



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Cilt/Volume: 14 Sayı/Issue: 2 Ağustos/August 2016

Baş Editör / Editor-in-Chief

Ömer Tarım

Editörler / Editors

Nihat Sapan

Halil Sağlam

Yakup Canitez

Metin Demirkaya

Özgün Araştırmalar / Original Articles

Barsak Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi
Determination of Intestinal Enzyme Activities
Emel Örün ve ark.

Çocuklarda D Vitamini Düzeyleri
Vitamin D Levels in Children
Meliha Demiral ve ark.

Konjenital Kalp Hastalığı
Congenital Heart Disease
Emine Yurdakul Ertürk ve ark.

Kanserli Çocuklarda Kemoterapi Sonrası Görülen Semptomlar
Symptoms in Children After Chemotherapy
Sevcan Atay Turan ve ark.

Derlemeler / Reviews

Çocukluk Çağı Obezite Sendromları
Childhood Obesity Syndromes
Hatice Mutlu Albayrak ve Beray Selver Eklioğlu

Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz
Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis
Gökhan Tümgör

Olgu Sunumları / Case Reports

Çölyak Hastalığında İnsan Lökosit Antijeninin Önemi
Importance of Human Leukocyte Antigen in Celiac Disease
Ömer Faruk Beşer ve ark.

Hodgkin, Pubarş ve PET-BT'de Adrenal Tutulumu
Hodgkin's, Pubarche, Adrenal Involvement on PET-CT
Doğan Köse ve Yavuz Köksal



galenos
yayınevi

www.guncelpediatri.com



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Baş Editör

Prof. Dr. Ömer Tarım

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

Editörler

Prof. Dr. Nihat Sapan

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

Doç. Dr. Halil Sağlam

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

Doç. Dr. Yakup Canitez

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

Doç. Dr. Metin Demirkaya

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

İstatistik Danışmanı

Prof. Dr. İlker Ercan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Yayın Kurulu

Prof. Dr. Birol Baytan

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

Prof. Dr. Özlem M. Bostan

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

Prof. Dr. Solmaz Çelebi

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

Prof. Dr. Ergün Çil

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

Prof. Dr. Osman Dönmez

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

Doç. Dr. Erdal Eren

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

Prof. Dr. Adalet Meral Güneş

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

Prof. Dr. Mustafa Hacımustafaoğlu

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

Prof. Dr. Şebnem S. Kılıç

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

Prof. Dr. Nilgün Köksal

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

Prof. Dr. Mehmet S. Okan

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

Prof. Dr. Tanju B. Özkan

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

Doç. Dr. Hilal Özkan

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

Prof. Dr. Betül Sevinir

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

Doç. Dr. Melike Sezgin Evim

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

Prof. Dr. Cezmi A. Akdiş

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

Prof. Dr. Mübeccel Akdiş

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

Prof. Dr. Cem Akin

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

Prof. Dr. Marco Danon

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

Doç. Dr. Thomas Eiwegger

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

Prof. Dr. Marek Jutel

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

Prof. Dr. Fima Lifszitz

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

Doç. Dr. Steven Ringer

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

Prof. Dr. Michael S. Schaffer

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

Prof. Dr. Magdi Tofeig

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

Prof. Dr. Abdullah Bereket

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

Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu

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

Prof. Dr. Feyzullah Çetinkaya

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



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Prof. Dr. Agop Çıtak

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

Prof. Dr. Haluk Çokuğraş

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

Prof. Dr. Feyza Darendeliler

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

Prof. Dr. Sevinç Emre

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

Prof. Dr. Nermin Güler

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

Prof. Dr. Şükrü Hatun

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

Prof. Dr. Bülent Karadağ

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

Prof. Dr. Sevgi Mir

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

Doç. Dr. Cevdet Özdemir

Memorial Ataşehir Hastanesi, Çocuk Alerji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Hasan Özen

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

Prof. Dr. İsmail Reisli

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

Prof. Dr. Semra Sökücü

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

Prof. Dr. Bülent E. Şekerel

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

Prof. Dr. Zeynep Tamay

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

Prof. Dr. İlhan Tezcan

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

Prof. Dr. Mehmet Vural

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

Prof. Dr. Bilgehan Yalçın

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

Prof. Dr. Fatoş Yalçınkaya

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

Prof. Dr. Mehtap Yazıcıoğlu

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

Prof. Dr. Dinçer Yıldızdaş

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

Güncel Pediatri Dergisi, Excerpta Medica/EMBASE, Scopus, EBSCO Database, Gale/Cengage Learning, CINAHL, Index Copernicus, DOAJ, Türk Medline-Ulusal Atf İndeksi, Türkiye Atf Dizini ve ProQuest Health & Medical Complete tarafından indekslenmektedir.

The Journal of Current Pediatrics is indexed in Excerpta Medica/EMBASE, Scopus, EBSCO Database, Gale/Cengage Learning, CINAHL, Index Copernicus, DOAJ, Turkish Citation Index, Turkish Medline-National Citation and ProQuest Health & Medical Complete Index.

Güncel Pediatri Dergisi'nden izin alınmadan, Güncel Pediatri Dergisi'nde veya derginin web sayfasında yayınlanan yazıların ve içeriklerinin tamamı veya bir bölümü elektronik (web ortamı), fotokopi ya da diğer biçimlerde dahil olmak üzere hiçbir biçimde çoğaltılamaz veya yayımlanamaz.

No part or whole of the contents of papers published in The Journal of Current Pediatrics or its web page may be reproduced by electronic photocopy or any other method, or published without obtaining the permission of the Journal of Current Pediatrics.



galenos
yayınevi

Güncel Pediatri Dergisi
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve
Galenos Yayıncılık işbirliğiyle yayınlanmaktadır.

Journal of Current Pediatrics
is published in collaboration with
Uludağ University Faculty of Medicine Pediatrics
Department and Galenos Publishing House.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Editör/Editor: Prof. Dr. Ömer Tarım

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı 16059 Görükle, Bursa, Türkiye

Gsm: +90 532 445 94 26

E-posta/E-mail: drotarim@gmail.com

Yayınevi/Publishing House: Galenos Yayınevi

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21 34093 Fındıkzade-İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 0212 621 99 25

Faks/Fax: +90 0212 621 99 27

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr

İmtiyaz Sahibi: Erkan Mor

Yayın Türü: Yerel Süreli Yayın

Online Yayınlanma Tarihi: Temmuz 2016

Online ISSN 1308-6308



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Amaç ve Kapsam

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

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

Güncel Pediatri Dergisi, Excerpta Medica/EMBASE, Scopus, EBSCO Database, Gale/Cengage Learning, CINAHL, Index Copernicus, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Türk Medline-Ulusal Atıf İndeksi, Türkiye Atıf Dizini ve ProQuest Health & Medical Complete tarafından indekslenmektedir.

Açık Erişim Politikası

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

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabılır, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

Abone İşlemleri

Derginin tüm sayılarına ücretsiz olarak www.guncelpediatri.com adresinden tam metin ulaşılabilir. Dergiye abone olmak isteyen kişiler yayınevine başvurmalarıdır.

Sekreteryaya

Sinan Aydemir

E-mail: s.aydemir69@hotmail.com

Gsm: +90 530 153 96 09

Baskı İzinleri

Baskı izinleri için başvurular yazılı olarak derginin yayınevine yapılmalıdır.

Reklam

Reklam ile ilgili başvurular yayınevine yapılmalıdır.

Yayınevi: Galenos Yayınevi San. Tic. Ltd. Şti.

Adres: Molla Gürani Cad. 22/2 34093 Fındıkzade-İstanbul

Tel.: +90 212 621 99 25

Faks: +90 212 621 99 27

E-posta: info@galenos.com.tr

Yazarlara Bilgi

Yazarlara Bilgi dergi sayfalarında ve www.guncelpediatri.com web sayfasında yayınlanmaktadır.

Materyal Sorumluluk Reddi

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

Bu eser Creative Commons Alıntı-Gayriticari-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Aims and Scope

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

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

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

The Journal of Current Pediatrics is indexed in Excerpta Medica/EMBASE, Scopus, EBSCO Database, Gale/Cengage Learning, CINAHL, Index Copernicus, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Turkish Citation Index, Turkish Medline-National Citation and ProQuest Health & Medical Complete Index.

Open Access Policy

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

Open Access Policy is based on rules of Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>. By "open access" to [peer-reviewed research literature], we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

Subscriptions

All past issues can be obtained free of charge from the internet via www.guncelpediatri.com. Individual subscribers should apply to the publishers directly.

Office

Sinan Aydemir

E-mail: s.aydemir69@hotmail.com

Gsm: +90 530 153 96 09

Publishing permission

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

Advertisement

Advertisement applications should be directed to the publishers.

Publishing House: Galenos Yayınevi San. Tic. Ltd. Şti.

Address: Molla Gürani Cad. 22/2 34093 Fındıkzade-İstanbul

Tel.: 0212 621 99 25

Fax: 0212 621 99 27

E-mail: info@galenos.com.tr

Grant holder: Erkan Mor

Instructions to Authors

Instructions to authors can be found in the issues and in the web page of www.guncelpediatri.com.

Denial of Responsibility

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

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



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Yazım Kuralları

Güncel Pediatri Dergisi bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli bir yayın organıdır. Hakemler, yazının konusuyla ilgili uluslararası literatürde yayınları ve atıfları olan bağımsız uzmanlar arasından seçilmektedir. Tüm yazılar, editör ve editör yardımcıları ile en az iki danışman hakem tarafından incelenir. Tüm araştırma makaleleri de istatistik editörü tarafından gözden geçirilmektedir.

Makaleler editörler kurulunca yapılan ön değerlendirmeden sonra gerekirse düzeltmeler için yazara geri gönderilebilir veya konunun uzmanı hakemlerin değerlendirmesine sunulabilir. Hakemlerden değerlendirmelerinin 15 gün içinde tamamlaması beklenir. Değerlendirme formu içerik ve biçimle ilgili objektif kriterlerden oluşmaktadır. Hakemler kararlarını kabul, red, major revizyon ve minor revizyon olarak bildirirler. Eğer revizyon gerekiyorsa, hakem eleştirileri yazarlara yönlendirilerek düzeltmelerin 15 gün içinde tamamlanması beklenir. Kabul edilen yazılar, gönderim sırasına göre yayın programına alınır. Her sayıda uluslararası indekslerde yer alma koşulu olarak %50 özgün araştırma makalesine yer verilmesi amaçlanmaktadır.

Yazarlar, yayına kabul edilen yazılarda, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile editör, editör yardımcıları, biyoistatistik uzmanı ve İngilizce dil uzmanının düzeltme yapmalarını kabul etmiş sayılır.

İncelemeye sunulan araştırmada olası bir bilimsel hata, etik ihlal şüphesi veya iddiasıyla karşılaşırsa, bu dergi verilen yazıyı destek kuruluşların veya diğer yetkililerin soruşturmasına sunma hakkını saklı tutar. Bu dergi sorunun düzgün biçimde takip edilmesi sorumluluğunu kabul eder ancak gerçek soruşturmayı veya hatalar hakkında karar verme yetkisini üstlenmez.

Yayın Politikası ve Makale Yazım Kuralları aşağıda belirtilen maddeler "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" (2013, <http://www.icmje.org/>) temel alınarak hazırlanmıştır.

Uluslararası indekslerde ve veritabanında derginin adı Güncel Pediatri Dergisi/ Journal of Current Pediatrics, İngilizce kısaltması J Curr Pediatr olarak kaydedilmiştir. Kaynaklarda kullanılırken J Curr Pediatr şeklinde belirtilmelidir.

Güncel Pediatri Dergisi'nde makale başvuru ücreti veya makale işlem ücreti uygulamamaktadır.

Dergiye yayımlanmak üzere gönderilen yazılar 'iThenticate' programı ile taranarak intihal kontrolünden geçmektedir. İntihal taraması sonucuna göre yazılar red ya da iade edilebilir.

GENEL KURALLAR

- 1- Yazıların dergide yayımlanmak üzere kabul edilmesi için; önemli, orijinal, bilimsel ve akademik üst düzeyde olması ön koşuldur.
- 2- Yayımlanan bütün yazıların içerikleri yazarların görüşlerini yansıtır, hiçbir şekilde editörler, yayın kurulu ve yayıncı sorumlu değildir. Dergiye gönderilen yazılara telif hakkı ödenmez.
- 3- Yayımlanmak üzere gönderilen bütün makalelerin dergimizin yazım kurallarına titizlikle uyularak hazırlanmış olması gerekir. Yayımlanmak üzere gönderilen yazılar en az iki danışman (hakem) tarafından değerlendirildikten sonra yayımlanması uygun görülürse dergide basılır. Editör konunun özelliğine göre gerekli gördüğünde, yazıyı yayın kurulunda yer alan hakemler dışında hakemlere gönderebilir.
- 4- Yayın Kurulu yayın koşullarına uymayan yazıları yayımlanamamak, düzeltmek veya kısaltmak üzere yazarlara geri göndermek, ayrıca yazıları biçim olarak düzenlemek yetkilerine sahiptir. Yazarlar; Türkçe ve İngilizce dili açısından, metinde anlam değişikliği yapmamak kaydı ile düzeltmelerin gereğinde editörlerce de yapılmasını kabul etmiş sayılır.
- 5- Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Tüm Türkçe yazı içeriklerinde Türk Dil Kurumu "yazım kılavuzu" kurallarına sadık kalınması esastır (www.tdk.gov.tr). Sayılarda kesirler virgül ile ayrılır (örnek; 15,2 veya 5,26). Anatomik terimlerin Latinceyi kullanılmamalıdır. Gündelik tıp diline yerleşmiş terimler ise okudukları gibi Türkçe yazım kurallarına göre yazılmalıdır. Yazar tarafından yabancı dildeki şekli ile yazılması istenen terimler tırnak içinde belirtilmelidir. Kısaltmalar yazı içinde ilk geçtiği yerde açıklandıktan sonra yazı içinde kısaltma şeklinde verilebilir.

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

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

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

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

10- Yazarlar, araştırma insan deneyi içeriyorsa, metin içerisinde, insan üzerine deney yapılma etik standartlarına (kurumsal ve ulusal) ve 2008 yılında revize edilen 1975 Helsinki Deklarasyonuna uygun olduğunu ve hastaların onayının alındığını belirtmelidir. Deneysel hayvan , araştırmalarında yazarlar yapılan uygulamaların (prosedürlerin) hayvan haklarına uygun olduğunu belirtmelidirler (Guide for the care and use of laboratory animals; www.nap.edu/catalog/5140.html), etik kurul onayı alınmalıdır. Etik kurul onayı ve "bilgilendirilmiş gönüllü onam formu" alındığı araştırmanın "Gereç ve Yöntem" bölümünde belirtilmelidir.

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

12- Araştırmalara yapılan her türlü yardım ve diğer desteklerin alındığı kişi ve kuruluşlar beyan edilmeli ve çıkar çatışmasıyla ilgili durumları açıklamak amacıyla Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu doldurulmalıdır.

YAZI BÖLÜMLERİ

A- Başlık Sayfası

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

B- Türkçe ve İngilizce Özet Sayfası

Özgün araştırma, olgu sunumu ve derleme yazılarında 250 kelimeyi geçmeyen Türkçe ve İngilizce özet yazılmalıdır. Türkçe ve İngilizce başlık 130 karakteri geçmemelidir. İngilizce başlık ve özet, Türkçe başlık ve özetle eş anlamlı olmalıdır. Özet, çalışmanın amacını ve kullanılan yöntemleri kısaca belirtmeli, ana bulgular varılan sonucu destekleyecek ölçüde ayrıntılarla belirtilmelidir. Özgün araştırmaların Türkçe özetinde giriş, gereç ve yöntem, bulgular, sonuç, İngilizce özetlerde ise "Introduction, materials and methods, results, conclusions" alt başlıklarını içermelidir. Olgu sunularında ise; giriş, olgu sunumu, tartışma alt başlıklarını içermelidir. Olgu sunularının İngilizce özetinde ise "Introduction, case report, conclusions" alt başlıklarını içermelidir. Derleme yazılarında özet konunun içeriğini açıklayacak şekilde olmalıdır. Anahtar kelimeler: Türkçe ve İngilizce özetin altında "Medical Subject Headings" e (MeSH) uygun olarak en fazla beş adet olmalıdır. MeSH içeriğinde yeni terimler yoksa var olan terimler kullanılabilir.



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Yazım Kuralları

C- Ana Metin

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

Özgün Araştırmalar

1- Giriş: Makalenin amacı, çalışma veya gözlemin gerekçesi belirtilmeli, çalışmanın verilerine veya varılan sonuçlarına burada yer verilmemelidir.

2- Gereç ve Yöntem: Deneysel ve klinik araştırmalar için etik kurul kararı varlığı belirtilmelidir. Yerleşmiş yöntemler için kaynak gösterilmeli, yeni yöntemler için kısa açıklama verilmelidir.

İstatistiksel Analiz: Yöntem bölümünün son paragrafında, kullanılan istatistiksel analizler ayrıntılı olarak belirtilmelidir.

3- Bulgular: Elde edilen bulgular açık bir şekilde metinde verilmeli ve gereğinde kullanılan istatistiksel yöntemler belirtilmelidir. Metin içinde tablonun tamamının aynen tekrarı yazılmamalıdır. Tablo veya şekiller (çizim, grafik ve fotoğraflar), başlık ve dipnotları ile birlikte her biri ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Metin içinde geçtikleri sıraya göre numaralanmalıdır. Standart olmayan kısaltmalar dipnotlarla açıklanmalıdır. Bir başka yazarın daha önceki yayınından aynen alındı ise kaynak belirtilmeli ve yazılı baskı izni birlikte yollanmalıdır.

4- Tartışma: Elde edilen bulgular daha önceki mevcut literatür bilgileri, çalışma sonuçları veya orijinal hipotezler ile ilgisi vurgulanarak karşılaştırılmalı ve yorumları yapılmalıdır.

5- Çalışmanın kısıtlılıkları: Bu bölümde çalışma sürecinde yapılamayanlar ile sınırları ifade edilmeli ve gelecek çalışmalara ilişkin öneriler sunulmalıdır.

6- Sonuç: Çalışmadan elde edilen sonuç vurgulanmalıdır.

7- Teşekkür: Her türlü çıkar çatışması, finansal destek, başış ve diğer editöryal (istatistik analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım var ise metnin sonunda sunulmalıdır.

D- Kaynaklar

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

Periyodikler

Periyodiklerin kısaltmaları Index Medicus'un her yılın Ocak sayısına göre yapılır. Yazar sayısı altı ve daha az olan makalelerde tüm yazarlar yazılır. Yazar sayısı yedi ve fazla ise ilk altısı yazılır ve ark./ et al. ilave edilir. Yazar isimlerinden sonra, o yazının tam başlığı, dergi ismi (kısaltma kurallarına uygun olarak), yıl, cilt ve sayfalar sıralanır.

Örnek: Meszaros A, Orosz M, Mesko A, Vincze Z. Evaluation of asthma knowledge and quality of life in Hungarian asthmatics. Allergy 2003;58:624-8.

Kitaplar

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

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

Kitap: Örnek: Norman IJ, Redfern SJ, (eds). Mental Health Care for Elderly People. 3rd edition. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Tek yazarlı kitap için özgün sayfa numarası kullanılır.

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

Kongre bildirileri; aşağıdaki örnekte olduğu gibi verilmelidir:

İldırım İ, Köksal N, Canitez Y. Yenidoğan döneminde Salmonella typhimurium enfeksiyonu. XXXV. Milli Pediatri Kongresi, 12-15 Kasım 1991, Adana, Bildiri Özet Kitabı, s.38, 1991.

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

Yayınlanmamış gözlemler ve kişisel görüşmeler kaynak olarak kullanılmaz. Yayına kabul edilmiş ancak henüz yayınlanmamış yazılara kaynaklarda "baskıda" sözcüğü belirtilerek yer verilebilir.

Diğer çeşitli kaynak yazımları konusundaki geniş bilgi "International Committee of Medical Journal Editors" web sitesinden edinilebilir (www.icmje.org).

E- Tablolar, Şekiller ve Fotoğraflar

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

EK KURALLAR

1- Derlemeler: En son yenilikleri kapsayacak şekilde ve/veya literatür bilgilerine dayalı olarak yazılmalıdır. Türkçe ve İngilizce özet 250 kelimeyi geçmemeli, İngilizce başlık ve özet, Türkçe başlık ve özetle eş anlamlı olmalıdır. Kaynak sayısı 50 ile sınırlı kalmalıdır.

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

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

Araştırma makalelerinin hazırlığı, sistematik derleme, meta-analizleri ve sunumu ise uluslararası kılavuzlara uygun olmalıdır:

Randomize çalışmalar için; CONSORT (Moher D, Schulz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. JAMA 2001; 285:1987-91) (<http://www.consort-statement.org/>).

Sistematik derleme ve meta-analizlerin raporlamaları için; PRISMA (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 2009; 6(7): e1000097) (<http://www.prisma-statement.org/>).

Tanısal değerli çalışmalar için; STARD (Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al, for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Ann Intern Med 2003;138:40-4) (<http://www.stard-statement.org/>).

Gözlemsel çalışmalar için; STROBE (<http://www.strobe-statement.org/>).

Meta-analizleri ve gözlemsel çalışmaların sistematik derlemeleri için; MOOSE (Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting "Meta-analysis of observational Studies in Epidemiology" (MOOSE) group. JAMA 2000; 283: 2008-12).

YAZIŞMA

Baş Editör: Ömer Tarım

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Endokrin Bilim Dalı

Tel: +90 532 445 94 26

E-Posta: drotarim@gmail.com

Sinan Aydemir

Tel: +90 530 153 96 09

E-posta: s.aydemir69@hotmail.com; drhalil@uludag.edu.tr



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Instructions to Authors

Original articles (research), reviews, case reports and letters to the Editor concerning subjects relevant to Child Health and Diseases are published in the Journal of Current Pediatrics.

Journal of Current Pediatrics is an independent international journal based on double-blind peer-review principles. The scientific board guiding the selection of the papers to be published in the Journal consists of elected experts of the Journal and if necessary, selected from national and international experts in the relevant field of research. All manuscripts are reviewed by the editor, section associate editors and at least two internal and external expert referees. All research articles undergo review by statistical editor as well.

Submitted articles undergo a preliminary evaluation by the editors and they may be returned to the authors for correction or presented to referees who are experts in their field. The evaluation by the referees is expected to be completed in 15 days. The evaluation form consists of objective criteria relevant to both content and format. The referees express their decision as accepted, rejected, major revision, or minor revision. If revision is required, the suggestions of the referees are forwarded to the authors and revisions are expected to be completed in 15 days. The accepted articles are listed for publication in order of date of submission. In order to be listed in international indexes, we aim to have 50% of the manuscripts as original research in each issue.

The authors are deemed to have accepted that the Editor-in-Chief, Associate Editors, biostatistics expert and English language consultant may make minor corrections to accepted manuscripts that do not change the main text of the paper.

In case of any suspicion or claim regarding scientific shortcomings or ethical infringement, the Journal reserves the right to submit the manuscript to the supporting institutions or other authorities for investigation. The Journal accepts the responsibility of initiating action but does not undertake any responsibility for an actual investigation or any power of decision.

The Editorial Policies and General Guidelines for manuscript preparation specified below are based on "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" by the International Committee of Medical Journal Editors (2013, archived at <http://www.icmje.org/>).

In the international index and database, the name of the journal has been registered as Güncel Pediatri Dergisi/Journal of Current Pediatrics and abbreviated as J Curr Pediatr. It should be denoted as J Curr Pediatr when referenced.

Journal of Current Pediatrics does not charge any article submission or processing charges.

All manuscripts submitted to the Journal of Pediatric Research are screened for plagiarism using the 'iThenticate' software. Results indicating plagiarism may result in manuscripts being returned or rejected.

GENERAL RULES

- 1- For a paper to be accepted for publication in the journal it should be significant, original, scientific and of high academic standard.
- 2- The contents of published manuscripts reflect the opinions of the authors. The editors, publishing board and publishers have no responsibility whatsoever. No copyright payment is made for papers submitted to the journal.
- 3- All papers submitted for publication should be carefully prepared according to the regulations of our journal. Papers submitted for publication are published in the journal if considered suitable after being reviewed by at least two referees. The editor may, according to the nature of the subject, send the paper to reviewers outside the reviewing board.
- 4- The Publishing Board reserves the right to refuse to publish an unsuitable paper, return the paper to the authors for correction or shortening, or change the written format. It is assumed that the authors accept the right of the editors to make changes in the Turkish or English text providing the meaning is unchanged.
- 5- The publishing languages of the journal are Turkish and English. All Turkish written content should conform to the writing guide rules of the Türk Dil Kurumu (www.tdk.gov.tr). In numbers, fractions should be separated by a comma (e.g. 15,2 or 5,26). The Latin form of anatomic terms should be used. Terms used in everyday medical practice should be written as spoken (phonetically) according to Turkish writing rules. Abbreviations

may be used in the text after the first reference giving an explanation

6- Papers should be written in the Word file. A4 standard size, in 11 font Times News Roman character, with double spacing. A 2,5 cm margin should be left on both sides of the page, the page should be numbered starting with the title page. The page number should be written on the bottom of each page. The paper should be submitted together with tables, figures and photographs by e-mail or CD.

7- Excluding the summary, tables and references; original manuscripts should not exceed 4500 words, case reports 3000 words and letters to the editor 1500 words.

8- In any single journal edition, no more than two papers will be published with the same author as a first name.

9- Ethic committee decisions in parallel with international agreements must be obtained for experimental, clinical and drug research work. Additionally, it should be made clear that individual or parental consent has been obtained. Any institution, company or drug-material supplying agency giving support, even if partial, should be acknowledged in a footnote. The approval of the ethics committee and the fact that informed consent was given by the patients should be indicated in the Materials and Methods section.

10- If the research involves experiments on humans, the authors should make clear in the text that the procedure was in accordance with the ethic standards for human experimental procedures (both institutional and national) and also with the 1975 Helsinki Declaration revised in 2002 and that patient consent had been obtained. In animal experiments, the authors should state that the procedures carried out were in accordance with animal rights (Guide for the care and use of laboratory animals; www.nap.edu/catalog/5140.html), and the permission of the ethic committee should be obtained.

11- When submitting a manuscript for publication, the authors should state that the paper has not previously been published or sent for publication elsewhere. Before publication, the copyright transfer form (prepared protecting authors' rights) will be sent by the journal secretaria for the signatures of all the authors of papers accepted for publication.

12- Authors must provide a statement on the absence of conflicts of interest among the authors and provide authorship contributions.

SECTIONS OF THE MANUSCRIPT

A- Title Page

- The Turkish and English titles should be suitable for the text and short
- In addition a short title (running title) in Turkish not exceeding 40 characters should be written.
- The full names and surnames of the authors should be written, academic titles should be stated in a footnote with an asterisk if necessary.
- The name and address of the clinic department or institution where the research was conducted should be stated.
- If the research has previously been presented in a congress or symposium this should be pointed out.
- Address for correspondence, name and surname, address, permanent and mobile phone number, fax number, and electronic mail address of the person for correspondence should be given.
- If necessary, acknowledgements should be made in this section.

B- Turkish and English Summary Page

A summary not exceeding 250 words should be written in both Turkish and English in original research, case report and review papers. The Turkish and English titles should not exceed 130 characters. The English title and summary should be the same content as the Turkish title and summary. The summary should briefly state the aim and methods used in the study and research, the main findings should be given in sufficient detail to support the conclusions reached

The Turkish summary of an original research should include "giriş", "gereç ve yöntem", "bulgular" and "sonuç" subtitles, and the English summary should include the introduction, materials and methods, results and conclusion subtitles. The case reports should include "giriş", "olgu sunumu" and "tartışma" subtitles. The English summary of case reports should include the introduction, case report and conclusion subtitles.



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Instructions to Authors

Key words: Should be a maximum of five in accordance with the Medical Subject Headings (MeSH) under the Turkish and English summaries. If the new terms are not in the MeSH, terms found may be used.

C- Main Text

Original research papers should include the introduction, materials and method(s), results, discussion and references sections. Case reports should include the introduction, case report(s), discussion and references sections. Reviews should have appropriate subtitles and references.

1- Introduction: The aim and reason for the research or observations should be stated; the results and conclusions reached should not be included in this section.

2- Materials and Method: The ethic committee permission should be presented for experimental and clinical research. References should be given for established methods, while new methods should be described briefly.

Statistical Analysis: The statistical analysis should be described fully in the last paragraph of the method section.

3- Results: The results obtained should be given fully in the text and when necessary, the statistical methods stated. The tables should not be repeated fully (duplicated) in the text. Tables or figures (drawings, graphs and photographs) should each be given on a separate page with titles and footnotes. They should be numbered according to their reference in the text. Nonstandard abbreviations should be explained in footnotes. If it has been taken from a previous publication by another author, the reference should be given and written permission to reprint should be submitted.

4- Discussion: The obtained results should be compared with information from previously published literature and research results, stressing the relation, and opinions formed should be stated.

5- Study Limitations: Limitations of the study should be detailed. In addition, an evaluation of the implications of the obtained findings/results for future research should be outlined.

6- Conclusion: The conclusion of the study should be highlighted.

7- Acknowledgements: Any technical or financial support or editorial contributions (statistical analysis, English/Turkish evaluation) towards the study should appear at the end of the article.

D- References

The references used should be given in brackets in the relevant place in the text, and they should be arranged in the language of the paper as follows. The abbreviations used should comply with the Index Medicus and Science Citation Index.

Periodicals

Periodical abbreviations should comply with the January issue of Index Medicus of each year. In papers with six or fewer authors, all the authors are written. In papers with seven and more authors, the first three are written with et al added. After the author names, the complete title of the paper, name of the journal (in compliance with the abbreviation rules), year, number and pages are arranged.

Example: Meszaros A, Orosz M, Mesko A, Vincze Z. Evaluation of asthma knowledge and quality of life in Hungarian asthmatics. *Allergy* 2003; 58: 624-8.

Books

Book chapter: References should follow the order given below: The names of first six authors, title of article, editors, title of book, numbers of the volume and issue if existing, city, publisher, year of publication and relevant page numbers of the article.

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

Book

Example: Norman IJ, Redfern SJ, (eds). *Mental Health Care for Elderly People*. 3rd edition. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Original page number is used for the book with just one author.

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

Congress abstracts should follow the rules given below: Ildırım İ, Köksal N, Canitez

Y: Yenidoğan döneminde Salmonella typhimurium enfeksiyonu. XXXV. Milli Pediatri Kongresi, 12-15 Kasım 1991, Adana, Bildiri Özet Kitabı, s.38, 1991.

Thesis: Kanpolat Y. Trigeminal Ganglion Deneyisel Perkütan Giriş ve Radyofrekans Termik Lezyonun Histopatolojik Değerlendirilmesi (Doçentlik Tezi). Ankara: Ankara Üniversitesi; 1978.

Unpublished observations and individual interviews cannot be used as references. The references accepted for publication but not yet published are described as "in print". Further information about references is available on the web site of International Committee of Medical Journal Editors" (www.icmje.org).

E- Tables, Figures and Photographs

Tables should be prepared with the aim of making the written text clearly understood. Abbreviations used must be explained in the lower section. Tables, figures and graphs should be clear both in design and drawing, photographs should be of suitable printing quality.

ADDITIONAL RULES

1- Reviews: These should be based on the most recent developments and/or on literature information. Turkish and English summaries should not exceed 250 words. The English title and summary should have the same meaning as the Turkish title and summary. The number of references should be limited to 50.

2- Case reports: Should be special and educational. Turkish and English summaries should not exceed 250 words. The English title and summary should have the same meaning as the Turkish title and summary. The number of references should be limited to 25. The manuscript should include the text, introduction, case report(s), discussion, and subtitles.

3- Letters to the editor: The importance of a published paper, an unobserved or missing aspect are discussed. There is no title or section; no more than 5 references may be shown. The name and full address of the author is given at the end. An evaluating answer to a letter is decided by the authors of the paper and/or directly by the editor. Preparation of research articles, systematic reviews and meta-analyses must comply with study design guidelines:

CONSORT statement for randomized controlled trials (Moher D, Schultz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. *JAMA* 2001; 285:1987-91) (<http://www.consort-statement.org/>);

PRISMA statement of preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009; 6(7): e1000097.) (<http://www.prisma-statement.org/>);

STARD checklist for the reporting of studies of diagnostic accuracy (Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al., for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Ann Intern Med* 2003;138:40-4.) (<http://www.stard-statement.org/>);

STROBE statement, a checklist of items that should be included in reports of observational studies (<http://www.strobe-statement.org/>);

MOOSE guidelines for meta-analysis and systemic reviews of observational studies (Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting Meta-analysis of observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; 283: 2008-12).

CORRESPONDENCE

Editor in Chief: Ömer Tarım

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Endokrin Bilim Dalı

Phone: +90 532 445 94 26

E-Posta: drotarim@gmail.com

Sinan Aydemir

Telefon: +90 530 153 96 09

E-posta: s.aydemir69@hotmail.com; drhalil@uludag.edu.tr



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

İçindekiler Contents

53	Özgün Araştırmalar / Original Articles
	Süt Çocukluğu Döneminde Barsak Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi Determination of Intestinal Enzyme Activities During Infancy Period Emel Örün, Songül Yalçın, İncilay Lay, Arzu Dursun, Asuman Özkara; Ankara, Türkiye
60	Endokrin Polikliniğine Başvuran Çocuklarda D Vitamini Düzeyleri Vitamin D Levels in Children Admitted to the Endocrine Outpatient Clinic Meliha Demiral, Başar Sırmagül, Birgül Kirel; Eskişehir, Türkiye
67	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Konjenital Kalp Hastalığı Tanısı Alan Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi A Retrospective Evaluation of the Patients with Congenital Heart Disease in Neonatal Intensive Care Unit Emine Yurdakul Ertürk, Şükrü Küçüködük, Kemal Baysal, Pelin Ayyıldız, Ayşegül Yılmaz, Gönül Oğur; Ordu, Samsun, İstanbul, Bursa, Türkiye
74	Kanserli Çocuklarda Kemoterapi Sonrası Görülen Semptomlar Symptoms in Children After Chemotherapy Sevcan Atay Turan, Figen Işık Esenay, Menevşe Güven; Ankara, Türkiye
	Derlemeler / Reviews
82	Çocukluk Çağında Sık Görülen Obezite Sendromları Common Obesity Syndromes in Childhood Hatice Mutlu Albayrak, Beray Selver Eklioğlu; Konya, Türkiye
88	Kolestaz ve Kaşıntı: Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz? Cholestasis and Pruritus: Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis? Gökhan Tümgör; Adana, Türkiye
	Olgu Sunumları / Case Reports
96	İki Ailede Çölyak Hastalığının Belirlenmesinde İnsan Lökosit Antijen Doku Gruplarının Önemi Importance of the Human Leukocyte Antigen Tissue Type in Detecting Celiac Disease in Two Families Ömer Faruk Beşer, Tülay Erkan, Fügen Çullu Çokuğraş, Tufan Kutlu; İstanbul, Türkiye
100	Adrenal Tutulumu Olan Hodgkin Lenfomalı Bir Olguda Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografinin Tanısal Değeri Diagnostic Value of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography in a Patient with Adrenal Involvement of Hodgkin Lymphoma Doğan Köse, Yavuz Köksal; Konya, Türkiye



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Başyazı/Preface

Değerli Okurlar ve Yazarlar,

Yeni yayın döneminde dergimizi zamanında çıkarmak ve bilimsel kalitesini artırmak hedefimizi duyurmuştuk. Yayınlanmayı bekleyen çok sayıda olgu sunumu olması nedeniyle, bir süre olgu sunumu kabul edemeyeceğimizi de bilginize sunmuştuk. Bu kararımızla değerli yazarlarımızın kabul edilen, ama uzun süre yayınlanmayı bekleyen olgu sunumlarını daha erken yayınlamayı ve yeni kabul edilecek olgu sunumlarının da yayınlanması için gereken bekleme süresini kısaltmayı amaçladık.

Vurgulamak istediğimiz bir diğer konu da bilimsel yayınlarımızın intihalden korunması. Bu amaçla, makaleler yayın aşamasında 'iThenticate' programı ile taranmakta ve başka kaynaklardan yapılan alıntıların birebir örtüşmesi önlenmeye çalışılmaktadır. Yayınlanmak üzere gönderilen eserlerin yazımında bu konuya özen gösterilmesi hem yayın sürecini hızlandıracak, hem de akademik yükseltmelerde karşılaşılabilecek sorunların önlenmesini sağlayacaktır.

Her zaman olduğu gibi, bu sayımızda da orijinal çalışmalar ağırlıklı olmakla birlikte olgu sunumları ve derlemelere yer verdik. Okur ve yazar olarak ilginizin artarak süreceğine inanıyoruz.

Baş Editör
Prof. Dr. Ömer Tarım

Süt Çocukluğu Döneminde Barsak Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi

Determination of Intestinal Enzyme Activities During Infancy Period

Emel Örün, Songül Yalçın*, İncilay Lay**, Arzu Dursun***, Asuman Özkara**

Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Ünitesi, Ankara, Türkiye

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

***Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye



Öz

Giriş: Barsak enzim aktiviteleri barsak florasında yaşayan bakterilerin varlığını ve metabolik aktivitelerini yansıtan dolaylı belirteçlerdir. Çalışmanın amacı, dışkıda beta (β)-glukuronidaz, β -glukozidaz ve üreaz enzimlerinin aktivite düzeylerini 6 haftalık ve 8 aylık bebeklerde ölçmek ve düzeyleri etkileyen faktörleri belirlemektir. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 100 sağlıklı 6 haftalık bebekler dahil edildi. Tüm bebeklerden dışkı örneği alındı. Dışkı örneklerinin 17'si partikülsüz olduğu için değerlendirme dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin 35'inden 8. ayda ikinci dışkı örneği alındı. Bebeklerin 25'inin hem 6 haftalık hem de 8 aylık dışkı örnekleri vardı. Alınan dışkı örneklerinde üreaz, β -glukuronidaz ve β -glukozidaz enzim aktiviteleri ($\text{nmol/dk}^{-1}/\text{mg-protein}^{-1}$) ölçüldü.

Bulgular: Tekrarlanan ölçümlerde üreaz ve β -glukuronidaz düzeyleri zaman içinde azalırken, β -glukozidaz düzeyleri artmaktaydı. Prematüre doğan bebeklerin 8. ay β -glukuronidaz enzim aktivitesi daha yüksekti. Anne sütünü ilk 1 saatte almaya başlayan ve biberon kullanan bebeklerde altıncı haftadaki üreaz aktivitesi daha düşüktü. Sadece anne sütü alma durumu barsak enzim aktivitesini etkilemedi. **Sonuç:** İntestinal enzim aktiviteleri süt çocukluğu döneminde yapılanma aşamasında olan mikrofloranın fonksiyonelliğini dolaylı olarak göstermesi açısından önemlidir. Bununla birlikte enzim aktivitelerinin yaşa bağlı olarak değişkenlik göstermesi nedeniyle düzeyini etkileyen faktörlerin tanımlanması güçleşmektedir.

Anahtar kelimeler

Barsak enzim aktivitesi, üreaz, beta-glukuronidaz, beta-glukozidaz

Keywords

Intestinal enzyme activity, urease, beta-glucuronidase, beta-glucosidase

Geliş Tarihi/Received : 21.06.2015

Kabul Tarihi/Accepted : 12.04.2016

DOI:10.4274/jcp.43434

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Emel Örün, Özel Çankaya Yaşam Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 533 520 72 98
E-posta: emelorum@hotmail.com

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

Abstract

Introduction: Intestinal enzyme activities are indirect indicators that reflect the existence and metabolic activity of bacteria living in the intestinal flora. The purpose of the study was to measure fecal beta (β)-glucuronidase, β -glucosidase and urease enzyme activities and to determine the factors that affect levels in 6 week old and 8 month old babies.

Materials and Methods: The study comprised 100 healthy infants at 6 weeks of age. Feces samples were collected from all infants. However, 17 of the feces samples were not included due to the lack of particles in the feces. The same samples were also taken from 35 infants at 8 months of age. Twenty-five of the infants had given feces samples at both 6 weeks and 8 months of age. Urease, β -glucuronidase and β -glucosidase enzyme activities ($\text{nmol/min}^{-1}/\text{mg-protein}^{-1}$) were measured.

Results: In repeated measures, the levels of β -glucuronidase and urease declined over time and β -glucosidase levels increased. At 8 months of age, higher

β -glucuronidase levels were obtained in premature infants. At 6 weeks of age, lower levels of urease were measured in babies who were started breastfeeding at the first hour of life and were bottle-fed. Exclusive breastfeeding had no influence on the intestinal enzyme activities.

Conclusions: In early infancy period when microflora is structured, intestinal enzyme activities are important that show indirectly functionality of the microflora. However, it is difficult to highlight what affects the levels of intestinal enzymes because activities vary according to the age.

Giriş

Kompleks bir ekosistem olan insan barsak mikroflorası hem barsakta zararlı bakterilerin çoğalmasını engeller hem de yiyeceklerin sindirim işlemlerinde rol oynar. Barsakta trilyonlarca bulunan flora bakterileri çok çeşitlidir ve farklı enzim aktiviteleri gösterir (1). Bir mikroorganizmanın barsakta hakim olması sonucu bakterinin enzim aktivitesini arttırarak gastrointestinal sistemin fonksiyonlarını (intestinal bariyer, immüne yanıt gibi) etkileyebileceği düşünülmektedir. Enflamatuvar barsak hastalığı, irritabl barsak sendromu, atopik dermatit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit, kolon kanseri gibi hastalıklarda normal intestinal mikrofloranın ve aktivitesinin hasta olmayan bireylerden farklı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (2,3). Günümüzde barsak mikroflorasında bulunan bakteriler kültür, floresan in situ hibridizasyon, polimeraz zincir reaksiyonu, sekanslama (16S ribozomal ribonükleik asit ampikonlarının direk sekanslanması, pirosequencing ve microbiome shotgun sekanslaması) yöntemleri ile saptanmakta, direk mikroflorada bulunan bakteriler koloni sayıları ile ifade edilebilmektedir.

Dışkı enzim aktiviteleri kolon florasında yaşayan bakterilerin varlığını ve metabolik aktivitelerini yansıtan dolaylı bir belirteçtir. Mikrofloranın niceliksel kompozisyonunu ve etkileşimini göstermesi açısından değerlidir (3). Dışkıda ölçülebilen enzimler arasında beta (β)-glukuronidaz, β -glukozidaz ve üreaz yer almaktadır (4,5). β -glukozidaz ve üreaz bazı bakteri türlerinin ürettiği yapısal enzimlerdir ve barsakta bu bakterilerin varlığını yansıtır. Buna karşılık β -glukuronidaz substratı varlığında indüklenen, bakterinin metabolik durumunu yansıtan bir enzimdir (6). β -glukuronidaz ve β -glukozidaz aktivitesinin artması toksik ve karsinojenik maddelerin enterohepatik sirkülasyona geçme olasılığının arttığını gösterir (4). Üreaz üreten mikroflora bakterileri arasında *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium* ve *Fusobacterium* türleri yer alır (7). β -glukuronidaz üreten mikroorganizmalar *Lactobacillus* türleri,

Clostridium türleri, *Peptostreptococci* ve *Escherichia Coli*; β -glukozidaz üreten mikroorganizmalar *Bifidobacterium*, *Bacteriodes* ve *Clostridium* türleridir.

Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde dışkı enzim aktivitesini etkileyen faktörleri inceleyen sınırlı sayıda çalışma vardır (5,7,8). İlk çalışma sonuçları dışkı barsak enzim aktivitesinin beslenme şekli (anne sütü ve formüla) ve fizyolojik olgunlaşma ile yaşla değiştiği yönünde olmuştur (5,7). Dışkı barsak enzimlerinin aktivitesinin doğum şekli (vajinal doğum ve sezaryen) ve antibiyotik kullanımı ile etkilendiğini gösteren çalışmalar da vardır (5,7-9).

Çalışmamızın amacı bebeklerde dışkı enzim aktivitelerinin (β -glukuronidaz, β -glukozidaz ve üreaz) anne sütü aldıkları dönemde (6 haftalıkken) ve tamamlayıcı beslenmeye geçtikten sonraki dönemde (8. ayda) nasıl değiştiğini ve bu değişimi etkileyen anneye ait (yaş, eğitim, sigara kullanımı, anemi vb.) ve bebeğe ait (cinsiyet, doğum haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli, beslenme şekli, emzik kullanımı, D vitamini kullanımı vb.) faktörleri belirlemektir. Ayrıca bakteri enzim aktivitesi ile büyüme parametreleri arasında ilişki varlığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 100 sağlıklı 6 haftalık bebek alındı. Altı haftalıkken alınan dışkı örneklerinin 17'si partikülsüz olması nedeni ile analiz yapılmadı. Çalışmaya alınan çocukların 35'inden 8. ayda ikinci dışkı örneği alındı. Çocukların 25'inin hem 6 haftalık hem de 8 aylık dışkı örnekleri vardı.

Bebekler doğum ağırlığı açısından 2,500 gramdan küçük doğanlar ve 2,500 gram ve üstü doğanlar olarak ikiye ayrıldı. Doğum haftası açısından gestasyon haftası 37 haftadan kısa olanlar ve 37 hafta ve sonrasında doğanlar olarak ikiye ayrıldı. "Sadece anne sütü" verme durumu ilk 1,5 ay içinde bebeğe anne sütü dışında başka bir sıvı ve yiyecek verilmemiş olması olarak tanımlandı.

Dünya Sağlık Örgütü, Çok Merkezli Büyüme Eğrileri kullanılarak bebeklerin doğum ağırlığı, 1,5 ay ve 8. ay ağırlık ve boy kilo ölçümleri ile vücut kitle indeksi z skorları hesaplandı (10).

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden etik kurul onayı alındı. Tüm bebeklerin ailesinden çalışmaya alınmadan önce çalışma hakkında bilgi verilip onam formu imzalatıldı.

Barsak Enzim Aktivitesinin Ölçümünde Kullanılan Metotlar

Her bir dışkı örneği analiz edilinceye kadar -20 °C'de dondurularak saklandı. Ölçümler örnekler toplandıktan sonraki iki ay içinde yapıldı. Dışkı enzim aktivitesi ölçümünde işlem basamakları aşağıda belirtilmiştir (11-13).

1. Gaitanın Hazırlanması: Taze gaita örnekleri önceden tartılmış tüplere konularak 1:10 (w/v) oranında 0,1 M pH 7,0 potasyum fosfat tamponu ile karıştırıldı. Otuz saniye sonikasyonun ardından 2000 xg'de 5 dakika santrifüj edildi ve süpernatant ayrıldı. pH, protein tayini ve enzim analizi için kullanıldı.

2. pH Tayini: pH kağıdı kullanılarak süpernatanda ölçüldü.

3. Lowry Yöntemi ile Protein Tayini: 10 uL süpernatant 140 uL su ile karıştırıldı. Üzerine 3 mL alkalin bakır çözeltisi (50 mL 0,1 N NaOH içinde çözülmüş %2 Na₂CO₃ ile 1 mL %1 sodyum veya potasyum tartrat içinde çözülmüş %0,5 CuSO₄.5H₂O karıştırıldı) eklendi. On beş dakika oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra 1:1 v/v olarak seyreltilmiş Folin-Ciocalteu çözeltisinden 0,3 mL eklenerek karıştırıldı. Oda sıcaklığında 1 saat inkübasyonun ardından oluşan mavi-mor renk 750 nm'de spektrofotometrede okundu. Standart olarak sığır serum albumini kullanıldı.

4. Üreaz Enzimi Aktivite Tayini: 1 mL 0,02 M pH 7,4 potasyum fosfat tamponu içinde hazırlanmış 10 mM üre ile 0,2 mL süpernatant karıştırıldı. 37 °C'de 30 dakika inkübe edildikten sonra, tüpler buz içine alınarak reaksiyon durduruldu. Oluşan amonyak 0,01 N HCl ile titre edilerek parçalanmış üre miktarı üzerinden enzim aktivitesi tayin edildi.

5. β-glukuronidaz Enzimi Aktivite Tayini: 1 mL 0,1 M pH 7,0 potasyum fosfat tamponu içinde hazırlanmış 0,5 mM p-nitrofenil β-D-glukuronid ile 0,1 mL süpernatant karıştırıldı. 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi. Reaksiyon 4 mL 0,1 N NaOH ile durduruldu.

Açığa çıkan p-nitrofenol 405 nm'de okundu. Standart olarak p-nitrofenol kullanıldı. Sonuçlar nmol/dakika/mg gaita proteini olarak ifade edildi.

6. β-glukozidaz Enzimi Aktivite Tayini: 1 mL 0,1 M pH 7,0 potasyum fosfat tamponu içinde hazırlanmış 1 mM p-nitrofenil β-D-glukosid ile 0,1 mL süpernatant karıştırıldı. 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. Reaksiyon 5 mL 0,1 N NaOH ile durduruldu. Açığa çıkan p-nitrofenol 405 nm'de okundu. Standart olarak p-nitrofenol kullanıldı. Sonuçlar nmol/dakika/mg gaita proteini olarak ifade edildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS-Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) versiyon 17.0 programına kaydedilerek analiz edildi. Verilerin dağılımları Kolmogorov Smirnow testi ile incelendi. Dışkı enzim düzeyleri normal dağılıma uymadığı için ortanca ve 25-75 persentil değerleri hesaplandı. Bağımsız iki grup arasındaki farkın karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, üç grup arasındaki farkın karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Dışkı enzim aktivitesinin 6. hafta ve 8. ay değerlerinin zaman içindeki değişimi veriler normal dağılıma uymadığı için nonparametrik bağımlı iki grup ortancalarını karşılaştıran Wilcoxon testi kullanıldı. Antropometrik ölçümlerin z skorları ile dışkı enzim aktivitelerinin ilişkisi spearman korelasyon testi ile analiz edildi. P<0,05 olduğunda gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Dışkı enzim aktiviteleri 83 bebekte 6 haftalıkken, 35 bebekte 8 aylıkken ölçüldü (Tablo 1). Bir buçuk aylıkken ortanca üreaz (25-75 persentil): 0,97 (0,66-1,41) (nmol/dakika/mg-gaita) iken, 8. ayda 0,7 (0,43-0,89) (nmol/dakika/mg-gaita) idi. Zaman içindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,027). Bir buçuk aylıkken ortanca β-glukuronidaz (25-75 persentil): 11,8 (8,22-17,8) (nmol/dakika/mg-gaita) iken, 8. ayda 6,94 (3,78-10,4) (nmol/dakika/mg-gaita) idi. Zaman içindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,001). Bir buçuk aylıkken ortanca beta-glukozidaz (25-75 persentil): 6,13 (3,95-7,95) nmol/mg-protein/dk iken, 8. ayda 8,83 (5,07-11,65) (nmol/dakika/mg-gaita) idi. Zaman içindeki artma istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,012).

Anne-bebek çiftinin özellikleri ile 6 hafta-8. ay dışkı enzim düzeyleri (ürez, β -glukuronidaz, β -glukozidaz) arasındaki ilişki incelendiğinde anne yaşı, eğitimi, postpartum maternal anemi, gebelikte ve 6. haftada sigara kullanımı, cinsiyet, doğum ağırlığı, doğum şekli bakımından farklı olmadığı görüldü (Tablo 2). Doğum haftası 37 haftadan küçük olanların 8. ay β -glukuronidaz düzeyi 37 haftadan büyük olanlardan daha yüksekti ($p=0,008$).

Bebeklerin beslenme durumları ile dışkı enzim aktiviteleri ilişkisine bakıldığında 6. haftada sadece anne sütü alma durumu, emzik kullanımı, D vitamini kullanımı ile dışkı enzim aktiviteleri arasında ilişki olmadığı görüldü. Bununla birlikte anne sütünü doğumdan sonraki ilk 1 saat içinde alan bebeklerin 6. hafta ürez ortanca değerleri almayan bebeklere göre daha düşüktü (0,87; 1,2 nmol/dakika/mg-gaita sırası ile $p=0,017$). Biberon kullanan bebeklerde ürez ortanca değerleri kullanmayanlara göre daha düşüktü (0,85; 1,12 nmol/dakika/mg-gaita $p=0,026$).

Antropometrik ölçümlerin z skorları ile dışkı enzim aktivitelerinin ilişkisi incelendiğinde 6. hafta β -glukuronidaz enzim aktivitesi ile 8. ay yaşa göre ağırlık z skoru, yaşa göre vücut kitle indeksi ve boya göre ağırlık z skoru arasında negatif korelasyon saptandı (sırası ile $r_s=-0,288$ $p=0,038$; $r_s=-0,314$ $p=0,023$; $r_s=-0,296$ $p=0,033$). Diğer antropometrik ölçümlerle dışkı enzim aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilemedi (Tablo 3).

Tartışma

Farklı yaş gruplarında hangi tür bakterinin ağırlıklı olarak mikrofloraya hakim olduğu kullanılan tanı yöntemine göre değişmekle beraber klasik olarak

yenidoğanın mikrobiotasında 3. haftadan itibaren *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Clostridium* cinsinden bakterilerin gözlemlendiği; anaerob hakimiyetinin (*Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium*'lar) giderek artarak, 52. haftaya kadar varlıklarını koruduğu belirlenmiştir (14). Çalışmamızda saptanan enzim aktivitesindeki değişimler (ürez ve β -glukuronidaz enzim aktivitesindeki zaman içinde azalma, β -glukozidaz enzim aktivitesinde artma) bu klasik bilgiyi doğrular niteliktedir. Mykkanen ve ark. (5) 3 ay-2 yaş arasında bebeklerde ölçtükleri üç dışkı enzim aktivitesinin zaman içinde arttığını bildirmişlerdir. Bu durumu yaş ve erişkin diyetle geçişle ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir.

Anne sütü ile beslenen bebeklerde mikroflora faydalı organizmalar olarak bilinen *Bifidobacteria* ve *Lactobacilli*'lerin hakimiyetindedir ve zararlı olarak tanımlanan bakterilerin üremesini baskırlar (15). Mama ile beslenen bebeklerde ise *Escherichia Coli*, *C difficile*, *Bacteroides* ve *Lactobacilli*'ler mikrofloraya hakimdir (16). Grönlund ve ark. (7) formüle ile beslenen bebeklerde sadece anne sütü ile beslenen bebeklere göre 1-2. ayda dışkı ürez pozitifliğini ve 6. ayda ortalama β -glukuronidaz aktivitesini daha yüksek bulduklarını bildirmişlerdir.

Mykkanen ve ark. (5) 3. ay-2 yaş aralığındaki bebeklerde ölçtükleri dışkı enzim aktivitelerinin anne sütü ile beslenme arasında ilişki olmadığını bulmuşlardır. Çalışmamızda bebeklerin 6 haftalıkken sadece anne sütü almalarının enzim aktivitesinden etkilenmediği saptanırken, anne sütünü ilk 1 saatten sonra almaya başlayan ve biberon kullanan bebeklerde ürez aktivitesi daha yüksek saptanmıştır. Biberon kullanımı mama kullanımı ile eş kullanılmakla

Tablo 1. Dışkı barsak enzim aktivitelerinin (nmol/dk/mg-gaita) 6. hafta (n=83) ve 8. ay (n=35) değerlerinin zaman içinde değişimi

	Yaş	Ortalama	Standart sapma	En düşük-En yüksek	Yüzdelerik değer		
					25	50	75
Ürez*	6. hafta	1,13	0,6	0,26-3,21	0,66	0,97	1,41
	8. ay	0,73	0,37	0,20-1,8	0,43	0,70	0,89
β -glukuronidaz**	6. hafta	14,7	11,08	1,98-60,12	8,22	11,84	17,80
	8. ay	7,68	5,34	0,0-26,01	3,78	6,94	10,40
β -glukozidaz***	6. hafta	6,92	4,62	0,38-24,40	3,95	6,13	7,95
	8. ay	9,64	6,83	0,0-30,04	5,07	8,83	11,65

* $p=0,027$, ** $p=0,001$ *** $p=0,012$

Tablo 2. Anne-bebek çiftinin özellikleri ile ortanca (25-75 persentil değer) dışkı enzim düzeyleri (üreaz; β -glukuronidaz ve β -glukozidaz (nmol/dk/mg-gaita) arasındaki ilişki

	6. hafta				8. ay			
	n	Üreaz	β -glukuronidaz	β -glukozidaz	n	Üreaz	β -glukuronidaz	β -glukozidaz
Anne yaşı, yıl	13	0,98 (0,79-1,3)	12,3 (9,83-14,7)	5,68 (2,81-7,15)	6	0,66 (0,55-0,81)	6,23 (3,98-10,8)	8,28 (4,58-11,1)
	68	0,97 (0,65-1,4)	11,7 (8,16-18,5)	6,79 (4,12-8,13)	29	0,69 (0,39-0,98)	6,88 (3,0-10,4)	8,64 (4,62-13,2)
Anne eğitimi, yıl	59	0,87 (0,66-1,45)	11,8 (8,14-16,93)	6,0 (3,98-7,95)	24	0,71 (0,53-0,88)	7,31 (4,40-10,6)	9,02 (6,01-10,94)
	24	1,06 (0,65-1,36)	12,4 (8,36-21,7)	6,75 (3,85-8,09)	11	0,55 (0,30-0,95)	4,7 (2,91-10,1)	6,57 (4,34-18,8)
Annede Hb, g/dL	30	1,07 (0,66-1,37)	11,0 (8,65-17,0)	7,11 (3,84-8,99)	16	0,82 (0,56-0,98)	8,77 (4,90-11,6)	6,95 (3,84-18,1)
	53	0,97 (0,67-1,47)	12,6 (7,91-20,5)	5,69 (4,07-7,62)	19	0,67 (0,38-0,86)	6,49 (2,91-8,77)	9,27 (6,07-11,65)
Gebelikte sigara içme	15	0,87 (0,6-1,21)	11,0 (8,23-14,9)	6,65 (3,83-8,25)	7	0,78 (0,60-0,99)	7,64 (5,51-11,9)	7,28 (3,10-10,6)
	67	0,97 (0,67-1,44)	12,3 (8,14-20,4)	6,00 (3,95-7,73)	28	0,66 (0,42-0,88)	6,64 (3,0-10,4)	9,02 (5,17-12,4)
Sigara içme (6. hafta)	67	0,97 (0,66-1,41)	11,8 (8,14-19,1)	6,13 (3,98-8,10)	27	0,70 (0,42-0,88)	6,94 (3,19-10,3)	8,83 (5,47-12,6)
	15	0,87 (0,61-1,84)	11,0 (8,81-15,4)	6,00 (2,92-7,91)	6	0,84 (0,51-1,10)	5,84 (3,08-12,7)	5,78 (2,68-10,1)
Cinsiyet	52	0,92 (0,66-1,40)	11,7 (8,16-16,9)	5,69 (3,58-8,21)	17	0,70 (0,54-0,93)	7,64 (3,06-10,4)	9,27 (6,03-12,2)
	31	1,15 (0,66-1,45)	11,9 (8,22-19,1)	6,72 (4,63-7,83)	18	0,73 (0,30-0,90)	6,64 (4,53-10,2)	7,87 (3,13-13,12)
Doğum ağırlığı, g	5	0,87 (0,73-1,28)	8,77 (6,43-11,9)	6,0 (3,64-10,3)	3	0,63 (0,38-..)	9,56 (7,64-..)	15,9 (6,48-..)
	78	0,98 (0,66-1,44)	12,0 (8,20-18,8)	6,39 (3,92-7,92)	32	0,71 (0,45-0,89)	6,64 (3,34-10,4)	8,64 (4,52-11,3)
Doğum haftası	10	0,96 (0,84-1,58)	9,68 (7,87-16,7)	7,38 (5,58-9,49)	5	0,63 (0,57-1,0)	10,4 (9,98-17,9)*	12,6 (3,70-19,5)
	71	0,97 (0,64-1,39)	11,9 (8,22-18,8)	5,69 (3,84-7,83)	30	0,71 (0,41-0,88)	6,46 (3,13-9,10)	8,64 (4,89-11,1)
Doğum şekli	38	0,97 (0,72-1,32)	11,1 (7,89-14,9)	5,64 (3,33-7,68)	15	0,53 (0,35-0,82)	6,98 (2,91-10,3)	6,61 (4,34-11,6)
	45	1,06 (0,64-1,65)	13,0 (8,51-22,2)	6,65 (4,14-8,59)	20	0,82 (0,61-0,94)	6,72 (3,85-11,6)	9,02 (5,17-13,2)
Sadece anne sütü alma	49	0,97 (0,71-1,39)	11,8 (7,38-18,0)	6,65 (3,82-8,12)	18	0,61 (0,36-0,92)	6,82 (2,85-9,77)	8,64 (6,05-12,2)
	32	1,0 (0,64-1,66)	11,9 (8,36-17,7)	5,84 (4,03-7,82)	16	0,80 (0,56-0,93)	6,87 (4,69-10,4)	7,89 (3,21-11,1)
Emzirmeye başlama	28	0,87 (0,68-1,06)	11,8 (8,16-14,8)	4,79 (2,88-7,43)	13	0,60 (0,43-0,99)	4,70 (2,81-8,69)	5,99 (3,89-9,47)
	47	1,20 (0,67-1,84)**	11,8 (7,67-18,8)	6,78 (4,10-8,14)	19	0,72 (0,42-0,86)	7,64 (4,04-11,9)	9,93 (6,48-13,8)
Biberon kullanımı	55	1,12 (0,75-1,49)	11,8 (8,23-19,1)	6,72 (4,63-8,25)	20	0,69 (0,41-0,97)	7,27 (3,34-10,7)	9,60 (5,32-11,57)
	27	0,85 (0,6-1,07)***	11,2 (7,13-15,9)	4,91 (3,50-7,56)	13	0,81 (0,52-0,91)	6,42 (3,49-9,51)	6,57 (3,89-11,9)
Emzik kullanımı	34	1,14 (0,77-1,80)	14,7 (8,09-20,7)	6,07 (3,97-7,83)	16	0,66 (0,36-0,87)	6,42 (3,84-9,08)	7,87 (4,52-11,1)
	48	0,91 (0,62-1,26)	11,2 (8,16-14,5)	6,40 (3,58-8,06)	17	0,82 (0,52-0,99)	7,98 (3,05-11,4)	9,27 (4,30-12,2)
D vitamini kullanımı	49	1,04 (0,70-1,59)	12,3 (8,23-16,9)	6,78 (3,97-8,92)	21	0,78 (0,61-0,92)	6,94 (3,49-10,3)	9,27 (5,27-13,2)
	32	0,85 (0,65-1,29)	10,9 (7,35-20,59)	5,47 (3,46-7,82)	11	0,50 (0,29-1,02)	6,05 (2,59-10,9)	6,61 (2,58-11,3)

*p=0,008, **p=0,017, ***p=0,026, Hb: Hemogloblin

Tablo 3. Büyüme parametreleri ile dışkı enzim aktiviteleri arasındaki ilişki

	n	Doğum					n	8. ay				
		DAZ	YBZ	YAZ	BAZ	YVKİ		YBZ	YAZ	YVKİ	BAZ	
6. hafta	Üreaz	83	0,044	0,060	0,070	-0,037	0,007	35	-0,070	-0,246	-0,246	-0,228
	β-glukuronidaz	83	0,031	0,051	0,104	-0,051	0,011	35	0,062	-0,288*	-0,314 [‡]	-0,296 [€]
	β-glukozidaz	83	0,003	-0,017	0,085	0,097	0,129	35	-0,149	-0,136	-0,032	-0,038
8. ay	Üreaz	52	0,020	0,032	-0,040	-0,100	-0,024	33	-0,102	-0,001	0,111	0,077
	β-glukuronidaz	52	-0,211	-0,129	-0,245	-0,148	-0,206	33	-0,297	-0,274	-0,223	-0,261
	β-glukozidaz	52	-0,023	-0,109	-0,156	0,032	0,015	33	-0,144	-0,003	0,080	0,041

DAZ: Doğum ağırlığı Z skoru, YBZ: Yaşa göre boy Z skoru, YAZ: Yaşa göre ağırlık skoru, BAZ: Boya göre ağırlık Z skoru, YVKİZ: Yaşa göre vücut kitle indeksi, *p=0,038, [‡]p=0,023, [€]p=0,033

beraber bazen emmeyen bebeklerde anneler sütlerini sağıp biberonla da verebilmektedirler. Sonucun gelişki buradan kaynaklanıyor olabilir.

Pretermilerin mikroflorası ile ilgili çalışmalarda faydalı mikroorganizmaların kolonizasyonunun geciktiği yönündedir (15). Çalışmada prematür doğan bebeklerin 8. ay β-glukuronidaz enzim aktivitesi term bebeklere göre daha yüksek saptanması mikroflora yapılanma ve fonksiyon kazanma zamanındaki farklılıktan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda mikroflorayı etkilediği gösterilen hastane yatışı, yatış süresi, sepsis, nekrotizan enterokolit geçirme öyküsü, antibiyotik kullanımına dair veri toplanmamıştır. Bu nedenle prematüre bebeklerde β-glukuronidaz enzim aktivitesinin yüksekliğini mikroflora örüntüsünün niceliğine atfetmek zordur.

Doğumun sezaryen ile yapılması yenidoğan bebeklerin flora oluşumunu olumsuz etkilediği bilinmektedir (16). Bununla birlikte çalışma grubumuzda üç barsak enzim aktivitesinin de doğum şeklinden etkilenmediği görülmüştür. Grönlund ve ark.'da (7) 1,5-6. aylarda değerlendirdikleri intestinal enzim aktivitelerinin sezaryen doğum şeklinden etkilenmediğini bildirmişlerdir.

Barsak florasında kompozisyon ve fonksiyonel değişikliklerin obezite ve obezite ilişkili komplikasyon gelişimine katkıda bulunduğu son yıllarda gösterilmiştir. Özellikle obez kişilerde tercih edilen yüksek yağlı diyet sonucu mikrofloranın değişime uğradığı gösterilmiştir. Barsak mikroflorasında yer alan mikroorganizmaların kompozisyonundaki değişiklik (bacteriodes azalma, firmicutes türlerinde artış) enerji depolanmasını ve yağ kitlesi gelişimini sağlayarak obeziteye neden olurlar (17).

Çalışmamızda büyüme parametreleri ile dışkı enzim aktivitesi arasında ilişki 6. hafta β-glukuronidaz enzim düzeyi ile 8. ay yaşa göre ağırlık z skoru, vücut kitle indeksi z skoru, boya göre ağırlık z skoru arasında ters bir korelasyon saptandı. Hayatın erken döneminde β-glukuronidaz enzim aktivitesinin az olması ilerleyen aylarda kiloluluk/obezite ihtimalini arttırdığı sonucuna ancak daha fazla sayıda olgu, uzun süreli izlem ile karıştırıcı değişkenlerin kontrol edildiği çalışmalarla varılabilir.

Sonuç

İntestinal enzim aktiviteleri süt çocukluğu döneminde yapılanma aşamasında olan mikrofloranın fonksiyonelliğini dolaylı olarak göstermesi açısından önemlidir. Bununla birlikte yaşla beraber değişkenlik göstermesi ve tek ölçümle elde edilen değerlerin zamanla ne yönde değişeceğinin kestirilmesi zordur. Bazı büyüme parametreleri ile intestinal barsak enzimleri arasında ilişki gösterilmesinin bebeğin büyüme sürecinde ne anlam kazanacağı ileriye dönük yapılacak çalışmalarla aydınlatılabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Alınmıştır, Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Songül Yalçın, Dizayn: Songül Yalçın, Veri Toplama veya İşleme: İncilay Lay, Asuman Özkara, Emel Öriin, Arzu Dursun, Analiz veya Yorumlama:

Emel Örün, Songül Yalçın, Literatür Arama: Emel Örün, Songül Yalçın, Yazan: Emel Örün, Songül Yalçın.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Mroczńska M, Libudzisz Z. Beta-glucuronidase and beta-glucosidase activity of Lactobacillus and Enterococcus isolated from human feces. *Pol J Microbiol* 2010;59:265-9.
2. Mach T. Clinical usefulness of probiotics in inflammatory bowel diseases. *J Physiol Pharmacol* 2006;57(Suppl 9):23-33.
3. Malin M, Verronen P, Mykkanen H, Salminen S, Isolauri E. Increased bacterial urease activity in faeces in juvenile chronic arthritis: evidence of altered intestinal microflora? *Br J Rheumatol* 1996;35:689-94.
4. Guerin-Danan C, Chabanet C, Pedone C, Popot F, Vaissade P, Bouley C, et al. Milk fermented with yogurt cultures and Lactobacillus casei compared with yogurt and gelled milk: influence on intestinal microflora in healthy infants. *Am J Clin Nutr* 1998;67:111-7.
5. Mykkanen H, Tikka J, Pitkanen T, Hanninen O. Fecal bacterial enzyme activities in infants increase with age and adoption of adult-type diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:312-6.
6. Drasar BS, Hill MJ. Bacterial glycosidases. In: Drasar BS, Hill MJ (eds). *Human intestinal flora*. London: Academic Press; 1974. p.54-71.
7. Grönlund MM, Salminen S, Mykkanen H, Kero P, Lehtonen OP. Development of intestinal bacterial enzymes in infants-relationship to mode of delivery and type of feeding. *APMIS* 1999;107:655-60.
8. Heavey PM, Savage SA, Parrett A, Cecchini C, Edwards CA, Rowland IR. Protein degradation products and bacterial enzyme activities in faeces of breast-fed and formula-fed infants. *Br J Nutr* 2003;89:509-15.
9. Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:19-25.
10. World Health Organization (WHO). *Child Growth Standards*. Available at: <http://who.int/childgrowth/software/en/>. Ulaşıma tarihi: 15.03.2015.
11. Lowry OH, Rosebrough N, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin-phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193:265-75.
12. Ling WH, Hänninen O. Shifting from a conventional diet to an uncooked vegan diet reversibly alters fecal hydrolytic activities in humans. *J Nutr* 1992;122:924-30.
13. Perrin-Guyomard A, Cottin S, Corpet DE, Boisseau J, Poul JM. Evaluation of residual and therapeutic doses of tetracycline in the human flora associated mice model. *Regul Toxicol Pharmacol* 2001;34:125-36.
14. Badur S. Gastrointestinal Mikrobiota: Yapılanması ve immün Yanıt ile İlişkisi. İçinde: *Teoriden Kliniğe Prebiotikler, Probiyotikler* Ed: Kara A, Çoskun T. İstanbul: Akademi Yayınevi; 2014. p.75-84.
15. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr* 2006;25:361-8.
16. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006;118:511-21.
17. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med* 2013;34:39-58.

Endokrin Polikliniğine Başvuran Çocuklarda D Vitamini Düzeyleri

Vitamin D Levels in Children Admitted to the Endocrine Outpatient Clinic

Meliha Demiral, Başar Sırmagül*, Birgül Kirel

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

*Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye



Öz

Giriş: D vitamini, kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler; eksikliğinde çocukluk çağında riketse yol açar. Ayrıca D vitamininin otoimmün hastalıklar, enflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, birçok kanser çeşidi ve kalp hastalıklarının gelişmesinde rol oynadığı bildirilmektedir. Bu çalışmada, çocuk endokrinolojisi polikliniğimizde D vitamini düzeyleri [25-hidroksi vitamin D (25-OH D)] tayin edilen hastalarımızın D vitamini düzeyleri kayıtları değerlendirilerek D vitamini eksikliği sıklığı ve bununla ilişkili faktörlerin araştırılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kış aylarında Ocak ve Nisan ayları arasında, 25-OH D düzeyleri tayin edilen 171 hasta çocuk ve adolesan (83 kız, 88 erkek) hastane kayıtları incelendi. D vitamini düzeyi <12 ng/mL ise eksiklik, 12-20 ng/mL ise yetmezlik, >20 ng/mL ise normal olarak tanımlandı.

Bulgular: Hastalarımızın ortalama yaşları 11,78±4 (3-18) yıl idi. Yüz otuzü pubertal, 41'i prepubertal dönemde idi. Hastaların 40'ı tip 1 diyabet, 47'si obezite, 84'ü diğer endokrin hastalıklar nedeniyle izlenmekteydi. Hastaların 23'ünde (%13,4) normal 25-OH D düzeyi saptandı. Yüz kırk sekiz hastada (%86,6) 25-OH D <20 ng/mL idi. Bunların 88'inde (%51,5) D vitamini eksikliği, 60'ında (%35,1) D vitamini yetmezliği saptandı. 25-OH D düzeyleri; kızlarda erkeklerden ve pubertal çocuklarda prepubertal çocuklardan daha düşük (sırasıyla p<0,01; p<0,05) idi. Tip 1 diyabetlilerin %93'ünde, obezlerin %87'sinde, diğer hastalıklar grubunun %83'ünde D vitamini eksikliği/yetmezliği saptandı. Diyabetlilerde D vitamini düzeyleri hem obezlerden, hem de diğer hastalık grubundan daha düşük idi (her ikisi için p<0,01).

Sonuç: Endokrinolojik bir hastalığı olan çocuk ve adolesanlarda kış aylarında oldukça yüksek sıklıkta D vitamini eksikliği/yetersizliği olduğu saptanmıştır. Bu bulgu; D vitamini profilaksi programlarının daha önce tanımlanmış riskli grupların yanında, kronik hastalığı olan çocuk ve adolesanlara da rutin olarak uygulanması gerektiğini akla getirmiştir.

Anahtar kelimeler

D vitamini, çocuk, adolesan, diyabet, obezite, kronik hastalık

Keywords

Vitamin D, children, adolescents, diabetes, obesity, chronic disease

Geliş Tarihi/Received : 03.01.2016

Kabul Tarihi/Accepted : 03.05.2016

DOI:10.4274/jcp.60352

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Meliha Demiral, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
Tel.: +90 535 588 56 49
E-posta: drmelihad@hotmail.com

Abstract

Introduction: Vitamin D regulates calcium and phosphorus metabolism. Vitamin D deficiency results in rickets and it has been reported that vitamin D plays role in the development of autoimmune diseases, inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, diabetes, many kinds of cancer and heart diseases. Herein, we aimed to investigate the prevalence of vitamin D deficiency and associated factors by evaluating the records of the patients whose vitamin D levels [25-hydroxyvitamin D (25-OH D)] were determined in our endocrine clinic.

Materials and Methods: During winter between January and April, the hospital records of children and adolescents whose age ranged from 3 to 18 years among 171 patients were investigated. Vitamin D levels higher than the 20 ng/mL were defined as normal, <12 ng/mL were defined as deficient, 12-20 ng/mL as insufficient.

Results: The mean age of the patients was 11.78±4 (3-18) years. Hundred and thirty patients were in pubertal period and 41 patients were in prepubertal period. Diagnoses were type 1 diabetes in 40 patients, obesity in 47 patients and other endocrine diseases in 84 patients. Twenty three patients (13.4%) had normal vitamin D levels. In 148 patients (86.6%), 25-OH D levels were <20 ng/mL. Eighty eight (51.5%) of these patients had vitamin D deficiency and 60 (35.1%) patients were found to have vitamin D insufficiency. 25-OH D levels were lower in girls than in boys and lower in pubertal children than in prepubertal children (p<0.01; p<0.05), respectively. Vitamin D levels in diabetics and in the obese were lower than the other disease groups (in both p<0.01).

Conclusions: Children and adolescents with endocrine diseases have a relatively high frequency of vitamin D deficiency during winter. These findings suggest that vitamin D prophylaxis programs should be applied not only to the previously identified risk groups but also to all children and adolescents with chronic diseases.

Giriş

D vitamini; vücutta kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) metabolizmasını düzenleyen steroid yapıda bir hormondur. Vücutta en önemli D vitamini kaynağı, güneş ışığı ile deride sentezlenmesidir. Ayrıca besinlerle alınabilir. D vitamini eksikliği çocukluk çağında riketse, erişkinlerde osteomalaziye yol açmaktadır. Son yıllarda D vitamini eksikliğinin kemik dokusundaki etkileri dışında otoimmün hastalıklar, enflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, birçok kanser çeşidi ve kalp hastalıklarının oluşmasında rolü olduğu bildirilmiştir (1-3). Dünyada 2008 yılından beri tüm yaş gruplarında D vitamini eksikliğini önlemek amacıyla D vitamini desteği programları yürütülmektedir. 2011 yılında 'Endocrine Society' tarafından D vitamini eksikliği açısından risk faktörü taşımayan tüm bebeklere yaşamın ilk gününden 1 yaşına kadar 400 IU/gün, 1-18 yaş arası çocuk ve adölesanlara 600 IU/gün, D vitamini eksikliği açısından risk faktörü taşıyan bebeklere yaşamın ilk gününden 1 yaşına kadar 400-1000 IU/gün, 1-18 yaş arası çocuk ve adölesanlara 600-1000 IU/gün D vitamini desteği önerilmiştir (4). Rikets süt çocukluğu çağında sık olarak görüldüğünden ülkemizde doğan tüm bebeklere yaşamın ilk yılında 400 IU/gün D vitamini desteği verilmektedir. Ancak diğer yaş gruplarında sağlıklı veya kronik bir hastalığı olan çocuk ve adölesanlarda D vitamini düzeyleri konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Vitamin D düzeyi son yıllarda ülkemizde hastanelerde rutin olarak tayin edilebilmektedir. Bu çalışmada, çocuk endokrinolojisi polikliniğinde takip ettiğimiz; D vitamini düzeyleri tayin edilen hastalarımızın verilerini değerlendirerek D vitamini eksikliği sıklığı ve bununla ilişkili faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ocak-Nisan 2014 tarihlerinde Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda takip edilen ve D vitamini düzeyi tayin edilen, yaşları 3-18 yıl arasında 171 hasta çocuk ve adölesanlar hastane dosyaları üzerinden retrospektif olarak incelendi. Hasta dosyalarından yaş, cins, tanı, antropometrik ölçümler, pubertal gelişimlerine ait kayıtları alındı. Puberte evresi Tanner evre 2 ve üzeri olan hastalar pubertal, evre 1 olanlar prepubertal olarak değerlendirildi. Hastalar tanılarına göre, tip 1 diyabet, obezite ve diğer hastalıklar grubu (hipotiroidi, boy kısalığı, büyüme hormonu eksikliği, konjenital adrenal hiperplazi ve ergenlik problemleri, vb.) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Çölyak hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ) (vücut ağırlığı/boy²) hesaplanarak yaşa ve cinsine uygun referans değerleri ile kıyaslandı. VKİ≥95. persentil (p) olanlar obez olarak değerlendirildi. 25 hidroksi vitamin D (25-OH D), Ca, P, alkalen fosfataz (ALP), parathormon (PTH) düzeyleri kayıtları incelendi. Serum Ca ve P düzeyleri fotometrik ultraviyole, ALP aktiviteleri kolorimetrik, PTH düzeyleri ise elektrokemilüminesans yöntemi ile Roche Cobas e 602 Cobas c 702 cihazlarına uygun kit ile biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Serum 25-OH D ölçümü kemilüminesans yöntemi ile farmakoloji laboratuvarında çalışıldı. 25-OH D düzeyi; <12 ng/mL ise D vitamini eksikliği, 12-20 ng/mL ise D vitamini yetersizliği, >20 ng/mL ise normal D vitamini düzeyi olarak tanımlandı (5). PTH'si yüksek olan hastaların el-bilek grafileri de çekildi.

Çalışma protokolü için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay

alındı (Etik kurul onay tarihi: 27/11/2014, karar no: 05). İstatistiksel analiz için SPSS 11.5 bilgisayar programı kullanıldı. Shapiro-Wilk testi ile verilerin normal dağılıma uygun olduğu saptandı. Ki kare (Fisher's, Pearson) ve Student T-testi ile karşılaştırmalar yapıldı. P<0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların 83'ü kız, 88'i erkek, ortalama yaşları 11,78±4 (3-18) yıl, 130'u pubertal, 41'i prepubertaldı. Kız hastaların hiçbirinde kapalı giyinme tarzı yoktu. Hastaların 40'ı tip 1 diyabet, 47'si obezite, 84'ü diğer endokrin hastalıklar nedeniyle izlenmekteydi. Hastaların 25-OH D, Ca, P, ALP, PTH düzeyleri Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların 148'inde (%86,6) D vitamini düzeyleri <20 ng/mL olarak, 23'ünde (%13,4) ise D vitamini düzeyleri >20 ng/mL olarak tespit edildi. Seksen sekiz hastada (%51,5) D vitamini eksikliği, 60 hastada (%35,1) D vitamini yetersizliği saptandı. Hastaların hepsinin serum Ca ve P düzeyleri

normal sınırlardaydı. D vitamini eksikliği/yetersizliği saptanan 12 hastada PTH düzeyleri normal aralığın (15-65 pg/mL) üzerindeydi. PTH düzeyini yükselten eşik D vitamini düzeyi 13,6 ng/mL olarak alındığında (5); 25-OH D<13,6 ng/mL olan hastaların (n=62) PTH düzeyleri; 25-OH D>13,6 ng/mL olan hastaların (n=35) PTH düzeylerinden anlamlı olarak yüksek saptandı [sırasıyla median 44,8 pg/mL (17-136 pg/mL); median 35 pg/mL (13-91 pg/mL)] (p<0,01). Kırk hastada ALP düzeyleri yaşa göre normal değerlerin üzerinde idi. Hastaların hiçbirinde klinik olarak D vitamini eksikliğinin semptom ve bulgusu yoktu.

Hastaların cinsiyet, puberte durumu ve hastalıklarına göre 25-OH D vitamini düzeyleri Tablo 2'de verilmiştir. 25-OH D düzeyinin, kızlarda erkeklerden ve pubertal çocuklarda prepubertal çocuklardan daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla p<0,01; p<0,05). Tip 1 diyabetlilerin %70'inde D vitamini eksikliği, %23'ünde D vitamini yetersizliği, obezlerin %46,8'inde D vitamini eksikliği ve

Tablo 1. Hastaların 25-hidroksi vitamin D durumlarına göre kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat, parathormon düzeyleri

	D vitamini eksikliği (<12 ng/mL)	D vitamini yetersizliği (12-20 ng/mL)	D vitamini normal (>20 ng/mL)	Toplam
n (%)	88 (%51,5)	60 (%35,1)	23 (%13,4)	171 (%100)
25-OH D (ng/mL) median (min-maks)	8,4 (4,3-11,9)	14,6 (11,9-20)	22,7 (20,5-44,4)	11,9 (4,3-44,4)
Ca (mg/dL) median (min-maks)	9,8 (7,6-10,5)	9,9 (7,6-10,5)	9,8 (8-10,8)	9,7 (7,6-10,8)
P (mg/dL) median (min-maks)	4,4 (2,2-6,5)	4,4 (2,9-9,1)	5,1 (3,7-6,8)	4,4 (2,2-9,1)
ALP (U/L) median (min-maks)	430 (56-1239)	522 (127-967)	532 (135-1000)	489 (60-1239)
PTH (pg/mL) median (min-maks)	44,8 (17,3-136)	38,1 (24-91,4)	28 (13,3-51)	44,4 (13,3-136)

Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, ALP: Alkalin fosfat, PTH: Parathormon, 25-OH D: 25-hidroksi vitamin D, min: Minimum, maks: Maksimum

Tablo 2. Hastaların cinsiyet, puberte durumu ve hastalık gruplarına göre 25-hidroksi vitamin D düzeyleri

Hasta grubu	n	25-OH D düzeyi (ng/mL) median (min-maks)	Eksikliği n (%)	Yetersizliği n (%)	Eksiklik/Yetersizlik n (%)	Normal n (%)
Kız	83	11,8 (4,3-44)	53 (64)	22 (26,4)	75 (90,4)	8 (9,6)
Erkek	88	13,1 (5-35)	34 (38,6)	37 (42,4)	71 (81)	17 (19)
Prepubertal	41	13,6 (6,3-44)	16 (39)	14 (34)	30 (73)	11 (27)
Pubertal	130	11,3 (4,3-35)	72 (55,3)	47 (36,7)	119 (92)	11 (8)
Tip 1 diyabet	40	9,8 (4,5-23)	28 (70)	9 (23)	37 (93)	3 (7)
Obezite	47	13,4 (4,3-44)	22 (46,8)	19 (40,2)	41 (87)	6 (13)
Diğer hastalıklar	84	12,4 (4,3-44)	34 (40)	36 (43)	70 (83)	14 (17)
Toplam	171	11,9 (4,3-44)	88 (51,5)	60 (35,1)	148 (86,6)	23 (13,4)

25-OH D: 25-hidroksi vitamin D, min: Minimum, maks: Maksimum

%40,2'sinde yetersizliği, diğer hastalıklar grubunda ise %40 oranında D vitamini eksikliği, %43 oranında D vitamini yetersizliği saptandı. Diyabetlilerde D vitamini düzeyleri hem obezlerden hem de diğer hastalıklar grubundan daha düşük idi (her ikisi için $p<0,01$). Obez grup ile diğer hastalıklar grubu arasında 25-OH D düzeyleri açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$). 25-OH D düzeyleri ile PTH düzeyleri arasında negatif korelasyon ($r=0,3$; $p=0,001$), buna karşılık 25-OH D düzeyleri ile Ca düzeyleri arasında pozitif korelasyon (sırasıyla $r=0,3$; $p<0,01$ ve $r=0,2$; $p<0,01$) saptandı.

Tartışma

D vitamini eksikliğinin kemik metabolizması dışındaki etkileri de göz önüne alındığında D vitamini eksikliğinin belirlenmesi, risk faktörlerinin saptanması ve önlemeye yönelik tedbirlerin alınması gerekmektedir. Çocuklarda D vitamini eksikliği için belirlenmiş bir eşik 25-OHD düzeyi bulunmamaktadır. D vitamini eksikliği ve yetersizliğini araştıran çalışmalarda farklı eşik değerleri kriter olarak alınmıştır. 'British Paediatric and Adolescent Bone Group' tarafından 25-OH D düzeyi 10 ng/mL altında iken kemik mineralizasyonunun bozulduğu bildirilmiş ve 25-OH D düzeyi <10 ng/mL ise D vitamini eksikliği, 10-20 ng/mL arasında ise D vitamini yetersizliği olarak tanımlanmıştır (4). Amerikan Çocuk Endokrinoloji Birliği 25-OH D düzeyi; 15-20 ng/mL arasında ise yetersizlik; <15 ng/mL ise eksiklik; <5 ng/mL ise ağır eksiklik olarak kabul etmektedir (6). Ancak D vitamini eksikliğinde beklenen bulgulardan biri olan PTH artışının, 25-OH D'nin 30 ng/mL altında iken geliştiğini gösteren ve vitamin D eksikliği için eşik değerinin 30 ng/mL olarak alınmasını öneren çalışmalar da mevcuttur (7). 'Endocrine Society' 2016 yılında bu konuda bir uzlaşma raporu yayınlamıştır. Bu raporda; 25-OH D düzeyi; <12 ng/mL ise D vitamini eksikliği, 12-20 ng/mL ise D vitamini yetersizliği, >20 ng/mL ise normal D vitamini düzeyi olarak tanımlanmıştır (5).

D vitamini eksikliği açısından risk faktörleri; koyu deri rengi, yüksek enlemde yaşama, yetersiz güneş ışığı maruziyeti, besinlerle yetersiz D vitamini alımı, obezite, gebelik ve laktasyon dönemleri, malabsorbsiyon sendromları (Çölyak hastalığı, kistik fibrozis, kısa barsak sendromu, enflamatuvar barsak

hastalığı), kronik ilaç kullanımı (antiepileptikler, steroidler, antifungal ilaçlar), kronik karaciğer hastalıkları, granüloamatöz hastalıklar olarak tanımlanmıştır. D vitamini düzeyini etkileyen en önemli çevresel faktör ise mevsimdir. D vitamini düzeyi yaz sonu en yüksek seviyelerde bulunurken, kış sonu en düşük seviyelerdedir (6).

Dünyanın farklı bölgelerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda sağlıklı çocuk ve adolesanlarda D vitamini eksikliği %7-68, D vitamini yetersizliği %19-61 sıklıkta bildirilmiştir (4). Türkiye'de yaş, cinsiyet ve mevsimlerle değişmekle beraber çocuk ve adolesanlarda D vitamini eksikliği prevalansı %8-61 olarak bildirilmiştir (6). 2011 yılında Sağlık Bakanlığı'nın Türkiye'de 6-17 aylık çocuklarda ve annelerinde D vitamini düzeyi ve demir eksikliği anemisi durum belirleme ve yürütülen programların değerlendirilmesi araştırmasında 2,504 çocukta D vitamini eksikliği %26,8 ve D vitamini yetersizliği %66,7 olarak saptanmıştır (8). Ülkemizde 2011 yılında Akman ve ark. (9) Ankara'da 1-16 yaş arası 420 çocukta ilkbahar aylarında D vitamini eksikliğini %8, yetersizliğini %25,5 olarak saptamıştır. Uçar ve ark. (10) Ankara'da 2012 yılında kış-ilkbahar-yaz aylarında 513 erişkin hastada D vitamini eksikliğini %20,7 yetersizliğini %51,8 saptamıştır. Andıran ve ark. (11) Ankara'da 2008-2010 yılları arasında 0-16 yaş arası 440 çocuk ve adolesanda D vitamini eksikliği/yetersizliğini %40 olarak saptamışlardır. Bu çalışmada kızlarda erkeklere göre daha yüksek oranda D vitamini eksikliği bulunmuştur (11). Trabzon'da Karagüzel ve ark. (12) 2014 yılında 746 sağlıklı okul çağı çocuğunda D vitamini eksikliği oranını ilkbaharda %93, sonbaharda %71 olarak bulmuş ve kızlarda D vitamini eksikliğini erkeklere göre daha yüksek sıklıkta saptamıştır. Çalışmamızda D vitamini eksikliği %51,5 ve D vitamini yetersizliği %35,1 oranlarında, oldukça yüksek D vitamini eksikliği/yetersizliği tespit edilmiştir.

Adölesan dönemi iskelet gelişimi için en kritik dönemdir. Pubertedeki boy patlaması, artmış Ca ve D vitamini ihtiyacı ile ilişkilidir. Bu dönemde D vitamini eksikliği sık görülmektedir. Bu nedenle puberte döneminde adolesanlara rutin olarak Ca ve D vitamini desteği önerilmektedir (6). Hatun ve ark. (13) Kocaeli'de kış aylarında adölesan kızlarda D vitamini eksikliğini %21, yetersizliğini %43,8

saptamıştır. Olmez ve ark. (14) İzmir’de 14-18 yaş arası 64 adolesanda kış aylarında D vitamini eksikliği %40 saptanmıştır. Çalışmamızda pubertal çocukların D vitamini düzeyleri prepubertallerden daha düşük idi. Aynı zamanda pubertal çocuklarda oldukça yüksek; D vitamini eksikliği/yetersizliği oranı saptanmıştır. Böylece çalışmamızın kış mevsiminde yapılmış olmasının ve çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunun pubertal dönemde olmasının çalışma grubumuzda oldukça yüksek D vitamini eksikliği/yetersizliği oranı saptanmasına katkıda bulunan başlıca faktörler olduğunu düşünmekteyiz.

Ayrıca çalışma grubumuzdaki çocukların sahip oldukları kronik hastalıkların da D vitamini eksikliği açısından bir risk faktörü olabileceği akla gelmektedir. Kronik karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği, Vitiligo hastalığı, Çölyak hastalığı, kistik fibrozis, enflamatuvar barsak hastalıkları, antikonvülzan ve antifungal ilaçlar, steroid kullanımı, uzun süre hastanede yatışa bağlı yetersiz güneş ışığı maruziyeti gibi D vitamini sentezi ve metabolizmasında bozukluğa yol açan kronik hastalıklarda D vitamini eksikliği sık görülmektedir (4).

Tip 1 diyabetli hastalar, araştırdığımız hastalıklar arasında sayı olarak en büyük gruptan biridir. D vitamini eksikliği ile diyabet hastalığının gelişiminin ilişkisi bilinmektedir. Pankreas beta (β) hücrelerinde hem D vitamini, hem de 1-alfa hidroksilaz reseptör genleri mevcuttur. D vitamini eksikliği olan olgulara glikoz yüklemesi yapıldığında insülin cevabının bozulduğu bildirilmiştir (14). Ayrıca 25-OH D’nin pankreas β hücrelerinde otoimmünite ile harabiyete yol açan CD4, CD8 lenfosit proliferasyonunu önlediği, bu nedenle D vitamini eksikliği olan hastalarda tip 1 diyabet sıklığının artabileceği bildirilmiştir (15,16). Diyabetli hastalarımızda D vitamini düzeyleri herhangi bir zamanda tayin edilmiştir. Bu nedenle yukarıda bahsedildiği gibi bir sebep-sonuç ilişkisi söylemek mümkün değildir. Tip 1 diyabetli hastalarda D vitamini eksikliği/yetersizliği prevalansı bölgelere göre farklılık göstermektedir; bu oran Katar’da %90,6, Kuzeydoğu Amerika’da %85, Kore’de %95, Kocaeli’de %38, Ankara’da %71 oranında bildirilmiştir (17-21). Çalışmamızda diyabetli hastalarda %93 gibi oldukça yüksek oranda D vitamini eksikliği/yetersizliği saptanmıştır. Ayrıca bu oran obez ve diğer hastalıklar grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgunun sebebi

belli değildir. Jung ve ark. (19) 2014 yılında 7-18 yaş arası 51 tip 1 diyabetli hastada kış aylarında D vitamini eksikliğini %95 olarak saptamış ve sağlıklı kontrollere göre daha yüksek oranda D vitamini eksikliği tespit etmişler ve bu durumun diyabetli hastaların açık hava etkinliklerine daha az katılmalarından kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Yüksek doz D vitamininin diyabetlilerde metabolik kontrol üzerine pozitif etkisi olduğunu bildiren çalışmalar vardır (22). Diğer yandan D vitamin düzeyleri ile metabolik kontrol/insülin ihtiyacı ile ilişkili bulmayan çalışmalar da vardır (20). Çalışmamızda diyabetli hastaların D vitamini düzeylerinin metabolik kontrol parametreleri ile ilişkisi araştırılmamıştır. Diyabetik hastalarda D vitamini takviyesi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamakla birlikte, bu hastalarda D vitamini düzeylerinin optimal sınırlarda tutulması önerilmektedir (16).

Obez hastalarda D vitamini eksikliği sık görülmektedir (23-27). Bu hastalarda D vitamini eksikliğinin en önemli nedenlerinden biri yağ dokusunda D vitamini birikimidir (27). D vitamini eksikliğinde yağ dokusunda D vitamini reseptörleri sayısının arttığı, bu durumun yağ hücrelerinde farklılaşmayı bozarak yağ dokusunda artışa yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur (23). Ayrıca D vitamini eksikliğinde artan PTH’nin yağ hücrelerine Ca akışına neden olarak yağlanmayı artırdığı da bildirilmiştir (27). 2015 yılında Çin’de yapılan bir metaanalizde 3,867 obez çocuk ve 9,342 sağlıklı kontrol grubunun D vitamini düzeyleri karşılaştırılmış, obez hastalarda D vitamini eksikliğinin daha sık olduğu bildirilmiştir (23). 2012 yılında Büyükinan ve ark. (25) tarafından 106 obez adolesan üzerinde yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği %62,2; yetersizliği %34 olarak saptanmıştır. Smotkin-Tangorra ve ark. (26) 217 obez çocuğun %55,2’sinde D vitamini eksikliği saptamıştır. 2008 yılında Kurşun (27), obez çocuklarda D vitamini eksikliğini %28,1 oranında saptamış, obez olmayan gruba göre daha yüksek oranda D vitamini eksikliği olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda obez hastalarda D vitamini eksikliği/yetersizliği oranının %87 gibi oldukça yüksek olduğu saptanmıştır.

Hipotiroidi, boy kısalığı, büyüme hormonu eksikliği, konjenital adrenal hiperplazi ve ergenlik problemleri nedeni ile takip edilen diğer hastalıklar grubumuzda D vitamini eksikliği/yetersizliği oranı %83 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda sağlıklı çocukların D vitamini düzeylerinin belirlenmemiş olması ve her bir hastalık grubunun ayrı ayrı incelenerek kıyas yapılamaması sınırlama oluşturmaktadır. Ancak ayırım yapılmadan herhangi bir endokrinolojik hastalığı olan çocuk ve adölesanlarda oldukça yüksek sıklıkta D vitamini eksikliği saptanmıştır. Kız cinsiyet, puberte yaşında olma, tip 1 diyabet ve obezitenin D vitamini eksikliği için risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir. Günümüzde D vitamini profilaksisinin amacı, doruk kemik kütlelerine ulaşmanın yanında; birçok hastalığın gelişiminde rolü olan D vitamini eksikliğini etkisini ortadan kaldırmaktır. Bu nedenle D vitamini eksikliğini önleme programları; sadece daha önce tanımlanmış riskli gruplara değil, kronik hastalığı olan çocuk ve adölesanların hepsine uygulanmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Etik kurul onay tarihi: 27/11/2014, karar no: 05), Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Meliha Demiral, Birgül Kirel, Konsept: Meliha Demiral, Başar Sırmagül, Birgül Kirel, Dizayn: Meliha Demiral, Başar Sırmagül, Birgül Kirel, Veri Toplama veya İşleme: Meliha Demiral, Birgül Kirel, Analiz veya Yorumlama: Meliha Demiral, Birgül Kirel, Literatür Arama: Meliha Demiral, Yazan: Meliha Demiral.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(Suppl 6):1678-88.
- Heaney RP. Long-latency deficiency disease: insights from calcium and vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2003;78:912-19.
- Hollick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J* 2005;98:1024-7.
- Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CA Jr, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr* 2015;174:565-76.
- C Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:394-415.
- Özkan B, Karagüzel G. Çocuklarda D vitamini eksikliği, tanı, tedavi ve korunma. Saka N, Akçay T (eds). *Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaş, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Yayınları-V. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014. p.183-9.*
- Han SW, Kang HR, Kim HG, Kim JH, Uhm JH, Seo JY. Subclinical vitamin D insufficiency in Korean school-aged children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2013;16:254-60.
- Tezel B: Bebeklerde D vitamini eksikliğini önlenmesi programı ve değerlendirilmesi. XII. *Pediatric Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi, 1-5 Ekim 2013, Edirne: Kongre Kitabı, 2013. p.63-5.*
- Akman AO, Tümer L, Hasanoğlu A, İlhan M, Caycı B. The frequency of vitamin D insufficiency in healthy children between 1 and 16 years of age in Turkey. *Pediatr Int* 2011;53:968-73.
- Uçar F, Taşlıpınar MY, Soydaş AÖ, Özcan N. Ankara Etik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran hastalarda 25-OHD vitamin D düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci* 2012;2:12-5.
- Andıran N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4:25-9.
- Karagüzel G, Dilber B, Çan G, Ökten A, Değer O, Holick MF. Seasonal vitamin D status of healthy school children and predictors of low vitamin D status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:654-60.
- Hatun S, Islam O, Cizmecioglu F, Kara B, Babaoglu K, Berk F, et al. Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. *J Nutr* 2005;135:218-22.
- Olmez D, Bober E, Buyukgebiz A, Cimrin D. The frequency of vitamin D insufficiency in healthy female adolescents. *Acta Paediatr* 2006;95:1266-9.
- Bolluk S, Akbulut G. D vitamini ve diabetes mellitus. *Türkiye Klinikleri J Endocrinol* 2013;8:65-72.
- Griz LH, Bandeira F, Gabbay MA, Dib SA, Carvalho EF. Vitamin D and diabetes mellitus: an update 2013. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58:1-8.
- Bener A, Alsaied A, Al-Ali M, Al-Kubaisi A, Basha B, Abraham A, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in type 1 diabetes mellitus and healthy children. *Acta Diabetol* 2009;46:183-9.
- Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, Laffel LM. Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes Mellitus. *J Pediatr* 2009;154:132-4.
- Jung SS, Kim MS, Lee DY. Serum vitamin D status in children and adolescence with diabetes according to season and age. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014;19:13-9.
- Mutlu A, Mutlu GY, Özsu E, Çizmecioglu FM, Hatun Ş. Vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3:179-83.
- Onder A, Cetinkaya S, Tunc O, Aycan Z. Evaluation of bone mineral density in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26:1077-81.
- Aljabri KS, Bokhari SA, Khan MJ. Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency. *Ann Saudi Med* 2010;30:454-8.

23. Yao Y, Zhu L, He L, Duan Y, Liang W, Nie Z, et al. A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:14977-84.
24. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690-3.
25. Buyukinan M, Ozen S, Kokkun S, Saz EU. The relation of vitamin D deficiency with puberty and insulin resistance in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:83-7.
26. Smotkin-Tangorra M, Purushothaman R, Gupta A, Nejati G, Anhalt H, Ten S. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:817-23.
27. Kurşun ÖS. Şişman çocuklarda D vitamini düzeyleri ve insülin direnci ile ilişkisinin araştırılması (Uzmanlık Tezi). Edirne: Trakya Üniversitesi; 2008.

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Konjenital Kalp Hastalığı Tanısı Alan Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi

A Retrospective Evaluation of the Patients with Congenital Heart Disease in Neonatal Intensive Care Unit

Emine Yurdakul Ertürk, Şükrü Küçüködük*, Kemal Baysal**, Pelin Ayyıldız***, Ayşegül Yılmaz****, Gönül Oğur*****

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

**Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

***Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

****Dörtçelik Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Genetik Hastalıklar Kliniği, Bursa, Türkiye

*****Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, Samsun, Türkiye



Öz

Giriş: Konjenital kalp hastalığı (KKH) yenidoğanlardaki en yaygın konjenital anomalidir. Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) KKH tanısı konulan olguların demografik özelliklerinin, KKH sıklığının ve tanı dağılımının, KKH'nin etiyojisine ilişkin bazı risk faktörlerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Hastanesi YYBÜ'de Ocak 2006-Aralık 2010 yılları arasında KKH tanısı ile yatırılarak izlenen 361 yenidoğanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Ekokardiyografisi normal olan 14, supraventriküler taşikardi tanısı konulan 3 olgu ile ilk üç günde patent duktus arteriozus ve/veya patent foramen ovale tanısı alan 44 olgu çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: YYBÜ'deki KKH sıklığı %7,5 olarak bulundu. Hastaların 141'i (%47) kız, 159'u (%53) erkekti. Hastaların %67,7'sinde asiyantotik, %32,3'ünde siyantotik KKH saptandı. Yenidoğanlarda en sık görülen asiyantotik KKH ventriküler septal defekt (%15,3), en sık görülen siyantotik KKH ise (%10) büyük arterlerin transpozisyonu idi. Olguların 46'sında (%15,3) akraba evliliği, 13'ünün (%4,3) aile öyküsünde KKH saptandı. Toplam 300 olgunun 220'si (%73,3) taburcu edildi, 67'si (%22,3) kaybedildi, 13'ü (%4,3) başka merkeze sevk edildi.

Sonuç: KKH her 1,000 canlı doğumda 5-8 arasında görülürken, yenidoğan döneminde sıklığı 7-11 kat artmaktadır. Bu nedenle yenidoğanlarda kardiyolojik ve ekokardiyografik değerlendirme daha önemlidir. Ayrıca yenidoğan döneminde KKH'nin erken tanınması, hayat kurtarıcı girişimlerin erken yapılmasına, bu sayede mortalite ve morbiditede belirgin azalmaya yol açacaktır.

Anahtar kelimeler

Konjenital kalp hastalığı, yenidoğan, yenidoğan yoğun bakım ünitesi

Keywords

Congenital heart disease, newborn, neonatal intensive care unit

Geliş Tarihi/Received : 01.02.2016

Kabul Tarihi/Accepted : 27.05.2016

DOI:10.4274/jcp.02486

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Emine Yurdakul Ertürk, Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye
Tel.: +90 505 389 27 71
E-posta: eyurdakul52@hotmail.com

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

Abstract

Introduction: Congenital heart disease (CHD) is the most common congenital anomaly in newborns. In this study it was aimed to investigate the demographic features of the patients with CHD diagnosed in neonatal intensive care unit (NICU) to determine the frequency of the anomalies and to elucidate the etiologic risk factors.

Materials and Methods: The files of 361 newborns who were diagnosed with CHD and hospitalized at Ondokuz Mayıs University NICU were retrospectively examined from 2006 to 2010. Fourteen patients with normal echocardiography, 3

patients with supraventricular tachycardia, and 44 patients with patent ductus arteriosus and/or patent foramen ovale diagnosed in the first three days were excluded from the study.

Results: The frequency of CHD in the NICU was found to be 7.5%. Out of all the cases 141 of them (47%) were female, and 159 of them (53%) were male. Cyanotic CHD was diagnosed in 32.3%, and non-cyanotic CHD was diagnosed in 67.7% of the cases. The most frequent CHD in newborns was ventricular septal defect (15.3%), and the most frequent cyanotic CHD was transposition of the great arteries (10%). The 46 cases (15.3%) were out of consanguineous marriage and 13 cases (4.3%) had CHD in their family history. Out of 300 patients with CHD, 220 of them (73.3%) were discharged from the hospital, 67 of them (22.3%) died in NICU and 13 of them (4.3%) were sent to another hospital.

Conclusions: CHD rate is approximately 5-8 per 1.000 live births; however, the frequency in the neonatal period increases 7-11 times. Therefore, cardiological and echocardiographic evaluation in neonates has great importance. In addition, early diagnosis of CHD in the neonatal period will lead to earlier life-saving interventions; therefore, significant reduction in mortality and morbidity.

Giriş

Küresel olarak her yıl 130 milyon çocuk doğar. Bunların dört milyonu yenidoğan döneminde diğer bir deyişle, yaşamın ilk 30 gününde ölür (1). Bu ölümlerin de %7'si konjenital kalp hastalığı (KKH) ile ilişkilidir (2).

KKH, embriyogenez sırasında oluşan kalbin veya majör kan damarlarının yapısal, işlevsel ya da metabolik anormalliklerini ifade eder. Yenidoğan dönemindeki en sık konjenital anomalidir, tüm majör konjenital anomalilerin de %28'inden sorumludur (3). KKH sıklığı 1,000 canlı doğumda 5-8 civarındadır. Bu oran spontan abortuslarda %10-25'e, ölü doğumlarda %3-4'e, prematüre yenidoğanlarda %2'ye kadar yükselmektedir (4). Bunun yanında, tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen, konjenital malformasyonlar içinde kardiyovasküler anormallikler günümüzde de bebek mortalitesinin en sık nedenidir (5). Bu nedenle erken tanı ve zamanında müdahale, KKH'ye bağlı morbidite, mortalite oranının ve sağlık bakım maliyetlerinin azaltılması açısından önemlidir.

Biz de bu çalışmamızda, Ocak 2006-Aralık 2010 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) KKH tanısı alan olguların sıklığını, tiplerinin dağılımını, KKH'ye ilişkin klinik bulguları ve KKH'nin etiyojisine yönelik bazı risk faktörlerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

OMÜ YYBÜ'ye Ocak 2006-Aralık 2010 tarihleri arasında çeşitli tanılarla toplam 5,336 yenidoğan yatırılmış olup bunlardan KKH tanısı alan ve dosyalarına ulaşılabilen 361 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya term ve preterm bebekler alındı. Hastaların verileri dosyalarından ve ünite

hasta veri tabanından elde edildi. Kalp kaynaklı olduğu düşünülen santral siyanozu, normal olmadığı düşünülen üfürümü, aritmisi ve akciğer hastalığı ile açıklanamayan solunum sıkıntısı olan hastalar ekokardiyografi (EKO) ile değerlendirildi. Down sendromu tanısı alanlara ve diyabetik anne çocuklarına da (DAÇ) rutin ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ayrıca multipl anomalisi olup, fizik muayene ve tetkikler sonucunda kardiyak patolojiden şüphe edilenlere de EKO ile değerlendirme yapıldı.

Ekokardiyografik değerlendirme Toshiba Aplio 770S Cardiac İmaging System Doppler EKO cihazı ile yapıldı. İlk üç günde patent duktus arteriosus (PDA) ve/veya patent foramen ovale (PFO) tanısı alan bebekler de normal olarak değerlendirildi ve çalışmaya dahil edilmedi. Hasta dosyaları tek tek incelenerek elde edilen bilgiler 51 sorudan oluşan, kodlama esasına dayanan KKH'li bebek değerlendirme formuna kaydedildi.

Çalışma için OMÜ Etik Kurulu'ndan onay alındı (OMÜ TAEK belge numarası 2010/167).

İstatistiksel Analiz

Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS (Statistical Program in Social Sciences) 15.0 paket programında bilgisayara aktarıldı ve analiz edildi. Verilerin tanımlayıcı özellikleri ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sayımla elde edilen verilerin karşılaştırmasında ise ki kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm testler için $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

YYBÜ Ocak 2006-Aralık 2010 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle yatırılan 5,336 hastadan 464'ünü

KKH tanısı ile yatışı yapılan hastalar oluşturuyordu. Bunlardan 361 tanesinin (%77,8) dosyalarına ulaşılabilirdi. Bu hastalardan 14'ü kardiyolojik değerlendirme ve ekokardiyografik incelemesi normal olduğu için, üç tanesi supraventriküler taşikardi, 44 tanesi de ilk üç gününde kardiyolojik değerlendirme ve EKO incelemesi sonucu PDA ve/veya PFO tanısı aldığı için çalışmadan çıkarıldı. KKH tanısı alanların sıklığı %7,5 (403/5336) olarak bulundu.

Dosyaları retrospektif olarak incelenen 300 yenidoğanın 228'i (%76) matür, 72'si (%24) prematür idi. Ortalama anne yaşı 27,69±6,28, bebeklerin ortalama kilosu 3053,20±801,40 gram, ortalama gestasyonel haftası 37,38±2,66 idi (Tablo 1). Olguların 141'i (%47) kız, 159'u (%53) erkekti.

Bebeklerin 169'u (%56,3) kardiyolojik nedenlerle, 43'ü (%14,3) solunum sistemi bulgularıyla, 24'ü (%8) sarılık nedeniyle, 17'si (%5,7) metabolik sorunlarla, 11'i (%3,7) solunum ve kardiyak nedenlerin birlikteliğiyle, 8'i (%2,7) enfeksiyon ve 8'i (%2,7) nörolojik nedenlerle, 7'si (%2,3) metabolik hastalık nedeniyle, 5'i (%1,7) prematürite, 4'ü (%1,3) doğumsal anomali, 3'ü (%1) hematolojik sorun ve 1'i (%0,3) genetik sorun nedeniyle yatırılmıştı.

Üfürüm duyulması kardiyoloji konsültasyonu isteme nedenleri arasında ilk sırada (%50,3) idi. Diğer nedenler Tablo 2'de gösterilmiştir. Ektopia kordisli üç olgu kardiyolojik değerlendirme yapılamadan eksitus oldu. Kardiyoloji konsültasyonu isteme nedenlerinin dağılımı incelendiğinde, bu dağılımın homojen olmadığı görüldü ($\chi^2=130,2$; $p<0,001$).

Olguların 97'si (%32,3) siyanotik, 203'ü (%67,7) asiyanotik KKH tanısı aldı. EKO sonucuna göre siyanotik olanlardan en sık görülen büyük arter transpozisyonu (BAT) (%10) idi. Asiyanotik olanlar içinde ventriküler septal defekt (VSD) (%15,3) ilk sırada yer aldı (Tablo 3). EKO bulgularına göre majör KKH bozukluklarının dağılımının, homojen olmadığı tespit edildi ($\chi^2=45,98$; $p<0,001$).

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri

	Ortalama ± SD	(minimum-maksimum)
Anne yaşı (yıl)	27,69±6,28	16-45
Gestasyonel hafta	37,38±2,66	26-42
Doğum kilosu (gr)	3053,20±801,40	670-5800

SD: Standart deviasyon

Dosyalarına ulaşılabilen 300 hastadan 55'ine (%18,3) genetik konsültasyonu ve kromozom analizi istendi. Bunlardan 12'si, kromozom analizi istek başvurusu olmadığı ya da alınan periferik kan materyali yetersiz olduğu için değerlendirmeye alınmadı. Değerlendirmeye alınan 43 (%78,2) hastadan 28'inin (%65,2) kromozom analizi normaldi. Kromozomal anomali tespit edilen 15 (%34,8) olgudan 13'ü (%86,6) Down sendromu idi. Bunlardan birinde translokasyon tipi Down sendromu, birinde (%5,7) Trizomi 13 sendromu vardı. Hastalardan 8'ine (%18,6) floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizi uygulandı, EKO'sunda fallot tetralojisi (FT) saptanan ve fasiyal dismorfizmi olan bir hastada 22q11.2 delesyonu saptandı. Delesyon saptanan bu hastanın karyotip analizi ise 45,XY der(7)t(7;22)-22 olarak tespit edildi (Tablo 4). Down sendromlu olguların 8'i (%53) kız, 7'si (%46) erkekti. Bu olgularda kardiyak patoloji tipinin, cinsiyete göre değişmediği görüldü ($\chi^2=9,176$; $p<0,0413$). Bebeklerin 46'sının (%15,3) anne babası arasında akrabalık vardı.

KKH saptanan 300 hastadan 13'ünün (%4,3) aile öyküsünde KKH tespit edildi. Bunlardan 2'sinde (%15,4) atriyal septal defekt, 2'sinde (%15,4) PDA, 1'inde (%7,7) VSD, 1'inde (%7,7) atriyal septal anevrizma, 1'inde (%7,7) BAT, 1'inde (%7,7) anormal pulmoner venöz dönüş anomali, 1'inde (%7,7) trunkus arteriozus, 1'inde (%7,7) çift çıkışlı sağ ventrikül, 1'inde (%7,7) pulmoner darlık, 1'inde (%7,7) kesintili aortik ark, 1'inde (%7,7) sol ventrikülde noncompaction saptandı.

KKH tanısı alan 300 olgunun 55'i (%18,3) DAÇ idi. Olgularımızdan 11'inin (%3,7) annesinin gebeliğinde ilaç kullanma öyküsü vardı. Sekiz olgu (%2,7) in vitro fertilizasyon sonucu doğmuştu.

Tablo 2. Kardiyoloji konsültasyon nedenleri

Kardiyoloji konsültasyon nedeni	n	%
Üfürüm	151	50,3
DAÇ	49	16,3
Siyanoz	46	15,3
Antenatal tanı	26	8,7
Aritmi	14	4,7
Solunum sıkıntısı	6	2,0
Konjenital anomali	5	1,7
Toplam	297	99

DAÇ: Diyabetik anne çocuğu, $\chi^2=130,2$; $p<0,001$

Olguların ortalama tanı yaşı $6,35 \pm 7,18$ gündü. Median 3 gün iken dağılım aralığı 1 ile 30 gün arasında değişmekteydi.

Hastaların 84'üne (%28) takibi sırasında kalp yetmezliği tanısıyla medikal tedavi başlandı. Üç yüz hastadan 220'si (%73,3) taburcu, 13'ü (%4,3) başka merkeze sevk edildi, 67'si (%22,3) ise kaybedildi.

Yatışları sırasında 300 bebekten 41'ine (%13,7) kateter anjiyografi, 45'ine (%15) cerrahi uygulandı.

Tablo 3. Olguların elektrokardiyografi bulgularına göre dağılımı

Majör bozukluk	n	%
Ventriküler septal defekt	46	15,3
Septal hipertrofi	40	13,3
Atriyal septal defekt	36	12,0
Büyük arter transpozisyonu	30	10,0
Patent duktus arteriozus	19	6,3
Hipoplastik sol kalp sendromu	15	5,0
Atriyal septal anevrizma	13	4,3
Patent foramen ovale	10	3,3
Atriyovenriküler septal defekt	10	3,3
Pulmoner atrezi	10	3,3
Fallot tetralojisi	8	2,7
Trunkus arteriozus	8	2,7
Aort koarktasyonu	8	2,7
Triküspit atrezisi	6	2,0
Tek ventrikül	6	2,0
Çift çıkışlı sağ ventrikül	5	1,7
Kesintili aortik ark	5	1,7
Ebstein anomalisi	4	1,3
Pulmoner darlık	4	1,3
Total anormal pulmoner venöz dönüş	4	1,3
Ektopia kordis	4	1,3
Shone kompleksi	2	0,7
Aort stenozu	2	0,7
Noncompaction	1	0,3
Persistan fetal sirkülasyon	1	0,3
Kardiyomiopati	1	0,3
Vasküler ring	1	0,3
Dekstroardi (izole)	1	0,3
Toplam	300	100

$\chi^2=45,98; p<0,001$

Cerrahi uygulanan bebeklerin 16'sı (%35,6) taburcu oldu. Yirmi dokuzu (%64,4) kaybedildi.

Tartışma

KKH, en yaygın doğumsal kusurlardan biridir ve tüm majör konjenital anomalilerin yaklaşık üçte birini oluşturur. KKH sıklığı 1.000 canlı doğumda 8 olarak bildirilmiştir (6). Yenidoğan döneminde KKH'ye tanı konması hemodinamik farklılıklar nedeniyle, yaşamın diğer dönemlerine göre daha zordur. Güven ve ark.'nın (7) hasta yenidoğan popülasyonu üzerinde yapmış oldukları çalışmada, 3.123 yenidoğan bebekten fizik inceleme sonucuna göre 201'ine EKO yapılmış; bunlardan 153'ünde (%4,9) doğumsal kalp hastalığı tespit edilmiştir. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2007-2011 yılları arasında YYBÜ'de izlenen 3.287 hasta üzerinde yapılan çalışmada bu oran %6,6 (217/3287) olarak bulunmuştur (8). Bizim çalışmamızda KKH sıklığı %7,5 (403/5336) olarak bulundu. Hasta yenidoğan popülasyonunda KKH

Tablo 4. Kromozom anomalisi saptanan olguların sonuçları

Olgu no	Cinsiyet	Kromozom analizi	Kardiyak patoloji
1	Erkek	Trizomi 21	VSD, ASD, PDA
2	Erkek	Trizomi 21	PDA, PFO
3	Kadın	Trizomi 21	VSD, ASD, PDA
4	Kadın	Trizomi 21	PDA, PFO
5	Erkek	Trizomi 21	Komp. AVSD, ASD, PDA
6	Kadın	Trizomi 21	HSKS
7	Erkek	Trizomi 21	Komp. AVSD
8	Kadın	Trizomi 21	VSD, ASD, PDA
9	Kadın	Trizomi 21	ASD, PDA
10	Erkek	Trizomi 21	ASD, TY, PPD
11	Erkek	Trizomi 21	Komp. AVSD, PDA, PFO
12	Kadın	Trizomi 21	ASD
13	Erkek	45,XY der(7)t(7;22)	FT
14	Kadın	Trizomi 21*	PDA, PFO
15	Kadın	Trizomi 13	VSD, ASD, PDA, PD

$\chi^2=9,176; p<0,0413$, *Translokasyon tipi Down sendromu [46,XX, der(21;21)(q10;q10)], VSD: Ventriküler septal defekt, ASD: Atriyal septal defekt, PDA: Patent duktus arteriozus, PFO: Patent foramen ovale, Komp.: Komplet, AVSD: Komplet atriyovenriküler septal defekt, HSKS: Hipoplastik sol kalp sendromu, TY: Triküspit yetmezlik, PPD: Periferik pulmoner darlık, FT: Fallot tetralojisi, PD: Pulmoner darlık

sıklığı, merkezlerin yoğunluğuna, hekimlerin klinik bilgi ve becerilerine göre farklılık gösterebilir.

Tüm canlı yenidoğanlar ile kıyaslandığında, YYBÜ'de izlenen bebeklerin hasta olmaları, her gün muayene edilmeleri ve bu bebeklere daha sık ekokardiyografik inceleme yapılması, bu grupta KKH sıklığının daha yüksek çıkmasına neden olmaktadır.

KKH olan yenidoğanlar hayatın ilk günlerinde semptomsuz olabilir ve hastaneye de kalp-damar sistemi dışı nedenlerle yatırılabilir. Güven ve ark.'nın (7) yaptığı çalışmada hastaneye yatış nedeni olarak birinci sırada solunumsal nedenler (46/91) bulunmuş, bunu sepsis ve prematürite takip etmiştir. Zan ve ark.'nın (8) yaptığı çalışmada KKH tanısı olanların yatış nedenleri arasında ilk sırayı solunumsal nedenler (%8,7) almaktadır. Bizim çalışmamızda KKH saptanan olguların 169'u (%56,3) kardiyolojik nedenlerle hastaneye yatırılırken, solunumsal nedenler %14,3 ile ikinci sırada yer aldı.

Yenidoğan döneminde kalpte üfürüm duyulması KKH'yi işaret eden en önemli bulgudur. Yapılan çalışmalarda en sık kardiyolojik konsültasyon nedeni, üfürüm duyulması olarak bulunmuştur (9,10). Bizim çalışmamızda da üfürüm duyulması %50,3'lük oran ile en sık kardiyolojik konsültasyon nedeni idi. Patolojik üfürümlerin yanı sıra sağlıklı ve zamanında doğan bebeklerin %50'sinden fazlasında masum sistolik üfürümler duyulur (11). Yenidoğanlarda duyulan üfürümün hastalığın şiddeti ile doğru orantısı olmadığı gibi, üfürüm duyulmaması da kalp hastalığı olmadığını göstermez (12).

KKH siyanotik ve asiyanotik olarak iki grup altında değerlendirilir. Shah ve ark.'nın (13) çalışmasında siyanotik KKH oranı %31, asiyanotik KKH oranı %69 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada siyanotik olanlarda bu oran %30,4, asiyanotik olanlarda %69,6'dır (14). Bizim çalışmamızda da siyanotik kalp hastalığı %32,3 (n=97), asiyanotik kalp hastalığı %67,7 (n=203) oranında saptanmış olup literatür ile uyumludur. Literatürde KKH'lerin kendi içinde dağılımlarına bakıldığında VSD %25-30 oranıyla ilk sırada yer almakta olup, siyanotik KKH'ler içinde en sık BAT karşımıza çıkmaktadır (4,15). Çalışmamızda %15,3 ile VSD en sık görülen KKH olarak tespit edilmiştir. Siyanotik kalp hastalıkları içinde ise %10 ile BAT ilk sırada yer almaktadır. Sonuçlarımız literatürle uyumlu görünmektedir.

KKH'nin etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte multifaktöriyel olduğu, gelişiminde genetik yatkınlığın ve çevresel faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Kromozomal anomali insidansı KKH canlı doğumlarda %9'dur (16). Trizomi 18'li hastaların %90'ında, Trizomi 21'li hastaların %50'sinde, Turner sendromlu hastaların %40'ında KKH görülmektedir (17). Bizim çalışmamızda KKH tanısı alan 300 hastadan 15'inde (%5) kromozomal anomali saptandı. Ancak kromozom analizi için incelemeye alınan hastalar üzerinden yapılan değerlendirmede kromozomal anomali oranı %34,8 (15/43) olarak bulundu. On beş hastadan 13'ü (%88,6) Down sendromu, bir tanesi (%5,7) ise Trizomi 13 sendromu idi. Karyotip analizi 45,XY der(7)t(7;22)-22 olarak bulunan 1 (%5,7) olguya uygulanan FISH analizinde ise 22q11.2 delesyonu tespit edildi. 45,XY der(7)t(7;22)-22 ile kalp anomalisi birlikteliğine ait literatür bilgisine ulaşamadı. Ancak EKO'sunda FT saptanan bu olguda, 22q11.2 delesyon sendromlarının kalp dışı bulgularından fasiyal dismorfizm de bulunmaktaydı.

KKH riski anne baba arasında akrabalık bulunması durumunda artmaktadır (18). Aydoğdu ve Türkmen'in (14) 2000-2006 yılları arasında yaptığı çalışmada akrabalık görülme oranı %10,7 olarak bulunmuştur. Biz de olgularımızın 46'sının (%15,3) annesi ve babası arasında akrabalık olduğunu tespit ettik.

Ailenin bir üyesinde KKH olması halinde o ailenin diğer bireylerinde veya yakın akrabalarında KKH görülme olasılığının arttığı bilinmektedir. Adnan Menderes Üniversitesi YYBÜ'de izlenen bebeklerde yapılan bir çalışmada ailede KKH öyküsü %3,6 bulunmuştur (14). Bizim olgularımızın da %4,3'ünün aile öyküsünde KKH vardı.

Annede diyabet olması, KKH sıklığını arttırmaktadır (15,18). Kadivar ve ark.'nın (9) yaptığı çalışmada DAÇ oranı %9, Zan ve ark.'nın (8) yaptıkları çalışmada %11,5 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda KKH tanısı alan 55 olgu (%18,3) DAÇ idi. DAÇ'ta en sık görülen anomalinin kardiyak anomali olduğu bilinmektedir. Diyabetik annelerin fetüslerinde intrauterin dönemde seri olarak kardiyak gelişim değerlendirildiğinde, uygun metabolik kontrole rağmen gebeliğin geç döneminde (34-40 hafta) kardiyak hipertrofinin geliştiği görülmektedir. Bu durum genellikle 6 ay içinde spontan olarak düzelir (19). Asimetrik septal hipertrofi DAÇ'ların %25-50'sinde görülür (20,21).

Bizim hastalarımızda septum hipertrofisi görülme oranı %70,9 olarak bulundu. Asimetrik septal hipertrofi oranımızın literatüre göre yüksek olmasını, tüm ekokardiyografik değerlendirmeleri aynı kişinin yapması ve özellikle asimetrik septal hipertrofinin gelişip gelişmediğine yönelmesi ile açıklayabiliriz.

KKH olan bebeklerin %40-50'si hayatın ilk haftasında, %50-60'ı ilk ayında tanı alır. Hastalık solunum sistemi, karaciğer, böbrek ve sinir sisteminde ikincil hasarlara neden olabileceğinden, bu bebeklere erken tanı konulması kritik öneme sahiptir (4). Bazı çalışmalardakine (8,22) benzer şekilde, bizim çalışmamızda da hastalarımızın ortalama tanı alma yaşı $6,35 \pm 7,18$ gün olarak bulundu.

KKH tanısı alan hastaların önemli bir kısmı ilaç tedavisi uygulanarak izleme alınmaktadır. Çalışmamızdaki olguların %28'ine kalp yetmezliği tanısıyla tedavi başlandı, %15'i ise opere edildi. Kadivar ve ark. (9) çalışmalarında operasyon oranını %7, Zan ve ark. (8) ise %32,2 olarak saptamışlardır. Çalışmalardaki bu farklılıklar, zamanla artan yoğun bakım koşulları ile daha fazla hastanın yaşatılarak ameliyat olma şansının doğması, ameliyat tekniklerinin artması ve çalışmaların yapıldığı merkezlerin niteliklerinin farklılığı ile açıklanabilir. Mortalite oranı da merkezlere göre değişmekte olup Shah ve ark. (13) çalışmalarında bu oranı %20, Çetin ve ark. (23) %25,2 şeklinde bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da mortalite oranı literatüre benzer şekilde %22,3 olarak yüksek bulundu. Bunun nedeni, özellikle Orta ve Doğu Karadeniz bölgesine hizmet vermekte olan hastanemizin, kritik KKH'ye sahip olan hastalara girişimsel ve düzeltici ameliyatların yapıldığı bir merkez olması olabilir.

Sonuç

KKH yenidoğan döneminde sık görülmektedir. Bununla birlikte KKH, sadece kalp damar sistemi ile ilgili semptom ve bulguları nedeniyle yoğun bakıma yatışı yapılan bebeklerde değil diğer sistemlerle ilgili sorunlar nedeni ile yatışı yapılan bebeklerde de görülebilir. Ayrıca intrakardiyak girişimsel tekniklerin uygulanması, kalp damar cerrahisindeki ve tanıdaki gelişmelerle, etkilenen çocukların hayatta kalması belirgin olarak iyileşmiş olsa da yenidoğan döneminde KKH halen önemli bir mortalite nedenidir. Bu nedenlerle yenidoğan dönemindeki tüm olgulara ayrıntılı kardiyolojik değerlendirme yapılmalı ve başta şüphe edilen, risk faktörü taşıyan bebekler

olmak üzere, ekokardiyografik inceleme istenmelidir. Ayrıca çalışmamızın retrospektif olması ve bu konuda verilerimizi istatistiksel olarak sunamamıza rağmen, son yıllarda yenidoğan bebeklerin KKH yönünden nabız oksimetrisi ile taranmasının da etkin ve güvenilir olduğunun tanımlanması nedeni ile her yenidoğanda dört ekstremiteden nabız oksimetrisi ile satüre oksijen değerlerinin ölçülmesinin gerekli olduğunu vurgulamak isteriz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ondokuz Mayıs Üniversitesi TAEK belge numarası 2010/167, Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Emine Yurdakul Ertürk, Şükrü Küçüködük, Kemal Baysal, Pelin Ayyıldız, Ayşegül Yılmaz, Gönül Oğur, Konsept: Emine Yurdakul Ertürk, Şükrü Küçüködük, Kemal Baysal, Gönül Oğur, Dizayn: Emine Yurdakul Ertürk, Şükrü Küçüködük, Kemal Baysal, Gönül Oğur, Veri Toplama veya İşleme: Emine Yurdakul Ertürk, Pelin Ayyıldız, Ayşegül Yılmaz, Analiz veya Yorumlama: Emine Yurdakul Ertürk, Şükrü Küçüködük, Pelin Ayyıldız, Ayşegül Yılmaz, Literatür Arama: Emine Yurdakul Ertürk, Şükrü Küçüködük, Yazan: Emine Yurdakul Ertürk.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Zupan J, Aahman E. Perinatal mortality for the year 2000: estimates developed by WHO. Geneva: World Health Organization; 2005.
2. Lawn JE, Cousens S, Zupan J; Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? Lancet 2005;365:891-900.
3. 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.
4. Bernstein D. Congenital heart disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, (eds). Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007:1878-1942.

5. Pinto Júnior VC, Branco KM, Cavalcante RC, Carvalho Junior W, Lima JR, de Freitas SM, et al. Epidemiology of congenital heart disease in Brazil. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2015;30:219-24.
6. Bernier PL, Stefanescu A, Samoukovic G, Tchervenkov CI. The challenge of congenital heart disease worldwide: epidemiologic and demographic facts. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2010;13:26-34.
7. Güven H, Bakiler AR, Kozan M, Aydınloğlu H, Helvacı M, Dorak C. Yenidoğan servislerinde konjenital kalp hastalıkları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006;49:8-11.
8. 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.
9. Kadivar M, Kaini A, Kocharian A, Shabani R, Nasehi L, Ghajarzadeh M. Echocardiography and management of sick neonates in the intensive care unit. *Congenital Heart Disease* 2008;3:325-9.
10. 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.
11. Park MK. *Pediatric cardiology for practitioners*, Mosby: St. Louis (MO); 2002:372.
12. Farrer KF, Rennie JM. Neonatal murmurs: are senior house officers good enough? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:147-51.
13. Shah GS, Singh MK, Pandey TR, Kalakheti BK, Bhandari GP. Incidence of congenital heart disease in tertiary care hospital. *Kathmandu Univ Med J* 2008;6:33-6.
14. Aydoğdu SA, Türkmen M, Adnan Menderes Üniversitesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen bebeklerde doğumsal kalp hastalığı sıklığı. *Meandros Med Dent J* 2008;9:5-8.
15. Gürakan B. Konjenital kalp hastalıklarının değerlendirilmesi. İçinde: Yurdakök M, Erdem G, (eds). *Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji Kitabı*, 1. baskı. Ankara: Alp Ofset; 2004:503-12.
16. Grech V, Gatt M. Syndromes and malformations associated with congenital heart disease in a population-based study. *Int J Cardiol* 1999;68:151-6.
17. Brennan P, Young ID. Congenital heart malformations: etiology and associations. *Semin Neonatol* 2001;6:17-25.
18. Cantez T. Doğumsal kalp hastalıkları. İçinde: Dadaloğlu T, (ed). *Neonatoloji*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000:391-94.
19. Devaskar SU, Garg M. Disorders of Carbohydrate Metabolism in the Neonate. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). *Fanaroff & Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015:1434-59.
20. Dağoğlu T. Diyabetik anne çocuğu. İçinde: Dadaloğlu T, (ed). *Neonatoloji*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000:651-6.
21. Ekici F, Yıldırım A, Ünal S, Çevik BS, Ateş C, Köse G. Diyabetik anne bebeklerinin kardiyovasküler sistem hastalıkları ve izlemi. *Gazi Tıp Dergisi* 2010;21:64-9.
22. Polatoğlu E. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde konjenital kalp hastalığı tanısı alan olguların incelenmesi, İstanbul, 2009.
23. Çetin N, Öztürk A, Büyükkayhan D, Akçakuş M, Güneş T, Kurtoğlu S. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde konjenital kalp hastalığı saptadığımız olgular. *Kayseri: XIII. Ulusal Neonatoloji Kongresi Kongre Kitabı*; 2005:338.

Kanserli Çocuklarda Kemoterapi Sonrası Görülen Semptomlar

Symptoms in Children After Chemotherapy

Sevcan Atay Turan, Figen Işık Esenay, Menevşe Güven*

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Ankara, Türkiye

*Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi, Pediatrik Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



Öz

Giriş: Bu çalışma çocuklarda kemoterapi tedavisine bağlı ortaya çıkan semptomların belirlenmesini amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmaya bir yıl süresince bir onkoloji hastanesi çocuk onkoloji kliniğinde yatarak kemoterapi alan 46 çocuk ve ergen dahil edilmiştir. Veri toplama aracı olarak, tanıtıcı bilgi formu ve "Memorial Symptom Değerlendirme Ölçeği" (10-18 yaş) kullanılmıştır.

Bulgular: Araştırmaya alınan kanserli çocukların yaş ortalamasının $13,47 \pm 2,14$ yıl olduğu ve büyük bölümünün (%41,3) non-Hodgkin lenfoma tanısı ile izlendiği görülmüştür. Yatarak kemoterapi alan çocukların, tedaviden sonra bir hafta içinde en sık deneyimlediği semptomların; halsizlik (%76,1), sinirlilik (%69,6), saç dökülmesi (%65,2), bulantı (%60,9) ve üzgün olma (%60,9), en az deneyimlediği semptomların ise el ve ayaklarda şişme (%8,7) ve idrar yapma sorunları (%6,5) olduğu saptanmıştır. En çok sıkıntı yaratan semptomlar ise baş dönmesi (%66,6), yutma güçlüğü (%64,3), ağrı (%47,8) ve saç kaybıdır (%43,4).

Sonuç: Tedavi sonrası çocukların halen yüksek prevalansta semptomlar deneyimledikleri, psikolojik semptomların daha yoğun yaşandığı ve fiziksel semptomların daha çok rahatsızlık yarattığı görülmüştür.

Abstract

Introduction: Identification of symptoms resulted from chemotherapy in children.

Materials and Methods: In this study 46 children and adolescents who had chemotherapy in a pediatric oncology clinic of an oncology hospital were included. Sociodemographic questionnaire and Memorial Symptom Assessment Scale (10-18 years) were used as data collection tool.

Results: In this survey the mean age of children with cancer was 13.47 ± 2.14 years and the majority of them (41.3%) were monitored with non-Hodgkin's lymphoma diagnosis. The most common symptoms in children who had chemotherapy in hospital were fatigue (76.1%), feeling nervous (69.6%), alopecia (65.2%), nausea (60.9%) and feeling sad (60.9%), while the least common symptoms were swelling in the arms/legs (8.7%) and problems in urination (6.5%). The most troublesome symptoms were dizziness (66.6%), difficulty in swallowing (64.3%), pain (47.8%) and hair loss (43.4%).

Conclusions: It was seen that the children still experience high prevalence of post-treatment symptoms, they had more intense psychological symptoms and physical symptoms caused more discomfort.

Anahtar kelimeler

Kanser, çocuk, semptomlar

Keywords

Cancer, children, symptoms

Geliş Tarihi/Received : 26.08.2015

Kabul Tarihi/Accepted : 21.04.2016

DOI:10.4274/jcp.03164

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Sevcan Atay Turan, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 537 569 34 60
E-posta: ataysevcan@gmail.com

Giriş

Amerika’da her yıl yaklaşık 9,000 çocuk kanser tanısı almaktadır (1). Ülkemizde ise Türk Pediatrik Onkoloji Grubu 2002-2009 yılı kayıtlarına göre 8,026 kanserli çocuk bulunmaktadır (2). Çocukluk çağı kanserleri, tedavideki gelişmeler sonucu ölümcül hastalıktan çok yaşamı tehdit edici kronik bir hastalığa dönüşmüştür (3). Ancak bu gelişmeler, yanında agresif, yoğun ve uzun kemoterapi protokolleriyle birlikte çok sayıda fiziksel ve psikososyal semptomlara neden olmuştur (4). Çocuk ve ergenlerde klinik olarak en sık görülen semptomlar, ağrı, bulantı, kusma, yorgunluk, uykusuzluk ve saç dökülmesidir (5-7) ve bu semptomlar yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (8,9).

Günümüze kadar, kansere bağlı semptomlar hakkındaki çalışmalar bireysel semptomların varlığı, değerlendirilmesi ve yönetimine odaklanmıştır. Ancak, kanserli çocuk ve ergenler, genellikle birden fazla ve birbiriyle ilişkili semptomlar deneyimlemektedir (10). Literatürde, kanser tedavisinin neden olduğu semptomlara ilişkin çeşitli çalışmalar olmasına rağmen (6,11,12), bu yaş grubunda çoklu semptomların değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır (5,13). Türkiye’de 3-6 ay içinde tanı almış, yatarak ve ayaktan tedavi alan çocukların semptomlarının değerlendirildiği iki çalışma bulunmakta (14,15), ancak sadece yatarak tedavi gören çocuklarda semptomların belirlendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çok sayıda deneyimlenen semptomların neden olduğu sıkıntı, tedavi protokollerinin ertelenmesine, ilaç dozlarının azaltılmasına ve iyileşme sürecinin gecikmesine neden olabilir (13). Bu çocukların deneyimledikleri semptomların bilinmesi ve etkin yönetimi, bakımın planlanması, izlem ve yaşam kalitesinin artırılması açısından önemlidir (16,17).

Bu araştırma, yatarak kemoterapi tedavisi alan çocukların deneyimledikleri semptomları ve bu semptomların sıklığı, yoğunluğu ve neden olduğu sıkıntıyı belirlemek amacıyla tanımlayıcı/kesitsel olarak yürütülmüştür.

Gereç ve Yöntem

Tanımlayıcı ve kesitsel tipteki bu araştırmanın evrenini, 2010-2011 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Pediatrik Onkoloji Kliniği’nde yatarak kemoterapi alan çocuk ve ergenler

oluşturmuştur. Araştırmada örneklem seçimine gidilmemiş, 10-18 yaş grubu kanser tanısı olan, en az bir en çok altı aydır yatarak kemoterapi tedavisi alan ve araştırmaya katılmayı kabul eden çocuk ve ergenler (n=46) örnekleme oluşturmuştur.

Veriler, konuya ilişkin literatür doğrultusunda araştırmacılar tarafından hazırlanan 13 sorudan oluşan “Tanıtıcı Bilgi Formu” ve “Memorial Symptom Değerlendirme Ölçeği” (MSDÖ) (10-18 yaş) kullanılmıştır. Collins ve ark. (5) ve Atay ve ark. (18) tarafından yapılan çalışmalarda geçerli ve güvenilir bir ölçek olduğu gösterilen MSDÖ, 30 maddeden oluşan bir ölçektir. Ölçekte, verilen her semptom için hastanın o semptomu tedavi boyunca deneyimleme durumu “evet” ve “hayır” şeklinde değerlendirilir. Veri toplama araçları, örnekleme alınan çocuk ve ergenlere (10-18 yaş) öz bildirim tekniği kullanılarak uygulanmıştır.

Veriler SPSS 21.0 paket programı yardımıyla, sayı, yüzde, ortalama, standart sapma değerleri kullanılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ aranmıştır. Örnekleme dahil olan tüm çocuk ve ebeveynlere araştırma ile ilgili bilgi verilerek sözlü onamları alınmıştır.

Bulgular

Araştırmaya katılan kanserli çocukların yaş ortalamasının $13,47 \pm 2,14$ yıl ve çocukların %37’sinin kız, %63’ünün erkek olduğu belirlenmiştir. Annelerin yaş ortalaması $38,8 \pm 5,98$, babaların yaş ortalaması $43,2 \pm 5,21$ yıldır. Çocukların büyük bölümünün (%41,3) non-Hodgkin lenfoma tanısı ile izlendiği görülmüştür. Otuz hasta (%65,2) 5HT3 antagonisti, 3 hasta (%6,6) analjezi kullanmakta, 14 hasta (%30,4) ise semptom kontrolüne yönelik ilaç kullanmamaktaydı (Tablo 1).

Yatarak kemoterapi alan çocukların, tedaviden sonra bir hafta içinde en sık deneyimlediği semptomlar; halsizlik (%76,1), sinirlilik (%69,6), saç dökülmesi (%65,2), bulantı (%60,9) ve üzgün olma (%60,9), en az deneyimlediği semptomlar ise el ve ayaklarda şişme (%8,7) ve idrar yapma sorunlarıdır (%6,5) (Tablo 2). Semptomların deneyimlenme süreleri sorgulandığında, bir hafta içinde en uzun süre deneyimlenen (çok sık ve hemen her zaman) semptomlar; kusma (%57,9), üzgün olma (%46,4), iştahsızlık (%46,2) ve halsizliktir (%42,9) (Tablo 3).

Tablo 1. Kanserli çocuklar ve ailelerine ilişkin tanıtıcı özellikler (n=46)

Tanıtıcı Özellikler	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Kız	17	37,0
Erkek	29	63,0
Eğitim		
İlkokul	7	15,2
Ortaokul	22	47,8
Lise	17	37,0
Okul başarısı		
Orta	4	8,7
İyi	26	56,5
Çok iyi	16	34,8
Çocuğun tanısı		
Lenfoma	20	43,5
Ewing sarkom	8	17,4
Osteosarkom	6	13,0
Nazofarenks karsinom	4	8,7
Nöroblastom	3	6,5
Diğer	5	10,9
Anne yaşı		
30-39	26	57,8
40-49	16	35,6
50-59	3	6,6
Anne eğitimi		
Okur yazar değil	2	4,4
İlkokul	22	48,9
Ortaokul	3	6,7
Lise	14	31,1
Yüksekokul	4	8,9
Anne iş		
Çalışmayan	35	77,8
Çalışan	10	22,2
Baba Yaşı		
30-39	12	26,1
40-49	28	60,9
50-59	6	13,0
Baba eğitimi		
Okur yazar değil	2	4,3
İlkokul	15	32,7
Ortaokul	4	8,7
Lise	14	30,4
Yüksekokul	11	23,9
Baba İş		
İşçi	13	28,3
Memur	9	19,6
Emekli	3	6,5
Serbest	21	45,6
Gelir durumu		
Az	14	30,4
Dengeli	26	56,5
Fazla	6	13,1

Semptomların şiddetine bakıldığında, bir hafta içinde en yoğun yaşanan (şiddetli ve çok şiddetli) semptomlar; saç kaybı (%66,7), kendine yabancılaşma (%64,3), kabızlık (%61,1) ve kusmadır (%57,9) (Tablo 4). Çocuklara bu semptomların yarattığı rahatsızlık düzeyi sorulduğunda, en çok sıkıntı yaratan (oldukça ve çok fazla rahatsız eden) semptomların; baş dönmesi

Tablo 2. Kanser tedavisinden sonra görülen semptomların sıklığı

Semptom	Son bir hafta içinde			
	Evet		Hayır	
	Sayı	%	Sayı	%
Halsizlik	35	76,1	11	23,9
Sinirlilik	32	69,6	14	30,4
Saç dökülmesi	30	65,2	16	34,8
Bulantı	28	60,9	18	39,1
Üzgün olma	28	60,9	18	39,1
İştahsızlık	27	58,7	19	41,3
Endişe	25	54,3	21	45,7
Ağrı	23	50,0	23	50,0
Uykulu hissetme	23	50,0	23	50,0
Huzursuzluk	22	47,8	24	52,2
Kilo kaybı	21	45,7	25	54,3
Ağız tadında değişme	21	45,7	25	54,3
Kusma	19	41,3	27	58,7
El ve ayakta karıncalanma	18	39,1	28	60,9
Kabızlık	18	39,1	28	60,9
Baş dönmesi	17	37,0	29	63,0
Terleme	16	34,8	30	65,2
Deri değişiklikleri	16	34,8	30	65,2
Ağız kuruluğu	15	32,6	31	67,4
Ağız yarası	14	30,4	32	69,6
Kendine yabancılaşma	13	28,3	33	71,7
Uyumakta güçlük	13	28,3	33	71,7
Yutma güçlüğü	13	28,3	33	71,7
Öksürük	12	26,1	34	73,9
Kaşıntı	11	23,9	35	76,1
İshal	10	21,7	36	78,3
Dikkati toplamada güçlük	10	21,7	36	78,3
Nefes darlığı	9	19,6	37	80,4
El ve ayakta şişme	4	8,7	42	91,3
İdrar yapma sorunları	3	6,5	43	93,5

(%66,6), yutma güçlüğü (%64,3), ağrı (%47,8) ve saç kaybı (%43,4) olduğu saptanmıştır (Tablo 5).

Tartışma

Çalışmaya alınan 46 hastanın %43,5'i lenfomadır. Dünyada ve ülkemizde en sık görülen çocukluk çağı kanseri lösemidir (2). Çalışmadan elde edilen bulgular ile Türkiye'deki çocukluk çağı kanser tanılarının dağılımının benzerlik göstermemesi, çalışılan kurumda çocuk hematoloji ve onkoloji kliniklerinin ayrı olması ve örnekleme alınan servisin çocuk onkoloji servisi olmasından kaynaklanmaktadır (Tablo 1).

Çalışmamızda yatarak tedavi alan çocuk ve ergenlerin tedavi sonrası ilk bir haftada ortalama 12 semptomu eş zamanlı deneyimledikleri bulunmuştur. MSDÖ ile ergenlerde yapılan diğer çalışmalarda da kemoterapi sonrası ergenlerde ortalama 9-13

semptomun görüldüğü bildirilmektedir (5,14,19). Kanserli çocuklarda semptomlar nadiren tek başına görülmektedir. Çalışma sonuçlarımız da ergenlerde kemoterapi sonrası çoklu semptomların görüldüğünü kanıtlamıştır. Kanser tedavisinden sonra halen bu semptomların deneyimlenmesi, kemoterapi sonrası yeterli semptom kontrolü sağlanamadığı ve semptomların devam ettiğini göstermektedir.

Çalışmamızda, yatarak kanser tedavisi alan çocuklarda tedavi sonrası bir hafta içinde halsizlik, sinirlilik, saç kaybı, bulantı ve üzgün hissetmenin en yüksek prevalansa sahip semptomlar olduğu görülmüştür. En yüksek prevalansa sahip olan halsizlik (%76,1), literatürde %49,4 (20), %49,7 (5), %52 (13), %66,7 (21), %68 (22), %70,5 (23), %71 (15) gibi oranlarda bildirilmiştir. Subjektif bir semptom olan halsizlik/yorgunluk klinik ortamda rutin olarak

Tablo 3. Kanser tedavisinden sonra görülen semptomların deneyimlenme süresi

Semptom	Son bir hafta içinde									
	Hemen hemen hiç			Bazen		Çok sık		Hemen her zaman		
	n	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Halsizlik	35	2	5,7	18	51,4	8	22,9	7	20,0	
Sinirlilik	32	0	0,0	22	68,8	8	25,0	2	6,3	
Bulantı	28	3	10,7	17	60,7	2	7,1	6	21,4	
Üzgün olma	28	1	3,6	14	50,0	10	35,7	3	10,7	
İştahsızlık	26	1	3,8	13	28,3	6	23,1	6	23,1	
Endişeli hissetme	25	1	4,0	15	60,0	3	12,0	6	24,0	
Uykulu hissetme	23	4	17,4	11	47,8	4	17,4	4	17,4	
Ağrı	23	4	17,4	13	56,5	4	17,4	2	8,7	
Huzursuzluk	22	0	0,0	14	63,6	4	18,2	4	18,2	
Kusma	19	1	5,3	7	36,8	8	42,1	3	15,8	
El ve ayakta karıncalanma	18	1	5,6	13	72,2	2	11,1	2	11,1	
Baş dönmesi	17	3	17,6	13	76,5	1	5,9	0	0,0	
Terleme	16	0	0	10	62,5	4	25,0	2	12,5	
Ağız kuruluğu	15	2	13,3	9	60,0	1	6,7	3	20,0	
Yutma güçlüğü	13	2	15,4	7	53,8	1	7,7	3	23,1	
Uyumakta güçlük	13	1	7,7	5	38,5	4	30,8	3	23,1	
Öksürük	12	4	33,3	5	41,7	0	0,0	3	25,0	
Kaşıntı	11	1	9,1	5	45,5	2	18,2	3	27,3	
İshal	10	1	10,0	7	70,0	1	10,0	1	10,0	
Dikkati toplamada güçlük	10	1	10,0	8	80,0	1	10,0	0	0,0	
Nefes darlığı	9	0	0,0	7	77,8	1	11,1	1	11,1	
İdrar yapmada sorunlar	3	1	33,3	1	33,3	1	33,3	0	0,0	

değerlendirilmemekte, ancak çalışmalarda oldukça yüksek düzeyde deneyimlendiği gösterilmektedir.

Psikolojik semptomlardan sinirlilik (%69,6) ve üzgün olma (%60,9) çalışmamızda yüksek prevalanslı semptomlardandır. Farklı kültürlerde yapılan çalışmalarda sinirlilik; %10-35,8 (5,13,23), üzgün olma ise; %22- 24,6 (13,23) gibi düşük oranlarında bildirilmiştir. Ülkemizde ise sinirlilik %68,5-

77,4 (15,21) üzgün olma %57,4-74,2 (15,21) gibi yüksek oranlarda saptanmıştır. Bu oranların yüksek olmasının, çocuk ve ergenlerin kanser tedavi sürecinde psikolojik olarak yeterli şekilde desteklenmedikleri ile açıklanabilir.

En sık görülen diğer semptomlar ise saç dökülmesi (%65,2) ve bulantı (%60,9) gibi kemoterapi süreci ile ilişkili semptomlardır. Literatürde saç dökülmesi

Tablo 4. Kanser tedavisinden sonra deneyimlenen semptomların şiddeti

Semptom	n	Son bir hafta içinde							
		Hafif		Orta		Şiddetli		Çok şiddetli	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Halsizlik	35	7	20,0	18	51,4	6	17,1	4	11,4
Sinirlilik	32	3	9,4	19	59,4	7	21,9	3	9,4
Saç kaybı	30	4	33,3	6	20,0	8	26,7	12	40,0
Üzgün olma	28	4	14,3	14	50,0	6	21,4	4	14,3
Bulantı	28	9	32,1	8	28,6	10	35,7	1	3,6
İştahsızlık	26	4	15,4	13	50,0	3	11,5	6	23,1
Endişeli hissetme	25	3	12,0	13	52,0	4	16,0	5	20,0
Uykulu hissetme	23	9	39,1	6	26,1	6	26,1	2	8,7
Ağrı	23	2	8,7	14	60,9	6	26,1	1	4,3
Huzursuzluk	22	2	9,1	13	59,1	3	13,6	4	18,2
Ağız tadında değişme	21	7	33,3	8	38,1	1	4,8	5	23,8
Kilo kaybı	21	8	38,1	10	47,6	3	14,3	0	0,0
Kusma	19	3	15,8	5	26,3	9	47,4	2	10,5
El ve ayakta karıncalanma	18	5	27,8	8	44,4	5	27,8	0	0,0
Kabızlık	18	0	0,0	7	38,9	9	50,0	2	11,1
Baş dönmesi	17	4	23,5	11	64,7	1	5,9	1	5,9
Terleme	16	5	31,3	7	43,8	3	18,8	1	6,3
Deri değişikliği	16	5	31,3	9	56,3	2	12,5	0	0,0
Ağız kuruluğu	15	6	40,0	5	33,3	1	6,7	3	20,0
Ağız yarası	14	1	7,1	5	35,7	4	28,6	4	28,6
Kendine yabancılaşma	14	1	7,1	4	28,6	2	14,3	7	50,0
Yutma güçlüğü	13	3	23,1	5	38,5	1	7,7	4	30,8
Uyumakta güçlük	13	1	7,7	5	38,5	4	30,8	3	23,1
Öksürük	12	4	33,3	5	41,7	1	8,3	2	16,7
Kaşıntı	11	0	0,0	6	54,5	3	27,3	2	18,2
Dikkati toplamada güçlük	10	5	50,0	4	40,0	1	10,0	0	0,0
İshal	10	2	20,0	6	60,0	1	10,0	1	10,0
Nefes darlığı	9	1	11,1	7	77,8	0	0,0	1	11,1
El ve ayakta şişme	4	3	75,0	1	25,0	0	0,0	0	0,0
İdrar yapma sorunları	3	1	33,3	0	0,0	2	66,7	0	0,0

%28,3-94,6 (5,13,15,21); bulantı ise %44,7-80,3 (5,13,15,20,21,23) gibi farklı oranlarda görülmektedir. Bu farklılıklar çalışmalara alınan çocukların tedavinin farklı aşamalarında oldukları ile açıklanabilir.

Semptomların deneyimlenme sürelerine bakıldığında, bir hafta içinde en uzun süre deneyimlenen semptomlar; kusma (%57,9), üzgün olma (%46,4), iştahsızlık (%46,2) ve halsizlik (%42,9) olarak

belirlenmiştir. Atay (14) çalışmasında kanser tedavisi alan çocuklarda tedavinin birinci ayında en uzun süre deneyimlenen semptomlar kusma, ağrı, iştahsızlık, halsizlik, bulantı ve kusmadır. Collins ve ark. (5) çalışmasında en uzun süre devam eden semptomlar idrar yapma sorunları, yutma güçlüğü ve halsizlik semptomlarıdır. Drake ve ark. (24) ölmek üzere olan çocuklarda aynı ölçeği kullandıkları çalışmalarında

Tablo 5. Kanser tedavisinden sonra deneyimlenen semptomların yarattığı rahatsızlık düzeyi

Semptom	Son bir hafta içinde										
	n	Rahatsız etmedi		Çok az etti		Biraz etti		Oldukça etti		Çok fazla etti	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Halsizlik	35	5	14,3	6	17,1	14	40,0	5	14,3	5	14,3
Sinirlilik	32	5	15,6	11	34,4	7	21,9	6	18,8	3	9,4
Saç kaybı	30	3	10,0	4	13,3	10	33,3	2	6,7	11	36,7
Üzgün olma	28	2	7,1	7	25,0	7	25,0	9	32,1	3	10,7
Bulantı	28	2	7,1	9	32,1	6	21,4	5	17,9	6	21,4
İştahsızlık	26	3	11,5	8	30,8	6	23,1	4	15,4	5	19,2
Endişeli hissetme	25	1	4,0	11	44,0	4	16,0	4	16,0	5	20,0
Uykulu hissetme	23	5	21,7	4	17,4	7	30,4	5	21,7	2	8,7
Ağrı	23	0	0,0	6	26,1	6	26,1	9	39,1	2	8,7
Huzursuzluk	22	3	13,6	4	18,2	8	36,4	4	18,2	3	13,6
Ağız tadında değişme	21	3	14,3	6	28,6	5	23,8	3	14,3	4	19,0
Kilo kaybı	21	5	23,8	10	47,6	3	14,3	3	14,3	0	0,0
Kusma	19	0	0,0	2	10,5	7	36,8	4	21,1	6	31,6
El ve ayakta karıncalanma	18	1	5,6	4	22,2	10	55,6	3	16,7	0	0,0
Kabızlık	18	1	5,6	1	5,6	4	22,2	6	33,3	6	33,3
Baş dönmesi	17	1	5,9	8	47,1	6	35,3	2	11,8	0	0,0
Terleme	16	3	18,8	5	31,3	5	31,3	2	12,5	1	6,3
Deri değişikliği	16	6	37,5	3	18,8	4	25,0	3	18,8	0	0,0
Ağız kuruluğu	15	1	6,7	6	40,0	3	20,0	2	13,3	3	20,0
Ağız yarası	14	2	14,3	1	7,1	2	14,3	4	28,6	5	35,7
Kendine yabancılaşma	14	1	7,1	2	14,3	2	14,3	0	0,0	9	64,3
Yutma güçlüğü	13	0	0,0	3	23,1	4	30,8	3	23,1	3	23,1
Öksürtük	12	3	25,5	4	33,3	2	16,7	1	8,3	2	16,7
Uyumakta güçlük	12	0	0,0	3	25,0	2	16,7	4	33,3	3	25,0
Kaşıntı	11	1	9,1	2	18,2	4	36,4	1	9,1	3	27,3
Dikkati toplamada güçlük	10	1	10,0	5	50,0	3	30,0	1	10,0	0	0,0
İshal	10	2	20,0	3	30,0	2	20,0	2	20,0	1	10,0
Nefes darlığı	9	0	0,0	3	33,3	4	44,4	1	11,1	1	11,1
El ve ayakta şişme	4	0	0,0	2	50,0	2	50,0	0	0,0	0	0,0
İdrar yapma sorunları	3	1	33,3	0	0,0	0	0,0	2	66,7	0	0,0

en uzun süre devam eden semptomlar endişeli olma, deride değişiklikler ve el ayaklarda şişme şeklinde belirlenmiştir. Çalışmanın bulguları ile literatür bilgilerindeki bu farklılık aynı ölçek kullanılmasına ve aynı yaş grubu çocuklara uygulanmasına rağmen örneklem grubundaki farklılıktan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Kanser tedavisi sırasında deneyimlenen semptomların şiddeti incelendiğinde, tedavi sonrası ilk bir hafta en yoğun yaşanan semptomların saç kaybı (%66,7), kendine yabancılaşma (%64,3), kabızlık (%61,1) ve kusma (%57,9) olduğu görülmüştür. Atay (14), tedavinin birinci ayında çok yoğun deneyimlenen semptomların iştahsızlık, uyku hissetme ve kusma, Collins ve ark. (5) idrar yapma sorunları, yutma güçlüğü ve ağrı, Drake ve ark. (24) ise el ve ayaklarda karıncalanma, idrar yapma sorunları ve halsizlik olduğunu bildirmiştir. Semptomların şiddetindeki bu farklılıkların çalışmaların örneklemindeki çocukların farklı tedavi aşamalarında olmasıyla açıklanabilir.

Çocukların tedavi alırken deneyimledikleri semptomların neden olduğu rahatsızlık incelendiğinde, en çok sıkıntı yaratan semptomların baş dönmesi (%66,6), yutma güçlüğü (%64,3), ağrı (%47,8) ve saç kaybı (%43,4) olduğu saptanmıştır. Atay (14), tedavinin birinci ayında çok fazla rahatsız eden semptomların bulantı ve saç kaybı; Collins ve ark. (5) yutma güçlüğü, saç kaybı ve uykusuzluk, Drake ve ark. (24) endişeli olma, el ayakta karıncalanma ve baş ağrısı, Yeh ve ark. (13) ise ağız yarası, kendine yabancılaşma ve bulantı olarak bildirmişlerdir. Bu bulgular kanserli çocukların tedavi sonrası sürecin farklı aşamalarında ve terminal dönemdeyken farklı semptomlar deneyimlediği ve bu semptomların çocuklarda farklı düzeyde rahatsızlık yarattığını göstermektedir. Kanser tedavisi alan hastalarda en çok sıkıntı yaratan semptomların fiziksel semptomlar olduğu görülmektedir. Çocukların daha etkin bir semptom yönetimine ihtiyaç duydukları açıktır.

Sonuç

Çalışmanın örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, tanı ve tedavi protokollerindeki heterojenite gibi sınırlılıkları bulunmaktadır. Daha büyük örneklemlerde ve benzer tanıli hastalarda daha özgün semptomların belirlenebileceği düşünülmektedir.

Bu sınırlılıklara rağmen çalışmamız, çocuk onkoloji servisinde yatarak tedavi alan çocuk ve ergenlerin kemoterapi tedavisi sonrası bir hafta içinde deneyimledikleri semptomları ortaya çıkarmıştır. Tedavi sonrası çocukların halen yüksek prevalansta semptomlar deneyimledikleri, psikolojik semptomların daha yoğun yaşandığı ve fiziksel semptomların daha çok rahatsızlık yarattığı görülmüştür.

Hemşireler çocuk ve ergenlerin semptomlarının tanılanması, değerlendirilmesi ve yönetiminde en önemli yere sahiptir. Semptomların belirli aralıklarla değerlendirilmesi ve uygun fiziksel ve psikososyal girişimlerle semptom yönetiminin sağlanması gereklidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'ndan sözel onay alınmıştır, Hasta Onayı: Çocuk ve ailelerden sözel onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Sevcan Atay Turan, Figen Işık Esenay, Dizayn: Sevcan Atay Turan, Figen Işık Esenay, Veri Toplama veya İşleme: Menevşe Güven, Analiz veya Yorumlama: Sevcan Atay Turan, Figen Işık Esenay, Literatür Arama: Sevcan Atay Turan, Yazan: Sevcan Atay Turan, Figen Işık Esenay.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2004. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2007. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/ Erişim Tarihi: 17.06.2015
2. TPOG/TPHD Pediatrik Kanser Kayıtları, <http://www.turkpediatrikkanserkayit.org/> Erişim Tarihi: 17.06.2015
3. Eiser C. Making sense of chronic disease: The eleventh Jack Tizard memorial lecture. J Child Psychol Psychiatry 1994;35:1373-89.
4. Bleyer A, Barr R, Hayes-Lattin B, Thomas D, Ellis C, Anderson B, et al. The distinctive biology of cancer in adolescents and young adults. Nat Rev Cancer 2008;8:288-98.

5. Collins JJ, Byrnes ME, Dunkel IJ, Lapin J, Nadel T, Thaler HT, et al. The measurement of symptoms in children with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:363-77.
6. Hedström M, Ljungman G, von Essen L. Perceptions of distress among adolescents recently diagnosed with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:15-22.
7. Hockenberry M. Symptom management research in children with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs* 2004;21:132-6.
8. Ewing JE, King MT, Smith NF. Validation of modified forms of the PedsQL generic core scales and cancer module scales for adolescents and young adults (AYA) with cancer or a blood disorder. *Qual Life Res* 2009;18:231-44.
9. Tseng TH, Cleeland CS, Wang XS, Lin CC. Assessing cancer symptoms in adolescents with cancer using the Taiwanese version of the M. D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer Nurs* 2008;31:9-16.
10. Miaskowski C, Dodd MJ, Lee K. Symptom clusters: the new frontier in symptom management research. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004;32:17-21.
11. Docherty SL, Sandelowski M, Preisser JS. Three months in the symptom life of a teenage girl undergoing treatment for cancer. *Res Nurs Health* 2006;29:294-310.
12. Woodgate RL, Degner LF. Cancer symptom transition periods of children and families. *J Adv Nurs* 2004;46:358-68.
13. Yeh CH, Chiang YC, Chien LC, Lin L, Yang CP, Chuang HL. Symptom clustering in older Taiwanese children with cancer. *Oncol Nurs Forum* 2008;35:273-81.
14. Atay S. Kanser tedavisi alan çocuklarda semptom sıklığı ve semptom kümelemelerinin belirlenmesi. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yayınlanmış (Doktora Tezi). İzmir: 2008.
15. Taş F, Başbakkal Z. Kemoterapi alan çocukların yaşadıkları semptomlar ve ebeveynlerinin semptom kontrolüne yönelik uygulamaları. *Ege Pediatri Bülteni* 2009;16:33-44.
16. Williams PD, Schmideskamp J, Ridder EL, Williams AR. Symptom monitoring and dependent care during cancer treatment in children: pilot study. *Cancer Nurs* 2006;29:188-97.
17. Williams PD, Williams KA, Williams AR. Parental caregiving of children with cancer, family impact, economic burden: nursing perspectives. *Issues Compr Pediatr Nurs* 2014;37:39-60.
18. Atay S, Conk Z, Bahar Z, Kantar M, Boluşık B. Memorial semptom değerlendirme ölçeği'nin (MSDÖ 10-18) Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Ege Pediatri Bülteni* 2007;14:93-100.
19. Walker AJ, Gedaly-Duff V, Miaskowski C, Nail L. Differences in symptom occurrence, frequency, intensity, and distress in adolescents prior to and one week after the administration of chemotherapy. *J Pediatr Oncol Nurs* 2010;27:259-65.
20. Yılmaz HB, Muslu GK, Taş F, Başbakkal Z, Kantar M. Parental views regarding symptoms in children with cancer and recognition of cancer-related fatigue. *Türk Onkoloji Dergisi* 2009;24:122-7.
21. Atay S, Conk Z, Bahar Z. Identifying symptom clusters in paediatric cancer patients using the Memorial Symptom Assessment Scale. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2012;21:460-8.
22. Hedström M, Kreuger A, Ljungman G, Nygren P, von Essen L. Accuracy of assessment of distress, anxiety, and depression by physicians and nurses in adolescents recently diagnosed with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:773-9.
23. Baggott C, Dodd M, Kennedy C, Marina N, Miaskowski C. Multiple symptoms in pediatric oncology patients: a systematic review. *J Pediatr Oncol Nurs* 2009;26:325-39.
24. Drake R, Frost J, Collins JJ. The symptoms of dying children. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:594-603.

Çocukluk Çağında Sık Görülen Obezite Sendromları

Common Obesity Syndromes in Childhood

Hatice Mutlu Albayrak, Beray Selver Eklioğlu*

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

*Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye



Öz

Sendromik obezite farklı gen ya da kromozom bozukluklarıyla ortaya çıkar. Obeziteye dismorfik bulgular, mental retardasyon ve gelişimsel anomaliler eşlik eder. Prader-Willi sendromu, Bardet-Biedl sendromu ve Alström sendromu klinik pratikte en sık karşılaşılan obezite sendromlarıdır. Prader-Willi sendromu hipotoni, hiperfaji, hipogonadizm ve boy kısalığı ile karakterize genomik imprinting hatasından kaynaklanan bir obezite sendromudur. Bardet-Biedl sendromu retinal distrofi, trunkal obezite, postaksiyel polidaktili, öğrenme güçlüğü, renal anomaliler ve erkeklerde hipogonadotropik hipogonadizm ile karakterize otozomal resesif geçişli, genetik olarak heterojen bir siliopati sendromudur. Alström sendromu ilerleyici kon-rod distrofisine, obezite ve sensörinöral işitme kaybının eşlik ettiği çoklu organ tutulumu ile karakterize, otozomal resesif geçişli bir sendromdur. Ekzojenik ve monojenik obezite dâhil olmayan durumlarda sendromik obeziteye yaklaşırken hormonal değerlendirmenin yanında hasta ek dismorfik özellikleri, oftalmolojik, dental, kardiyak, renal, nörolojik sistem yönünden de değerlendirilmelidir. Tanının doğrulanması ve aileye genetik danışmanlık hizmeti verilebilmesi için genetik tanı yöntemlerinden yararlanılmalıdır.

Abstract

Syndromic obesity occurs with different genetic or chromosomal disorders. Obesity is accompanied by dysmorphic features, mental retardation and developmental abnormalities. Prader-Willi syndrome, Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome are the most commonly encountered obesity syndromes, in clinical practice. Prader-Willi syndrome is an obesity syndrome, characterized by hypotonia, hyperphagia, hypogonadism and short stature due to genomic imprinting defect. Bardet-Biedl syndrome is a genetically heterogeneous ciliopathy syndrome caused by autosomal recessive genes, characterized by retinal dystrophy, truncal obesity, postaxial polydactyly, learning difficulties, renal anomalies, and hypogonadotropic hypogonadism only in males, Alström syndrome is an autosomal recessive syndrome, characterized by progressive cone-rod dystrophy, obesity and sensorineural hearing loss accompanied by multi-organ involvement. If exogenous and monogenic obesity is excluded, not only hormonal evaluation but also additional dysmorphic features, ophthalmic, dental, cardiac, renal, and neurological systems should also be evaluated to approach syndromic obesity. Genetic diagnostic analysis should be utilized for confirming the diagnosis and providing genetic counseling to families.

Anahtar kelimeler

Obezite, genetik, Prader-Willi sendromu, Bardet-Biedl sendromu, Alström sendromu

Keywords

Obesity, genetics, Prader-Willi syndrome, Bardet-Biedl syndrome, Alström syndrome

Geliş Tarihi/Received : 20.02.2015

Kabul Tarihi/Accepted : 19.08.2015

DOI:10.4274/jcp.85547

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Hatice Mutlu Albayrak, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, Konya, Türkiye
Tel.: +90 506 370 50 32
E-posta: haticemutlu@gmail.com

Giriş

Giderek yaygınlaşan bir halk sağlığı sorunu olan obezite genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu oluşur. Klasik olarak ekzojen (primer) ve endojen (sekonder) obezite olarak sınıflandırılır. Olguların çoğunda enerji harcamasına oranla artmış enerji alımından kaynaklanan, ekzojen obezite vardır (1). Endojen obezite ise genetik etiyojisi göz önüne alındığında poligenik (genetik ve çevresel faktörlerin etkin olduğu), sendromik ve monogenik obezite olarak da tanımlanabilir (2). Endojen obezite için şüphe uyandıran bulgular arasında infantil başlangıç, tokluk hissinin olmaması, düşük lineer büyüme hızı, dismorfik özellikler ve bilişsel işlev bozukluğu sayılabilir (3).

Sendromik obezite özellikle genetik kusurların ikincil sonucu olarak doğrudan veya dolaylı olarak gelişir. Bu durum monogenik obeziteden oldukça farklı olup obezite hastanın klinik görüntüsünün sadece bir parçasıdır. Bu kusurlar arasında Prader-Willi sendromu (PWS) (genomik imprinting hatasından kaynaklanan), Bardet-Biedl sendromu (BBS), Alström sendromu (ALMS), Trizomi 21 sendromu (obezite ile ilişkili hormonların değişmiş üretim yoluyla hareketle), Albright'ın herediter osteodistrofisi, Cohen sendromu, Borjeson-Forssman-Lehmann sendromu ve Beckwith-Wiedemann sendromu yer alır. Bunlar obezitenin artan prevalansında ve etiyojisinde minimal rol oynayan, genel popülasyonda nispeten nadir görülen genetik hastalıklardır (2). Bu yazıda diğer obezite

sendromlarına nazaran sık karşılaştığımız PWS, BBS ve ALMS'den bahsedilmiştir.

Prader-Willi Sendromu

PWS (OMIM #176270) hipotoni, hiperfaji, hipogonadizm ve boy kısalığı ile karakterize bir obezite sendromudur. PWS'nin 2 ayrı fazı vardır. İlk faz yenidoğan ve erken çocukluk çağı boyunca çeşitli derecelerde hipotoni ile karakterizedir. Sekiz-11 ay civarındaki dönemde hipotoni gerilemeye başlarken iştah artışı ile birlikte hiperfaji başlar. Artmış hiperfajiye sekonder gelişen obeziteyle beraber ortalama 2 yaşta 2. faz başlamış olur (4). Bu fazda fasiyel dismorfik özellikler (badem gözler, strabismus, ince üst dudak gibi) dikkat çekicidir ve çocuğun yaşıtlarına göre nörogelişimsel basamakları da geridir (5).

PWS için tanı kriterleri ilk olarak 1993 yılında Holm ve ark. (6) tarafından geliştirilmiş, Gunay-Aygun ve ark. (7) tarafından doğruluğu kanıtlanmış ve halen kullanılmaya devam edilmektedir (Tablo 1). Bununla beraber tanı moleküler genetik testler ile desteklenmelidir (8).

PWS 15q11.2-q13 kromozom bölgesinde işlevsel açıdan aktif paternal kalıtım yokluğundan kaynaklanır; aynı kromozomal bölgenin maternal kalıtsal yokluğu ise farklı bir sendrom olan Angelman sendromuna yol açar (9). PWS üç farklı genetik mekanizma yoluyla oluşur. Paternal olarak eksprese olan 15q11-q13 kromozomal bölgesinin delesyonu (%65-75) en sık görülen şekli iken, olguların %20-30'unda neden

Tablo 1. Prader-Willi sendromu için tanı kriterleri

Majör kriterler	Minör kriterler
<ul style="list-style-type: none"> • Neonatal ve infantil hipotoni (zayıf emmenin eşlik ettiği; yaşla azalan) • Infantil dönemde beslenme problemleri ve zayıf kilo alımı (gavaj ve özel beslenme teknikleri ihtiyaç duyma öyküsü) • Santral obeziteye yol açan kilo alımı (1-6 yaş arası hızlı başlangıç) • Karakteristik yüz görünümü (dar bifrontal mesafe, badem şeklinde palpebral fissürler ve aşağı dönük ağız) • Hipogonadizm/hipogenitalizm; genital hipoplazi (kızlarda; küçük labia minör ve klitoris ve erkeklerde; hipoplastik skrotum); gecikmiş puberte ve infertilite • Gelişme geriliği/hafif-orta derecede mental gerilik/çoklu öğrenme yetersizlikleri • Hiperfaji/yemek takıntısı • Kromozomal 15q11-q13 anormalliği 	<ul style="list-style-type: none"> • Azalmış fetal hareketler ve infantil letarji (yaşla azalan) • Karakteristik davranış problemleri (öfke nöbetleri, obsesif-kompulsif davranış, inatçılık, rijidite, çalma ve yalan söyleme gibi) • Uyku bozukluğu ve apne • Boy kısalığı • Hipopigmentasyon • Boya ve yaşa göre küçük el ve ayaklar • Düz ulnar sınırın eşlik ettiği dar eller • Görme bozuklukları (şaşılık ve miyopi) • Kalın visköz salya • Artikülasyon bozukluğu • Deri yolma

*Her bir majör kriter 1 puan, minör kriter ise yarım puandır, 3 yaşından küçüklerde 5 puan (4'ü majör kriter olmak üzere), 3 yaşından büyüklerde 8 puan (5'i majör olmak üzere) tanı için yeterlidir

maternal uniparental dizomi, %1-3'de ise imprinting defektidir (8,10).

PWS için ilk basamak tanı yöntemi deoksiribonükleik asit metilasyon analizidir. Bu yöntem ile 3 genetik mekanizma ile oluşmuş sendromun tanısı konulmuş olur (8). PWS tanısında metilasyon analizi altın standart olsa da 2. basamak tanı yöntemi olarak sitogenetik analiz hem 15q11-q13 bölgeleri arasındaki bir delesyonun hem de diğer kromozomal anormalliklerin belirlenmesi açısından gereklidir; bunun yanında daha küçük bölgelerdeki delesyonların tespiti için ise karşılaştırmalı genomik hibridizasyon dizileme yöntemi kullanılabilir (5).

Kontrol edilemeyen hiperfaji PWS'li çocuklarda obezite ile ilişkili kardiyopulmoner hastalık, tip 2 diabetes mellitus ve hatta mortalite ile sonuçlanabilir (10). Bu yüzden komplikasyonların önlenmesi için erken tanı, düzenli egzersiz ve besin alımının kontrolü gereklidir (11). PWS hipotalamus-hipofiz işlev bozukluğu ile ilişkili olduğundan çoğu olguda büyüme hormonu (BH) salınımı azalır (12). İnsülin-benzeri büyüme faktörü 1 ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3, PWS'de düşük olarak bulunmuş ve olguların %40-100'ünün BH eksikliği kriterlerini karşıladığı tespit edilmiştir (13). PWS'li hastalarda BH ile uzun süreli tedavi erişkin nihayi boyun artmasında etkili bulunmuş, aynı zamanda BH'nin yağ kitlesini azaltan anabolik etkisi, bazal enerji tüketimi, kas gücü, egzersiz toleransı, kemik yoğunluğu, lipid profili ve fiziksel ve bilişsel işlevler üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (12,14).

Birçok hastalıkta PWS fenotipini taklit eden bulgular yer alabilir. Bunlardan biri olan hiperfajik boy kısalığı, BH yetmezliği ve hafif öğrenme güçlüğü ile seyreden

psikososyal stres ile ilgili bir durumdur (15). Gelişme geriliği/zeka geriliği ve obezite (hipogonadizmin eşlik ettiği veya etmediği) Angelman sendromu, Fragile X sendromu, 14. kromozomun maternal uniparental dizomisi, Albright'ın herediter osteodistrofisi, BBS, Cohen sendromu, Borjeson-Forssman-Lehmann sendromu, ALMS gibi diğer bazı sendromların da komponenti olabilir. Ayrıntılı anamnez, gerekirse metilasyon analizi PWS'yi bu sendromlardan ayırt ettirir.

PWS benzeri fenotipte bir obezite sendromu *SIMI* içeren 6q16.2 lokusundaki interstisyel delesyon tespit edilen hastalarda da bildirilmiştir (15-17). PWS benzeri fenotip ile ilişkili olduğu bildirilen diğer sitogenetik anormallikler; del 1p36, dup 3p25.3.3p26.2, dup Xq27.2-ter, del 3q27.3 ve del 10q26'dır (8).

Bardet-Biedl Sendromu

BBS (OMIM #209900) retinal distrofi, trunkal obezite, postaksiyel polidaktili, öğrenme güçlüğü, renal anomaliler ve erkeklerde hipogonadotropik hipogonadizm ile karakterize otozomal resesif geçişli, genetik olarak heterojen bir siliopati sendromudur. Şimdiye kadar BBS için 18 gen [*BBS1*, *BBS2*, *ARL6 (BBS3)*, *BBS4*, *BBS5*, *MKKS (BBS6)*, *BBS7*, *TTC8 (BBS8)*, *BBS9*, *BBS10*, *TRIM32 (BBS11)*, *BBS12*, *MKSI (BBS13)*, *CEP290 (BBS14)*, *WDPCP (BBS15)*, *SDCCAG8 (BBS16)*, *LZTFL1 (BBS17)* ve *BBIP1 (BBS18)*] tanımlanmıştır ve bilinen bu genler olguların %70-80'inde pozitif bulunmaktadır, olguların %5'inde ise triallelik geçiş gösterilmiştir (18).

BBS'de klinik tanı için belirlenmiş kriterlerden 4 majör ya da 3 majör ve 2 minör özelliğin olması yeterlidir (Tablo 2) (19,20). Geniş klinik ve genetik heterojenite BBS'de moleküler tanı ve genetik danışmanlık için zorluklar oluşturur. Son on yıl

Tablo 2. Bardet-Biedl sendromu için klinik tanı kriterleri

Majör kriterler	Minör kriterler
<ul style="list-style-type: none"> • Rod-kon distrofisi • Obezite • Polidaktili • Erkeklerde hipogonadizm • Öğrenme güçlüğü • Renal anomaliler 	<ul style="list-style-type: none"> • Konuşmada gecikme • Gelişme geriliği • Brakidaktili/sindaktili • Ataksi/zayıf koordinasyon • Poliüri/polidipsi (Nefrojenik diabetes insipitus) • Sağırılık • Anosmi/hiposmi • Diabetes mellitus • Dental bozukluklar (Dizilim bozukluğu, hipodonti, yüksek arklı damak, küçük diş kökü) • Kardiyopati (Sol ventrikül hipertrofisi) • Konjenital kalp hastalığı • Hepatik fibrozis

çinde, mutasyon sıklığını tespit etmede birçok moleküler stratejiler denenmiştir. Bu stratejiler akraba evliliği olan ailelerde BBS genlerinin homozigosite haritalama yöntemi ile bağlantı analizini içermektedir. Birden fazla genin hastalıktan sorumlu olduğu düşünülürse moleküler tanı yöntemi olarak yeni nesil dizileme analizi öncelikli seçilmesi gereken genetik tanı yöntemi olmalıdır (21-24).

BBS tanısı olan bir bireyde hastalığın gidişatını belirlemek ve tedaviye yön vermek için, bazı rutin değerlendirmeler tavsiye edilir:

- 1) Görme keskinliği, görme alanı, ya da kırma kusurlarını belirlemek için oftalmolojik muayene,
- 2) Her iki cinsiyet için de genital muayene ve pelvik ultrasonografi,
- 3) Vücut-kitle indeksinin (VKİ) hesaplanması, VKİ>30 ise diyet başlanması,
- 4) Olası yapısal renal anomaliler açısından renal fonksiyon testleri ve ultrasonografik görüntüleme yapılması,
- 5) Bazal kan basıncı ölçülmesi,
- 6) Nefrojenik diabetes insipidus açısından sıvı alımı ve idrar çıkışının sorgulanması,
- 7) Kardiyak değerlendirme,
- 8) Diabetes mellitus açısından oral glukoz tolerans testi,
- 9) Pituitar fonksiyonların, karaciğer fonksiyonlarının ve lipid profilinin değerlendirilmesi,

10) İşitme testi,

11) Nörolojik muayene (21).

İlerleyici görme kaybını önlemede önerilen herhangi bir tedavi olmamasına rağmen, bir göz hekimi tarafından erken değerlendirme, takip, görmeye yardımcı teknik ve hareketlerin öğretilmesi yaşam standartlarını artırabilir. Obezite tedavisinde, diyet, egzersiz ve davranış terapileri de dahil olmak üzere çok yönlü yaklaşımın yararı vardır. Sendromun sekonder komplikasyonlarına yönelik rutin endokrinoloji ve genetik uzmanlarınca hastaların yakın takibi önem arz etmektedir.

Alström Sendromu

ALMS (OMIM#203800) çocukluk çağı obezitesi, çocuklukta artmış lineer büyümenin ardından erişkin kısa nihai boy, ilerleyici kon-rod distrofisi ve sensörinöral işitme kaybının eşlik ettiği çoklu organ tutulumu ile karakterize, otozomal resesif geçişli bir sendromdur (25). Endokrinolojik komplikasyonlar; 2. veya 3. dekatta başlayan diabetes mellitus, akantozis nigrikansın eşlik ettiği hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi, hipergonadotropik hipogonadizm ve hipotiroidizmdir (26).

Çocukların genellikle doğum ağırlıkları normaldir ama ilk yıl içinde trunkal obezite gelişir. İlerleyici işitme kaybı bireylerin %70'inde ilk on yıl içinde

Tablo 3. Alström sendromu için tanı kriterleri

Yaş	Major kriterler	Minör kriterler
<2 yaş	<ul style="list-style-type: none"> • Pozitif <i>ALMS1</i> mutasyonu ve/veya ALMS aile hikayesi • Görme bozukluğu (nistagmus, fotofobi) 	<ul style="list-style-type: none"> • Obezite • DKM/KKY
3-14 yaş	<ul style="list-style-type: none"> • Pozitif <i>ALMS1</i> mutasyonu ve/veya ALMS aile hikayesi • Görme bozukluğu (nistagmus, fotofobi azalmış görme keskinliği, elektroretinogram ile tespit edilmiş kon distrofisi) 	<ul style="list-style-type: none"> • Obezite ve/veya insülin direnci • DKM/KKY hikayesi • İşitme kaybı • İleri kemik yaşı • Hepatik disfonksiyon • Renal yetmezlik
>15 yaş	<ul style="list-style-type: none"> • Pozitif <i>ALMS1</i> mutasyonu ve/veya ALMS aile hikayesi • Görme bozukluğu (körlük, infantil veya çocukluk döneminde nistagmus hikayesi, elektroretinogram ile tespit edilmiş kon ve rod distrofisi) 	<ul style="list-style-type: none"> • Obezite ve/veya insülin direnci ve/veya tip 2 diyabet • DKM/KKY hikayesi • İşitme kaybı • Hepatik disfonksiyon • Renal yetmezlik • Kısa boy • Erkeklerde hipogonadizm • Kızlarda menstrüel düzensizlik ve/veya hiperandrojenizm

DKM/KKY : Dilate kardiyomiopatiye bağlı konjestif kalp yetersizliği, ALMS: Alström sendromu, *2 yaş altında 2 majör veya 1 majör + 2 minör, 3-14 yaş arasında 2 majör veya 1 majör + 3 minör, 15 yaş üzerinde 2 majör + 2 minör veya 1 majör + 4 minör kriter olması ile tanı konulur

ortaya çıkar (27). ALMS olgularının %60'ından fazlasında dilate veya restriktif kardiyomiopatiye sekonder kalp yetmezliği gelişir. %50 hastada gelişim basamaklarında gecikme olsa da zekaları normaldir. Karaciğer tutulumuna bağlı transaminaz yüksekliği, yağlanma, hepatosplenomegali görülür (28).

ALMS'nin klinik tanısı bebeklik, çocukluk ve genç erişkinlik dönemi boyunca ortaya çıkan kardinal bulgulara göre konulmaktadır (Tablo 3) (26,29). Yaşa bağlı tipik klinik özellikler ortaya çıksa da 6-8 yaşına kadar klinik belirtiler çok belirgin olmadığından tanı koymak erken infantil dönemde genellikle zordur.

ALMSI mutasyonu ALMS'de bilinen ve sorumlu tutulan tek genidir. ALMSI proteininin mikrotübül organizasyonu, intraflagellar transport, endozom geri dönüşümü ve hücre döngüsü düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. ALMS insidansı Türkiye'de nispeten yüksek orandadır ve en son yapılan bir çalışmada ALMSI mutasyonlarının büyük oranda heterojenite gösterdiği tespit edilmiştir (30).

ALMS tanılı bir bireyde hastalığın derecesini belirlemek için, tam detaylı bir anamnez ve fizik muayene ve ek incelemeler önceliklidir. İlerleyici organ tutulumunu önlemek için hiçbir tedavi yoktur. Buna rağmen hastalar rutin aralıklarla olası gelişebilecek komplikasyonlara yönelik BBS'de olduğu gibi izlenmelidir. Şiddetli obezitenin önüne geçilmesi ve bazı yaşam tarzı değişiklikleri hipergliseminin şiddetini azaltabilir ve diabete ilerlemeyi yavaşlatmada fayda sağlayabilir.

Obezite ile ilişkili erken başlangıçlı retina dejenerasyonu pediatrik oftalmoloji pratiğinde bir tanı ikilemi doğurabilir. Genetik olarak farklı sendromlar olmasına rağmen BBS ve ALMS arasındaki klinik örtüşme kimi zaman tanıda zorluğa neden olmaktadır (28). Tanının kesinleştirilmesi için moleküler genetik analiz yöntemleri yardımcı olacaktır ki BBS için birçok gen bölgesi bildirilmişken ALMS için şimdiiye kadar tanımlanmış bir gen bölgesi (ALMSI) mevcuttur.

Sonuç

Sendromik obezite farklı gen ya da kromozom bozukluklarıyla ortaya çıkar, obeziteye ek olarak dismorfik bulgular, mental retardasyon, gelişimsel anomaliler de eşlik eder. Ekzojenik ve monojenik obezite dâhil olduğu durumlarda sendromik

obeziteye yaklaşırken hormonal değerlendirmenin yanında hasta ek dismorfik özellikleri, oftalmolojik, dental, kardiyak, renal, nörolojik sistem yönünden de değerlendirilmelidir. Tanının doğrulanması ve aileye genetik danışmanlık hizmeti de verilebilmesi için genetik tanı yöntemlerinden yararlanılmalıdır.

Çocukluk döneminde obezite tanısının erken ve doğru olarak konulması, nedenlerinin ve eşlik eden hastalıkların saptanması, hastanın iyi izlenip gereken müdahalelerin zamanında yapılması ile obezitenin erişkin döneme yansması ve komplikasyonları önlenebilir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Hatice Mutlu Albayrak, Dizayn: Hatice Mutlu Albayrak, Veri Toplama veya İşleme: Hatice Mutlu Albayrak, Beray Selver Eklioğlu, Analiz veya Yorumlama: Hatice Mutlu Albayrak, Beray Selver Eklioğlu, Literatür Arama: Hatice Mutlu Albayrak, Beray Selver Eklioğlu, Yazan: Hatice Mutlu Albayrak.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Alemzadeh R, Rising R, Lifshitz F. Obesity in Children. In: Lifshitz F, (ed). Pediatric Endocrinology. 5th ed. London: Informa Healthcare; 2009:273-7.
2. Savona-Ventura C, Savona-Ventura S. The inheritance of obesity. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2015;29:300-8.
3. Mason K, Page L, Balıkcıoğlu PG. Screening for hormonal, monogenic, and syndromic disorders in obese infants and children. Pediatr Ann 2014;43:218-24.
4. Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. Eur J Hum Genet 2009;17:3-13.
5. Rocha CF, Paiva CL. Prader-Willi-like phenotypes: a systematic review of their chromosomal abnormalities. Genet Mol Res 2014;13:2290-8.
6. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. Pediatrics 1993;91:398-402.
7. Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. Pediatrics 2001;108:92.

8. Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, Cassidy SB. Prader-Willi Syndrome. 1998 Oct 06 [updated 2014 Jan 23]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K (eds). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>
9. Kim SJ, Miller JL, Kuipers PJ, German JR, Beaudet AL, Sahoo T, et al. Unique and atypical deletions in Prader-Willi syndrome reveal distinct phenotypes. *Eur J Hum Genet* 2012;20:283-90.
10. Goldstone AP. Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:12-20.
11. Bridges N. What is the value of growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome? *Arch Dis Child* 2014;99:166-70.
12. Aycan Z, Baş VN. Prader-Willi syndrome and growth hormone deficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014;6:62-7.
13. Eiholzer U, Stutz K, Weinmann C, Torresani T, Molinari L, Prader A. Low insulin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 1998;157:890-3.
14. Oto Y, Obata K, Matsubara K, Kozu Y, Tsuchiya T, Sakazume S, et al. Growth hormone secretion and its effect on height in pediatric patients with different genotypes of Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2012;158:1477-80.
15. Gilmour J, Skuse D, Pembrey M. Hyperphagic short stature and Prader-Willi syndrome: a comparison of behavioural phenotypes, genotypes and indices of stress. *Br J Psychiatry* 2001;179:129-37.
16. Bonaglia MC, Ciccone R, Gimelli G, Gimelli S, Marelli S, Verheij J, et al. Detailed phenotype-genotype study in five patients with chromosome 6q16 deletion: narrowing the critical region for Prader-Willi-like phenotype. *Eur J Hum Genet* 2008;16:1443-9.
17. Varela MC, Kok F, Setian N, Kim CA, Koiffmann CP. Impact of molecular mechanisms, including deletion size, on Prader-Willi syndrome phenotype: study of 75 patients. *Clin Genet* 2005;67:47-52.
18. Beales PL, Katsanis N, Lewis RA, Ansley SJ, Elcioglu N, Raza J, et al. Genetic and mutational analyses of a large multiethnic Bardet-Biedl cohort reveal a minor involvement of BBS6 and delineate the critical intervals of other loci. *Am J Hum Genet* 2001;68:606-16.
19. Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl Syndrome. 2003 Jul 14 [updated 2014 Feb 20]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K (eds). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1363/>
20. M'hamdi O, Ouertani I, Chaabouni-Bouhamed H. Update on the genetics of bardet-biedl syndrome. *Mol Syndromol* 2014;5:51-6.
21. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet* 1999;36:437-46.
22. Abu Safieh L, Aldahmesh MA, Shamseldin H, Hashem M, Shaheen R, Alkuraya H, et al. Clinical and molecular characterisation of Bardet-Biedl syndrome in consanguineous populations: the power of homozygosity mapping. *J Med Genet* 2010;47:236-41.
23. Billingsley G, Deveault C, Héon E. BBS mutational analysis: a strategic approach. *Ophthalmic Genet* 2011;32:181-7.
24. Janssen S, Ramaswami G, Davis EE, Hurd T, Airik R, Kasanuki JM, et al. Mutation analysis in Bardet-Biedl syndrome by DNA pooling and massively parallel resequencing in 105 individuals. *Hum Genet* 2011;129:79-90.
25. Joy T, Cao H, Black G, Malik R, Charlton-Menys V, Hegele RA, et al. Alstrom syndrome (OMIM 203800): a case report and literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:49.
26. Marshall JD, Bronson RT, Collin GB, Nordstrom AD, Maffei P, Paisey RB, et al. New Alström syndrome phenotypes based on the evaluation of 182 cases. *Arch Intern Med* 2005;165:675-83.
27. Marshall JD, Paisey RB, Carey C, Macdermott S. Alström Syndrome. 2003 Feb 07 [updated 2012 May 31]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K (eds). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1267/>
28. Aliferis K, Hellé S, Gyapay G, Duchatelet S, Stoetzel C, Mandel JL, et al. Differentiating Alström from Bardet-Biedl syndrome (BBS) using systematic ciliopathy genes sequencing. *Ophthalmic Genet* 2012;33:18-22.
29. Marshall JD, Maffei P, Collin GB, Naggert JK. Alström syndrome: genetics and clinical overview. *Curr Genomics* 2011;12:225-35.
30. Ozantürk A, Marshall JD, Collin GB, Düzenli S, Marshall RP, Candan Ş, et al. The phenotypic and molecular genetic spectrum of Alström syndrome in 44 Turkish kindreds and a literature review of Alström syndrome in Turkey. *J Hum Genet* 2015;60:1-9.

Kolestaz ve Kaşıntı: Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz?

Cholestasis and Pruritus: Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis?

Gökhan Tümgör

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



Öz

Progresif familial intrahepatik kolestaz (PFİK), çocukluk çağı kolestazları içinde önemli bir yer tutmaktadır. Bazı karaciğer nakil merkezlerinde en sık karşılaşılan ikinci karaciğer nakil endikasyonudur. Tüm kolestazlı ve karaciğer nakli yapılan olguların yaklaşık %10-15'ini oluşturmaktadır. PFİK, otozomal resesif geçişlidir ve hepatosellüler kaynaklı kolestaza yol açmaktadır. Süt çocukluğundan erişkin döneme kadar olan dönemde karaciğer yetmezliğine yol açarak ölüme neden olabilmektedir. PFİK'nin üç tipi vardır ve tüm tiplerde en sık gözlenen klinik bulgular kaşıntı, sarılık, büyüme geriliği, hepatomegali, splenomegalidir. PFİK'nin üç tipinin de prognozu farklıdır. PFİK'nin komplikasyonları portal hipertansiyon, karaciğer yetmezliği, siroz, hepatosellüler karsinom ve ekstrahepatik bulgulardır. Olguların hayat kalitesini yükseltecek medikal ve cerrahi tedaviler uygulanmakla birlikte çoğu olguya erken dönemde karaciğer nakli gerekmektedir.

Abstract

Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) has a significant place among the childhood cholestasis. It is the second most frequent liver transplant indication met in some liver transplant institutions. It constitutes approximately 10-15% of all cases of cholestasis and liver transplant. PFIC is an autosomal recessively inherited disorder and causes hepatocellular-originated cholestasis. In the period from infancy to adulthood it may cause death due to liver failure. PFIC has three types and the most frequently observed clinical symptoms of all three types are; pruritus, hepatitis, growth retardation, hepatomegaly, and splenomegaly. The prognosis of these three types of PFIC is different. The complications of PFIC are; portal hypertension, liver failure, cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and extrahepatic symptoms. Although medical and surgical treatments are applied in order to improve the patients' life quality, most of the cases require liver transplantation in the early stage.

Anahtar kelimeler

Çocukluk çağı, kolestaz, kaşıntı

Keywords

Childhood, cholestasis, pruritus

Geliş Tarihi/Received : 03.03.2015

Kabul Tarihi/Accepted : 19.08.2015

DOI:10.4274/jcp.05706

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Gökhan Tümgör, Çukurova Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji
Bilim Dalı, Adana, Türkiye
Tel.: +90 506 544 32 80
E-posta: gtumgor74@yahoo.com

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

Giriş

Progresif familial intrahepatik kolestaz (PFİK) ilk kez Clayton ve ark. (1) tarafından 1965 yılında "Byler hastalığı" olarak tanımlanmış, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. PFİK, hepatosellüler orjinli kolestaza yol açmaktadır. Süt çocukluğundan erişkin döneme kadar karaciğer yetmezliğine yol açarak ölüme neden olabilmektedir. Günümüzde 3 tipi tanımlanmıştır. PFİK tip 1; *ATP8B1* geni (FİK 1 eksikliği), PFİK tip 2; *ABCB11* geni [safra tuzu eksport pompası (STEP) eksikliği] ve PFİK tip 3; *ABCB4* geni [sınıf 3 Multidrug

Rezistans (MDR 3) eksikliği] mutasyonu sonucu oluşmaktadır (2). Üç genin de safra oluşumunu sağlayan hepatosellüler transport sistem genleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Şekil 1) (1).

PFİK fenotipli olguların %30'unda bu hastalıkla ilgili mutasyon saptanamadığından, PFİK fenotipine benzeyen başka hastalıkların tespit edilmesi muhtemeldir (3).

Epidemioloji

PFİK tüm kolestazlı ve karaciğer nakli yapılan olguların yaklaşık %10-15'ini oluşturmaktadır. Gerçek insidansı bilinmemektedir. Tahmini insidansı 1/50,000-1/100,000 olduğu bildirilmektedir. Her iki cins eşit etkilenmektedir. Tüm tipleri dünyada yaygın olarak görülmektedir (1).

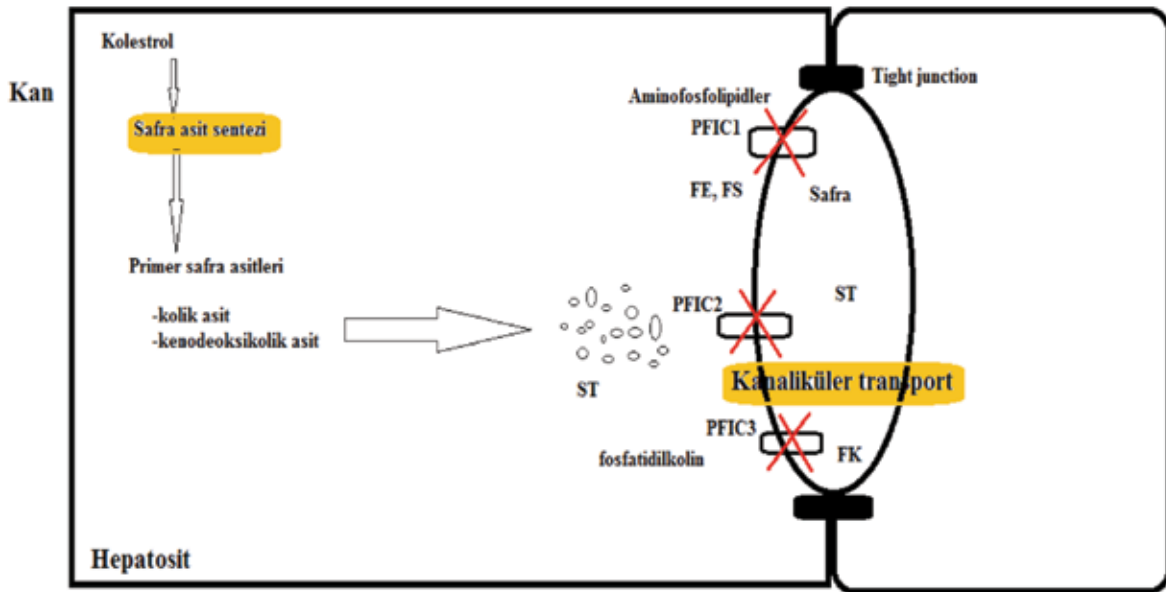
Klinik ve Biyokimyasal Değerler

Tüm tiplerde en sık gözlenen klinik bulgular kaşıntı, sarılık, büyüme geriliği, hepatomegali, splenomegali ve yağda eriyen vitamin eksikliklerinden dolayı olan komplikasyonlardır (2,4). Kolestaz, PFİK 1'li olgularda genellikle yaşamın ilk aylarından itibaren görülmektedir ve tekrarlayan sarılık atakları ve yaş arttıkça kalıcı kolestaz ile karakterizedir. PFİK 2 daha hızlı ve ağır seyirlidir. Sarılık ilk ay

başlamaktadır ve yaşamın ilk yılında hızla karaciğer yetmezliği gelişmektedir. Erken dönemde (bir yaşından önce) hepatosellüler karsinom (HSK) ve kolanjiyokarsinom gelişimi gözlenebilir. PFİK tip 1 ve 2'de ciddi kaşıntı gözlenmektedir. Fenotipik bulguları benzemekle beraber ılımlı fenotipik farklılıklar olabilir (5,6). PFİK 1'de gözlenen kısa boy, sensorinöral sağırılık, sulu ishal, pankreatit, yükselmiş ter elektrolit konsantrasyonu ve karaciğer yağlanması gibi ekstrahepatik özellikler PFİK 2'de gözlenmemektedir. PFİK tip 1 ve 2'nin aksine tip 3'te kolestaz yenidoğan döneminde nadirdir ve yaşamın ilk yılında hastaların sadece 1/3'ünde gözlenmektedir. PFİK 3 süt çocukluğunun geç döneminde, çocukluk çağında ve hatta genç erişkin döneminde görülebilir (7). Adölesan ve genç erişkinlerde siroz ve portal hipertansiyona bağlı gastrointestinal sistem kanamaları gözlenebilmektedir ve kaşıntı genellikle nadirdir. Tüm PFİK 3'lü olguların yarısı, ortalama 7,5 yaşında karaciğer nakline gereksinim duymaktadırlar. HSK adölesan dönemde gelişebilmektedir (1).

Laboratuvar Bulguları

PFİK 1 ve 2'de serum gamaglutamiltransferaz (GGT) aktivitesi ve serum kolesterol düzeyleri normal ancak serum safra asit konsantrasyonu çok yükselmiştir. PFİK 1 ve 2'nin laboratuvar bulguları



Şekil 1. Progresif familial intrahepatik kolestazda kanaliküler transportun bozulması

PFİK: Progresif familial intrahepatik kolestaz, ST: Safra tuzları, FE: Fosfatidiletanolamin, FS: Fosfatidilserin, FK: Fosfatidilkolin

benzese de tanı anında PFİK 2'li olgularda serum transaminaz ve alfa fetoprotein düzeyleri daha yüksek gözlenmektedir. Ayrıca serum alkalin fosfataz düzeyi PFİK 1'de PFİK 2'den daha düşük saptanmaktadır (2,5). PFİK 3'te ise serum GGT aktivitesi yüksek, serum kolesterol düzeyi normal, serum primer safra tuzları orta derecede yükselmiştir (Tablo 1) (7).

Histolojik Bulgular

PFİK 1'li olgularda karaciğer histolojisi kanaliküler kolelitiazis ve duktuler proliferasyon olmaması ile karakterizedir. PFİK 2'de aynı bulgular görülür ancak karaciğerin yapısı daha çok bozulmuş, lobüller ve portal fibrozis ve inflamasyon daha belirgindir. Hepatosellüler nekrozis ve dev hücre transformasyonu PFİK 2'de daha sık gözlenmektedir (3). PFİK 3 karaciğer histolojisinde portal fibrozis, duktuler proliferasyon ve miks enflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır. Lobülde kolestazis ve bazı duktuslarda safra tıkaçı gözlenmektedir. Hepatositlerde ılımlı dev hücre formasyonu görülebilir. Sonraki dönemlerde yaygın portal fibrozis ve tipik biliyer siroz görüntüsü olmaktadır (2).

Uzmanlar PFİK'li olguların karaciğer dokularının histopatolojik incelemesinin spesifik olmadığını, karaciğerde intra ve ekstrahepatik tıkanıklara yol açan hastalıklarda aynı bulguların gözlenebileceğini bildirmektedir (3).

Etiyoloji

Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz Tip 1

PFİK 1 (Byler hastalığı) *ATP8B1* genindeki (FİK 1) mutasyon sonucu oluşmaktadır (5,6,8). Bu gen kromozom 18'de lokalizedir ve hafif fenotipi benign rekürren intrahepatik kolestaz (BRİK 1) olarak adlandırılır. FİK 1 protein hepatositin kanaliküler membranı üzerindedir. Bu p tipi ATPase bir aminofosfolipid taşıyıcıdır ve plazma membranının iç tabakasının fosfatidiletanolamin ve fosfatidilserin açısından zenginleşmesinden sorumludur. Membranın iki tabakasındaki lipidlerin asimetrik dağılımı kanaliküler lümenindeki yüksek safra tuzu konsantrasyonuna karşı koruyucudur (9). Bu flippaz ayrıca mikrovillüs oluşumu gibi kanaliküler

Tablo 1. Progresif familial intrahepatik kolestazlı olguların tiplerinin özellikleri

	PFİK 1	PFİK 2	PFİK3
Geçiş	OR	OR	OR
Kaşıntı	Ciddi	Çok ciddi	Orta
Serum GGT	Normal	Normal	Yüksek
Serum ALT	Orta derecede yüksek	>5x normal	Hafif yüksek
Serum AFP	Normal	Yüksek	Normal
Karaciğer histolojisi	Kanaliküler kolestazis, hafif lobüller fibrozis	Kanaliküler kolestazis, hafif lobüller fibrozis, dev hücreli hepatit	Biliyer siroz
Serum primer safra asit konsantrasyonu	Çok yüksek	Çok yüksek	Yüksek
Safra içeriği	Düşük primer safra asit içeriği	Çok düşük primer safra asit içeriği	Düşük fosfolipid konsantrasyonu
Kromozom lokus	18q21-22	2q24	7q21
Gen/Protein	<i>ATP8B1</i> /FİK 1	<i>ABCB11</i> /STEP	<i>ABCB4</i> /MDR 3
Hepatosit yeri	Kanaliküler membran	Kanaliküler membran	Kanaliküler membran
Ekprese olduğu diğer ana yerler	Kolanjiosit, barsak, pankreas	-	-
Ekstrahepatik semptomlar	İshal, pankreatit, işitme kaybı, kısa boy	-	-
Fonksiyonel defekt	ATP bağımlı aminofosfolipid flippaz	Safraya ATP bağımlı safra asit transportu	ATP bağımlı fosfatidil kolin floppaz

GGT: Gamaglutamiltransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, AFP: Alfa fetoprotein, STEP: Safra asit eksport pompası, FİK 1: Familial intrahepatik kolestaz 1, MDR 3: Sınıf 3 multidrug rezistans, OR: Otozomal resesif, ATP: Antiapoptotik

membran bütünlüğünün sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır (10,11). Bu gendeki mutasyonun nasıl kolestaza yol açtığı net değildir. Anormal protein fonksiyonu nedeniyle safra asitlerinin safraya atılımının bozulduğu ve böylece düşük biliyer safra asit konsantrasyonu olduğu tahmin edilmektedir (3). Farklı çalışmalarda *ATP8B1* fonksiyonundaki bozulmaların Farnesoid X reseptörün (safra asit metabolizmasında bir nükleer reseptör) down regülasyonuna yol açtığı ve bunun sonucunda da karaciğerde STEP down regülasyonu olduğu gösterilmiştir. Barsakta da safra asit sentezi ve apikal sodyum safra tuz transporter upregülasyonu olmaktadır (12,13). Tüm bu olaylar hepatositte ciddi safra asit yükü yapmaktadır. Bunun yanında PFİK 1'li hastalarda kolanjiositlerde kistik fibrosis transmembran konduktans regülatör down regülasyonu olduğu gösterilmiştir. Bu durum safra akımının bozulmasına katkıda bulunmakta ve bazı ekstrahepatik özellikleri açıklamaktadır (5).

ATP8B1 geni karaciğer, pankreas, böbrek ve ince barsak gibi farklı organlardan ekspres edilmektedir. Fakat en yoğun olarak ince barsaklardan ekspres edilmektedir. Bu PFİK 1'li bazı hastalarda görülen kronik ishali açıklamaktadır. PFİK 1 ile ilişkili diğer ekstrahepatik durumlar olan kısa boy, sağırılık ve pankreatit, FİK 1'in genel biyolojik hücre fonksiyonu olduğunu göstermektedir (1,14).

BRİK 1'li olgular ile PFİK 1'li olgular arasındaki farklı fenotipik özellikler için bir açıklama yoktur. BRİK 1'li olgularda protein fonksiyonunun kısmen bozulduğu gösterilmiştir (6). Ayrıca FİK 1 hastalığı olan birçok hastanın compaund heterozigot olduğu ve bunun genotip-fenotip korelasyonlarını değiştirdiği bildirilmektedir. Heterozigot *ATP8B1* mutasyonlu bazı hastalar geçici neonatal kolestaz ve hamileliğin intrahepatik kolestazı (HİK) olarak tanımlanmaktadır (1,4,15).

Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz Tip 2

ABCB11 genindeki mutasyon sonucu oluşmaktadır (5). *ABCB11* geni kromozom 2'de lokalize olup karaciğerde ATP bağımlı kanaliküler STEP'i kodlamaktadır. STEP protein hepatosit kanaliküler membranından ekspres edilmektedir ve yoğun konsantrasyon gradiyentine rağmen primer safra asitlerinin safra kanalikülüne ana taşıyıcısıdır. Bu proteinin mutasyonları, etkilenmiş hastalarda azalmış

safra tuzu atılımına, safra akımında azalmaya, hepatosit içerisinde safra tuzlarının birikimine ve hepatosit hasarına yol açmaktadır.

BRİK 2 gibi hafif hastalıklarda missens mutasyonlar baskındır ve protein üretiminde yetersizliğe yol açmaktadır. BRİK 2 hastalarında kolelitiazis rapor edilmiştir (16). Ek olarak heterozigot mutasyonlarda HİK 2 (17), ilacın tetiklediği kolestaz (18) ve geçici neonatal kolestaz oluşabilmektedir (1).

Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz Tip 3

PFİK 3'lü olgularda sarılık, hepatomegali ve akolik dışkı görülebilmektedir. Semptomların başlangıç zamanı 1 aylık bebekten, 20 yaşında genç erişkin dönemine kadar değişebilmektedir (ortalama 3,5 yaş) (7,19). MDR 3 eksikliği 6 farklı karaciğer hastalığına neden olabilir. Bunlar; PFİK 3, erişkin biliyer siroz, düşük fosfolipidli safra kesesi taşı, HİK, geçici neonatal kolestaz, ilacın tetiklediği kolestazdır. MDR 3 mutasyonunun ciddiyeti sıklıkla klinik fenotiple koreledir (3).

PFİK 3 kromozom 7'de lokalize *ABCB4* genindeki genetik defekt sonucu oluşmaktadır. P glikoprotein MDR 3 taşıyıcısı, hepatosit kanaliküler membranından ekspres edilir ve safra kanalikülüne biliyer fosfolipid (fosfatidilkolin) taşınmasını sağlamaktadır (7). Bu gen defektinde fosfolipidler safraya atılmadığı için deterjan etkili safra tuzları fosfolipidler tarafından inaktive edilememektedir ve safra toksisitesi sonucu kolestaz oluşmaktadır. Bu durum da safra kanalikül ve biliyer epitel hasarına yol açmaktadır. PFİK 3'lü hastalarda karaciğer hasarının mekanizması büyük oranda biliyer fosfolipidlerin yokluğu ile ilişkilidir. Ayrıca safra kanalikülün olmaması destabilize misel oluşumuna, kolesterolün kristalizasyonu neticesinde safra taşı oluşumuna neden olacaktır ve küçük safra yolları tıkanabilecektir. Bunun sonucunda da histolojik olarak duktuler proliferasyon görülebilecektir. Fenotipik spektrumu neonatal kolestazdan, genç erişkinlerde siroza kadar değişmektedir (3).

Tanı

PFİK şüphesi olan olguda önce diğer kolestaz yapan nedenler dışlanmalıdır (Biliyer atrezi, Alagille sendromu, alfa-1 antitrombin eksikliği, kistik fibrozis, sklerozan kolanjit vb.) (5,6). Yüksek serum

safla asit konsantrasyonu olması primer safla asit sentez bozukluklarını dışlamaktadır (20). PFİK 1 ve 2'de GGT normal iken, PFİK 3'de yüksektir. PFİK 3 yenidoğan döneminde nadiren kolestaza neden olmaktadır. Klinik, biyokimyasal, radyolojik ve histolojik değerlendirme, karaciğerin özel boyamaları ve biliyer lipid analizleri ile PFİK tipleri ayrılabilir ve moleküler tanı yapılabilir (1).

Radyolojik Yaklaşım

Karın ultrasonu ile safla yolu hastalıkları konusunda fikir edinilebilmektedir. Ayrıca kolanjiyografi ile safla yollarının normal olduğu gösterilebilir ve sklerozan kolanjit dışlanabilir (5,7).

Karaciğer histolojisi tanı için önemlidir. Yukarıda tartışılmıştır.

Karaciğer İmmünboyama

MDR 3 ve STEP antikorları karaciğer dokusunda immünboyama yapılmasına olanak vermektedir. Kanalikül yokluğu veya hafif boyanma bir gen defektini desteklemektedir. Ancak normal boyanma da yalnızca bir mutasyon nedenli gen defektini dışlayamamaktadır. Ayrıca sentez ve ekspresyon normal olsa da bazı hastalarda fonksiyon kaybı olabilmektedir (1).

Safla Lipid Analizi

Safla kesesinden veya duodenal aspirattan yapılabilir. PFİK 2'li olgularda safla tuzu konsantrasyonu çok azalır iken (<1 mM) PFİK 1'de hafif azalmıştır (3-8 mM). Normal konsantrasyon saptanması PFİK 3'ü düşündürmektedir (5,7). PFİK 3'de safla fosfolipid düzeyi belirgin azalmıştır [total safla lipidlerinin %1-15 (normali: 19-24)].

Günümüzde PFİK'li olguların DNA sekansları incelenerek moleküler tanısı konulabilmektedir (21,22).

Ayrırcı Tanı

PFİK'e benzer birkaç otozomal resesif hastalık tanımlanmıştır (Tablo 2). Normal GGT aktivitesi olan PFİK, primer safla asit sentezi doğumsal bozukluklarından ayrılabilir (5,6,20). Normal serum GGT ile seyreden diğer hastalıklar Familial Amish hiperkolanemi, PFİK benzeri hastalıktır ve transport sisteminde bir bozukluk olmaksızın sıkı bileşke protein defekti, primer safla asit konjügasyonu ile birlikte bozuktur (5,23). Diğer bir kategoride anormal villin ekspresyonu sonucu kanaliküler mikrovillüslerin yapısal bütünlüğü kaybolur ve safla sekresyon sistem fonksiyonu bozulmaktadır

Tablo 2. Progresif familial intrahepatik kolestaz benzeri diğer hastalıklar

Hastalık	GGT	Protein, gen (kromozom)
Primer safla asit sentez ve konjügasyon bozuklukları		
3 β -HSD defekti	N	3 β -HSD, HSD3B7 (16)
Δ 4-3oxo-R defekti	N	Δ 4-3oxo-5 β R, AKR1D1 (7)
Oksisterol 7 α -OHase defekti	N	Oksisterol 7 α -OHase, CYP7B1 (8)
BAAT eksikliği	N	BAAT, BAAT (9)
BACL defekti	N	BACL, SLC27A5 (19)
Trafik ve kanaliküler hedef defektleri		
ARC sendromu	N	VPS33B, VPS33B (15) VIPAR, VIPAR (14)
Tight-Junction defektleri		
NISCH*	Y	Claudin-1, CLDN1 (3)
Familial Amish hiperkolanemi#	N	ZO-2, TJP2 (9)
Diğer defektler		
Familial hiperkolanemi	N	EPHX1, EPHX1 (1)
NAICC	Y	Cirhin, CIRH1A (16)
PCC	Y	Villin, ? (2)
Agenes sendromu	Y	?, (15q25.1)

GGT: Serum gamaglutamiltransferaz aktivitesi, N: Normal, Y: Yüksek, 3 β -HSD: 3 β -hidroksi- Δ 5-C27-steroid oksidoredüktaz, Δ 4-3oxo-5 β R: Δ 4-3-oksosteroid 5 β -redüktaz, 7 α -OHase: 7 α -hidroksilaz, BAAT: Safla asit-CoA-Amino-asit, N-aciltransferaz, BACL: Safla asit-CoA ligaz, ARC: Artrigripozis-renal disfonksiyon-kolestaz, EPHX1: Epoksid hidroksilaz 1, NISCH: Neonatal ihtiyozis sklerozan kolanjit, NAICC: Kuzey Amerika Kızılderi çocukluk çağı sirozu, PCC: Çocukluk çağı progresif kolestatik karaciğer hastalığı, ZO-2: Zonula occludens 2, *Claudin-1 defekti hepatosit ve kolanjiyositlerde, #ZO-2 defekt safla asit konjügasyonu ile ilişkilidir (BAAT defekti)

(1). Artrogripozis, renal disfonksiyon, Kolestaz sendromu, VPS33B/VIPAR mutasyonları sonucu gelişen kompleks bir hastalıktır. Bu gen defekti sonucu karaciğer ve böbrekte apikal protein salınımı bozulmuştur (24). Yüksek serum GGT aktivitesinde sklerozan kolanjit dışlanmalıdır (25). Aagenes sendromu da yüksek serum GGT düzeyi, kolestaz ve lenfödemle seyreden nedeni bilinmeyen bir hastalıktır (1).

Tedavi

Ursodeoksikolik asit (UDKA) tüm PFİK türleri için başlangıç tedavisidir (1). UDKA; nontoksik hidrofilik safra asiti olması ve kolestazda biriken endojen safra asitlerinin potansiyel hepatotoksitesini tersine çevirdiği düşünüldüğü için kullanılmaktadır. UDKA; safra asit dağılımını düzenler, mitokondriyal bütünlüğü sağlar, koleretik etkilidir, immünomodülatördür, antioksidan, antiapoptotik ve sitoprotektif etkileri vardır (26,27). Klinik ve biyokimyasal düzelme UDKA ile tedavi olan olguların ancak 1/3'ünde gözlenmiştir (2).

PFİK'li olguların en önemli yakınmalarından birisi kaşıntıdır. Olgu tüm vücudunu parçalarcasına kaşımaktadır. Kaşıntı tedavisi için oral safra asit bağlayıcı reçineler (kolestramin), fenobarbital, rifampisin, UDKA ve karbamazepin kullanılmaktadır. Olgular ayrıca soğuk banyodan, lokal steroidlerden ve nemiendiricilerden, antihistaminiklerden ve sedatiflerden fayda görebilmektedir. Bu ilaçların etkisiz olduğu durumlarda plazmaferez, ultraviyole ışınları denenebilmektedir (28).

Son 10 yılda UDKA tedavisine yanıtız PFİK 1 ve 2 hastalarda parsiyel eksternal biliyer diversiyon (PEBD) standart işlem olmaktadır. PEBD cerrahi tedavide ilk seçenektir (29-32). Terminal ileumdan safra asitlerinin emilmesini önlemekte ve çoğu olguda etkili olmaktadır. Uzmanlar siroz gelişmeden önce PEBD yapılmasının altını çizmektedirler (33). PFİK 1 ve PFİK 2 hastalarının bir kısmı biliyer diversiyondan fayda görebilmektedir (34,35).

Bazı olgular PEBD'de yapılan kalıcı stromadan estetik veya tıbbi komplikasyonlar nedeni ile rahatsızlık duymaktadırlar. Bu olgularda ileal çıkarma kurtarıcı bir operasyondur. PEBD teknik olarak uygun değilse veya aile istemiyor ise PEBD'ye alternatif veya PEBD'den fayda görmeyen olgularda tedavi seçeneği olarak kullanılabilirdiği bildirilmiştir (36).

Nazobilyer drenaj da seçilmiş olgularda biliyer diversiyona alternatif olabilir (37).

Bu tedavilerin yetersizliğinde karaciğer nakli tek alternatiftir (1,38). Karaciğer nakli düşük morbidite ve yüksek sağkalım süreleri ile etkili bir tedavi seçeneğidir. Kısa boylu, gelişmeleri geri olan olguların nakil sonrası büyüme ivmelerinin arttığı gösterilmiştir (38). İshali olan olgularda biliyer diversiyon veya karaciğer nakli sonrası ishali düzelmediği hatta daha artabileceği gösterilmiştir. İshal safra adsorbif resin tedavisi ile tedavi edilebilmektedir (1,14).

Gelecekte tüm PFİK tiplerinde alternatif tedavi yöntemleri olarak hücre ve genleri hedefleyen farmakolojik tedaviler araştırılmaktadır (39-41).

Prognoz

PFİK'nin üç tipinin de prognozu farklıdır. PFİK'nin komplikasyonları portal hipertansiyon, karaciğer yetmezliği, siroz, HSK ve ekstrahepatik bulgulardır. Doğal öyküye ek olarak PFİK'li çocuklar safra taşı, ilacın tetiklediği kolestaz ve HİK için risk altındadırlar. UDKA alan kızlarda HİK gelişme riskinden dolayı hamilelik sırasında UDKA kesilmemelidir. PFİK 2 ve PFİK 3'lü olgular özellikle yaşamın ilk yılından itibaren, 6 ayda bir alfa fetoprotein, yılda bir karın ultrasonografi ile HSK açısından izlenmelidir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Yazan: Gökhan Tümgör.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Clayton RJ, Iber FL, Ruebner BH, McKusick VA. Byler disease: Fatal familial intrahepatic cholestasis in an Amish kindred. Am J Dis Child 1969;117:112-24.
2. Jankowska I, Socha P. Progressive familial intrahepatic cholestasis and inborn errors of bile acid synthesis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2012;36:271-4.

3. Morotti RA, Suchy FJ, Magid MS. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) type 1, 2, and 3: a review of the liver pathology findings. *Semin Liver Dis* 2011;31:3-10.
4. Aykut A, Çakır M, Onay H, Nart D, Arıkan Ç, Özgenç F, ve ark. Klinik olarak ilerleyici ailevi intrahepatik kolestaz ile uyumlu hastalarda ATP8B1 mutasyonunun araştırılması: Ön çalışma. *J Pediatr Res* 2014;1:138-41
5. Davit Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:1.
6. Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LW, Houwen RH. Liver disease associated with canalicular transport defects: current and future therapies. *J Hepatol* 2010;52:258-71.
7. Davit- Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: pathophysiology and clinical aspects. *Semin Liv Dis* 2010;30:134-46.
8. Klomp LW, Vargas JC, Van Mil SW, Pawlikowska L, Strautnieks SS, Van Eijk MJ, et al. Characterization of mutations in ATP8B1 associated with hereditary cholestasis. *Hepatology* 2004;40:27-38.
9. Paulusma CC, Groen A, Kunne C, Ho- Mok KS, Spijkerboer AL, Rudi de Waart D, et al. Atp8b1 deficiency in mice reduces resistance of the canalicular membrane to hydrophobic bile salts and impairs bile salt transport. *Hepatology* 2006;44:195-204.
10. Verhulst PM, van der Velden LM, Oorschot V, van Faassen EE, Klumperman J, Houwen RH, et al. A flippase- independent function of ATP8B1, the protein affected in familial intrahepatic cholestasis type 1, is required for apical protein expression and microvillus formation in polarized epithelial cells. *Hepatology* 2010;51:2049-60.
11. Groen A, Romero MR, Kunne C, Hoosdally SJ, Dixon PH, Wooding C, et al. Complementary functions of the flippase ATP8B1 and the floppase ABCB4 in maintaining canalicular membrane integrity. *Gastroenterology* 2011;141:1927-37.
12. Chen F, Ananthanarayanan M, Emre S, Neimark E, Bull LN, Knisely AS, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis, type 1, is associated with decreased farnesoid X receptor activity. *Gastroenterology* 2004;126:756-64.
13. Alvarez L, Jara P, Sánchez- Sabaté E, Hierro L, Larrauri J, Díaz MC, et al. Reduced hepatic expression of farnesoid X receptor in hereditary cholestasis associated to mutation in ATP8B1. *Hum Mol Genet* 2004;13:2451-60.
14. Egawa H, Yorifuji T, Sumazaki R, Kimura A, Hasegawa M, Tanaka K. Intractable diarrhea after liver transplantation for Byler's disease: successful treatment with bile adsorptive resin. *Liver Transplant* 2002;8:714-6.
15. Jacquemin E, Malan V, Rio M, Davit- Spraul A, Cohen J, Landrieu P, et al. Heterozygous FIC1 deficiency: a new genetic predisposition to transient neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:447-9.
16. Van Mil SW, Van den Woerd WL, Van den Brugge G, Sturm E, Jansen PLM, Bull LN, et al. Benign recurrent intrahepatic cholestasis type2 is caused by mutations in ABCB11. *Gastroenterology* 2004;127:379-84.
17. Pauli- Magnus C, Lang T, Meier Y, Zodan- Marin T, Jung D, Breyman C, et al. Sequence analysis of bile salt export pump (ABCB11) and multidrug resistance p- glycoprotein 3 (ABCB4, MDR3) in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Pharmacogenetics* 2004;14:91-102.
18. Lang C, Meier Y, Stieger B, Ulrich B, Lang T, Kerb R, et al. Mutations and polymorphisms in the bile salt export pump and the multidrug resistance protein 3 associated with drug-induced liver injury. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:47-60.
19. Ziol M, Barbu V, Rosmorduc O, Frassati- Biaggi A, Barget N, Hermelin B, et al. ABCB4 heterozygous gene mutations associated with cholestatic liver disease in adults. *Gastroenterology* 2008;135:131-41.
20. Gonzales E, Gerhardt MF, Fabre M, Setchell KD, Davit- Spraul A, Vincent I, et al. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long- term therapy. *Gastroenterology* 2009;137:1310-20.
21. Houdayer C, Dehainault C, Mattler C, Michaux D, Caux- Moncoutier V, Pages- Berhouet S, et al. Evaluation of in silico tools for decision making in molecular diagnosis. *Human Mut* 2008;29:975-82.
22. Liu C, Aronow BJ, Jegga AG, Wang N, Miethke A, Mourya R, et al. Novel resequencing chip customized to diagnose mutations in patients with inherited syndromes of intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 2007;132:119-26.
23. Chong CP, Mills PB, McClean P, Gissen P, Bruce C, Stahlschmidt J, et al. Bile acid- CoA ligase deficiency: a new inborn error of bile acid metabolism. *J Inheret Metab Dis* 2012;35:521-30.
24. Cullinane AR, Straatman- Iwanowska A, Zaucker A, Wakabayashi Y, Bruce CK, Luo G, et al. Mutations in VIPAR cause an arthrogryposis, renal dysfunction and cholestasis syndrome phenotype with defects in epithelial polarization. *Nat Genet* 2010;42:303-12.
25. Grosse B, Cassio D, Yousef N, Bernardo C, Jacquemin E, Gonzales E. Claudin-1 involved in neonatal ichthyosis sclerosing cholangitis syndrome regulates hepatic paracellular permeability. *Hepatology* 2012;55:1249-59.
26. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders. *J Hepatol* 2001;35:134-46.
27. Jacquemin E, Hermans D, Myara A, Habes D, Debray D, Hadchouel M, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 1997;25:519-23.
28. Feranchak AP, Ramirez RO, Sokol RJ. Medical and nutritional management of cholestasis. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds). *Liver Disease in Children*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilins; 2001. p.195-238.
29. Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Emerick K, Antoniu A, et al. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. *J Hepatol* 2010;53:170-8.
30. Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S, Baussan C, Gonzales E, Stieger B, et al. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. *Hepatology* 2010;51:1645-55.
31. Arnell H, Papadogiannakis N, Zemack H, Knisely AS, Nemeth A, Fischler B. Follow-up in children with progressive familial intrahepatic cholestasis after partial external biliary diversion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:494-9.
32. Kalicin'ski PJ, Ismail H, Jankowska I, Kaminski A, Pawlowska J, Drewniak T, et al. Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. *Eur J Pediatr Surg* 2003;13:307-11.

33. Whittington PF, Whittington GL. Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1988;95:130-6.
34. Bustorff- Silva J, Sbraggia Neto L, Olímpio H, de Alcantara RV, Matsushima E, De Tommaso AM, et al. Partial internal biliary diversion through a cholecystojejunocolonic anastomosis: a novel surgical approach for patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: a preliminary report. *J Pediatr Surg* 2007;42:1337-40.
35. Gün F, Erginel B, Durmaz O, Sökücü S, Salman T, Celik A. An outstanding non-transplant surgical intervention in progressive familial intrahepatic cholestasis: partial internal biliary diversion. *Pediatr Surg Int* 2010;26:831-4.
36. Jankowska I, Czubkowski P, Kalicinski P, Ismail H, Kowalski A, Pawlowska J, et al. Ileal exclusion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:92-5.
37. Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LW, Venneman NG, Schwartz TP, van Berge Henegouwen GP, et al. Nasobiliary drainage induces long- lasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 2006;43:51-3.
38. Aydogdu S, Cakir M, Arikan C, Tümgör G, Yuksekkaya HA, Yilmaz F, et al. Liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: clinical and histopathological findings, outcome and impact on growth. *Pediatr Transplant* 2007;11:634-40.
39. De Vree JM, Ottenhoff R, Bosma PJ, Smith AJ, Aten J, Oude Elferink RP. Correction of liver disease by hepatocyte transplantation in a mouse model of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 2000;119:1720-30.
40. Boyer JL. Nuclear receptor ligands: rational and effective therapy for chronic cholestatic liver disease *Gastroenterology* 2005;129:735-40.
41. Knisely AS, Strautnieks SS, Meier Y, Stieger B, Byrne JA, Portmann BC, et al. Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. *Hepatology* 2006;44:478-86.

İki Ailede Çölyak Hastalığının Belirlenmesinde İnsan Lökosit Antijen Doku Gruplarının Önemi

Importance of the Human Leukocyte Antigen Tissue Type in Detecting Celiac Disease in Two Families

Ömer Faruk Beşer, Tülay Erkan, Fügen Çullu Çokuğraş, Tufan Kutlu

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



Öz

Çölyak hastalığının (ÇH) insan lökosit antijeni (İLA) genleri ile güçlü bir ilişkisi vardır. Özellikle İLA-DQ2.5 ve İLA-DQ8 yapısında lökosit antijeni taşımayanlarda ÇH görülme ihtimali oldukça düşüktür. Bu çalışmada, ÇH olan iki aile olgusu sunulmakta ve hastalığın ailesel olabileceği gösterilmektedir. Ailesel olma durumunun belirlenmesinde İLA doku grupları önemlidir ve aile tarama testleri yapılarak erken tanı söz konusu olabilir. Sunmuş olduğumuz her iki ailedeki hastaların kardeşlerinde ve babalarında hiçbir yakınma ve klinik bulgu olmayıp hastalığın tanısı sadece aile taraması sonrasında koyulmuştur. İLA doku gruplarının saptanması tüm aile bireylerine uygulanmıştır. Her iki ailede de hastalar, kardeşler ve babalarda aynı İLA doku grubu (HLADR3-DQA1*0501-DQB1*0201) saptanmış olup, annelerde bu doku grubu saptanamamıştır. ÇH belirli İLA grupları ile ilişkilidir ve genetik yatkınlık mevcuttur. Bu nedenle aile bireylerinden herhangi birisinde ÇH saptanması durumunda diğer aile fertlerinde hiçbir yakınma olmasa da tarama yapılmalıdır. Diğer yandan semptomu olan ve serolojik testleri yüksek düzeyde pozitif saptanan hastalarda İLA doku tipinin belirlemesi hastalıktan şüphelenmede oldukça önemlidir.

Abstract

Celiac disease (CD) is strongly related to human leukocyte antigens (HLA) genes. The incidence of CD is very low in patients without the HLA-DQ2.5 and HLA-DQ8 leukocyte antigens. This study presents two families with CD and shows that the disease might be familial. The determination of HLA tissue groups is important and family screening tests may lead to early diagnose of the disease. In both of the families, the patients' siblings and fathers were asymptomatic, but diagnoses were made after family screening tests. HLA tissue typing was performed in all family members. The patients, siblings and fathers carried the HLADR3-DQA1*0501-DQB1*0201 tissue groups in both two families while this tissue group was not present in the mothers. As CD is strongly related to certain HLA groups and has a genetic predisposition, all members of a family must be screened when a case of CD is diagnosed in any family member. On the other hand, the determination of the HLA tissue type in patients with both symptoms and very positive serologic tests is important in terms of suspicion of the disease.

Anahtar kelimeler

Çocuk, Çölyak hastalığı, insan lökosit antijenleri

Keywords

Children, Celiac disease, human leukocyte antigens

Geliş Tarihi/Received : 06.08.2014

Kabul Tarihi/Accepted : 19.08.2015

DOI:10.4274/jcp.72691

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Ömer Faruk Beşer, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 506 556 66 23
E-posta: ofbeser@gmail.com

Giriş

Çölyak hastalığı (ÇH), glüten içeren gıdaların tüketimi sonucu duyarlı bireylerin ince barsağında gelişen yaygın iltihabi bir hastalıktır. Çocukluk yaş grubunda ince barsakta emilim bozukluğu yapan nedenlerin başında gelmektedir (1). Hastalığın görülme oranı etnik kökene bağlı olarak değişmekle birlikte ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada Türk çocuklarındaki sıklığı 1:212 olarak saptanmıştır (2). Genetik, çevresel ve immün sistem ile ilgili bozukluklar hastalığın etiolojisinde rol oynamaktadır. ÇH'nin insan lökosit antijeni (İLA)-DQ2.5 ve İLA-DQ8 ile güçlü bir genetik ilişkisi vardır. İLA-DQ2.5 ve/veya İLA-DQ8 yapısında lökosit antijeni taşımayanlarda ÇH görülme sıklığı %5'in altında olduğundan riskli hastalarda İLA-DQ2.5 ve İLA-DQ8'in genetik taraması büyük değer taşımaktadır (3). Türk toplumundaki ÇH tanılı çocuklarda yapılan çalışmalarda İLA-B8, -DR1 B(3)-A25(10) ve -DQ2 sıklığının hastalık ile anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır (4,5).

Sunulan iki ailede; hastalığın ailesel olabileceğini, bunun belirlenmesinde İLA doku gruplarının önemini ve aile taraması ile de erken tanı olasılığının mümkün olabileceğini göstermeyi amaçladık.

Olgu Sunumları

Olgu 1

On iki yaşında kız hasta kilo alamama ve kabızlık yakınmaları ile başvurdu. Hastanın kabızlığı dört yaşından beri sürüyormuş ve iki yıldır da aralıklı karın ağrısı varmış. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı ve boyu 3. persantilin altında idi. Laboratuvar incelemelerinde; beyaz küre 6,800/mm³, hemoglobin 10 g/dL, hematokrit %32,4, ortalama eritrosit hacmi (OEH) 67,4 fL, trombosit 392,000/mm³, aspartat aminotransferaz (AST) 33 IU/L, alanin aminotransferaz (ALT) 41 IU/L, serum demir 17 ug/dL, demir bağlama kapasitesi 379 ug/dL, transferin doygunluk indeksi %4,4, ferritin 16 ng/mL (n=11-307), folik asit 5 ng/mL (n=4,5-18,7) saptandı. Antigliadin (AGA) immünoglobulin (Ig) A 134 eu/mL (n=0-15), AGA Ig G 175 eu/mL (n=0-20), anti-endomiziyal antikolar (EMA) Ig A 21 eu/mL (n=0-15), EMA Ig G 48 eu/mL (n=0-20) idi. Duodenumdan alınan biyopsiler sonucunda villüs atrofi, kript hiperplazisi

ve intraepitelyal lenfosit artışı saptadık. Hastaya ÇH tanısı koyduk ve glutensiz diyet tedavisi başladık. Altı ay sonraki kontrolde hemoglobin, demir ve ferritin değerlerinin düzeldiği ve hastada 6 kg ağırlık artışı olduğu görüldü.

Dokuz yaşındaki erkek kardeşinde hiçbir yakınma olmamasına rağmen taramada AGA Ig A 98,2 eu/mL, AGA Ig G 144 eu/mL, EMA Ig A 187 eu/mL, EMA Ig G 34,91 eu/mL saptandı. Gastroduodenoskopisinde duodenumdan alınan biyopsiler sonucunda villüs atrofi, kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfosit artışı saptandı. Hastaya ÇH tanısıyla glutensiz diyet başlandı. Hastanın babasında AGA Ig A, IgG ve EMA Ig A, IgG değerlerinin yüksek olduğu görülünce gastroduodenoskopi yapıldı ve duodenal biyopsilerin histopatolojik incelemesi ile ÇH tanısı koyuldu. Annesinin tetkikleri normal sınırlarda görülmüştü.

Tüm ailede İLA doku tipleri tetkiki çalışıldı. Olgumuzda, erkek kardeşinde ve babasında İLADR3-DQA1*0501-DQB1*0201 doku gruplarının olduğu gösterildi ve İLA-DQ2'in pozitifliği saptandı. Ancak annesinde bu İLA doku grubu saptanamamıştır (Tablo 1).

Olgu 2

Üç yaşında erkek hasta büyüme gelişme geriliği nedeniyle başvurdu. Daha önce birçok kez demir eksikliği anemisi nedeniyle demir tedavisi uygulanmış. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı ve boyu 3. persantilin altında idi. Laboratuvar incelemelerinde; beyaz küre

Tablo 1. Olgularda ve ailesinde insan lökosit antijen doku tipleri

Aile	İLA doku tipi	İLA doku grubu
Aile 1		
Hasta	İLADR3-DQA1*0501-DQB1*0201	İLA-DQ2
Kardeş	İLADR3-DQA1*0501-DQB1*0201	İLA-DQ2
Baba	İLADR3-DQA1*0501-DQB1*0201	İLA-DQ2
Anne	---	---
Aile 2		
Hasta	İLADR3-DQA1*0501-DQB1*0201	İLA-DQ2
Kardeş	İLADR3-DQA1*0501-DQB1*0201	İLA-DQ2
Baba	İLADR3-DQA1*0501-DQB1*0201	İLA-DQ2
Anne	---	---

İLA: İnsan lökosit antijen

9,200/mm³, hemoglobin 13,5 gr/dL, hematokrit %41,7, OEH 67,9 fL, trombosit 432,000/mm³, AST 36 IU/L, ALT 21 IU/L, serum demir 12 ug/dL, demir bağlama kapasitesi 342 ug/dL, transferin doygunluk indeksi %3,5, ferritin 14 ng/mL saptandı. AGA Ig A 115 eu/mL, AGA Ig G 128 eu/mL, EMA Ig A>160 eu/mL, EMA Ig G 45 eu/mL idi. Duodenumdan alınan biyopsiler sonucunda villüs atrofi, kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfosit artışı saptandı. Hastaya ÇH tanısıyla glütensiz diyet başlandı. Altı ay sonraki kontrolde hemoglobin, demir ve ferritin değerlerinin düzeldiği ve hastanın ağırlık artışının olduğu görüldü.

Sekiz yaşındaki erkek kardeşinde hiçbir yakınma olmamasına rağmen yapılan AGA Ig A>320 eu/mL, AGA Ig G 164 eu/mL, EMA Ig A>160 eu/mL, EMA Ig G 32 eu/mL saptandı. Duodenumdan alınan biyopsiler sonucunda villüs atrofi, kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfosit artışı saptandı. Hastanın babasında AGA Ig A, IgG ve EMA Ig A, IgG değerlerinin yüksek olduğu görülünce gastroduodenoskopi yapıldı ve duodenal biyopsilerin histopatolojik incelemesi ile ÇH tanısı koyuldu. Annesinin tetkikleri normal sınırlarda idi. Tüm ailede İLA doku tipleri tetkiki çalışıldı. Olgumuzda, erkek kardeşinde ve babasında İLADR3-DQA1*0501-DQB1*0201 doku gruplarının olduğu gösterildi ve İLA-DQ2'in pozitifliği saptandı. Ancak annesinde bu İLA doku grubu saptanamamıştır (Tablo 1).

Tartışma

ÇH'nin oldukça geniş klinik yelpazesi vardır. Barsak mukozasında hasar olduğundan dolayı emilim bozukluğu vardır. Hastalarda büyüme gelişme geriliği, ishal, karın şişliği, yağlı dışkılama gibi klasik belirtiler ortaya çıkabilmektedir. Boy kısalığı, ağızdan tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, serum transaminaz yüksekliği, osteoporoz, infertilite, pubertede gecikme, dişte mine bozuklukları, 'dermatitis herpetiformis' ve vitamin eksiklikleri gibi sindirim sistemi dışı belirtiler de görülebilmektedir. Bir grup hastada ÇH uzun dönem semptomsuz olabilir ve yapılan tetkiklerle hastalık tesadüfen saptanabilir (6). Sunmuş olduğumuz her iki olgunun kardeş ve babalarında hiçbir yakınma, klinik bulgu yoktu. Hastalığın tanısı sadece aile taraması esnasında koyulmuştur. ÇH belirli İLA doku grupları ile ilişkilidir ve hastalığın genetik bir zemini vardır. Bu nedenle aile bireylerinden birisinde hastalık saptanması

halinde diğer aile fertlerinde hiçbir yakınma olmasa da hastalık taraması yapılmalıdır.

Yapılan bazı çalışmalarda, yakınması olup serolojik testlerin yüksek düzeyde pozitif saptandığı hasta grubunda sadece İLA doku gruplarının belirlenmesi ile hastalığın tanısının koyulabileceği önerilmektedir. Ancak aynı çalışmalarda serolojik belirteçlerin orta veya düşük düzeyde pozitif olması durumunda veya herhangi bir yakınması bulunmayan olgularda histopatolojik tanının gerekli olduğu ifade edilmektedir (7,8). ÇH'nin klinik yelpazesinin çok geniş olduğu ve serolojik testlerin de merkezler arasında farklılık göstermesi göz önüne alınırsa günümüzde hala duodenal biyopsilerin histopatolojik incelemesi, kesin tanının koyulması için gereklidir (1).

Sonuç

Semptomu olup serolojik testlerin yüksek düzeyde pozitif olduğu hasta grubunda ve ailede ÇH tanılı bir birey bulunduğu durumda; İLA doku tipinin belirlenmesi hastalıktan şüphelenmede oldukça önemlidir. ÇH tanılı hastaların birinci derece akrabalarında yüksek risk grubundakileri belirlemek, hastalığın erken tanısı açısından oldukça faydalıdır.

Etik

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Tufan Kutlu, Ömer Faruk Beşer, Konsept: Ömer Faruk Beşer, Tufan Kutlu, Tülay Erkan, Fügen Çullu Çokuğraş, Dizayn: Ömer Faruk Beşer, Tufan Kutlu, Tülay Erkan, Fügen Çullu Çokuğraş, Veri Toplama veya İşleme: Ömer Faruk Beşer, Analiz veya Yorumlama: Ömer Faruk Beşer, Tufan Kutlu, Literatür Arama: Ömer Faruk Beşer, Yazan: Ömer Faruk Beşer.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Schuppan D, Zimmer KP. The diagnosis and treatment of celiac disease. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:835-46.
2. Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1512-7.
3. van Beek EM, Roelandse-Koop EA, Vijzelaar R, Yilmaz R, van Hoogstraten IM, Schreurs MW, et al. A multiplex assay to rapidly exclude HLA-DQ 2.5 and HLA-DQ8 expression in patients at risk for celiac disease. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:1191-8.
4. Erkan T, Kutlu T, Yilmaz E, Cullu F, Tümay GT. Human leucocyte antigens in Turkish pediatric celiac patients. *Turk J Pediatr* 1999;41:181-8.
5. Tüystüz B, Dursun A, Kutlu T, Sökücü S, Cine N, Süoğlu O, et al. HLA-DQ alleles in patients with celiac disease in Turkey. *Tissue Antigens* 2001;57:540-2.
6. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005;128(Suppl 1):68-73.
7. Kurppa K, Salminiemi J, Ukkola A, Saavalainen P, Löytynoja K, Laurila K, et al. Utility of the new ESPGHAN criteria for the diagnosis of celiac disease in at-risk groups. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:387-91.
8. Klapp G, Masip E, Bolonio M, Donat E, Polo B, Ramos D, et al. Celiac disease: the new proposed ESPGHAN diagnostic criteria do work well in a selected population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:251-6.

Adrenal Tutulumu Olan Hodgkin Lenfomalı Bir Olguda Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografinin Tanısal Değeri

Diagnostic Value of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography in a Patient with Adrenal Involvement of Hodgkin Lymphoma

Doğan Köse, Yavuz Köksal

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye



Öz

Hodgkin lenfomada (HL), modern tedavilerle başarının artması geç etkilerin önlenmesi için tedavi yoğunluğunu azaltacak yeni yöntem arayışlarını getirmiştir. HL'de nadir tutulan, adrenal bezlerdeki malign hücre infiltrasyonunun saptanmasında florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografinin (PET-BT) hassasiyet ve özgüllüğü yüksektir. Bir yıl önce pubik kıllanma ve meme büyümesi nedeniyle araştırılan 7,5 yaşındaki bir kız hasta, yeni başlayan ateş, halsizlik, kilo kaybı ve gece terlemesi yakınmalarıyla başvurdu. Muayenesinde; hepatosplenomegali, evre 2 pubarş ve evre 1 telarş saptanan hastanın FDG PET-BT'sinde; yaygın lenf nodu tutulumu, dalak ve sol sürrenal bezinde artmış aktivite görüldü. Hastaya biyopsiyle HL, klinik ve laboratuvar değerleriyle de prematür pubarş (PP) tanısı konuldu. Antineoplastik tedavi sonrası çekilen FDG PET-BT'si tamamen normalleşen, pubarş ve telarşı duran hastada, 12 yaşındayken normal puberte başladı ve hasta halen sorunsuz olarak takip edilmektedir. Bu yazıda PP ve HL tanısı alan ve FDG PET-BT'sinde adrenal bezde artmış aktivite saptanan bir çocuk olgu sunulmuştur.

Abstract

Improved success with the modern management of Hodgkin lymphoma (HL) led new method searches to diminish treatment intensities in order to prevent late effects. Sensitivity and specificity of fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) is advanced in the determination of malign cell infiltrations in adrenal glands in patients with HL which is a rare finding. A 7.5 year old female patient that was investigated due to pubic hairs and breast development one year ago presented, with complaints of recently developed fever, asthenia, weight loss and night sweating. In her examination, hepatosplenomegaly, phase 2 pubarche and phase 1 thelarche were detected; in FDG PET-CT, advanced lymph node involvement and increased activity in spleen and left adrenal gland were also detected. The patient was diagnosed with HL by biopsy and premature pubarche (PP) by the laboratory values. In the patient, FDG PET-CT that is recorded after the antineoplastic treatment was completely normalized; pubarche and thelarche were completely rested and, normal puberty started when she was 12 years old. The patient has been followed up currently without any problems. In this report, a pediatric HL case with PP and increased activity in left adrenal gland determined by FDG PET-CT, has been presented.

Anahtar kelimeler

Adrenal, çocuk, pozitron emisyon tomografi, Hodgkin, pubarş

Keywords

Adrenal, child, positron emission tomography, Hodgkin's, pubarche

Geliş Tarihi/Received : 22.05.2014

Kabul Tarihi/Accepted : 05.09.2014

DOI:10.4274/jcp.96168

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Doğan Köse, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
Tel.: +90 507 500 70 82
E-posta: drdogankose@gmail.com

Giriş

Çocukluk çağı lenfomalarının yaklaşık olarak %40'ını oluşturan Hodgkin lenfomalarında (HL) riske dayalı tedavi protokolleri ile olaysız ve genel sağkalım oranları ileri evrelerde bile %70-85'e ulaşmıştır (1). Bu sonuçlar geç yan etkilerin önlenmesi için tedavi yoğunluğunu azaltacak yeni evreleme yöntemleri ve prognostik faktör arayışlarını hızlandırmıştır.

Lenfomalar başta lenf nodları olmak üzere herhangi bir dokuyu etkileyebilmektedir (2). Malign hastalıkların seyrinde sıklıkla metastaza maruz kalmalarına rağmen adrenal bezlerin özellikle HL'de tutulumları oldukça nadirdir (3,4).

Normal büyüklükteki organ ve lenf bezlerinde malign hücre infiltrasyonunun saptanmasında ve özellikle de lenfomalarda florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografinin (PET-BT) ekstra lenfatik tutulumun tespiti için kontrastlı BT'den daha yüksek bir hassasiyet ve özgüllüğe sahip olduğu bilinmektedir (2).

Bu yazıda FDG PET-BT'de adrenal bez tutulumu saptanan, prematür pubarş (PP) ve HL tanılı bir çocuk olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Yedi buçuk yaşındaki bir kız hasta, son bir aydır başlayan ateş, halsizlik, kilo kaybı (3-4 kg) ve gece terlemesi yakınmaları ile başvurdu. Özgeçmişinden hastanın yaklaşık bir yıl önce pubik kıllanma şikayeti ile başvurduğu bir dış merkezde tetkik edildiği, o dönemde herhangi bir abdominal görüntülemenin yapılmadığı ve hormonal parametrelerinden; sabah kortizolünün; 8,7 µg/dL, (n=5-23 µg/dL) total testosteronun; <0,1 ng/mL (n=3-10 ng/mL) ve dehidroepiandrosteron sülfatının ise 94 µ/dL (n=19-114 µ/dL) olarak saptandığı öğrenildi. Fizik muayene ile hastada hepatosplenomegali, Tanner evre 1 telarş ve evre 2 pubarş saptandı. Eritrosit sedimentasyon hızı; 67 mm/h (n=0-20 mm/h) ve laktat dehidrogenazı; 356 u/L (n=125-220 u/L) olan hastanın diğer biyokimyasal değerleri, kan sayımı ve kemik iliği incelemesi normaldi. Ebstein-Barr virüs antikorlarından Ebstein-Barr virüs nükleer antijen immünoglobulin (Ig) G ve viral kapsid antijen IgG (+), diğerleri (-) idi. Abdominal tomografisinde; dalakta en büyüğü 12 mm çapında olan multipl hipodens lezyonlar ve paraaortakaval alanda 4,5x2,5 cm boyutunda bir lenfadenopati saptandı. Toraks

tomografisinde ise tüm mediastinal kompartmanları dolduran yaygın konglomere lenfadenopatiler vardı. FDG PET-BT'sinde; sağ alt servikal, bilateral supraklaviküler, mediastinal ve intraabdominal lenf nodlarında, dalakta (difüz) ve sol sürrenal bezde artmış metabolik aktivite (standart uptake value: 4,42) saptandı (Şekil 1). Bilateral sürrenal bölgelere yönelik yapılan ultrasonografik ve tomografik görüntüleme çalışmaları ise normaldi. Servikal lenf nodlarından yapılan biyopsi ile hastaya mikst sellüler tip HL tanısı konuldu. Biyopsi sonucunun HL gelmesi ve FDG PET-BT'sinde batın içinde yaygın hastalık bulunması nedeniyle adrenaldeki tutulum da malign hastalığın infiltrasyonu olarak değerlendirildi. Pubarş nedeniyle değerlendirilen hormonal parametrelerinden, FT4: 1,84 ng/dL (n=0,8-2,2 ng/dL), tiroid uyarıcı hormon: 2,7 mU/L (n=0,7-6,4 mU/L), prolaktin: 21,28 ng/mL (n=3-24 ng/mL), folikül uyarıcı hormon: 1,12 mU/mL (n=1,0-4,2 mU/mL), luteinizan hormon: <0,1 mU/mL (n=0,02-0,18 mU/mL), E₂: 1,366 ng/dL (n=0,5-2,0 ng/dL), total testosteron; <0,02 ng/mL (n=3-10 ng/mL), dehidroepiandrosteron sülfat; 41,58 µg/dL (n=19-114 µg/dL) ve adrenokortikotropik hormon: 7,550 ng/L (n=25-100 ng/L) idi. Pelvik ultrasonografisinde; uterusun 19x10x7 mm, sağ overin 10x9x5 mm ve sol overin de çevre dokulardan ayırt edilemediği görüldü. Hipofiz manyetik rezonans görüntülemesi ise normaldi. Bu sonuçlarla endokrinoloji departmanı tarafından hastaya PP tanısı konuldu ve takibi kararlaştırıldı. Hastaya evre 4 SB HL tanısıyla üç defa adriamisin, bleomisin, vinkristin, dakarbazin tedavisi verildikten sonra çekilen FDG PET-BT'nin tamamen normal olduğu görüldü ve ardından üç defa da siklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednizolon tedavisi verildi. Daha sonra servikal, supraklaviküler ve mediastinal bölgeye; 1500 cGy, paraaortik lenf nodları ve dalağa da ayrıca 1500 cGy radyoterapi verildi. HL tedavisi ile pubik kıllanması aynı düzeyde kalan ve tedavi sonrası dehidroepiandrosteron sülfat düzeyi: 49,37 µg/dL (n=19-114 µg/dL) olarak saptanan hasta 12 yaşına geldiğinde normal puberteye girdi. Hasta halen 13 yaşında ve sorunsuz olarak takip edilmektedir.

Tartışma

Adrenal bezde sınırlı kalan ve lenfadenopati veya lösemik tablo yapmayan lenfomalar olarak tanımlanan primer adrenal lenfomalar, temel olarak diffüz büyük

B-hücreli lenfomalardır ve tüm non-HL'lerin (NHL) %1'inden daha azını oluştururlar (4,5). Primer adrenal HL ise bizim bilgilerimize göre daha önce literatürde sadece üç erişkin olguda tarif edilmiştir (Tablo 1) (6-8).

Sekonder adrenal lenfomatöz tutulum ise yine çoğu NHL'de (4) olmak üzere etkilenen hastaların %1-4'ünde bildirilmiştir (3). HL'nin sekonder adrenal tutulumu da primerde olduğu gibi oldukça nadirdir. HL otopsi serilerinde adrenal bez tutulum oranının %8 olduğu bildirilse de yayınlanan olgu sayısı oldukça azdır (9). Literatürde çocukluk yaş grubunda raporlanmış primer veya sekonder adrenal tutulumlu bir HL olgusu bilgilerimize göre mevcut değildir.

Primer adrenal lenfomaların patogenezi net değildir. Otoimmün adrenalit, adrenal bezde bulunan hematopoetik doku, bazı immün disfonksiyonlar ve dolaşan Reed-Sternberg hücrelerinin lenfomagenezde rol alabilecekleri öne sürülmüştür (5,10).

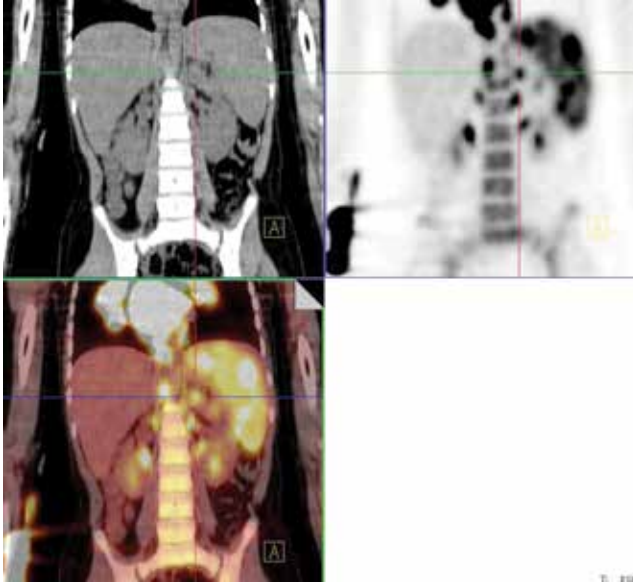
Adrenal bez lenfomalarında hastalar kilo kaybı, sırt ağrısı ve aşıkâr/subklinik adrenal yetmezlik ile

başvurabilirler. Ancak metastazları genellikle sessiz olduğu için selim adenomlardan ayırt etmek zor olabilir. Ayrıca bilinen kanseri olanlarda bile adrenal kitlelerin yaklaşık %50'si iyi huyludur (11). Bu nedenle evreleme ve tedavi planı için ayırt edilmeleri son derece önemlidir. Bizim olgumuzda; ateş, halsizlik ve kilo kaybı gibi tipik lenfoma belirtilerinin yanı sıra PP gibi adrenal hiperfonksiyon belirtileri mevcuttu.

Lenfomalarda BT; tanı, evreleme ve takip için birincil yöntemdir, ancak tümör boyutundaki azalmaya dayalı olan BT, HL'de doğru bir belirleyici değildir (12). Çünkü HL'de tümör kitlesinin çok büyük bir bölümünü oluşturan reaktif hücreler antineoplastik tedaviden direk olarak etkilenmezler (13). Ayrıca kitle formasyonu göstermeyip sadece hücresel düzeyde infiltrasyon görülen durumlarda da hastalık BT ile tespit edilemez (14).

FDG PET-BT aynı anda fonksiyonel ve anatomik bilgi sağlayan ve habis hücrelerin artmış glukoz alımına dayanan hibrid bir görüntüleme tekniğidir. Bu görüntüleme özellikle normal büyüklükteki organlarda varolan malign hücre infiltrasyonunun saptanmasında önemlidir ki lenfomalarda FDG PET-BT'nin ekstra lenfatik tutulumun tespiti için kontrastlı BT'den daha yüksek bir hassasiyet ve özgülüğe sahip olduğu gösterilmiştir (2). Ancak kanamalı veya nekrozlu metastatik lezyonlar, bir cm'den küçük metastatik nodüller, pulmoner bronkoalveoler karsinom veya karsinoid tümör metastazları ve düşük FDG alımı gösteren iyi diferansiye nöroendokrin tümörlere bağlı yalancı negatiflik görülebilirken, adrenal adenom, adrenal endotelial kist, inflamatuvar ve enfeksiyöz lezyonlara bağlı olarak %5'lik yalancı bir pozitiflik de görülebilir (15).

HL'li hastalar %97-100 kuvvetli FDG aviditesi göstermektedir (16). FDG alımının malign hücreler dışında enflamatuvar hücreler ve enfeksiyonlarda da artması FDG'nin neden HL'de iyi bir belirleyici olduğunu göstermektedir. Çünkü HL'de hem malign hücreler hem de tümörün mikro çevresinde bulunan



Şekil 1. Koronal planda adrenal bez tutulumu

Tablo 1. Daha önce yayınlanan primer adrenal Hodgkin lenfomalı olguların özellikleri

Yazarı	Yaşı	Cinsiyeti	Tarafı	Alt tipi	Kliniği
Yazarlar listelenmemiş (6), 1991	27	Kadın	Sağ	MS veya NS	Yorgunluk, hafif ateş
Ouansafi ve ark. (7), 2009	76	Kadın	Sağ	MS	Sağ tarafta siyatik ağrı, kilo kaybı
Bourne ve ark. (8), 2009	76	Kadın	Sağ	Klasik	Belirtilmemiş

MS: Mikst selüler, NS: Nodüler sklerozan

enflamatuvar hücreler FDG alımını arttırmaktadır (17). Sunduğumuz olguda, lenfoma tanısı anında çekilen FDG PET-BT pozitif olmasına rağmen eş zamanlı adrenal BT negatif idi.

Prospektif çalışmalarda, HL'de 2-3 kemoterapi döngüsünden sonra FDG PET-BT'si negatif olanların mükemmel bir prognoz gösterdikleri, pozitif olanların ise relaps risklerinin arttığı saptanmıştır (18).

Etik nedenlerden dolayı adrenal dokudan histolojik tanı yapamadığımız olgumuzu karışık hale getiren durum PP'nin de HL'ye eşlik etmesidir. Daha önce adrenal bez tutulumu gösteren çocuk HL olgusu bildirilmediği için FDG PET-BT'deki görüntünün PP'den kaynaklandığı düşünülebilir ancak, olguda tek taraflı bir adrenal tutulumun olması, androjenlerin artmamış olması, ilk tanıdan sonra bir yıl geçmiş olmasına rağmen pubarşın hala ikinci evrede olması ve tedavi ile adrenal bezin normale dönmesi lenfomaya bağlı tutulumu desteklemektedir.

Sonuç

Evreleme ve tedavinin yönlendirilmesi için hayati bir öneme sahip olduğundan lenfomalara eşlik eden adrenal bez lezyonları mutlaka açıklığa kavuşturulmalıdır. Bu yazıda daha önce literatürde bahsedilmeyen, adrenal bez tutulumu gösteren bir çocukluk çağı HL olgusu sunulmuştur.

Etik

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Doğan Köse, Yavuz Köksal, Dizayn: Doğan Köse, Veri Toplama veya İşleme: Doğan Köse, Analiz veya Yorumlama: Doğan Köse, Yavuz Köksal, Literatür Arama: Doğan Köse, Yazan: Doğan Köse.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Arya LS, Dinand V. Current strategies in the treatment of childhood Hodgkins disease. Indian Pediatr 2005;42:1115-28.
2. Pates FM, Kalkanis DG, Sideras PA, Serafini AN. FDG PET/CT of extranodal involvement in non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease. Radiographics 2010;30:269-91.
3. Metser U, Miller E, Lerman H, Lievshitz G, Avital S, Even-Sapir E. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses. J Nucl Med 2006;47:32-7.
4. Ozimek A, Diebold J, Linke R, Heyn J, Hallfeldt K, Mussack T. Bilateral primary adrenal non-Hodgkin's lymphoma and primary adrenocortical carcinoma-review of the literature preoperative differentiation of adrenal tumors. Endocr J 2008;55:625-38.
5. Spyroglou A, Schneider HJ, Mussack T, Reincke M, won Werder K, Beuschlein F. Primary adrenal lymphoma: 3 case reports with different outcomes. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2011;119:208-13.
6. No authors listed. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 6-1991. A 27-year-old woman with Hodgkin's disease and an adrenal mass. N Engl J Med 1991;324:400-8.
7. Ouansafi I, Bell S, Jaffe ES. Adrenal Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2010;148:341.
8. Bourne AE, Bell SW, Wayment RO, Schwartz BF. Primary Hodgkin lymphoma of the adrenal gland: a unique case presentation. Can J Urol 2009;16:4694-6.
9. Akçay MN, Tekin SB, Akçay G. Addisonian crisis due to adrenal gland metastasis in Hodgkin's disease. Int J Clin Pract 2003;57:840-1.
10. Jones RJ, Gocke CD, Kasamon YL, Miller CB, Perkins B, Barber JP, et al. Circulating clonotypic B cells in classic Hodgkin lymphoma. Blood 2009;113:5920-6.
11. Elaini AB, Shetty SK, Chapman VM, Sahani DV, Boland GW, Sweeney AT, et al. Improved detection and characterization of adrenal disease with PET-CT. Radiographics 2007;27:755-67.
12. Leite NP, Kased N, Hanna RF, Brown MA, Pereira JM, Cunha R, et al. Cross-sectional imaging of extranodal involvement in abdominopelvic lymphoproliferative malignancies. Radiographics 2007;27:1613-34.
13. Canellos GP. Residual mass in lymphoma may not be residual disease. J Clin Oncol 1988;6:931-3.
14. Ömür Ö, Baran Y, Oral A, Ceylan Y. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET-CT for extranodal staging of non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. Diagn Interv Radiol 2014;20:185-92.
15. Chong S, Lee KS, Kim HY, Kim YK, Kim BT, Chung MJ, et al. Integrated PET-CT for the characterization of adrenal gland lesions in cancer patients: diagnostic efficacy and interpretation pitfalls. Radiographics 2006;26:1811-24.
16. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. Haematologica 2001;86:266-73.
17. Gallamini A. Positron emission tomography scanning: a new paradigm for the management of Hodgkin's lymphoma. Haematologica 2010;95:1046-8.
18. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. Blood 2006;107:52-9.