores were calculated for each of the six subscales and the total scale and linearly transformed to a 0–100 scale. Higher scores indicate better HRQoL, as described in the manual. Details of the questions and calculations can be found on the KINDL website (www.kindl.org) (18).

Statistical analyses

Continuous variables were reported as mean±standard deviation (SD). The Shapiro-Wilk test was used to assess the normal distribution of the data. We analyzed the HRQoL scores using the Mann-Whitney U test after checking the data for normal distribution. Finally, we compared the HRQoL scores between the GERD and control group (self-report and parent-report). Multiple regression analyses were performed to determine the association between the HRQoL and demographic features and symptoms. All tests were two-sided, and a significance level of 0.05 was selected. We performed all statistical calculations in SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

RESULTS

The questionnaires were administered to 95 patients with GERD and 63 healthy controls. Two patients with GERD and four healthy controls were excluded because they did not complete all questionnaires' subscales. In total, we enrolled 93 patients with GERD and 59 age and sex-matched healthy controls in the study. There was a female predominance in the patients with GERD (69.9%), and the mean age of the patients was 13.49±2.78. There was no age or sex difference between the patients and healthy children ($p>0.05$). Seventeen children were between 8-12 years, 76 were between 12-18 years in the GERD group, ten were between 8-12 years, 49 were between 12-18

years in the healthy control group. The parents' education was 50.3% primary school graduate, 54.9% secondary high school graduate, 14.1% university graduate. In 20.2% of families, the revenue was below the expenses, in 32.1% the income was equal to the fees, and in 47.6%, the payment was more than the expenses (Table I). There was no association of age, sex, parent education, and family revenue on the HRQoL in the patients ($p>0.005$).

Thirty of the patients had used proton pump inhibitors before. The most common symptoms in the patients were epigastric pain (66/93, 70.9%), abdominal distention (60/93, 64.5%), halitosis (54/93, 58%), and regurgitation (47/93, 50.6%). One-third of the patients had epigastric pain every day (32.3%). The duration of the symptoms was 3±11 months (median seven months).

Epigastric pain significantly negatively affected the total HRQoL score in the patients ($p=0.003$). The frequency and multiple regression analyses of the symptoms in GERD patients are shown in Table II. We have found epigastric tenderness in 43 (46.1%) patients in physical examination.

Analyses of scores in the child-self questionnaires showed that the HRQoL scores of the patients with GERD were significantly lower than the healthy children ($p=0.004$). In addition, the patients with GERD had lower scores in physical well-being ($p=0.000$) and emotional well-being ($p=0.002$). Analyses of scores in the parent questionnaires showed that HRQoL was lower in children with GERD than the healthy controls ($p=0.004$). In addition, the patients with GERD had significantly lower scores in physical well-being ($p=0.000$) and emotional well-being ($p=0.000$) according to parent questionnaires analyses (Table III).

When we analyzed the child-self and parent reports in the GERD, the child-self scores in physical well-being ($p=0.000$) and family ($p=0.000$) subscale scores were significantly higher than their parents' scores. In addition, the patients with GERD evaluated their quality of life more negatively in self-esteem ($p=0.000$) and everyday functioning (school) domains ($p=0.001$) than did their parents (Table IV).

Table I: The characteristics of the children and adolescents and parents.

	GERD	Healthy Control	p
Age (mean±SD)	13.49±2.78	13.21±2.49	0.429
Sex, Female, n(%)	65 (69.9)	33 (55.9)	0.810
Parent education, n(%)			
Primary school	27 (57.4)	9 (37.5)	0.131
Secondary-high school	14 (29.8)	10 (41.7)	
University	5 (10.6)	5 (20.8)	
Monthly income status, n(%)			
Revenue is less than expenses	10 (17.5)	7 (25.9)	0.963
Revenue is equal to expenses	21 (36.8)	6 (22.2)	
Revenue is more than expenses	26 (45.6)	14 (51.9)	

Table II: Symptom frequency and physical findings of the patients.

	None/<1 week	2-3 times/week	4-5 times/week	everyday	B	p
Nausea/vomiting*	51 (54.8)	25 (26.9)	5 (5.4)	12 (12.9)	-0.367	0.569
Epigastric pain*	27 (29)	22 (23.7)	14 (15.1)	30 (32.3)	-3.059	0.003
Abdominal distention *	33 (35.5)	19 (20.4)	14 (15.1)	27 (29)	-0.288	0.752
Heartburn/chest pain*	56 (60.2)	29 (31.2)	3 (3.2)	5 (5.4)	1.291	0.216
Regurgitation*	46 (49.5)	22 (23.7)	14 (15.1)	11 (11.8)	-0.361	0.712
Halitosis*	39 (42)	13 (14)	10 (10.8)	31 (33.2)	0.025	0.972
Dysphagia*	77 (82.8)	9 (9.7)	3 (3.2)	4 (4.3)	-1.233	0.151
Sore throat*	64 (71.1)	16 (17.6)	4 (4.4)	7 (7.7)	0.104	0.923
Nocturnal cough*	74 (79.6)	9 (9.7)	2 (2.2)	8 (8.6)	0.990	0.354
Hoarseness*	84 (90.3)	4 (4.3)	2 (2.2)	3 (3.2)	-1.656	0.114
Constipation*	71 (76.3)	13 (14)	2 (2.2)	7 (7.5)	-1.124	0.230
Diarrhea*	77 (82.8)	15 (16.1)	1 (1.1)	-	-0.270	0.976

*n (%), **B**: Unstandardized coefficient of regression model

Table III: The demographic features and Health-Related Quality of Life measures of the patients and healthy controls.

	No. of items	GERD n (mean±SD)	Healthy control n (mean±SD)	p
Age		93 (13.49±2.78)	59 (13.21±2.49)	0.429
HRQoL (Self-report)				
General		64.88±10.60	70.04±11.80	0.004
Physical well-being	4	93 (56.98±18.31)	59 (70.44±18.27)	0.000
Emotional well-being	4	93 (70.29±14.61)	59 (77.01±13.10)	0.002
Self-esteem	4	93 (52.48±24.52)	59 (56.25±23.47)	0.329
Friends	4	93 (70±19.35)	58 (74.20±19.46)	0.217
Family	4	93 (80.24±15.06)	59 (81.63±12.99)	0.606
Everyday functioning (School)	4	91 (58.79±15.53)	47 (58.37±17.73)	0.962
Disease module	6	26 (59.93±20)		
HRQoL (Parent)				
General		64.38±12.36	70.67±12.47	0.004
Physical well-being	4	92 (48.12±21.31)	57 (67.43±24.05)	0.000
Emotional well-being	4	92 (66.91±16.66)	57 (77.26±14.47)	0.000
Self-esteem	4	92 (68.88±21.92)	56 (65.51±19.43)	0.302
Friends	4	90 (66.13±18.13)	55 (71.96±14.35)	0.073
Family	4	92 (72.59±18.90)	57 (78.07±16.95)	0.056
Everyday functioning (School)	4	86 (64.46±19.39)	53 (64.07±19.09)	0.719
Disease module	6	26 (60.89±16.24)		

Table IV: Comparison of child-self and parent reports in patients with GERD.

	No. of items	GERD n (mean±SD)	Parent n (mean±SD)	p
HRQoL (Self-report)				
General		64.88±10.60	64.38±12.36	0.758
Physical well-being	4	93 (56.98±18.31)	92 (48.12±21.31)	0.000
Emotional well-being	4	93 (70.29±14.61)	92 (66.91±16.66)	0.054
Self-esteem	4	93 (52.48±24.52)	92 (68.88±21.92)	0.000
Friends	4	93 (70±19.35)	90 (66.13±18.13)	0.133
Family	4	93 (80.24±15.06)	92 (72.59±18.90)	0.000
Everyday functioning (School)	4	91 (58.79±15.53)	86 (64.46±19.39)	0.017
Disease module	6	26 (59.93±20)	26 (60.89±16.24)	0.827

Table V: Comparison of child-self and parent reports in healthy controls.

	No. of items	Healthy Controls n mean±SD	Parent n mean±SD	p
HRQoL (Self-report)				
General		70.04±11.80	70.67±12.47	0.475
Physical well-being	4	59 (70.44±18.27)	57 (67.43±24.05)	0.145
Emotional well-being	4	59 (77.01±13.10)	57 (77.26±14.47)	0.868
Self-esteem	4	59 (56.25±23.47)	56 (65.51±19.43)	0.000
Friends	4	58 (74.20±19.46)	55 (71.96±14.35)	0.293
Family	4	59 (81.63±12.99)	57 (78.07±16.95)	0.258
Everyday functioning (School)	4	47 (58.37±17.73)	53 (64.07±19.09)	0.045

In healthy children and adolescents, the self-esteem and everyday functioning scores were significantly lower than their parents' scores ($p=0.000$, and $p=0.045$, respectively). Table V compares the health-related scores of healthy children and their parents.

DISCUSSION

We have investigated the effect of GERD on the HRQoL of the children and adolescents in this study. GERD is a chronic disease characterized by troublesome symptoms and complications that may significantly impair a child's quality of life (QoL). The HRQoL in children is related to physical symptoms and morbidities and the impact of the disease on physical, emotional, mental, social functioning, all of which affect the ability to enjoy life, average healthy growth, and development of a child.

Marlais et al. (13) compared the HRQoL of the children with GERD to both children with IBD and healthy controls. They have found the HRQoL was significantly lower in the children with GERD than in the other two groups. Another study by Varni et al. (12) showed that the children with GERD had reduced HRQoL in physical, psychosocial, social, and school dimensions. There is only one study from our country, investigated the HRQoL in children with GERD. Similar to our findings, they have found lower scores in HRQoL in the patients and their parents than the healthy controls (19). Similar to these studies, we have demonstrated that the HRQoL is impaired in patients with GERD.

Previous studies have indicated that GERD symptoms may impact QoL independently of reflux burden. Quitadamo et al. (20) demonstrated a lack of correlation between the symptom severity reported by children and the esophageal histological grade. Varni et al. (12) showed that increasing GERD symptom severity, frequency, or duration were associated with worse QoL scores in children than physiologic abnormalities.

A more recent study of 82 children found that abnormal pH-impedance testing did not have reduced quality of life scores on validated questionnaires but gross esophagitis was associated with quality of life impairments (21).

The present study has shown that epigastric pain was the most common symptom. Additionally, nearly one-third of the patients described epigastric pain every day. Chronic pain can be the most debilitating condition in daily life and impact the child's ability to enjoy life. Epigastric pain was associated with lower HRQoL scores, consistent with previous reports showing that symptom severity is negatively associated with QoL (12,21).

Primarily physical and emotional well-being subscales were significantly negatively affected in our patients with GERD. Similar to child self-reports, we have found lower scores in the same domains in the parent reports. Although GERD is a benign disease, it is also an essential source of stress and impacts a child's daily routine activities. The patients with GERD have emotional and behavioral problems (22). Foong et al. (23) found that children with non-Immunoglobulin-E mediated gastrointestinal allergies had worse physical and emotional functioning scores similar to our study.

GERD negatively affects not only the HRQoL of the child but also the family in their activities of daily living (24). In pediatrics, both child and parental perceptions are taken into consideration. It is known that children with functional or organic gastrointestinal disease missed more school, spent more days in bed, and had greater healthcare utilization (12). From the parents' perspective, living with a child with chronic illness is associated with significant stress, worry about whether the child may recover or not, multiple admissions to the hospital, the necessity of medicine in disease and drug side effects, and absenteeism from work.

It is essential to identify the presence of variation in the perception of HRQoL in children and their parents as what a subscale feeling for a parent may not be the same as the child's feeling. Children may differ from adults in their understanding of health, and their beliefs about the disease will improve or not. Our study indicated a variation in feelings of the patients with GERD and their parents in four domains (physical well-being, self-esteem, family, and everyday functioning-school). In agreement with other studies with healthy children, we have found that the parents underestimated their child's HRQoL in physical well-being and family domains (25,26). However, self-esteem and school domains were overestimated.

Parents' ratings of the child's HRQoL may be influenced by their own emotions and personality (26). In pediatrics, clinicians should consider parents' anxiety and worries in assessing the parent report of the child's QoL. Jozefiak et al. (28) reported that almost 90% of the patients' mothers said they were stressed due to their child's disorder, while only about 50% of the patients did.

Like previous studies, our parents overestimated their child's physical symptoms, as do parents of children with asthma and diabetes mellitus (29,30).

According to the parents, these data imply that the GERD patients experience limitations because of physical symptoms, and these symptoms negatively affect the child's family relationships. Nowadays, more mothers have to work outside their homes all day, which made them think that they did not spend enough time for their sick children, resulting in guilt and underestimating the family subscale.

According to the patients' and healthy controls' questionnaires in our study, self-esteem and everyday functioning (school) subscales were negatively affected in children than their parents' reports. All of the patients in our study were older than eight years old and were of school age. This difference could be related to increased academic stress in school and issues related to age.

Our study had some limitations. First, it is conducted in a limited homogenous sample of children and adolescents with GERD in the center of Turkey. Accordingly, these results do not have external validity to generalize to all patients with GERD. We did not record the previous medications, duration of the earlier treatments. And lastly, we did not record the endoscopic and histopathological findings. However, our study had some strengths. The strengths of our study include large pediatric size, use of validated HRQoL scales, including both patients and healthy children and their parents. Psychometric properties of QoL measures also have to be considered concerning the child's age. We selected patients older than eight years old because the children's cognitive abilities and well-being are higher after this age. In addition, these children and adolescents have a better ability to recognize and describe symptoms.

As a result, this study demonstrated that GERD negatively affects the HRQoL in children and the most affected domains were physical well-being and emotional well-being. The impairment of the HRQoL may be explained by the presence of GERD and bodily pain. Epigastric pain may directly impact HRQoL scores in patients with GERD.

REFERENCES

- Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:498-547.
- Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:516-54.
- Yönem Ö, Sivri B, Özdemir L, Nadir I, Yüksel S, Uygun Y. Gastroesophageal reflux disease prevalence in the city of Sivas. *Turk J Gastroenterol* 2013;24:303-10.
- Mungan Z. Prevalence and demographic determinants of gastroesophageal reflux disease (GERD) in the Turkish general population: a population-based cross-sectional study. *Turk J Gastroenterol* 2012;23:323-32.
- Bor S, Kitapcioglu G, Kasap E. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in a country with a high occurrence of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2017;23:525-32.
- Poddar U. Gastroesophageal reflux disease (GERD) in children. *Paediatr Int Child Health* 2019;39:7-12.
- Lightdale JR, Gremse DA, Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics* 2013;131:e1684-95.
- Lee SW, Lee TY, Lien HC, Peng YC, Yeh HJ, Chang CS. Correlation Between Symptom Severity and Health-Related Life Quality of a Population With Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology Res* 2017;10:78-83.
- Revicki DA, Wood M, Maton PN, Sorensen S. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Am J Med* 1998;104:252-8.
- Eloubeidi MA, Provenzale D. Health-related quality of life and severity of symptoms in patients with Barrett's esophagus and gastroesophageal reflux disease patients without Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1881-7.
- Okuyama M, Takaishi O, Nakahara K, Iwakura N, Hasegawa T, Oyama M, et al. Associations among gastroesophageal reflux disease, psychological stress, and sleep disturbances in Japanese adults. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:44-9.
- Varni JW, Bendo CB, Nurko S, Shulman RJ, Self MM, Franciosi JP, et al. Health-related quality of life in pediatric patients with functional and organic gastrointestinal diseases. *J Pediatr* 2015;166:85-90.
- Marlais M, Fishman JR, Köglmeier J, Fell JM, Rawat DJ. Reduced quality of life in children with gastro-oesophageal reflux disease. *Acta Paediatr* 2010;99:418-21.
- Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gold BD, Kato S, Koletzko S, et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1278-95; quiz 1296.
- Eser E, Yüksel H, Baydur H, Erhart M, Saattli G, Cengiz Ozyurt B, et al. The psychometric properties of the new Turkish generic health-related quality of life questionnaire for children (Kid-KINDL). *Turk Psikiyatri Derg* 2008;19:409-17.
- Bullinger M, Brütt AL, Erhart M, Ravens-Sieberer U; BELLA Study Group. Psychometric properties of the KINDL-R questionnaire: results of the BELLA study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2008;17 Suppl 1:125-32.
- Erhart M, Ellert U, Kurth BM, Ravens-Sieberer U. Measuring adolescents' HRQoL via self reports and parent proxy reports: an

- evaluation of the psychometric properties of both versions of the KINDL-R instrument. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:77.
18. Questionnaire for measuring health-related quality of life in children and adolescents, revised version. Manual. Erişim Tarihi: 12 Aralık 2021. Available from: <https://www.kindl.org/english/manual/>
 19. Koçyiğit, E. Gastroözofageal reflü hastalığında yaşam kalitesinin incelenmesi. (Yayınlanmamış uzmanlık tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2016.
 20. Quitadamo P, Di Nardo G, Miele E, Campione S, Mancusi V, Oliva S, et al. Gastroesophageal reflux in young children and adolescents: Is there a relation between symptom severity and esophageal histological grade? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:318-21.
 21. Mahoney LB, Mitchell PD, Fishman E, Lurie M, Rosen R. Abnormal 24-hour pH-impedance Testing Does Not Predict Reduced Quality of Life in Children With Reflux Symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70:31-6.
 22. Kamolz T, Velanovich V. Psychological and emotional aspects of gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* 2002;15:199-203.
 23. Foong RX, Meyer R, Godwin H, Dziubak R, Lozinsky AC, Reeve K, et al. Parental perception of their child's quality of life in children with non-immunoglobulin-E-mediated gastrointestinal allergies. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:251-6.
 24. Acierno SP, Chilcote HC, Edwards TC, Goldin AB. Development of a quality of life instrument for pediatric gastroesophageal reflux disease: qualitative interviews. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:486-92.
 25. Ravens-Sieberer U, Erhart M, Wille N, Bullinger M, BELLA study group. Health-related quality of life in children and adolescents in Germany: results of the BELLA study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2008;17 Suppl 1:148-56.
 26. Robitail S, Siméoni MC, Ravens-Sieberer U, Bruil J, Auquier P, KIDSCREEN Group. Children proxies' quality-of-life agreement depended on the country using the European KIDSCREEN-52 questionnaire. *J Clin Epidemiol* 2007;60:469-78.
 27. Kobayashi K, Kamibeppu K. Quality of life reporting by parent-child dyads in Japan, as grouped by depressive status. *Nurs Health Sci* 2011;13:170-7.
 28. Jozefiak T, Larsson B, Wichstrøm L, Matthejat F, Ravens-Sieberer U. Quality of Life as reported by school children and their parents: a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:34.
 29. Kalyva E, Eiser C, Papathanasiou A. Health-Related Quality of Life of Children with Asthma: Self and Parental Perceptions. *Int J Behav Med* 2016;23:730-7.
 30. Kalyva E, Abdul-Rasoul M, Kehl D, Barkai L, Lukács A. A cross-cultural study on perceived health-related quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2016;30:482-7.

A Child with Severe COVID-19 Complicated with Onychomadesis

Onikomadesis ile Komplike Olan Şiddetli COVID-19'u Olan Bir Hasta

Azize Pinar METBULUT¹, Ayse METIN¹, Selma ALIM AYDIN¹, Belgin GULHAN²,
Aslinur OZKAYA PARLAKAY²

¹ Division of Pediatric Allergy and Immunology, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

² Division of Pediatric Infectious Diseases, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey



ABSTRACT

The most common symptoms of COVID-19 infection are fever and cough; but may cause respiratory, enteric, hepatic, nephrotic, neurological, and skin involvement. Onychomadesis is the proximal separation of the nail plate from the nail matrix due to a temporary cessation of nail growth. Numerous studies about cutaneous manifestations of COVID-19 were reported; however findings of nails were limited. This paper reported a case of onychomadesis which appeared on the nails after a severe COVID-19 infection (MIS-C).

Key Words: Child, COVID-19, Onychomadesis

ÖZ

COVID-19 enfeksiyonunun en yaygın semptomları ateş ve öksürüktür; ancak solunum, enterik, hepatik, nefrotik, nörolojik ve cilt tutulumuna neden olabilir. Onikomadesis, tırnak büyümesinin geçici olarak durması nedeniyle tırnak plağının tırnak matriksinden proksimal ayrılmasıdır. COVID-19'un kutanöz belirtileri ile ilgili çok sayıda çalışma bildirilmiş olup tırnak bulgularını içeren yayınlar sınırlıdır. Bu makalede, şiddetli bir COVID-19 enfeksiyonu (MIS-C) sonrasında tırnaklarda ortaya çıkan bir onikomadesis vakası bildirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, COVID-19, Onikomadesis

INTRODUCTION

Corona virus disease 2019 (COVID-19) uses angiotensin converting enzyme 2 to infect cells leading to a strong inflammatory response, however several studies demonstrated that COVID-19 in children is a relatively mild disease. Patients with a mild clinical presentation may not initially require hospitalization, but clinical signs and symptoms may worsen with progression to lower respiratory tract disease in the following weeks of illness. Symptoms which may indicate COVID-19 are fever, cough, shortness of breath, fatigue, muscle or body aches, headache, loss of taste or smell, sore throat, runny nose, nausea, vomiting or diarrhea.

Recent studies have begun to lighten some of the differences in the innate and specific immune responses to coronavirus (SARS-CoV-2) in patients with different degrees of disease severity. These studies have attributed the severe form of COVID-19 to a dysfunctional innate immune response, such as delayed or deficient type I interferon responses. Neutralizing antibody responses (IgG or IgA) have been described in severe disease which may be the cause of antibody-dependent recurrence of COVID-19 symptoms. After entry to type 2 alveolar cells, rapid viral replication and considerable epithelial and endothelial cell apoptosis occurs which lead to release of proinflammatory cytokines and chemokines such as interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, interferon-g (IFN-g) and anti-viral IFNs (IFN α and β). These cytokines



0000-0001-8823-5960 : METBULUT AP
0000-0002-0731-5799 : METIN A
0000-0002-0102-0711 : ALIM AYDIN S
0000-0003-0839-1301 : GULHAN B
0000-0001-5691-2461 : OZKAYA PARLAKAY A

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

Financial Disclosure / Finansal Destek: The authors declared that this case has received no financial support.

Confirmation / Onay: The written consent was received from the patient who was presented in this study.

How to cite / Atıf Yazım Şekli : Metbulut AP, Metin A, Alim Aydın S, Gulhan B, Ozkaya Parlakay A. A Child with Severe COVID-19 Complicated with Onychomadesis. Turkish J Pediatr Dis 2022;16:242-245.

Correspondence Address / Yazışma Adresi :

Azize Pinar METBULUT
Division of Pediatric Allergy and Immunology, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey
E-posta: pinar298@yahoo.com

Received / Geliş tarihi : 03.04.2021

Accepted / Kabul Tarihi : 01.06.2021

Online published : 16.11.2021

Elektronik yayın tarihi

DOI: 10.12956/tchd.904814

attract immune cells (T lymphocytes and monocytes) from the circulation into the infected lungs. This may explain the lymphopenia observed in 80% of patients with COVID-19. This cytokine storm also triggers NETosis (Neutrophil Extracellular Traps) which is a “regulated neutrophil death process” in which neutrophils release their nuclear chromatin and antimicrobial proteins in their granules upon stimulation. NETosis can become overactivated in severe viral and some acute/ chronic inflammatory diseases. Platelets help NET-mediated vascular damage, hypercoagulability and thrombosis leading to disseminated microthrombi and multiorgan failure. Increased NET formation has been found in autopsies of COVID-19 related ARDS (1).

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) is currently considered a rare post COVID-19 complication related with a cytokine storm whose symptoms are largely overlapping with Kawasaki disease and toxic shock syndrome (2).

In this paper, we describe our COVID-19 patient who developed MIS-C and complicated with onychomadesis in all fingernails which is seen in some systemic viral infections with high viral load.

CASE REPORT

A 12 year old boy was admitted to our Pediatric Immunology outpatient clinic with a complaint of nail dystrophy that is compatible with onychomadesis affecting 20 nails of both hands and feet in January 2021 (Figure 1). Nearly 2 month before the onset of onychomadesis, he was COVID-19 positive and hospitalized for 2 weeks in our hospital (October 2020). In his medical history, he was being followed with an undefined immunodeficiency by our immunology department since 1-year of age. At 1 years of age after Measles, Mumps, Rubella (MRR) vaccination, he developed aseptic meningitis and Kawasaki disease. During the H1N1 pandemics, he developed severe



Figure 1: Onychomadesis at the both hands.

pneumonia, and after that he had recurrent severe pneumonias requiring hospitalization every year. Bronchiectasis and also opportunistic infections such as CMV, fungal infections, and tuberculosis have not been detected in our patient to date. His immunological evaluation revealed normal serum immunoglobulin A (IgA), IgM, IgG, and IgE concentrations, and specific antibody titers to vaccines. In the flow cytometric test, percentages of total T and B lymphocytes, total hemolytic complement activity (CH50), and nitroblue-tetrazolium slide test (NBT) for neutrophil killing were also normal. He had been followed with intravenous prophylactic immune globulin treatment for two years following a severe viral pneumonia in his preschool years with the suspicion of innate immune defect and terminated due to his good condition.

Two months before his outpatient, he was brought to our hospital's Emergency department with a complaint of $>38^{\circ}\text{C}$ fever lasting for 6 days, cough for 3 days, loss of appetite, and bilateral conjunctivitis two months before this admission. His vital signs were stabil except having fever and tachycardia. The patient had no dyspnea at the time of hospitalization, respiratory sounds were diminished, bilateral multiple cervical lymphadenopathies was palpable and other systemic examinations were normal. Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) for COVID-19 was positive. Laboratory results at the admission were as follows: hemoglobin: 13.5 g/dL; white blood cell (WBC) count $5.4 \times 10^9/\text{L}$; absolute neutrophil count $3.5 \times 10^9/\text{L}$; absolute lymphocytes count $1.1 \times 10^9/\text{L}$ and platelet: $228 \times 10^9/\text{L}$. The inflammatory parameters were elevated; C-Reactive protein: 0.14 g/L (N:0-0.005 g/L), erythrocyte sedimentation rate: 32 mm/hour, interleukin-6 (IL-6): 20.2 pg/ml (N:0-3.4 pg/ml), ferritin: 1002 mg/L (N:7-140 mg/L). The biochemistry results were normal except follows: serum glucose (140 mg/dL) and alanine aminotransferase (ALT) (51 IU/L). Coagulation parameters were as follows: aPTT: 24.2 second, INR: 1.21 Blood and urine cultures were negative. The serology of HBV, HCV, HIV, EBV, CMV, Mycoplasma pneumonia, and respiratory viral panel was negative. His chest computed tomography showed characteristic ground-glass opacities in both lungs which were confirmed to be compatible with COVID-19 pneumonia by the radiologist. The serial echocardiography, abdomen, and urinary ultrasonography were normal.

He was treated with azithromycin, favipiravir, enoxaparin sodium, dexamethasone and interferon α treatment. During follow-up in the service, he had severe hypotension that responded to 0.9% saline (SF) loading treatment. His echocardiography was normal about concerning coronary vessels and ejection fraction. Because of innate immunity disorder history, interferon-alpha treatment (Interferon alpha-2a, Roferon A) were added with 3 million IU (MIU) dose for 3 times/week. On the 5th day of interferon treatment, fever was continuing to be

over 38°C and serum transaminase levels were elevated hence we ended treatment. At the same time, inflammatory markers elevated (platelet elevated to 730× 10⁹/L, ferritin was elevated to 4194 mg/L and also IL-6, CRP, d-dimer, LDH, ApTT, INR, PT prolonged). After ending the interferon-alpha treatment, laboratory findings improved. In the following days, cold type autoimmune hemolytic anemia developed. In his laboratory findings; Hb level decreased to 8.2 g/dl, hemoglobinuria (+++ positive), macroscopic hematuria (erythrocyte 30 p/HPF) and direct Coombs test positivity (+++ positive) developed. Cold agglutinin and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria tests were negative. As a result of avoiding cold, the patient's laboratory findings were improved. At the same time, erythema nodosum at the dorsal surface of hands developed. Both hematuria and erythema nodosum disappeared spontaneously. All of these findings, then were found compatible with multisystemic inflammatory disease-related to COVID-19 (MIS-C). Next Generation sequencing (NGS) results for innate and interferon immunity are still pending. His COVID-19 IgG/M antibody titer was >10 (maximum of detectable level) one month after his discharge from hospital. Patient's nail findings which were typical of onychomadesis, begun nearly 2 months after the COVID-19 and was learned to start simultaneously. No treatment was given and lesions healed and disappeared as the nail growth in 2 months period.

DISCUSSION

In this study, we comprehensively reported a patient with MIS-C which complicated with onychomadesis. When we considered the past infectious history of this patient, we thought that there might be a genetic defect underlying his MIS-C. Zhang and et al. (3) Found 13 genes related to immunity to influenza virus in 659 patients who were diagnosed with severe COVID-19 pneumonia. It is also thought that the coexistence of onychomadesis can be explained by the immuno-pathogenesis of COVID-19. Onychomadesis is characterized by the separation of the nail plate from the nail bed and matrix due to temporary growth arrest of the nail bed matrix (4). Onychomadesis can be caused by a wide variety of reasons. It has been associated with infections, high fever, severe systemic diseases, and medications such as anti-tumoral chemotherapeutics, carbamazepine, lithium salts, retinoids (5). Infections that cause onychomadesis, commonly include viral illnesses such as influenza, measles, and hand-foot-mouth disease (HFMD) due to coxsackievirus A6 (5). Guillan Barre syndrome, Steven Johnson Syndrome, Kawasaki disease, paronychia, pustular psoriasis, and trauma were reported to cause onychomadesis (4, 6).

The pathogenesis of onychomadesis has not been well defined yet. Viral illnesses may directly damage the nail matrix (7).

Systemic diseases may cause inflammation of the matrix, periungual tissues, or digital blood vessels. Chemotherapy agents may temporarily inhibit the mitotic activity in the nail matrix (7). In COVID-19, macro and microvascular thrombosis involving arteries, veins, arterioles, capillaries, and venules in major organs were observed as well as accumulation of inflammatory cells and apoptotic cells within the vascular endothelium of the heart, small bowel, kidneys, and lungs. Diabetes mellitus, hypertension, obesity which are associated with vascular dysfunction have poor prognosis in COVID-19 (8). Activated leukocytes, platelets, NETosis also alters the function of anticoagulants, may trigger the hypercoagulability in COVID-19 (1). The nail bed which is placed beneath the nail, contains nerves, lymph, and blood vessels. Onychomadesis in COVID-19 may be speculated to be caused by metabolic changes due to microvascular thrombosis in blood vessels at the nail bed leading to a temporary arrest in nail matrix activity. According to Scarfi and et al. (5), the mean onset of onychomadesis after the infection was 40 days. According to Li and et al. (9), the mean onset of onychomadesis associated with the HFMD epidemic in China was 2 months. In our patient onychomadesis started after 2 months of COVID-19 diagnosis. In a recently published case report from Turkey, a 47-year-old female patient was reported developing onychomadesis 3 months after COVID-19 infection (10). In another study, 45-year-old man presented with onychomadesis over all his fingernails and toenails. In his history, he had COVID-19 infection 3.5 months earlier (11). In the literature, several studies present the cutaneous manifestations in COVID-19. Erythematous rash, localized or diffuse urticarial, and chickenpox-like lesions are the most common manifestations (12). Apart from other studies in literature, as an unexpected manifestation of COVID-19, onychomadesis makes this case particularly interesting. This reported study will make practitioners aware of COVID-19 and onychomadesis interrelation.

In conclusion, onychomadesis is a rare condition and can be caused by infections. Association with COVID-19 is limited to our knowledge. More data are required for understanding the etiopathogenesis of the nail affection at COVID-19.

REFERENCES

1. Jayarangaiah A, Kariyanna PT, Chen X, Jayarangaiah A, Kumar A. COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response. *Clin Appl Thromb Hemost* Jan-Dec 2020;26:1076029620943293.
2. Loomba RS, Villarreal EG, Flores S. COVID-19 and Hyperinflammatory Syndrome in Children: Kawasaki Disease with Macrophage Activation Syndrome in Disguise?. *Cureus* 2020;12:e9515.
3. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Velez MM, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020;370:eabd4570.

4. Hardin J, Haber RM. Onychomadesis: Literature Review. *Br J Dermatol* 2015;172:592-6.
5. Scarfi F, Arunachalam M, Galeone M, Difonzo EM. An uncommon onychomadesis in adults. *Int J Dermatol* 2014;53:1392-4. 5.
6. Chiu HH, Lan CCE, Wu CS, Kuo KC, Chen GS, Wei KC. Onychomadesis Following Hand-Foot and Mouth Disease. *Cutis* 2016;97:E20-1.
7. Damevska K, Gocev G, Pollozahani N, Nikolovska S, Neloska N. Onychomadesis Following Cutaneous Vasculitis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2017;25:77-9.
8. Becker RC. Covid-19 associated vasculitis and vasculopathy. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50:499-511.
9. Li D, Wu Y, Xing X, Huang J, Mao A, Liu T, et al. Onychomadesis and potential association with HFMD outbreak in a kindergarten in Hubei province, China, 2017. *BMC Infect Dis* 2019;19:995.
10. Senturk N, Ozdemir H. Onychomadesis following COVID-19 infection: Is there a relationship?. *Dermatol Ther* 2020;e14309.
11. Alobaida S, Lam JM. Beau lines associated with COVID-19. *CMAJ* 2020;192:E1040.
12. Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Prieto-Barrios M, Moreno-Arrones OM, Fernandez-Nieto D. Reply to "COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue": Petechial rash in a patient with COVID-19 infection. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:e141-e142.

Bartter Syndrome in a Child with Solitary Functioning Kidney

Soliter Böbrekli Çocuk Olguda Bartter Sendromu

Ozlem Yuksel AKSOY¹, Funda BASTUG¹, Binnaz CELIK²

¹Kayseri City Hospital, Department of Pediatric Nephrology, Kayseri, Turkey

²Kayseri City Hospital, Department of Pediatrics, Kayseri, Turkey



ABSTRACT

Bartter Syndrome (BS) is a hereditary condition characterized by polyuria, renal salt wasting, and hypokalemic metabolic alkalosis with high serum renin and aldosterone levels. Patients with BS usually have symptoms in the first two years of life, but they might also be diagnosed at school age or later. Associations between congenital renal and urinary system anomalies and BS are extremely rare. Here we present a case of a 4-year-old girl having a solitary functioning kidney (SFK) due to right renal agenesis, who eventually diagnosed as BS in the light of clinical and laboratory findings. The patient applied to the pediatric nephrology department with the complaint of polyuria. Laboratory evaluation revealed hyponatremia, hypochloremia, hypokalemia with metabolic alkalosis, and high renin and aldosterone levels. Urine sodium, chloride, potassium excretions were increased. Sweat test was normal. CLCNKB mutation with the diagnosis of classic BS was negative. We assume that our patient might have another type of BS with a milder mutation. Urinary anomalies accompanying BS are very rarely reported and up to our knowledge the togetherness of renal agenesis and BS has not been defined in the literature yet.

Key Words: Bartter syndrome, Renal agenesis, Solitary functioning kidney

ÖZ

Bartter Sendromu (BS), poliüri, renal tuz kaybı, yüksek renin ve aldosteron düzeylerinin eşlik ettiği hipokalemik metabolik alkaloz ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. BS hastalarında semptomlar sıklıkla yaşamın ilk iki yılı içerisinde görülmekle birlikte okul çağından sonra da tanı konabilmektedir. Konjenital böbrek ve üriner sistem anomalileri ile BS birlikteliği çok nadirdir. Burada sağ renal ageneziye bağlı soliter böbreği olan ve daha sonra klinik ve laboratuvar bulguları ışığında BS tanısı alan 4 yaşında bir kız hasta sunulmuştur. Hasta, yaklaşık iki yıldır devam eden çok idrar yapma şikayetiyle çocuk nefroloji polikliniğine başvurmuştur. Laboratuvar incelemelerinde hiponatremi, hipokloremi, hipokalemi, metabolik alkaloz, renin ve aldosteron yüksekliği ile birlikte idrarda sodyum, potasyum ve klor atılımında artış kaydedilmiştir. Ter testi normal olan hastadan klasik BS ön tanısıyla CLCNKB gen mutasyonu varlığı araştırılmış, mutasyon saptanmamıştır. Hastada diğer BS tiplerinin hafif bir formunun olabileceği düşünülmüştür. Renal agenezi ile BS birlikteliği literatürde daha önce bildirilmemiş olup diğer üriner anomaliler ve BS birlikteliği de çok nadirdir.

Anahtar Kelimeler: Bartter sendromu, Renal agenezi, Tek böbrek



0000-0001-7905-3524: AKSOY OY
0000-0001-9584-6364: BASTUG F
0000-0001-8852-0067: CELIK B

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

Financial Disclosure / Finansal Destek: The authors declared that this case has received no financial support.

Confirmation / Onay: The written consent was received from the patient who was presented in this study.

How to cite / Atıf Yazım Şekli : Aksoy OY, Bastug F, Celik B. Bartter Syndrome in a Child with Solitary Functioning Kidney. Turkish J Pediatr Dis 2022;16:246-248.

Correspondence Address / Yazışma Adresi :

Ozlem Yuksel AKSOY
Kayseri City Hospital,
Department of Pediatric Nephrology, Kayseri, Turkey
E-posta: ozlem_yurtsever@yahoo.com

Received / Geliş tarihi : 21.05.2021
Accepted / Kabul Tarihi : 03.08.2021
Online published : 07.01.2022
Elektronik yayın tarihi
DOI: 10.12956/tchd.940636

INTRODUCTION

Bartter Syndrome (BS) is a group of rare autosomal-recessive disorders caused by defective salt reabsorption in the thick ascending limb of the loop of Henle and is characterized by renal salt wasting, hypokalemia, metabolic alkalosis, hyperreninemic hyperaldosteronism with normal blood pressure and hyperplasia of the juxtaglomerular apparatus (1). BS is clinically classified as antenatal BS (aBS) and classic BS (cBS). Five subtypes of BS are defined based on the mutated gene which are SLC12A1 (BS type I), KCNJ1 (BS type II), CLCNKB (BS type III/cBS), BSND (BS type IV) and CASR (BS type V) (2,3).

Classic BS, which is also known as Type III BS, often presents in the first 2 years of life, but the patients might also be diagnosed at school age or later (2). Similar to the antenatal/neonatal types, patients with cBS also have polyuria, polydipsia, salt craving and a tendency to dehydration, but normal or just slightly increased urinary calcium excretion without the tendency to develop kidney stones and nephrocalcinosis (2-4).

Associations between congenital renal and urinary system anomalies and BS are extremely rare (5,6). BS has been reported once in association with congenital anomalies of the kidney and urinary tract (6). We present a case of clinically diagnosed BS which was accompanied by solitary functioning kidney (SFK). To the best of our knowledge, the association of BS and SFK due to renal agenesis has not been reported previously.

CASE

A 4-year-old girl applied to our pediatric nephrology department with the complaints of polydipsia, polyuria, salt craving and decreased weight gain prominent for the last two years. The patient also had the diagnosis of antenatally detected right renal agenesis. She was born after 38 weeks of gestation; her birth weight was 3100 g, and there was no history of polyhydramnios. She had healthy parents who did not have consanguinity, and the family history did not include any known renal diseases.

On admission, her body weight was 14 kg (10-25th percentile), and her length was 97 cm (10-25th percentile). Body temperature, heart rate, blood pressure, and respiratory rate were normal on physical examination. Facial appearance and other systemic findings were normal as well.

Urinary system ultrasound showed the absence of the right kidney. Nephrocalcinosis or any other anatomical anomalies were not detected in the left kidney. Dimercaptosuccinic acid (DMSA) scan performed at the age of 6 months, showed the absent renal uptake on the right side and homogenous uptake of the left kidney, and voiding cystourethrography was normal with no reflux.

Laboratory tests revealed hyponatremia (serum sodium: 129 mmol/L), hypokalemia (serum potassium: 2.3 mmol/L), and hypochloremia (82 mmol/L) with metabolic alkalosis (pH: 7.53, HCO₃: 32). Complete blood count, blood urea nitrogen, serum creatinine, calcium, phosphorus, magnesium, uric acid and alkaline phosphatase levels were all in normal ranges. Urine analysis revealed a urine pH of 5 and specific gravity of 1012 on the dipstick. The results of renal tubular functioning tests were as follows; urine output 3.8 ml/kg/hour, fractional excretion of sodium (FeNa) 8.3% (normal <1-3%), FeCl 5.4% (normal <1-3%), FeK 45 % (normal <10-15%), FeMg 1.1% (< 1.5%), FeUA 22% (normal 5-13%), tubular reabsorption of phosphorus 88% (normal >85%), and the spot urine Ca/Cr ratio was found to be 0.19 (normal <0.21). Urinary protein excretion was 2.8 mg/m²/hour (normal <4 mg/m² per hour), calcium excretion 3.2 mg/kg/24 hour (normal <4 mg/kg/24 hour) and glomerular filtration rate 95.5 ml/min/1.73m². The blood gas results of the patient were consistent with metabolic alkalosis (pH: 7.53, HCO₃: 32 mmol/L). Aldosterone and renin activity levels were significantly elevated at 257 ng/dl and 56.7 ng/ml/h, respectively (Table I). Sweat test to exclude Cystic Fibrosis was normal. Clinical and laboratory features showed that our patient had BS. Only CLCNKB mutation was searched in the patient, however no mutation regarding this gene was detected.

With the apparent clinical diagnosis of BS, oral supplementation with sodium chloride (8 mmol/kg/day), potassium chloride (3 mmol/kg/day) and treatment with indomethacin were administered. Metabolic alkalosis, serum sodium, potassium, and chloride levels gradually improved with medical treatment. At the last follow-up visit, she was 5 years old. It was learned that the family discontinued the medications and instead they change the diet of the patient with salty and potassium rich one.

Table I: Laboratory data of the patient.

Serum BUN (mg/dL)	10 (7-20)
Serum creatinine (mg/dL)	0.4 (0.3-0.8)
Serum sodium (mmol/L)	129 (135-148)
Serum potassium (mmol/L)	2.3 (3.5-5.1)
Serum chloride (mmol/L)	82 (101-109)
Blood gas pH	7.53
Serum bicarbonate (mmol/L)	32
Aldosterone (ng/dL)	257 (3.7-43.2)
Renin activity (ng/mL/h)	56.7 (1.2-2.4)
Fractional excretion of sodium (FeNa)	8.3% (normal <1-3%)
Fractional excretion of potassium (FeK)	45% (normal 10-15%)
Fractional excretion of chloride (FeCl)	5.4% (normal <1-3%)
Urine protein excretion	2.8 mg/m ² /hour (<4 mg/m ² /h)
Urine calcium excretion	3.2 mg/kg/day (<4 mg/kg/day)
CLCNKB mutation	Not detected

At the last follow-up, despite not continuing the medications but having a salt and potassium rich diet, the patient's serum sodium, potassium, and chloride levels were found to be at the lower limit of the normal ranges, and she did not have any clinical symptoms.

DISCUSSION

In BS, the type of the mutation is the most important thing to delineate the clinical symptoms and prognosis of the patient. Some of the patients with genetically diagnosed BS might have milder clinical course based on the mutation type (7-9). The diagnosis of our patient is based on the clinical and the laboratory findings, since we could only search the CLCNKB mutation which eventually evidenced as negative.

Associations between congenital renal and urinary system anomalies and BS are extremely rare (5,6). Tomimatsu et al. (5) reported the first case which was associated with an urological anomaly and neonatal BS in an infant. They described a newborn with unilateral multicystic dysplastic kidney (MCDK) and neonatal BS. They speculated that it may be possible that increased amniotic fluid pressure or fetal polyuria itself leads to the functional obstruction of the urinary tract and partly contributes to the pathogenesis of MCDK.

Westland et al. (6) reported the case of a girl with BS Type III and severe bilateral congenital anomalies of the kidney and the urinary tract (CAKUT) with an antenatal presentation. In that case, ultrasound demonstrated a MCDK with a duplex system on the right side, a large ureterocele in the bladder and a bilateral megaureter without vesicoureteral reflux. Genetic studies detected a homozygous alteration in CLCNKB, which is consistent with BS Type III (7,8,10). The authors pointed out that, although CLCNKB mutations generally have milder clinical findings, in this case it presented as antenatal BS with severe course, because it was associated with CAKUT.

Since there are not any proofs showing the association between urological anomalies and BS, it was also speculated that glomerular hyperfiltration in the solitary kidney may lead to an increased electrolyte load in the thick ascending limb of Henle's loop which might aggravate the symptoms of BS (5,11). In animal studies, glomerular hyperfiltration has been described in renal mass reduction (12). Furthermore, recent reports have suggested the presence of hyperfiltration in tubular disorders in children with a solitary kidney (11,13).

Our patient, unlike other two cases, had a solitary left kidney without a right MCKD. The clinical findings are consistent with BS Type III however we were not able to show a mutation in CLCNKB gene.

To the best of our knowledge, this is the third report in the literature demonstrating the association between urinary anomaly and BS, and is the first with concomitant unilateral renal

agenesis and BS. We may speculate that, in our patient, SFK might have potentiated the clinical findings of BS. Nevertheless, it is hard to say that these two conditions are whether apart from each other or SFK might have additional effect on the clinical prognosis on BS.

REFERENCES

1. Bartter FC, Pronove P, Gill JR Jr, MacCardle RC. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. *Am J Med.* 1962;33:811-28.
2. Fremont OT, Chan JC. Understanding Bartter syndrome and Gitelman syndrome. *World J Pediatr* 2012;8:25-30.
3. Hebert SC. Bartter syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:527-532.
4. Amirlak I, Dawson KP. Bartter syndrome: an overview. *QJM* 2000;93:207-215.
5. Tomimatsu T, Fukuda H, Kanzaki T, Hirano S, Wada K, Murata Y. Neonatal Bartter syndrome with unilateral multicystic dysplastic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2003;18:391-3.
6. Westland R, Hack WW, van der Horst HJ, Uittenbogaard LB, van Hagen JM, van der Valk P, et al. Bartter syndrome type III and congenital anomalies of the kidney and urinary tract: an antenatal presentation. *Clin Nephrol* 2012;78:492-6.
7. Brochard K, Boyer O, Blanchard A, Loirat C, Niaudet P, Macher MA, et al. Phenotype-genotype correlation in antenatal and neonatal variants of Bartter syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1455-64.
8. Konrad M, Vollmer M, Lemmink HH, P W J Van Den Heuvel L, Jeck N, Vargas-Poussou R, et al. Mutations in the chloride channel gene CLCNKB as a cause of classic Bartter syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1449-59.
9. Aksoy OY, Cayci FS, Ceylaner S, Tokgoz SA, Kaplan G, Bayrakci US. Hypokalemia and hearing loss in a 3-year-old boy: Answers. *Pediatr Nephrol* 2020;35:617-8.
10. Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA, Nelson-Williams C, Mendonca E, Stone R, Schurman S, et al. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. *Nat Genet* 1997;17:171-8.
11. Westland R, Schreuder MF, Bökenkamp A, Spreeuwenberg MD, van Wijk JA. Renal injury in children with a solitary functioning kidney--the KIMONO study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1533-41.
12. Okuda S, Motomura K, Sanai T, Tsuruda H, Oh Y, Onoyama K, Fujishima M. Influence of age on deterioration of the remnant kidney in uninephrectomized rats. *Clin Sci (Lond)* 1987;72:571-6.
13. Schreuder MF, Langemeijer ME, Bökenkamp A, Delemarre-Van de Waal HA, Van Wijk JA. Hypertension and microalbuminuria in children with congenital solitary kidneys. *J Paediatr Child Health* 2008;44:363-8.

Epilepsi ve Pediatrik Epilepsi Sendromları

Epilepsy and Pediatric Epilepsy Syndromes

Ceren GÜNBEY, Güzide TURANLI

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



ÖZ

Epilepsi beyindeki nöronların anormal, aşırı ve eş zamanlı olarak uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkan epileptik nöbetlerle karakterize, tüm dünyada 10.000.000'dan fazla çocuğu etkileyen önemli bir nörolojik hastalıktır. Doğru tanı ve tedavinin yapılabilmesi, prognozun öngörülmesi ve tüm klinisyenlerin aynı dili kullanması amacı ile çeşitli sınıflama önerilerinde bulunulmuştur. Bu sınıflamalardan en güncel olanları Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE) tarafından önerilen 2010 epilepsi sendromları 2017 nöbet ve epilepsi, 2021 yenidoğan nöbetleri sınıflamalarıdır. ILAE 2010 epilepsi sendromları sınıflamasında epilepsiler başlangıç yaşına ve diğer bazı ortak özelliklerine göre gruplandırılmıştır. ILAE 2017 nöbet ve epilepsi sınıflamasında nöbetler başlangıçlarına göre fokal, jeneralize ve bilinmeyen olarak üçe ayrılmış, ayrıca fokal nöbet sırasında farkındalığın korunup/korunmaması ayrı olarak değerlendirilmiştir. Sınıflamanın her basamağında etiolojinin de değerlendirilmesi önerilmiştir. Etiyolojik açıdan yapısal, genetik, enfeksiyöz, metabolik, immün ve bilinmeyen alt sınıflaması yapılmıştır. ILAE 2021 yenidoğan nöbetleri sınıflamasında nöbetler ikiye ayrılmış, ilk grupta klinik bir bulgunun eşlik etmediği elektrografik nöbetler, ikinci grupta elektroensefalografi bulguları ile birlikte klinik bulguların görüldüğü motor, non-motor, ardışık ve sınıflandırılmayan nöbetler yer almıştır. Bu derlemede nöbet ve epilepsi sınıflamaları gözden geçirilmiş ve sık görülen pediatrik epilepsi sendromları güncel yayınlar ışığında incelenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Epilepsi, Epilepsi sendromları, Nöbet, Sınıflama

ABSTRACT

Epilepsy is an important neurological disorder which affects more than 10.000.000 children around the world, characterized by epileptic seizures that occur due to abnormal, excessive and simultaneous stimulation of neurons in brain. Different classification schemes have been suggested in order to ensure correct diagnosis and treatment, predict prognosis and implement a standardized nomenclature among all clinicians. The International League Against Epilepsy (ILAE) has proposed several classifications, the most current ones are ILAE 2010 classification of epilepsy syndromes, ILAE 2017 classification of seizures and epilepsy, and ILAE 2021 classification of neonatal seizures. In the ILAE 2010 classification of epilepsy syndromes, different types of epilepsies were grouped according to the age of onset and other common characteristics. In the ILAE 2017 classification, seizures were grouped into three categories; focal, generalized and unknown, according to the onset of the semiology; furthermore, focal seizures were divided into two groups according to the level of awareness. Evaluation of the underlying etiology was recommended at every step. Etiologies were subclassified into structural, genetic, infectious, metabolic, immune and unknown causes. In the ILAE 2021 classification of neonatal seizures, seizures are divided into two groups, the first group includes electrographic seizures without clinical manifestations, and the second group covers motor, non-motor, sequential and unclassified seizures with clinical manifestations convergent with electroencephalography findings. Seizure and epilepsy classifications, and common pediatric epilepsy syndromes are revised in the light of current studies in this review.

Key Words: Child, Epilepsy, Epilepsy syndromes, Seizure



0000-0003-2244-828X :GÜNBEY C
0000-0003-4291-7282: TURANLI G

Çıkar Çatışması: Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

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

Atıf yazım şekli / How to cite : Günbey C ve Turanlı G. Epilepsi ve Pediatrik Epilepsi Sendromları. Türkiye Çocuk Hast Derg 2022;16:249-257.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Ceren GÜNBEY

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: cerengunbey06@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 01.03.2021

Kabul tarihi / Accepted : 20.04.2021

Elektronik yayın tarihi : 10.01.2022

Online published

DOI: 10.12956/tchd.888121

GİRİŞ

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE) tanımına göre nöbet; beyindeki nöronların anormal, aşırı ve eş zamanlı olarak uyarılmasına bağlı olarak geçici belirti ve/veya bulguların ortaya çıkmasıdır (1). Epilepsi ise tekrarlayan nöbetlere yatkın olma durumudur; epilepsi o anda gösterilebilen bir neden olmadan ortaya çıkan ve 24 saatten uzun sürede tekrarlayan en az iki nöbet olmasıdır, refleks nöbetler bu tanıma dahildir (1). Uyarı olmaksızın gelişen tek bir nöbet (veya refleks nöbet) ile de epilepsi tanısı koyulabilir; bu durumda tek nöbetten sonra gelecek 10 yıl içinde nöbetin tekrarlama riski, iki nöbet sonrasında tekrarlama riski (%60) ile aynıdır. Belli bir epilepsi sendromuna uygun ise tek nöbet geçirilmesi yine epilepsi tanısı için yeterli kabul edilmektedir (1).

Epilepsi prevalansı üst gelir grubundaki ülkelerde 1000'de 5-8, düşük gelir grubundaki ülkelerde 1000'de 10 olarak bildirilmiştir (2). İnsidans çalışmaları benzer şekilde üst gelir grubundaki ülkelerde yılda 100.000'de 45, orta ve düşük gelir grubunda olan ülkelerde yılda 100.000'de 82 olarak bulunmuştur (3).

Epilepsi, beyin o anda gösterilebilir bir neden olmadan ortaya çıkan nöbetlere yatkın olması, nöbetlerin nörobiyolojik,

bilişsel ve sosyal sonuçlarının toplamıdır (1). Akut metabolik bozukluklar, hipoksi, kafa travması, serebrovasküler olaylar, santral sinir sistemi enfeksiyonu gibi nedenlerle akut semptomatik nöbetler ortaya çıkabilir. Beyinde nöbet eşliğini geçici olarak düşüren durumlarda görülen nöbetler epilepsi tanımı dışındadır (4). Epilepsi tanısı olan bir hasta belli bir yaş aralığında görülen bir epilepsi sendromu tanısı aldıysa ve artık bu yaşı geçtiyse epilepsinin geçtiği kabul edilir. Bunun dışında 10 yıldır nöbetsiz olan ve son 5 yıldır nöbetlerini kontrol etmek için tedavi kullanmayan hastalarda epilepsinin tedavi olduğu kabul edilmektedir (5).

Epileptik Nöbetler ve Epilepsi Sendromlarının Sınıflandırılması

Epilepsinin etiolojisi ve klinik seyri çok heterojendir. Aynı hastada birden fazla etiolojik neden olabileceği gibi, farklı etiolojik nedenlere bağlı benzer klinik tablolar ortaya çıkabilir. Bu nedenle doğru tanı ve tedavinin yapılabilmesi ve prognozun belirlenmesi için sınıflama çalışmaları başlatılmıştır; ILAE 1981 yılında epileptik nöbetlerin, 1989 yılında da epilepsiler ve epileptik sendromların sınıflamasını yapmıştır. Uzun süre nöbetlerin ve epileptik sendromların tanımlanmasında bütün dünyada yaygın olarak kullanılmıştır (1,4,6,7).

Tablo I: Elektroklinik sendromlar için sınıflama önerisi (ILAE, 2010).

I-Elektroklinik Sendromlar	Başlangıç yaşı değişkenlik gösterenler
Yenidoğan dönemi	Değişken odaklı familial fokal epilepsi (çocukluktan erişkin döneme kadar)
Benign ailesel neonatal epilepsi	Progresif myoklonik epilepsiler (PME)
Ohtahara sendromu	Refleks epilepsiler
Erken myoklonik ensefalopati	
Süt çocukluğu	II- Sendromik Olmayan Epilepsiler
Genetik epilepsi febril nöbetler artı	Yapısal-metabolik nedenlere göre sınıflanan epilepsiler
Benign infantil epilepsi	Kortikal gelişim bozuklukları
Benign familyal infantil epilepsi (BFIE)	(hemimegaensefali, heterotopi gibi)
West sendromu	Nörokütanöz sendromlar (tüberoskleroz kompleksi, Sturge-Weber gibi)
Dravet sendromu	Tümör, enfeksiyon, travma, inme, anjiyom, antenatal ve perinatal travmalar
Süt çocukluğunun myoklonik epilepsisi	Bilinmeyen nedenlere bağlı epilepsiler
İlerleyici olmayan hastalıklardaki myoklonik ensefalopati	
Süt çocukluğunun yer değiştiren fokal nöbetlerle seyreden epilepsisi	III- Ayrı Gruplar-Cerrahi Sendromlar
Çocukluk	Hipokampal skleroz ile giden mezial temporal lob epilepsisi
Panayiotopoulos sendromu	Rasmussen sendromu
Myoklonik atonik nöbetli epilepsi (astatik)	Hipotalamik hamartomlu jelastik nöbetler
Çocukluk çağı absans epilepsisi	Hemikonvülsiyon-hemipleji-epilepsi
Sentrottemporal dikenli benign çocukluk çağı epilepsisi	Geleneksel olarak epilepsi olarak teşhis edilmeyen epileptik nöbetleri olan durumlar
Otozomal dominant noktürn frontal lob epilepsisi	Benign neonatal nöbetler
Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Gastaut tipi)	Febril nöbetler
Myoklonik absanslı epilepsi	
Lennox-Gastaut sendromu	
Uykuda sürekli diken dalgalı epileptik ensefalopati	
Landau-Kleffner sendromu	
Adolesan-Erişkin	
Jüvenil absans epilepsi	
Jüvenil myoklonik epilepsi	
Yalnız jeneralize tonik-klonik nöbetlerle giden epilepsi	
İşitsel özellikli otozomal dominant epilepsi	
Diğer familyal temporal lob epilepsileri	

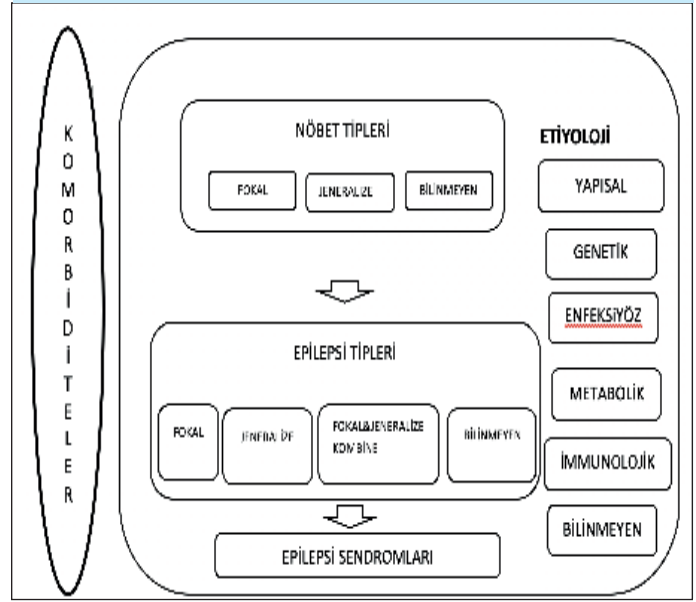
Tablo II: Nöbet sınıflama önerisi (ILAE, 2017).

Fokal Başlangıç		Jeneralize Başlangıç	Bilinmeyen
Farkındalığın korunmuş	Farkındalığın bozulmuş		
Motor Başlangıç <ul style="list-style-type: none"> Otomatizmalar Atonik Klonik Epileptik Spazmlar Hiperkinetik Myoklonik Tonik Motor Başlangıç Olmayan <ul style="list-style-type: none"> Otonomik Davranış Durması Kognitif Emosyonel Sensoriyel 	Motor <ul style="list-style-type: none"> Tonik-klonik Klonik Tonik Myoklonik Myoklonik-Tonik-Klonik Myoklonik-Atonik Atonik Epileptik spazmlar Non Motor (absans) <ul style="list-style-type: none"> Tipik Atipik Myoklonik Göz kapığı myoklonisi 	Motor <ul style="list-style-type: none"> Tonik-Klonik Epileptik Spazmlar Non Motor <ul style="list-style-type: none"> Davranış Durması 	Sınıflandırılmayan
Fokalden bilateral tonik klonik			

ILAE tarafından 2010 yılında yeni bir sınıflama önerilmiştir (8,9). ILAE'nin 1989 sınıflamasına göre epilepsi nedenleri idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik olarak sınıflanırken 2010 sınıflamasında genetik, yapısal/metabolik ve sebebi bilinmeyen olarak üç ana gruba ayrılmıştır. Genetik bozukluğun doğrudan epilepsiye yol açtığı kanalopatiler, Dravet sendromu gibi hastalıklar bu etiyolojik alt guruba girer. Epilepsiye yol açacak fokal kortikal displazi, organik asidemiler gibi beynin yapısal veya metabolik bozuklukları yapısal/metabolik etiyoloji alt grubunda incelenir. 2010 sınıflamasında nöbet tipleri esas olarak fokal ve jeneralize olarak tanımlanmakta, bu iki gruba tam olarak uymayan nöbetler bilinmeyen grup olarak ayrılmaktadır. Fokal nöbetler bir serebral hemisferle sınırlı nöral ağlardan köken alan nöbetleri anlatmak için kullanılmaktadır. Jeneralize nöbetler, iki taraflı, yaygın kortikal ağları veya kortikal-subkortikal ağları içeren, özel bir fokal bulgu göstermeden hızla yayılan nöbetler olarak tanımlanmaktadır. 2010 sınıflamasında epilepsi sendrom sınıflaması aynı şekilde muhafaza edilip başlangıç yaşlarına ve ortak özelliklerine göre bir araya getirilmiştir (Tablo I).

2010 sınıflamasının ardından, güncel bilgiler ışığında, 2017 yılında ILAE, nöbet ve epilepsi sınıflamasını genişletmiştir (10,11). Yeni sınıflamada, 2010 nöbet sınıflamasına farkındalığın korunup/korunmaması eklenmiştir (Tablo II). Epilepsi sınıflamasının her basamağında etiyolojinin de değerlendirilmesi önerilmiştir (Tablo III). Etiyolojik açıdan yapısal, genetik, enfeksiyöz, metabolik, immun ve bilinmeyen alt sınıflaması yapılmıştır. ILAE yenidoğan nöbetleri çalışma grubu 2021 yılında yeni bir yenidoğan nöbet sınıflaması önerisinde bulunmuştur (Tablo IV ve V) (12). Bu yeni sınıflamada atakların ilk basamakta elektroensefalografi (EEG) veya amplütüd EEG (amplitude integrated EEG, aEEG) ile birlikte değerlendirilmesi önerilmiş, EEG ile doğrulanan ataklar nöbet olarak değerlendirilip iki ana başlıkta sınıflanmıştır. İlk başlıkta klinik bir bulgunun eşlik etmediği elektrografik nöbetler,

Tablo III: Epilepsi sınıflama önerisi (ILAE, 2017).



ikinci başlıkta ise EEG bulguları ile birlikte klinik bulguların görüldüğü motor, non-motor, ardışık ve sınıflandırılmayan nöbetler bulunur.

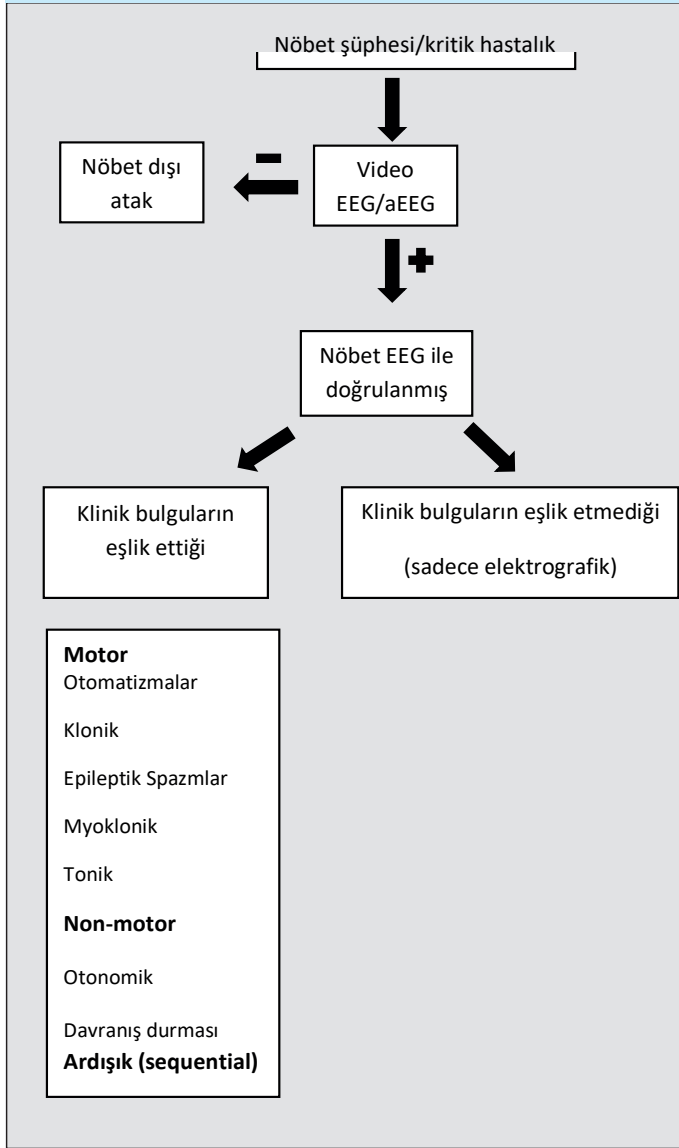
Klinikte nöbetin sınıflaması, doğrudan gözleme, bir görgü tanığını dinlemeye ya da video kaydının izlenmesine dayanır. Sendrom, bir arada görülen belirti ve bulgular kümesidir, bilinen tek bir etiyolojisi ve patolojisi yoktur. Epileptik nöbetlerin aksine epileptik sendrom tanısı sadece doğrudan gözlem ya da video kaydının izlemi ile konulamaz, tanı için başlangıç yaşı, etiyoloji, anatomi, aile öyküsü, nöbet şiddeti, görüntüleme yöntemleri, ortaya çıkaran etkenler, prognoz ve EEG gibi ek bilgiler gereklidir.

ELEKTROKLİNİK SENDROMLAR

Yenidoğan Dönemi

Yenidoğan dönemi, diğer tüm yaş grupları ile karşılaştırıldığında nöbetlerin en sık görüldüğü dönemdir ve nöbetlerin insidansı 1-5/1000'dir (13). Yenidoğan döneminde nöbetleri tanımak güç olabilir; semiyolojik olarak en sık fokal nöbetler görülür. Yenidoğan döneminde görülen nöbetler etiyolojiden bağımsız olarak acil bir nörolojik sorun olduğunu gösterir; hızla altta yatan nedenler gösterilmeli ve tedavi edilmelidir. Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) yenidoğan dönemindeki nöbet sebeplerinin başında (%40-45) gelirken, HİE'yi serebrovasküler olaylar, kortikal gelişimsel malformasyonlar, enfeksiyonlar, kernikterus, doğumsal metabolik hastalıklar ve akut metabolik bozukluklar izler. Antiepileptik ilaca dirençli nöbetleri olan yenidoğanlarda spesifik tedavi seçenekleri nedeniyle vitamin metabolizma bozuklukları seyrek olarak görülseler de akılda tutulmalıdır. Bu grupta piridoksin bağımlı epilepsi, pridoks (am)in-5'-fosfat oksidaz cevaplı ensefalopati ve folinik asit cevaplı nöbetler yer alır. Bu tür bozukluklardan şüphelenilen yenidoğanlarda

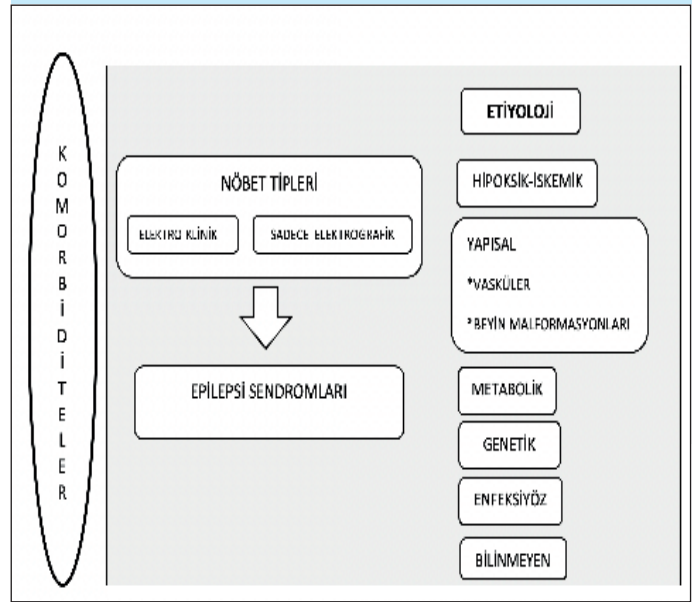
Tablo IV: Yenidoğan nöbet sınıflaması (ILAE, 2021).



ilgili tetkikler sürerken spesifik tedavi başlanmalıdır. Yenidoğan dönemine özgü epilepsi sendromları ise seyrek görülür (14).

Benign Neonatal Epilepsi: Benign neonatal nöbetler yenidoğan döneminde doğum sonrası 1. ve 7. günler (en sık 5. gün) arasında, klonik kasılmalar ve/veya apne şeklinde kendini gösterir. Bu nöbetler aynı zamanda 5. gün nöbeti olarak da adlandırılır ve prognozu iyidir. Bu bebeklerde nöbetlerin altta yatan nedeni net belirlenememiştir, de novo KCNQ2 mutasyonu, beyin omurilik sıvısında çinko düşüklüğü, rotavirüs başta olmak üzere viral enfeksiyonlar ile ilişki bildirilmiştir. Bebeğin nörolojik muayenesi normaldir, ailesinde nöbet öyküsü, altta yatan bir hastalığı veya özgeçmişinde bir risk faktörü yoktur (14,15). İnteriktal EEG genellikle normaldir. İyi gidişli neonatal epilepsili bebeklere, genellikle akut nöbet yönetimi için tedavi başlama eğilimi vardır ve tanı konulduktan sonra uzun süre tedavinin devam ettirilmesi gerekmez. Tanı diğer tüm nöbet nedenleri dışlanarak konur.

Tablo IV: Yenidoğan nöbet sınıflaması (ILAE, 2021).



Benign Ailesel Neonatal Epilepsi: Benign ailesel neonatal epilepsi, doğum sonrası ilk birkaç gün içinde başlayan nöbetlerdir. Otozomal dominant kalıtım gösterir, voltaj kapılı potasyum kanalları (KCNQ2 ve KCNQ3) ile ilişkili bir kanalopatidir. Benign ailesel neonatal epilepsi, genetiği aydınlatılan ilk sendromlardandır fakat ilerleyen yıllarda aynı genlerdeki mutasyonların daha şiddetli fenotiplere de yol açtığı gösterilmiştir, bu heterojenite genetik epilepsideki genotip-fenotip karmaşıklığına iyi bir örnektir. Nöbetler zamanında doğan bebeklerde doğum sonrası ilk hafta içinde başlar, erken doğan bebeklerde ise nöbetler terme ulaştıktan sonra görülür, bu durum iyi gidişli ailesel neonatal epilepsinin yaş ile ilişkili olduğunu gösterir. Ailede yenidoğan dönemde nöbet öyküsü olması gerekir. Bebeğin gelişimi ve nörolojik muayenesi, tüm biyokimyasal, metabolik ve radyolojik testler normaldir. Nöbetler kısa sürelidir, genellikle tonik motor aktiviteye eşlik eden siyanoz ile başlar, bunu klonik aktivite takip eder (14,15). İnteriktal EEG normaldir. Nöbetler genellikle, postnatal 1.-6. aylar arasında sonlanır. Tedavi için fikir birliği yoktur. Literatürde 3-6 ay fenobarbital ile tedavi edilen bebekler bildirilmiştir. Uzun dönem prognozu ile ilgili çalışma yoktur fakat iyi prognozlu olarak nitelendirilir.

Ohtahara Sendromu: Sıklıkla yaşamın ilk on gününde başlayan nöbetler ve EEG'de 'burst supresyon'un eşlik ettiği yenidoğan ve erken süt çocuğu döneminde ortaya çıkan bir epileptik ensefalopatidir (15). İlk defa 1976'da Ohtahara ve ark. tarafından tanımlanmış bir sendromdur. Ana nöbet tipi tonik spazmlardır ve bunlar kümeler halinde uyku ve uyanıklıkta tekrarlayabilir. Tipik EEG bulgusu yine hem uyanıklıkta hem de uykuda ortaya çıkan supresyon-burst paternidir. Bebeğin nörolojik muayenesi anormaldir. Nöbetlerin başlangıcından sonra ilerleyici psikomotor gerileme görülür. Etiyolojik nedenler arasında santral sinir sistemi malformasyonları ilk sırada yer

alır. Bu hastalarda genetik mutasyonlar da giderek daha fazla rapor edilmektedir. Ohtahara sendromunda STXBP, KCNQ2, SCN2A AARS, ARX, BRAT1, CACNA2D2, GNAO1, KCNT1, NECAP1, PIGA, PIGQ, SCN8A, SIK1, SLC25A22 gibi birçok gende mutasyon saptanmıştır. Bununla birlikte, bu genetik anormalliklerin çoğu, aynı zamanda santral sinir sistemi malformasyonuna neden olmaktadır. Nöbetler tedaviye dirençlidir. İlerleyen aylarda West sendromuna dönüşebilir.

Erken Myoklonik Ensefalopati: Düzensiz myokloniler, fokal nöbetler ve EEG'de supresyon-burst paterni ile karakterize bir epileptik sendromdur. Bu patern uykuda daha belirgindir. Nöbetler sıklıkla yenidoğan döneminde hatta yaşamın ilk saatlerinde veya günlerinde başlar ve tedaviye dirençlidir. Hastanın nörolojik muayenesi anormaldir ve izlemde ağır global gelişme geriliği izlenir. Altta yatan etioloji sıklıkla metabolik hastalıktır. Nonketotik hiperglisinemi başta olmak üzere, propiyonik asidüri, molibden kofaktör eksikliği, Menkes hastalığı ve Zellweger sendromu gibi pek çok doğumsal metabolik hastalık ile ilişkili vaka bildirilmiştir. Erken myoklonik ensefalopatide ERBB4, PIGA, SETBP1, SIK1, SLC25A22 gibi genlerde mutasyon saptanmıştır. Baskın nöbet tipi ve altta yatan etioloji ile Ohtahara sendromundan ayrılır. Nöbetler tedaviye dirençlidir ve bu tablo West sendromuna dönüşebilir.

Süt Çocukluğu Dönemi

Genetik Epilepsi Febril Nöbetler Artı: Genetik epilepsi febril nöbetler artı (genetic epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+) bir ailede iki veya daha fazla bireyin etkilendiği farklı tipte ve seyirde nöbetlerin görüldüğü fenotipik olarak heterojen bir sendromdur (16). Ailede birçok bireyde olan febril ve/veya afebril nöbet hikayesi, bu sendromun genetik geçişini işaret eder; kız ve erkek çocuklar benzer oranda etkilenir. Ana nöbet tipi febril nöbetlerdir. Çoğunlukla otozomal dominant kalıtım izlenir ve tam olmayan penetrans görülür. SCN1A, SCN1B, GABRG2 gibi tek gen mutasyonları GEFS+ ailelerinde gösterilen mutasyonlardır.

Febril nöbet, 2011 yılında Amerikan Pediatri Akademisi Febril Nöbet Komisyonu tarafından altta yatan santral sinir sistemi enfeksiyonu veya metabolik bozukluğun olmadığı gösterilen 6 ay-60 ay arası bir çocukta 38.0°C ve daha yüksek ateş ile ortaya çıkan nöbet olarak tanımlanmıştır (17). Çocukluk yaş grubunda (%2-5) en sık görülen nöbettir. Febril nöbetlerin çoğu kısa süreli, jeneralize nöbetler şeklindedir. Artmış vücut sıcaklığının, ısıya duyarlı iyon kanalları üzerinden nöronları etkilediği ve nöbete sebep olacak şekilde nöronal ateşlemeye yol açtığı düşünülmektedir (18). Febril nöbetler basit ve komplike olarak ikiye ayrılır. Jeneralize, postiktal bulgusu olmayan, 15 dakikadan kısa süren, 24 saat veya aynı ateşli hastalık süresince bir kez görülen febril nöbetler basit febril nöbet olarak tanımlanır. Febril nöbetli çocukların % 15-30'unda görülen fokal başlangıç veya 15 dakikadan uzun süre veya 24 saat içinde birden fazla tekrarlama veya postiktal nörolojik bulguların görüldüğü febril nöbetler ise komplike febril nöbet olarak tanımlanır. İlk basit febril nöbeti olan süt çocuklarının 1/3'ü daha sonraki ateşli hastalıkları esnasında

ikinci ateşli nöbetlerini geçirirler. İkinci kez febril nöbet geçirenlerin yarısı da, takip eden ateşli hastalıklarında üçüncü kez nöbet geçirirler. Febril nöbetin tekrarına yol açan risk faktörlerinden en önemli iki faktör; birinci derece akrabalarda febril nöbet öyküsü olması ve ilk febril nöbetin 18 ay altında başlamasıdır. Diğer risk faktörleri arasında ise febril nöbet esnasında ateşin düşük derecede olması ve nöbet öncesinde ateşin kısa süreli olması sayılabilir. Komplike febril nöbet, febril nöbet tekrarı için risk faktörü değildir. Ailelerin febril nöbet sonrası en büyük endişelerinden biri ise epilepsi riskidir. Basit febril nöbet geçirmiş bir çocukta bu risk genel popülasyona benzer orandadır (%1). Gelişme geriliği, ailede epilepsi öyküsü olması, komplike febril nöbet ve kısa ateş süresini takiben gelişen febril nöbet epilepsi görülme riskini artırır (19). Retrospektif çalışmalarda febril status epileptikusun (FSE) (30 dakikadan uzun süren febril nöbet) hipokampal zedelenmeye yol açtığı, takip eden yıllarda hipokampal skleroza (HS) ve temporal lob epilepsisine yol açtığını destekleyen bulgular ortaya konmuştur fakat net ilişki gösterilememiştir. Bu konuda yapılmış en kapsamlı prospektif çalışma FEBSTAT çalışmasıdır (20). FEBSTAT çalışmasının beyin manyetik rezonans görüntüleme incelemeleri, küçük çocuklarda FSE'nin akut hipokampal zedelenme riski ile ilişkili olduğuna işaret etmiştir (21).

Febril nöbetler (+) ise üç aydan önce başlayan ve /veya altı yaştan sonra devam eden febril tonik-klonik nöbetlerin ve/veya hem febril hem afebril jeneralize tonik-klonik nöbetlerin görüldüğü bir tablodur (16).

Kompleks GEFS+ fenotipinde, febril nöbetler diğer jeneralize veya fokal nöbet tipleriyle beraber görülür.

West Sendromu: Spazm şeklinde nöbetler, EEG'de hipsaritmi paterni, psikomotor gelişmede duraklama ve gerileme ile karakterize süt çocukluğu döneminde görülen bir epilepsi sendromudur. 2000-3000 canlı doğumda 1 görülür. Spazmlar 4-7. aylar arasında başlar ve genellikle tedaviye dirençli bir seyir izler. Spazm ve hipsaritmik EEG paterninin beyin sapındaki uyku siklusunu düzenleyen pontin retiküler formasyondaki monoaminerjik ve kolinerjik bölgelerdeki bir bozukluk sonucu ortaya çıktığı öne sürülmüştür, bir başka hipotez ise aşırı miktarda salınan kortikotropin salgılatıcı hormonun beyin sapında epileptojenik değişiklikler meydana getirdiğidir, henüz kesin patofizyoloji aydınlatılmamıştır (22). Fleksör, ekstensör ve karışık (fleksör-ekstensör birlikte) olmak üzere üç tip motor spazm tanımlanmıştır. Hastalarda spazmlar birden fazla tipte ve simetrik olarak ortaya çıkabildiği gibi asimetric de olabilir. Spazmlar, çoğu vakada kümeler halinde ortaya çıkmakta, gece ve gündüz arasında sıklık farkı bulunmamaktadır. Uykuda spazmlar izlenmese de, uykudan uyanma evresinde sıklaşmaktadır ve kümeler halinde gelmektedir. Spazmların başlaması ile birlikte gelişimsel duraklama başlar (23). Hastaların % 20'sinde altta yatan neden bulunamaz, bu hastalar spazmlar başlayana kadar nörogelişimsel olarak yaşıtları ile uyumlu, herhangi bir risk faktörü taşımayan süt çocuklarıdır; % 80'inde ise Down sendromu, Miller-Diker sendromu ve Pallister-

Killiam sendromu gibi kromozomal anomaliler, santral sinir sistemi malformasyonları, nörokutanöz sendromlar (özellikle tüberoskleroz), santral sinir sistemi enfeksiyonları, metabolik hastalıklar, hipoksik iskemik ensefalopati ve santral sinir sistemi tümörleri gibi altta yatan bir sebep mevcuttur (24). Son yıllarda tanımlanan STXBP1, CDKL5, ARX, FOXG1, GRIN1 gibi tek gen mutasyonları da West sendromuna neden olur. West sendromlu bebeklerin izleminde %70-90 zihinsel etkilenme tespit edilir (25). Spazmların sıklığı ve süresi arttıkça zihinsel etkilenme daha ağır olmaktadır bu nedenle West sendromunu tanımak ve hızlıca tedaviye başlamak önemlidir. Tedavide birçok antiepileptik ilaç (AEİ) denenmiştir. Adrenokortikotropik hormonun (ACTH), steroid ve vigabatrinin (özellikle tuberosklerozda) etkin olduğu bulunmuştur.

Dravet Sendromu: Dravet sendromu (DS) ilk defa 1978 yılında Charlotte Dravet tarafından tanımlanmış süt çocukluğu döneminde uzun süren febril veya afebril jeneralize ya da fokal nöbetler ile başlayan, zamanla dirençli nöbetlerin geliştiği, nörolojik ve kognitif gelişimde gerilemeye neden olan epileptik sendromdur. İnsidansının 1/20.000-1/40.000 olduğu tahmin edilmektedir. Voltaj kapılı Na kanalları aksiyon potansiyelinin başlatılmasından sorumludur ve nöronal eksitabilitede rol oynar, voltaj kapılı sodyum kanal geni alfa subunitindeki (SCN1A) mutasyonların DS'na yol açtığı tespit edilmiştir. Hastaların %70-80'inde bu mutasyon sorumludur. Daha az sayıda hastada PCDH19, GABRG2, CHD2, HCN1, STXBP1, GABRA1, and SCN1B gibi genlerde mutasyon görüldüğü bildirilmiştir. DS'da genetik mutasyon gösterilemese de klinik olarak tanı konabilir (26). DS, febril, jeneralize ya da taraf değiştiren tek taraflı uzun süren klonik nöbetlerle başlar. Nöbetler aşı, ateşli hastalık ve sıcak su ile tetiklenebilir. İlk nöbetten kısa süre sonra febril nöbetler sıklaşır, süresi uzar ve afebril nöbetler görülmeye başlar. Yaklaşık 2 yaş civarında birbirinden farklı semiyolojilerde nöbetler görülür. Nöbetlerin başlangıcında gelişim normal iken 24 ay civarında mental ve motor gelişim duraklar ve giderek geriler. Nöbetlerin başlangıcında interiktal EEG normaldir, 2-3 yaşlarında fokal, multifokal epileptiform EEG bulguları ortaya çıkar ve zemin aktivitesi yavaşlamaya başlar. Hipertermi nöbetleri tetiklediği için uzun süreli sıcak banyodan ve güneşe maruziyetten kaçınılmalıdır. Ateş düşürme yöntemleri konusunda aileye eğitim verilmelidir. Nöbetler tedaviye oldukça dirençlidir. Etki mekanizması sodyum kanalı üzerinden olan karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin ve lamotrijin tercih edilmemelidir ve GABA geri alım inhibitörü olan ilaçlar seçilmemelidir. Valproik asit, benzodiazepin, zonisamid, stripentol, levetirasetam ve topiramet seçilebilir. Son yıllarda seçilmiş hastalarda medikal kanabinoidlerin ve fenfluraminin de tedavide kullanılabileceğini gösterilmiştir (26).

Süt Çocukluğunun Myoklonik Epilepsisi: Süt çocukluğunun benign myoklonik epilepsisi olarak da adlandırılan bu epilepside karakteristik nöbet tipi jeneralize myoklonilerdir, hastaların bir kısmında nöbetler dışarıdan gelen bir uyarı ile tetiklenir (refleks nöbet). Uyanıklık ve uyku zemin ritmi normaldir, nöbetlere

beklendiği üzere jeneralize deşarjlar eşlik eder. Çocuğun nörolojik gelişimi normaldir. Antiepileptik ilaca yanıt iyidir. İleriki yaşlarda az sayıda hastada jeneralize tonik-klonik nöbetler görülebilir (27).

Süt Çocukluğunun Yer Değiştiren Fokal Nöbetlerle Seyreden Epilepsisi: Ekstremitelerde, ve yüzde yer değiştiren fokal nöbetlerin izlendiği, genellikle yaşamın ilk altı ayı da başlayan nöbetler ve multifokal EEG bozukluğu ile karakterize bir epilepsi tipidir. Sıklıkla hipotoni ve kognitif etkilenme görülür (28).

ÇOCUKLUK DÖNEMİ

Sentrotemporal Dikenli Benign Çocukluk Çağı Epilepsisi (Benign Rolandik Epilepsi-BRE): Çocukluk çağıının iyi gidişli sentro-temporal dikenli fokal epilepsisi çocukluk çağıının en sık görülen epilepsi sendromudur ve tüm çocukluk epilepsilerinin % 15'ini oluşturur. Erkeklerde daha sık görülür. Başlangıç 3-13 yaşları arasında olup, en sık 5-8 yaşlarında ortaya çıkar (29). Nörolojik muayene ve zeka normaldir. Hastaların yarısından fazlasında nöbetler uyku ile ilişkilidir; ya uykuya dalarken veya uyanırken görülür.

Sıklıkla sadece tek taraflı yüz kaslarında duyusal-motor bulgular, tükürük salgısında artış, konuşmada duraklama ve oro-faringo-laringeal belirtiler ile karakterize fokal nöbetler şeklindedir. Tek taraflı duyusal-motor nöbetler alt dudakta birkaç saniye ile 1 dakika arasında değişen klonik kasılmalar, ağzın aynı tarafa tonik çekilmesi ve ağız kenarında uyuşmayla kendisini gösterebilir. Bilinç genellikle korunur fakat oro-faringo-laringeal kaslar tutulursa kelime çıkışı bozulur ve yanılığa yol açabilir, seyrek olarak jeneralize nöbete dönebilir. Nöbet görülme sıklığı seyrek, olguların yaklaşık dörtte birinde tek nöbet görülür. BRE'nin interiktal EEG bulguları tipiktir, normal bir zemin aktivite üzerinde fokal sentro-temporal bölge yerleşimli, tek veya diziler halinde, bi-fazik diken-dalga veya diken-yavaş dalgalar görülür. Uyanıklık EEG'si normal olabilir, mutlaka uyku EEG'si çekilmelidir.

Bu hastalara AEİ başlanıp başlanmaması tartışmalıdır. Bazı uzmanlar en az üç nöbete kadar tedavinin başlanmaması gerektiğini, nöbetleri sık ve jeneralize olan hastalara AEİ başlanmasının gerektiğini söylemişlerdir (30). BRE'de erişkin çağa geçmeden önce remisyon beklenir. Prognozu iyidir fakat son yıllarda BRE'li çocuklarda, hastalık seyirinde ortaya çıkan dikkat eksikliği, davranış bozukluğu, dil becerilerinde gecikme, bellek sorunları gibi kognitif fonksiyonlarda etkilenme bildirilmiştir.

Panayiotopoulos Sendromu (Çocukluğun Erken Başlangıçlı Oksipital Epilepsisi): Panayiotopoulos sendromu (PS) 1-14 yaşlar arasındaki çocuklarda görülen otonomik bulguların ön planda olduğu nöbetlerdir. İyi seyirli bir epileptik sendromdur. 2-3/1000 sıklığında görülür (31). Nöbet başlangıç yaşı en sık 3-6 yaşlar arasındadır ve tüm ırklarda her iki cinsiyette eşit oranda görülür. Olguların nörolojik muayeneleri ve psikomotor gelişimleri normaldir. Nöbetlerin 2/3 ü uykuda başlar. PS'nin en tipik otonomik bulgusu iktal kusmadır. Uyanıklıkta ortaya

çıkıldığında kusma öncesinde ya da sırasında bulantı, öğürme gibi belirtiler veya solukluk eşlik edebilir. Diğer otonomik bulgular morarma, kızarma, midriyazis, miyozis, tükrük salgısında artma, öksürük, kalp ritminde, solunum hızında ve vücut ısısında değişiklikleri şeklindedir. Nöbet başlangıcında bilinç korunur, devamında genellikle bozulur. Nöbet sadece otonomik bulgularla gidebileceği gibi otonomik bulguların ardından motor belirtiler de izlenebilir. Kusma, bulantı veya diğer otonomik bulguların ardından hasta uyarılara cevapsız hale gelir, gözlerde ve sıklıkla başta bir yöne dönme izlenir. Daha seyrek olarak gözlerde dönme olmaksızın genişçe açılır. Nöbetlerin yarısından azı ise vücut yarısında görülen kasılmalar veya jeneralize konvülsyon ile biter. PS farklı nöbet semiyolojisi nedeni ile ensefalit, migren, gastroenterit, senkop ve uyku bozuklukları ile karışabilmektedir

EEG'de zemin aktivitesi normaldir. İnteriktal EEG değişkenlik göstermekte olup sıklıkla oksipital bölgede odakların yanı sıra ekstraoksipital (sentro-temporal, frontal veya parietal bölge) yerleşimli, multifokal yüksek amplitüdüli diken/keskin yavaş dalga aktivitelere rastlanmaktadır. İktal EEG'de düşük amplitüdüli diken elemanlar da içeren ritmik teta ve çoğunlukta delta aktivitesi izlenir.

Nöbetlerin süresi olguların 2/3'ünde 5-10 dakika arasında değişir, ancak 1/3'ünde yarım-12 saat sürebilen oldukça uzun fokal ya da karşıya yayılan jeneralize status epileptikusa neden olabilen nöbetler de bildirilmiştir. Hastaların %44'ünde görülen uzun süreli nöbetlerde otonomik bulgular ve konfüzyonel belirtiler ön planda olabilir (otonomik status epileptikus) (32). Görüldüğü gibi nöbet süreleri uzundur fakat nöbet sıklığı oldukça seyrek. Olguların dörtte birinde tek nöbet görülmektedir ve yaklaşık yarısında toplam 2-5 adet nöbet izlenmektedir. Nöbetler başlangıcından sonraki 1-2 yıl içinde ya da 11-13 yaş civarında sonlanmaktadır. Bu sebeple birçok hastada AEİ ilaç başlanması önerilmemektedir, nöbet sıklığı, nöbet süresi veya nöbet bulgularının hayat kalitesine etki ettiği bazı hastalarda ise AEİ verilebilir (31).

Geç Başlangıçlı Çocukluk Çağının Oksipital Epilepsisi (Gastaut Tipi): Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi ilk defa 1982'de Gastaut tarafından tanımlanan temel olarak görme ile ilgili belirtilerin görüldüğü nöbetlerle karakterize, seyrek görülen bir epilepsi sendromudur. Nöbet başlangıcı 3-16 (ortalama 8) yaşlar arasındadır ve her iki cinsiyette eşit oranda görülür (33). Olguların nörolojik incelemeleri ve psikomotor gelişmeleri normaldir. En sık görülen iktal belirtiler görsel halüsinasyonlar ve görme kaybıdır. Olguların üçte ikisinden fazlasında ilk nöbet olarak kısa süreli basit görsel halüsinasyonlar bildirilmiştir ancak sık tekrarlar. Karışık renkli (kırmızı, sarı, mavi), parlak, yuvarlak nokta veya halka şeklinde tanımlanan görüntülerdir. Bunlar hareketli olabilir, başlangıçta küçük olup giderek büyüyebilirler. Görme alanının bir yarısına sınırlı kalabilirler veya tümünü kaplayabilirler. Kompleks görsel halüsinasyonlar daha nadir görülmektedir. Bunlar genellikle insan yüzlerini veya değişik figürleri içerirler. İkinci sıklıkta görülen nöbet tipi akut geçici görme kaybı olup kısmi veya tam

olabilir. İktal veya postiktal baş ağrısı görülebilir. Bu nedenle migren ile karışabilir. Nöbetlerde bilinç başlangıçta korunur, eğer vücut yarısını tutan klonik veya jeneralize konvülsyonlar eşlik eder ise bilinç kaybı izlenir. PS'den farklı olarak sayıca sık nöbetler görülür ve AEİ önerilir.

Landau-Kleffner Sendromu: Erken çocukluk çağında görülen ve edinilmiş afaziye neden olan bir epilepsi sendromudur (34, 35). Erkek çocuklarda daha sık görülür. Nöbet şekli jeneralize veya fokal olabilir (35). Hastaların %20'sinde klinik olarak nöbet olmadan EEG'de tipik desarjların olması dikkat çekicidir, bu nedenle normal gelişim gösteren ama edinsel işitsel agnozi gelişen ve dil becerilerini kaybeden çocuklarda nöbet olmasa bile uyku dönemini içeren EEG çekimi yapılmalıdır (36).

Uyanıklık döneminde normal zemin aktivitesi ve fokal epileptiform bulgular dikkat çekerken; uyku EEG'sinde sıklıkla yavaş uykuda elektriksel status epileptikus (electrical status epilepticus in slow sleep/ESES) paterni izlenir. ESES, NREM uykuda yavaş (1.5 Hz-2.5 Hz) diken dalga desarjlarının EEG'nin %85'i ve fazlasını kapsamasına verilen addır. Bazı uzmanlar bu oranı % 50 ve fazlası olarak belirler. Landau-Kleffner sendromunda bu desarjlar daha çok perisilvian ve posterior temporal bölgelerde yoğunlaşır. Landau-Kleffner sendromunda uzun dönem takipte nöbet kontrolü hastaların çoğunda sağlanır fakat dil ve/veya kognitif alanlardaki etkilenme kalıcı olabilir.

Çocukluk Absans Epilepsisi: Absans epilepsisi 4-10 yaşlar arasındaki çocuklarda görülen, duraklama nöbetleri ile karakterize çocukluk çağında sık görülen bir epileptik sendromdur (37). Nöbet başlangıcı en sık 5-7 yaşlar arasındadır ve her iki cinsiyette eşit oranda görülür, nörolojik incelemeleri normaldir. Absans nöbetleri ortalama 8-10 saniye sürer, ani başlangıçlı ve bitişlidir. Nöbet sırasında hasta yapmakta olduğu eyleme ara verir, tepkisizleşir, gözleri kapalıysa açılır ve boş bakar. Bu nöbetler hiperventilasyonla tetiklenir. Nöbetler günde onlarca kez tekrarlayabilir. EEG'de zemin aktivitesi normaldir, oksipital teta yavaşlaması görülebilir. İktal EEG'de simetrik, senkron 3 Hz frekansında jeneralize diken, diken dalga kompleksi görülür. Klinikte farklı nöbet tipleri görülmez ve hiperventilasyon dışında aktivasyon prosedürlerinin (fotik, patern, fiksasyon-off) nöbetleri tetikleme beklenmez. Prognozu iyidir, hastaların büyük çoğunluğunda nöbet kontrolü sağlanır, 14 yaşına kadar nöbetlerin kaybolması beklenir fakat hasta ileriki yaşlarda jeneralize nöbet geliştirebilir. Bu hastalarda davranış problemleri, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve okul başarısı düşüklüğü gözlenebilir. Tedavide etosüksimid ve valproik asit önerilir.

ADOLESAN –ERİŞKİN DÖNEM

Juvenil Absans Epilepsisi: Pubertede başlaması, nöbet süresinin daha uzun, nöbet sayısının daha az ve jeneralize nöbetlerle birlikteliğinin daha fazla olması nedeni ile çocukluk çağı absans epilepsiden ayrılır.

Juvenil Myoklonik Epilepsi (JME): En sık 12-18 yaş arasında başlayan, myoklonik ve jeneralize nöbetler ile karakterize bir epilepsi sendromudur (38). Myoklonik nöbetler tanı için anahtardır, sabah uykudan uyanınca ilk saatlerde ya da uyku sonrası ani uyandırılınca görülür. Seyrek olarak gün içinde tekrarlar. Yorgunluk, alkol alımı ve uykusuzluk nöbetleri tetikler. JME'den şüphelenilen hastalarda uyku deprivasyonlu uyku-uyanıklık EEG'si istenmelidir. EEG de tipik bulgu 4-6 Hz jeneralize çoklu diken, diken dalga deşarjları görülmesidir, fotosensitivite görülür. Medikal tedavi ile nöbet kontrolü çoğu hastada sağlanır. JME'li hastalarda AEİ kesimi sonrası nöbet tekrarlama riski yüksektir, bu nedenle genelde bu hastaların uzun süre AEİ ile takibi önerilir. Valproik asit juvenil myoklonik epilepside etkili bir ilaçtır. Fakat polikistik over sendromu ve teratojenite riski nedeni ile kadın cinsiyette artık ilk seçenek olarak tercih edilmemektedir, adolesan kızlarda lamotrijin ve levetirasetam verilebilir.

Başlangıç Yaşı Değişken Olan Epilepsiler

Progresif Myoklonik Epilepsiler (PME): Seyrek görülen ilerleyici, genetik veya metabolik nedenlerle ortaya çıkan bir hastalık grubudur (39). Lafora hastalığı, Unverricht-Lundborg hastalığı, Sialidozlar, Nöronal Seroid Lipofuksinoz ve tip 3 nöropatik Gaucher en sık izlenen PME'lerdir. Farklı tipte nöbetler, progresif gidişli myokloniler ve kognitif yıkım PME'lerin ortak klinik bulgularını oluşturur (40,41).

Sendromik Olmayan Epilepsiler

Kortikal Gelişimsel Malformasyonlar: Serebral korteksin oluşumu sırasında anormal nöronal/gliyal proliferasyon veya apoptoz veya anormal nöronal migrasyon görülmesidir; migrasyon sonrası anormal gelişim sonucu meydana gelen mikroskopik veya makroskopik serebral korteks anomalilerine verilen genel addır (42,43). Kortikal gelişimsel malformasyonlarda genellikle gelişme geriliği ve ilaca dirençli epilepsi görülür, bu nedenle bu hastalar epilepsi cerrahisi açısından değerlendirilmelidir (43,44).

Fokal kortikal displazi nöronların anormal göçü ve anormal yerleşimi ile karakterize hücresel yapılaşmada oluşan bozukluğa verilen addır, kortikal gelişimsel malformasyonların sık görülen bir alt grubunu oluşturur ve ilaca dirençli fokal epilepsilerin önde gelen sebepleri arasında yer alır (42,45,46).

Cerrahi Sendromlar

Hipokampal Skleroz İle Giden Mezial Temporal Lob Epilepsisi: Hipokampuste görülen gliozis ve nöron kaybına hipokampal skleroz (HS) adı verilir. Çocukluk çağıında geçirilen febril nöbetler ile HS arasında yakın bir ilişki olduğu düşünülmektedir (47). HS epilepsi cerrahisi geçirmiş erişkin hastalarda altta yatan patolojiler arasında birinci sırada yer alır ve cerrahi sonrası sonuçlar yüz güldürücüdür (48,49).

Rasmussen Sendromu

Rasmussen sendromu seyrek olarak görülen, ilaçlara dirençli nöbetler, ilerleyici nörolojik hasar ve tek hemisferde atrofi ile giden immun aracılı bir ensefalittir (50). Bu hastalarda en sık

görülen nöbet tipi vücudun tek tarafında görülen fokal motor nöbetlerdir (epilepsia partialis continua). İntravenöz immun globulin, steroid ve plazmaferez tedavi seçenekleri arasındadır; bu hastalar ardışık beyin MRG'ler ile takip edilmeli ve epilepsi cerrahisi açısından hızlıca değerlendirilmelidir (50,51).

KAYNAKLAR

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P ve ark. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-2.
2. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology* 2007;68:326-37.
3. Newton CR, Garcia HH. Epilepsy in poor regions of the world. *Lancet*. 2012;380:1193-201.
4. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW ve ark. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51:671-5.
5. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE ve ark. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-82.
6. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
7. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
8. Berg AT, Millichap JJ. The 2010 revised classification of seizures and epilepsy. *Continuum (Minneapolis)* 2013;19:571-97.
9. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W ve ark. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51:676-85.
10. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L ve ark. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:512-21.
11. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE ve ark. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:522-30.
12. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshe SL, Nunes ML, Plouin P ve ark. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia* 2021;62:615-28.
13. Pisani F, Spagnoli C, Falsaperla R, Nagarajan L, Ramantani G. Seizures in the neonate: A review of etiologies and outcomes. *Seizure* 2021;85:48-56.
14. Plouin P, Kaminska A. Neonatal seizures. *Handb Clin Neurol* 2013;111:467-76.
15. Yamamoto H, Okumura A, Fukuda M. Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period. *Brain Dev* 2011;33:213-20.

16. Myers KA, Scheffer IE, Berkovic SF, Commission IG. Genetic literacy series: genetic epilepsy with febrile seizures plus. *Epileptic Disord* 2018;20:232-8.
17. Subcommittee on Febrile S, American Academy of P. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 2011;127:389-94.
18. Chung S. Febrile seizures. *Korean J Pediatr* 2014;57:384-95.
19. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol* 2002;17 Suppl 1:S44-52.
20. Hesdorffer DC, Shinnar S, Lewis DV, Moshe SL, Nordli DR, Jr., Pellock JM ve ark. Design and phenomenology of the FEBSTAT study. *Epilepsia* 2012;53:1471-80.
21. Shinnar S, Bello JA, Chan S, Hesdorffer DC, Lewis DV, Macfall J ve ark. MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children: the FEBSTAT study. *Neurology* 2012;79:871-7.
22. Brunson KL, Eghbal-Ahmadi M, Baram TZ. How do the many etiologies of West syndrome lead to excitability and seizures? The corticotropin releasing hormone excess hypothesis. *Brain Dev* 2001;23:533-8.
23. Sakakihara Y. Treatment of West syndrome. *Brain Dev* 2011;33:202-6.
24. Dulac O, Soufflet C, Chiron C, Kaminska A. What is West syndrome? *Int Rev Neurobiol* 2002;49:1-22.
25. Taghdiri MM, Nemati H. Infantile spasm: a review article. *Iran J Child Neurol* 2014;8:1-5.
26. Wheless JW, Fulton SP, Mudigoudar BD. Dravet Syndrome: A Review of Current Management. *Pediatr Neurol* 2020;107:28-40.
27. Caraballo RH, Flesler S, Pasteris MC, Lopez Avaria MF, Fortini S, Vilte C. Myoclonic epilepsy in infancy: an electroclinical study and long-term follow-up of 38 patients. *Epilepsia* 2013;54:1605-12.
28. McTague A, Appleton R, Avula S. Migrating partial seizures of infancy: expansion of the electroclinical, radiological and pathological disease spectrum. *Brain* 2013;136:1578-91.
29. Guerrini R, Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia* 2012;53 Suppl 4:9-18.
30. Chan SC, Lee WT. Benign epilepsy in children. *J Formos Med Assoc* 2011;110:134-44.
31. Covanis A. Panayiotopoulos syndrome: a benign childhood autonomic epilepsy frequently imitating encephalitis, syncope, migraine, sleep disorder, or gastroenteritis. *Pediatrics* 2006;118:e1237-43.
32. Ferrie CD, Beaumanoir A, Guerrini R, Kivity S, Vigeveno F, Takaishi Y ve ark. Early-onset benign occipital seizure susceptibility syndrome. *Epilepsia* 1997;38:285-93.
33. Taylor I, Berkovic SF, Kivity S, Scheffer IE. Benign occipital epilepsies of childhood: clinical features and genetics. *Brain* 2008;131:2287-94.
34. Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 1957;7:523-30.
35. Duran MH, Guimaraes CA, Medeiros LL, Guerreiro MM. Landau-Kleffner syndrome: long-term follow-up. *Brain Dev* 2009;31:58-63.
36. Caraballo RH, Cejas N, Chamorro N, Kaltenmeier MC, Fortini S, Soprano AM. Landau-Kleffner syndrome: a study of 29 patients. *Seizure* 2014;23:98-104.
37. Matricardi S, Verrotti A, Chiarelli F, Cerminara C, Curatolo P. Current advances in childhood absence epilepsy. *Pediatr Neurol* 2014;50:205-12.
38. Camfield CS, Berg A, Stephani U, Wirrell EC. Transition issues for benign epilepsy with centrotemporal spikes, nonlesional focal epilepsy in otherwise normal children, childhood absence epilepsy, and juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2014;55 Suppl 3:16-20.
39. Classification of progressive myoclonus epilepsies and related disorders. Marseille Consensus Group. *Ann Neurol* 1990;28:113-6.
40. Satishchandra P, Sinha S. Progressive myoclonic epilepsy. *Neurol India* 2010;58:514-22.
41. Kalviainen R. Progressive Myoclonus Epilepsies. *Semin Neurol* 2015;35:293-9.
42. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain* 2012;135:1348-69.
43. Leventer RJ, Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development and epilepsy. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10:47-62.
44. Mühlebner A, Gröppel G, Dressler A, Reiter-Fink E, Kasprian G, Prayer D ve ark. Epilepsy surgery in children and adolescents with malformations of cortical development—Outcome and impact of the new ILAE classification on focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res* 2014;108:1652-61.
45. Blumcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A ve ark. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia* 2011;52:158-74.
46. Fauser S, Huppertz HJ, Bast T, Strobl K, Pantazis G, Altenmueller DM ve ark. Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: a retrospective evaluation in a series of 120 patients. *Brain* 2006;129:1907-16.
47. Guerrini R. Epilepsy in children. *The Lancet* 2006;367:499-524.
48. Tezer FI, Xasiyev F, Soylemezoglu F, Bilginer B, Oguz KK, Saygi S. Clinical and electrophysiological findings in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis, based on the recent histopathological classifications. *Epilepsy Res* 2016;127:50-4.
49. Na M, Ge H, Shi C, Shen H, Wang Y, Pu S ve ark. Long-term seizure outcome for international consensus classification of hippocampal sclerosis: a survival analysis. *Seizure* 2015;25:141-6.
50. Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M ve ark. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain* 2005;128:454-71.
51. Topcu M, Turanlı G, Aynaci FM, Yalınzoglu D, Saatci I, Yigit A ve ark. Rasmussen encephalitis in childhood. *Childs Nerv Syst* 1999;15:395-402.