



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Cilt/Volume: 19 Sayı/Issue: 2 Ağustos/August 2021

Baş Editör / Editor-in-Chief

Ömer Tarım

Editörler / Editors

Birol Baytan

Yakup Canitez

Hilal Özkan

Erdal Eren

Özgün Araştırmalar / Original Articles

Kan Değişimi Gerektilen Yenidoğan Sarılığında Risk Faktörleri, Tedavi Seçeneklerinin Nörogelişimsel Duruma Etkisi

The Impact of Treatment Options on Neurodevelopmental Status of Neonates with Jaundice Requiring Exchange Transfusion
Elif Benderlioğlu ve ark.

Evaluation of 36 Patients with Rare Factor Deficiency

Nadir Faktör Eksikliği Tanılı 36 Olgunun Değerlendirilmesi
Veysiye Hülya Üzel et al.

Retrospective Evaluation of Neonatal Morbidities of Full-term and Early Term Newborns

Erken Term ve Tam Zamanlı Term Yenidoğanların Morbiditelerinin Retrospektif Olarak Karşılaştırılması
Erbu Yarcı and Nurdan Uraç

Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Malignant Extracranial Germ Cell Tumors: A 20-Year Single-Center Experience

Ekstrakraniyal Malign Germ Hücreli Tümör Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Sonuçları; 20 Yıllık Tek Merkez Deneyimi
Funda Tayfun Küpesiz et al.

Diagnostic Discordance-based Inferences Regarding Imaging Modalities in Children with a Preliminary Diagnosis of Choledochal Cyst: Clinical Experience and Review of Literature

Koledok Kisti Ön Tanısı Konan Çocuklarda Görüntüleme Modalitelerine İlişkin Tanısal Uyumsuzluk Temelli Çıkarımlar: Klinik Deneyim ve Literatür Taraması
Esra Özçakır and Mete Kaya

Exclusive Breastfeeding Duration, Breastfeeding Continuation and Associated Factors Among Turkish Mothers: A Baby-friendly Hospital Study From Konya, Turkey

Türk Anneler Arasında Sadece Anne Sütüyle Besleme Süresi, Emzirmenin Devamı ve İlişkili Faktörler: Türkiye, Konya'da Bir Bebek Dostu Hastane Çalışması
Esmâ Keleş Alp

Preterm ve Term Bebeklerde Konvülsiyonların Klinik, Etiyolojik ve Prognostik Özelliklerinin Retrospektif Olarak Araştırılması

Etiology, Clinic and Prognosis of Seizures in Preterm and Term Neonates: A Retrospective Study
Salih Çağrı Çakır ve ark.

Knowledge Levels of Vocational High School Students About Substance Addiction and Sexually Transmitted Diseases

Meslek Lisesi Öğrencilerinin Madde Bağımlılığı ve Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar hakkındaki Bilgi Düzeyleri
Gülşay Börekçi et al.

Çocukluk Çağında Multipl Skleroz: Tek Merkez Deneyimi

Multiple Sclerosis in Childhood: Single Center Experience
Muhittin Bodur ve ark.

Bir Üniversite Hastanesinde Pediatrik ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde Sağlık Bakımı İlişkili Enfeksiyonların Kıyaslamalı Değerlendirilmesi: Yedi Yıllık Retrospektif Çalışma

Comparative Evaluation of Health Care-Related Infections in Pediatric and Newborn Intensive Care Units in A University Hospital: The Seven-Year Retrospective Study
Zeynep Öztaşlan ve ark.

Reason For Inconsistency Between pH Monitoring and Impedance in Detecting Acid Gastroesophageal Reflux: pH-Only Events

Gastro Özofageal Asit Reflünün Saptanmasında İmpedans ve pHmetre Tetkikleri Arasındaki Uyumsuzluk Nedeni: pH-Only Olayları
Ayşe Parlak and Hasan Doğruyol



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

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



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

■ Baş Editör / Editor in Chief

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

■ Editörler / Editors

Bırol Baytan
Yakup Canitez
Hilal Özkan
Erdal Eren

■ İstatistik Danışmanı / Statistical Consultant

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



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

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

Yayın Kurulu / Editorial Board

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



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Prof. Dr. Nermin Güler

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

Prof. Dr. Adalet Meral Güneş

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

Prof. Dr. Mustafa Hacimustafaoğlu

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

Prof. Dr. Şükrü Hatun

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

Prof. Dr. Marek Jutel

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

Prof. Dr. Bülent Karadağ

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

Prof. Dr. Şebnem S. Kılıç

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

Prof. Dr. Nilgün Köksal

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

Prof. Dr. Fima Lifszit

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

Prof. Dr. Sevgi Mir

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

Prof. Dr. Mehmet S. Okan

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

Doç. Dr. Çağlar Ödek

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

Prof. Dr. Cevdet Özdemir

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

Prof. Dr. Hasan Özen

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

Prof. Dr. Hilal Özkan

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

Prof. Dr. Tanju B. Özkan

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

Prof. Dr. İsmail Reislı

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

Doç. Dr. Steven Ringer

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

Prof. Dr. Halil Sağlam

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

Prof. Dr. Nihat Sapan

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

Prof. Dr. Michael S. Schaffer

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

Prof. Dr. Betül Sevinir

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

Prof. Dr. Semra Sökücü

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

Prof. Dr. Bülent E. Şekere

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

Prof. Dr. Zeynep Tamay

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

Prof. Dr. Ömer Tarım

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

Prof. Dr. İlhan Tezcan

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

Prof. Dr. Magdi Tofeig

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

Prof. Dr. Mehmet Vural

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

Prof. Dr. Bilgehan Yalçın

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

Prof. Dr. Fatoş Yalçınkaya

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

Prof. Dr. Mehtap Yazıcıoğlu

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

Prof. Dr. Dinçer Yıldızdaş

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

©Her hakkı saklıdır. Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltılma hakları Güncel Pediatri Dergisi'ne aittir.

Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Dergi Basım Meslek İlleleri'ne uymaktadır.

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

Online Yayınlanma Tarihi/Online Printing Date: Ağustos 2021 / August 2021

E-ISSN: 1308-6308

Yılda üç kez yayımlanan süreli yayındır.

International periodical journal published three times in a year.



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Amaç ve Kapsam

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

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

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

Açık Erişim Politikası

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

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, 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 <https://galenos.com.tr/guncel-pediatri> adresinden tam metin ulaşılabilir. Dergiye abone olmak isteyen kişiler yayınevine başvurmalıdır.

Dergi İletişim

Biröl Baytan

E-posta: baytanbirol@yahoo.com

Baskı İzinleri

Baskı izinleri için başvurular yazılı olarak derginin yayınevine yapılmalıdır.

Yazarlara Bilgi

Yazarlara Bilgi dergi sayfalarında ve <https://galenos.com.tr/guncel-pediatri> web sayfasında yayınlanmaktadır.

Materyal Sorumluluk Reddi

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



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Aims and Scope

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

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

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

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

Open Access Policy

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

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

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

Subscriptions

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

Office

Birol Baytan

E-mail: baytanbirol@yahoo.com

Publishing permission

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

Instructions to Authors

Instructions to authors can be found in the issues and in the web page of <https://galenos.com.tr/guncel-pediatri>.

Denial of Responsibility

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



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Yazım Kuralları

GENEL KURALLAR

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

YAZI BÖLÜMLERİ

A- Başlık Sayfası

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

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

B- Türkçe ve İngilizce Özet Sayfası

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

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

C- Ana Metin

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

Özgün Araştırmalar

- 1- Giriş:** Makalenin amacı, çalışma veya gözlemin 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 ilgili vurgulanarak karşılaştırılmalı ve yorumları yapılmalıdır.
- 5- Çalışmanın kısıtlılıkları:** Bu bölümde çalışma sürecinde yapılamayanlar ile sınırları ifade edilmeli ve gelecek çalışmalara ilişkin öneriler sunulmalıdır.
- 6- Sonuç:** Çalışmadan elde edilen sonuç vurgulanmalıdır.

Kaynaklar

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

Periyodik Yayınlar

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



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Yazım Kuralları

Kitaplar

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

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

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

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

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

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

E- Tablolar, Şekiller ve Fotoğraflar

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

EK KURALLAR

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

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

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

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

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

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

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

Etik Kurul izni gerektiren araştırmalar aşağıdaki gibidir.

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

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

İnsanlar üzerinde yapılan klinik araştırmalar,

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar,

Kişisel verilerin korunması kanunu gereğince retrospektif araştırmalar,

Ayrıca;

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

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

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



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

İçindekiler Contents

Özgün Araştırmalar / Original Articles

151

Kan Değişimi Gerekiren Yenidoğan Sarılığında Risk Faktörleri, Tedavi Seçeneklerinin Nörogelişimsel Duruma Etkisi

The Impact of Treatment Options on Neurodevelopmental Status of Neonates with Jaundice Requiring Exchange Transfusion
Elif Benderlioğlu, Begüm Atasay, Emel Okulu, Ezgi Özalp Akın, Gaffari Tunc, Elif Köse, Emine Bahar Bingöler Pekici, Ömer Erdeve, Ilgi Ertem, Saadet Arsan; Ankara, Sakarya, Türkiye

162

Evaluation of 36 Patients with Rare Factor Deficiency

Nadir Faktör Eksikliği Tanılı 36 Olgunun Değerlendirilmesi Nadir Faktör Eksikliği Tanılı 36 Olgunun Değerlendirilmesi
Veysiye Hülya Üzel, Kamil Yılmaz, Kahraman Öncel, Suat Tekin, Murat Söker; Diyarbakır, Şırnak, Turkey

168

Retrospective Evaluation of Neonatal Morbidities of Full-term and Early Term Newborns

Erken Term ve Tam Zamanlı Term Yenidoğanların Morbiditelerinin Retrospektif Olarak Karşılaştırılması
Erbu Yarcı, Nurdan Uraş; Ankara, Turkey

176

Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Malignant Extracranial Germ Cell Tumors: A 20-Year Single-Center Experience

Ekstrakraniyal Malign Germ Hücreli Tümör Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Sonuçları; 20 Yıllık Tek Merkez Deneyimi
Funda Tayfun Küpesiz, Gülen Tüysüz, Ayşe Nur Akınel, Ayşegül Tekneci, Ayşe Çiğdem Sivrice, Mustafa Melikoglu, Hadice Elif Pestereli, Osman Alphan Küpesiz, Elif Güler; Antalya, Turkey

185

Diagnostic Discordance-based Inferences Regarding Imaging Modalities in Children with a Preliminary Diagnosis of Choledochal Cyst: Clinical Experience and Review of Literature

Koledok Kisti Ön Tanısı Konan Çocuklarda Görüntüleme Modalitelerine İlişkin Tanısal Uyumsuzluk Temelli Çıkarımlar: Klinik Deneyim ve Literatür Taraması
Esra Özcakir, Mete Kaya; Bursa, Turkey

193

Exclusive Breastfeeding Duration, Breastfeeding Continuation and Associated Factors Among Turkish Mothers: A Baby-friendly Hospital Study From Konya, Turkey

Türk Anneler Arasında Sadece Anne Sütüyle Besleme Süresi, Emzirmenin Devamı ve İlişkili Faktörler: Türkiye, Konya'da Bir Bebek Dostu Hastane Çalışması
Esma Keleş Alp; Konya, Turkey

203

Preterm ve Term Bebeklerde Konvülsiyonların Klinik, Etiyolojik ve Prognostik Özelliklerinin Retrospektif Olarak Araştırılması

Etiology, Clinic and Prognosis of Seizures in Preterm and Term Neonates: A Retrospective Study
Salih Çağrı Çakır, Rabia Tütüncü Toker, Nilgün Köksal, Hilal Ozkan, Mehmet Sait Okan, Fatma Kocael, Gülce Yörük; Bursa, Türkiye

212

Knowledge Levels of Vocational High School Students About Substance Addiction and Sexually Transmitted Diseases

Meslek Lisesi Öğrencilerinin Madde Bağımlılığı ve Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar hakkındaki Bilgi Düzeyleri
Gülşay Börekçi, Derya Akdeniz Uysal, Arzu Özel, Döne Aksu, Mualla Yılmaz, Ayşe Yüksel Sarı, Fahri Aşkan, Ümit Yiğit, Nilüfer Tekgül, Adnan Batuhan Coşkun, Özcan Özdemir, Tuba Güner Emül, Asiye Uzel, Filiz Değirmenci, Rana Yiğit, Bahar Taşdelen; Mersin, Gaziantep, Turkey

225

Çocukluk Çağında Multipl Skleroz: Tek Merkez Deneyimi

Multiple Sclerosis in Childhood: Single Center Experience
Muhittin Bodur, Rabia Tütüncü Toker, Mehmet Sait Okan; Bursa, Türkiye

231

Bir Üniversite Hastanesinde Pediatrik ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde Sağlık Bakımı İlişkili Enfeksiyonların Kıyaslamalı Değerlendirilmesi: Yedi Yıllık Retrospektif Çalışma

Comparative Evaluation of Health Care-Related Infections in Pediatric and Newborn Intensive Care Units in A University Hospital: The Seven-Year Retrospective Study
Zeynep Öztaşlan, Solmaz Çelebi, Nilgün Köksal, Hilal Özkan, Gökhan Ocakoğlu, Edanur Yeşil, Arife Özer, Cansu Turan, Beyhan Bülbül, Mustafa Hacımustafoğlu; Bursa, Türkiye

241

Reason For Inconsistency Between pH Monitoring and Impedance in Detecting Acid Gastroesophageal Reflux: pH-Only Events

Gastro Özofageal Asit Reflünün Saptanmasında İmpedans ve pHmetre Tetkikleri Arasındaki Uyumsuzluk Nedeni: pH-Only Olayları
Ayşe Parlak, Hasan Doğruyol; Bursa, Turkey



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Derlemeler / Reviews

248

Spinal Musküler Atrofi (SMA) Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar ve Onaylı İlaçlar
New Approaches and Approved Drugs in Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treatment
Ahmet Saracaloğlu, Abdullah Tuncay Demiryürek; Gaziantep, Türkiye

259

Precision Medicine (Hassas Tıp) Kavramı ve İmmünojik Hastalıkların Tedavisindeki Yeri
Precision Medicine Concept and its Role in the Treatment of Immunological Diseases
Murat Özer, İlknur Bostancı; Ankara, Türkiye

271

Kronik Hastalığa Sahip Çocukların Psikososyal Sorunları: Pediatrik Sosyal Hizmet Müdahaleleri Odağında Bir Derleme
Psychosocial Problems of Children with Chronic Diseases: A Review Focusing on Pediatric Social Work Interventions
Ecen Aydın Engin, Filiz Yıldırım, Eda Purutçuoğlu; Ankara, Türkiye

İçindekiler
Contents

Kan Değişimi Gerektiren Yenidoğan Sarılığında Risk Faktörleri, Tedavi Seçeneklerinin Nörogelişimsel Duruma Etkisi

The Impact of Treatment Options on Neurodevelopmental Status of Neonates with Jaundice Requiring Exchange Transfusion

Elif Benderlioğlu (0000-0002-3523-4486), Begüm Atasay* (0000-0002-9114-5293), Emel Okulu* (0000-0002-1101-3355), Ezgi Özalp Akın** (0000-0001-8055-9485), Gaffari Tunc* (0000-0001-7837-3948), Elif Köse*** (0000-0002-2232-4538), Emine Bahar Bingöler Pekcici** (0000-0003-1524-6655), Ömer Erdeve* (0000-0002-9277-426X), İlgı Ertem** (0000-0001-9187-0869), Saadet Arsan* (0000-0001-9320-7702)

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

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

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gelişimsel Pediatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

***Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye



Öz

Giriş: Yenidoğan sarılığında kan değişimi, yaşamsal önemde ancak riskleri olan girişimsel bir işlemdir. Kan değişimi gerektirecek hiperbilirubinemi gelişiminin önlenmesi öncelikli yaklaşımdır.

Çalışmamızda şiddetli hiperbilirubinemide, kan değişimi risk faktörleri ve ileri dönem nörogelişimsel durumun araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Total serum bilirubin değeri Amerikan Pediatri Akademisi rehberine göre kan değişimi sınırında veya sınırın üstünde, 35 ve üstü gestasyonel hafta doğumlu 104 yenidoğan çalışmaya dahil edildi. Olguların 12-36 ayındayken ulaşılabilen 65'ine Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi uygulandı. Kan değişimi uygulanan ve uygulanmayanlar sosyodemografik özellikler, risk faktörleri, etiyoloji, tedavi süreçleri ve ileri dönem nörogelişimsel durum açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Kan değişimi olguların %18,3'ünde uygulandı. Başvuru total serum bilirubin ve bilirubin/albumin oranı yüksekliği kan değişimi riskini artıran temel değişkenlerdi. Kan değişimi riskini artıran eşik değerler, total serum bilirubinde 26,43 mg/dl ve bilirubin albumin oranında 7,43 mg/g saptandı.

Sarılık etiyolojisinde ilk üç sırada; hemolitik hastalık, dehidratasyon ve erken anne sütü sarılığı ile prematürelilik saptandı. Etiyolojilerle tedavi şekilleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Postnatal 96 saatten sonra hastaneye başvuranların istatistiksel anlamlı yüksek bilirubinle (≥ 25 mg/dl) yattığı görüldü. On iki-otuz altı ayında değerlendirilen 65 olgunun %13,8'inde farklı alanlarda gelişimsel gecikme saptandı. Başvuru zamanı, tedavi şekilleri, total serum bilirubin ve bilirubin albumin oranıyla nörogelişimsel durum arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Kan değişimi için başlıca risk faktörleri yüksek total serum bilirubin ve bilirubin albumin oranı bulundu. Hastaneye geç başvuranların daha sıklıkla ciddi hiperbilirubinemiyle yatması, taburculuk öncesi riskli grubun saptanması temel yaklaşımının önemini vurgulamaktadır. Ciddi hiperbilirubinemili olgular gelişimsel gecikmeler için riskli sayılmalı, düzenli izlem ve erken tanıyla müdahale fırsatları kaçırılmamalıdır.

Anahtar kelimeler

Hiperbilirubinemi, kan değişimi, nörogelişim, yenidoğan

Keywords

Hyperbilirubinemia, exchange transfusion, jaundice, newborn

Geliş Tarihi/Received : 25.03.2021

Kabul Tarihi/Accepted : 14.06.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0020

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Elif Benderlioğlu, Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: elifbenderlioglu@gmail.com

Abstract

Introduction: Though predicting the emerging hyperbilirubinemia is the rational approach, timely exchange transfusion in significant neonatal hyperbilirubinemia is vital.

The aim of this study is to evaluate the socio-demographic and clinical characteristics of newborns with significant hyperbilirubinemia, to evaluate risk factors for exchange transfusion and long-term neurodevelopmental status.

Materials and Methods: Newborns who were admitted with bilirubin levels above the exchange transfusion thresholds (American Academy of Pediatrics, guideline 2004) total 104 cases were enrolled to the study. A total of 65 cases at 12-36 months were evaluated with Guide for Monitoring Child Development. The clinical and demographic characteristics, risk factors, treatment modalities, etiology of the groups and long-term neurodevelopmental status were compared between the groups with and without exchange transfusion.

Results: Exchange transfusion was performed in 19 (18.3%) patients. Main factors that increase the risk of exchange transfusion were bilirubin level and bilirubin/albumin ratio. Cut-off bilirubin level and bilirubin/albumin ratio which increase the risk for exchange transfusion were 26.43mg/dl and 7.43mg/g respectively.

The underlying etiologies were hemolytic disease (29.8%), dehydration and breast milk jaundice (28.8%), prematurity (26.9%). Late comers (postnatal >96 hours) were more likely to have bilirubin level ≥ 25 mg/dl. Development delays were detected in 13.8% of 65 cases.

Conclusions: Admission bilirubin level and the ratio of bilirubin to albumin was among the factors that increase the risk of exchange transfusion. Late admission with significant hyperbilirubinemia may be prevented by identification of neonates at risk for developing significant hyperbilirubinemia before discharge or early in follow-up.

Giriş

İndirekt hiperbilirubinemi (İHB), yenidoğan döneminde en sık hastane yatış nedenleri arasındadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (1). İHB sağlıklı, term bebeklerde %60 sıklıkta ve çoğunlukla fizyolojik sınırlarda izlenir. Ancak nadir de olsa ciddi düzeyde hiperbilirubinemi gelişerek nörotoksisiteye yol açabilmektedir (2).

Yıllar içerisinde riskli yenidoğan ve gebe izlemi, anne bebek kan uyumsuzluklarının erken tanı ve tedavisi, fototerapi, kan değişimi, immünoglobulin kullanımı gibi tedavi yöntemlerinin yaygınlaşması İHB yan etkilerinin görülme sıklığını azaltmıştır (3). Ülkemizin içinde bulunduğu bölgede kan değişimi sıklığı, gelişmekte olan ülkelere az, ancak Avrupa ülkelerinden dört beş kat fazla rapor edilmiştir (4). On bin canlı doğumda yaklaşık 17,8 olarak bildirilen kan değişimi sıklığı, gelişmekte olan ülkelere yapılan çalışmalarda %28 ile %30, ülkemizde ise %2,3-%7,8 olarak bildirilmiştir (4-7).

Total serum bilirubin (TSB) düzeyinin hangi yenidoğanda ne kadar yükseleceği ve hangi bebekte hangi değerde nörotoksisite yapacağı net bilinmemektedir (8). Şiddetli hiperbilirubineminin erken ve hızlı tedavisinde yoğun fototerapinin yanında kan değişimi, hayat kurtarıcıdır ve nörotoksisite gelişimini engelleyebilmektedir (9). Ancak invaziv bir girişimdir ve ciddi yan

etkileri olabilir (10). Kan değişimi için gerekli hazırlıklar yapılırken yenidoğan için çok değerli zaman ilerlemeye devam etmektedir. Literatürde bilirubin üretimini inhibe etmek gibi farklı çözüm önerileri ortaya atılmaktadır (11). Ancak halen en değerli görüş mümkün olduğunca, yüksek TSB düzeylerine ulaşılmamasıdır. Bu nedenle bireysel risk değerlendirmesi ve önleyici yaklaşımda kullanılabilecek faktörlerin belirlenmesi önemlidir.

Gelişmekte olan ülkeler ve ülkemizde, ciddi hiperbilirubinemi riski yaratan durumlar, fototerapi ve/veya kan değişimi ile tedavinin sonuçlarının incelendiği ve olguların uzun dönem nörogelişimsel izlemlerinin yapıldığı çalışmaları kısıtlıdır (5, 6, 9, 12, 13).

Bu çalışmanın amacı, şiddetli hiperbilirubinemi ile merkezimize yatan, kan değişimi yapılan ve yapılmayan yenidoğanların karşılaştırılarak risk faktörlerinin belirlenmesi, nörogelişimsel değerlendirme ile tedavi şekillerinin uzun dönem etkilerinin saptanmasıdır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma dizaynı açısından 2 bölümden oluşmaktadır;

(1) Şiddetli İHB nedeniyle hastaneye yatmış olgulardan; kan değişimi uygulanmayanlar ile kan değişimi uygulananlar olmak üzere iki ana grubun sosyodemografik özellikleri, İHB risk faktörleri ve etiyolojisinin karşılaştırıldığı retrospektif çalışma. Ocak 2015-Ağustos 2017 tarihleri arasında hastanemiz

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne İHB tanısıyla yatırılan 606 yenidoğanın dosyası retrospektif olarak incelenerek dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 104 olgu ile çalışmanın bu kısmı tamamlanmıştır.

(2) Şiddetli İHB nedeniyle hastaneye yatmış tüm olgulardan Eylül 2017-Ocak 2018 tarihleri arasında 12-36 aylarında olanların büyümelerini, nöromotor ve gelişimsel değerlendirmelerinin yapıldığı izlem çalışması. Retrospektif bölümdeki toplam 104 hastanın, belirtilen tarih aralığında 12-36 ayında olanları seçilerek aileleri telefonla hastaneye davet edilmiştir. Daveti kabul eden toplam 65 olgu ile çalışmanın bu kısmı tamamlanmıştır.

Hasta popülasyonu ve gruplandırma

Şiddetli İHB nedeniyle hastaneye yatmış olgulardan kan değişimi uygulananlar Grup 1, uygulanmayanlar Grup 2 olarak sınıflandırıldı. Bu sınıflandırmaya çalışmanın iki aşaması için de benzer şekilde devam edildi. Çalışmanın ilk aşamasındaki 104 olgudan ikinci aşama için seçim yapılırken sadece uygun yaşta olmaları ve çalışmaya katılmayı kabul etmeleri kriterleri sağlandı. Grup 1 ve Grup 2 sosyodemografik özellikler, İHB risk faktörleri ve etiyojisi ile gelişimsel durum açılarından karşılaştırıldı.

Hasta kayıtlarından gebelik haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli, kilo kaybı, sosyodemografik özellikler, sarılık geçirmiş kardeş öyküsü, etiyojistik faktörler, anne ve bebek kan grubu, başvuru TSB değeri, hemoliz laboratuvar bulguları (hemogram, retikülosit, direkt coombs), fototerapi veya kan değişimi sonrası laboratuvar değerleri kaydedilmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde; hastaneye daveti kabul eden ve ailelerden yazılı onam alınan toplam 65 olgunun nörolojik muayeneyi de içeren sistemik muayeneleri yapıp, Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi (GİDR) ile gelişimsel değerlendirmesi yapıldı. Çocuğa bakım veren kişi, kreşe gitme, sık enfeksiyon, ek hastalık, hastane yatışı, günlük televizyon izleme süresi, demir proflaksisi kullanımı gibi çocuğun gelişimini etkileyebilecek diğer özellikler de sorgulanmıştır. Dosya bilgilerindeki eksiklikler yine bu görüşmelerde aile beyanına göre tamamlanmaya çalışılmıştır. Görüşme sonrasında ailelere çocuklarının gelişimi hakkında bilgi verilmiş, gelişimi destekleyici önerilerde bulunulmuş ve gereklilik halinde nöroloji, gelişimsel pediatri veya çocuk ruh sağlığı bölümlerine yönlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Belirtilen tarihler arasında İHB nedeniyle yatarak tedavi görmek,
- Başvuru TSB değeri Amerikan Pediatri Akademisi (APA) ve Türk Neonatoloji Derneği (TND) rehberlerine (9, 10) göre kan değişimi yapılması önerilen sınırdan veya sınırın üstünde olması,
- 35 gestasyonel hafta ve üstünde doğumlu olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri

- 35 gestasyonel haftanın altında doğmuş olmak,
- Direkt hiperbilirubinemili olgular,
- Başvuru TSB değerinin kan değişimi yapılması önerilen sınırın altında olması,
- Majör konjenital anomali, asfiksi, sepsis, menenjit ve intrakranial hemoraji ek tanılarında herhangi birine sahip olmak,
- Yatışında enfeksiyonu işaret edecek klinik veya laboratuvar bulgulara sahip olmak.

Tanımlamalar:

Literatürde tek başına TSB değerinin ≥ 25 mg/dl olmasını "ciddi hiperbilirubinemi" olarak tanımlayan pek çok çalışma vardır (14-16). Çalışmamızda başvuru TSB değeri diğer risk faktörleri ile birlikte değerlendirilmiş, APA ve TND rehberlerine göre kan değişimi sınırında veya sınırın üstünde olması durumu şiddetli İHB olarak tanımlanmıştır (9, 10). Çalışmamız sonuçlarını diğer çalışmalarla karşılaştırabilmek amacıyla TSB düzeylerini 25 mg/dl altı ve üstünde olarak grupladığımız ek bir analiz de yapılmıştır.

Çalışmamızda tüm ABO uygunsuzluğu ve alt grup uygunsuzluğu olanlar ile direkt Coombs pozitifliği olan tüm Rh uygunsuzlukları risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Ancak ABO uygunsuzluğunun bir sarılık etiyojisi olup olmadığı kararı verilirken immun hemolitik hastalık durumuna bakılmıştır. Bunun için hemoliz bulgusu olarak direkt Coombs pozitifliği, retikülositin %5'in üstünde olması veya yatış hemoglobin değerinin 14 g/dl'nin altında olma durumlarından herhangi birinin varlığı kabul edilmiştir. Dosya taramalarından güvenilir periferik yayma bilgilerine ulaşılamadığı için bu bulgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

Erken anne sütü sarılığı, anne sütüyle yetersiz beslenme öyküsü ile patolojik kilo kaybı veya serum sodyumunun >150 mmol/L olması kabul edilmiştir. İlk 24 saatte %5'ten, 24 saatten sonra %10'dan fazla kilo

kaybı patolojik kilo kaybı olarak değerlendirilmiştir.

Kan değişimi yapılan veya yapılmayan tüm yenidoğanlara hastaneye yatışından itibaren aynı marka ve özellikleri olan cihazlarla yoğun fototerapi uygulandı. Kan değişimi kararı hastanın kliniği, fototerapi altında kontrol TSB durumu gibi bireysel faktörlere göre verilmiştir. İşlem öncesi umbilikal ven kateterizasyonu yapılmış, uygun kan gruplu, ışınlanmış ve filtrelenmiş eritrosit süspansiyonu ile plazma kullanılmıştır. Açık yatakta, üstten radyan ısıtıcı altında, aseptik koşullarda, monitorize izlenerek çift volüm kan değişimi yapılmıştır. İşlem öncesi ve sonrasında kan kültürü alınmış ancak hastalara profilaktik antibiyotik başlanmamıştır.

Çalışma olgularının dahil edildiği ilk yıl hastanemizde doğan tüm yenidoğanlara otoakustik emisyon (OAE) testi yapılmaktaydı. Yoğun bakım yatışı, ciddi sarılık gibi risk faktörleri olan veya iki kez OAE testinden geçemeyenlere otomatik ABR (Auditory Brainstem Response) veya BAER (Brainstem Auditory Evoked Response) testi yapılmaktaydı. Dosya bilgilerinden hastaların tümünün işitsel değerlendirme bilgilerine ulaşılamamıştır, izlem çalışmasına alınan 65 olgunun ebeveyn beyanlarına göre bu bilgiler tamamlanmaya çalışılmıştır. Sonuç olarak 26 olgunun işitsel değerlendirme bilgisine hiç ulaşılamamış, 28'ine otomatik ABR, 17'sine BAER yapıldığı saptanmıştır. İşitsel değerlendirme verilerine ulaşılabilen toplam 78 olgudan 33'üne bu değerlendirmenin sarılık nedeniyle yatışından önce yapıldığı ve önerilerin aksine tekrar test yapılmadığı öğrenilmiştir. İzlem çalışmamız sonucunda sadece gelişimsel gecikme saptanan olgulara işitsel değerlendirme yönlendirmesi yapılmıştır.

Çalışmanın izlem kısmında kullanılan GİDR, Ertem ve ark. tarafından Türkiye'de geliştirilip, uluslararası standardizasyonu, geçerliliği ve güvenilirliği bulunan, doğumdan 42 aya kadar uygulanan, gelişimi izleme, gelişimi destekleme ve erken girişim hizmetlerinden oluşan bir araçtır. Sağlıklı çocuklardan oluşan uluslararası standardizasyon örneğinde, yaş sütunundaki çocukların en az %85'i yaş sütunundaki gelişimsel işlevlerin tümünü kazanmıştır. Bu yaştaki çocukların en az %97'si yaş sütunundan bir önceki sütundaki işlevleri kazanmıştır (%85 ve %97 yaklaşık olarak sırasıyla ortalamadan +1 ve +2 standart sapmaya karşılık gelmektedir) (17,18, 19). GİDR'de bir gelişim alanında yaş sütununda en az

bir Hayır'ı olması "gecikme", yaş sütunundan önce en az bir Hayır'ının olması "belirgin gecikme" olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmada gelişimin çocuğun ifade edici dil, alıcı dil, ince ve kaba hareket, ilişki, oyun ve öz bakım alanlarında standart olarak değerlendirilmesi için GİDR kullanılmıştır. GİDR uygulayıcı eğitimini tamamlayan araştırmacı (EB), araştırma eğitimi ve güvenilirliği almak için GİDR araştırma güvenilirliği olan diğer araştırmacı (EÖA) ile 12 hastada araştırma öncesinde %95 güvenilirlik elde etmiş daha sonra araştırma örnekleminde GİDR'yi kullanmıştır.

Çalışma için çalışmanın yapıldığı kurumun etik kurulundan 10 Ekim 2016 tarihli oturumunda 15-752-16 karar numarasıyla etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiş, prospektif kısımda ebeveynlere bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır.

İstatiksel Çözümleme

Verilerin analizinde SPSS 21 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı analizler değişken tipine göre aritmetik ortalama, standart sapma ve yüzdelerle incelenmiştir. İki grup arasında karşılaştırma yapılırken Kikare, Fisher's Exact Test, Student's T-Testi, Mann Whitney-U Testi, Wilcoxon Testi ve Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Hasta yatış TSB değerleri ile kan değişimine gitmesinde tanısal karar verdirici özellikleri ROC eğrisi analizi ile incelenmiştir. Eğri altında kalan alanın değerlendirilmesinde tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar istatistiksel anlamlılık olarak yorumlanmıştır.

Bulgular

Hastanemiz Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne İHB tanısıyla yatırılan 606 yenidoğanın retrospektif olarak incelenmesi sonrasında kriterleri karşılayan toplam 104 olgu çalışmaya dahil edildi (Şekil 1). Değerlendirilen 104 olgunun ortalama gestasyonel yaş ve doğum ağırlıkları sırasıyla $37,72 \pm 1,42$ hafta ve $3146,9 \pm 454,9$ g idi. Olguların %41,3'ü (n=43) sezaryen (C/S) ile doğmuş, %10,6'sı (n=11) doğum sonrası çok erken (ilk 24 saatini tamamlamadan) taburcu edilmiştir. Olguların sadece 44'ünün kardeşi

mevcut olup bunlardan %56,8'inde (n=25) kardeş sarılık öyküsü bulunmaktaydı (Tablo 1).

Olguların %18,3'üne (19/104) kan değişimi uygulanmış ve Grup 1'e dahil edilmiştir. Grup 1 ile Grup 2 arasında doğum ağırlığı, haftası, şekli ve cinsiyet açılarından fark saptanmadı (Tablo 2).

ROC analizinde başvuru TSB düzeyi ve bilirubin/albumin oranıyla kan değişimi tedavisi arasında anlamlı ilişki saptandı. Buna göre başvuru kan değişimi riskinde TSB düzeyi için kesim değeri %80,0 seçicilik ve %73,7 duyarlılık ile 26,43 mg/dl saptandı (p <0,001). Bilirubin albumin oranının kesim değeri ise %88,9 seçicilik ve %78,9 duyarlılık ile 7,43 mg/g saptandı (p <0,001) (Şekil 2, 3).

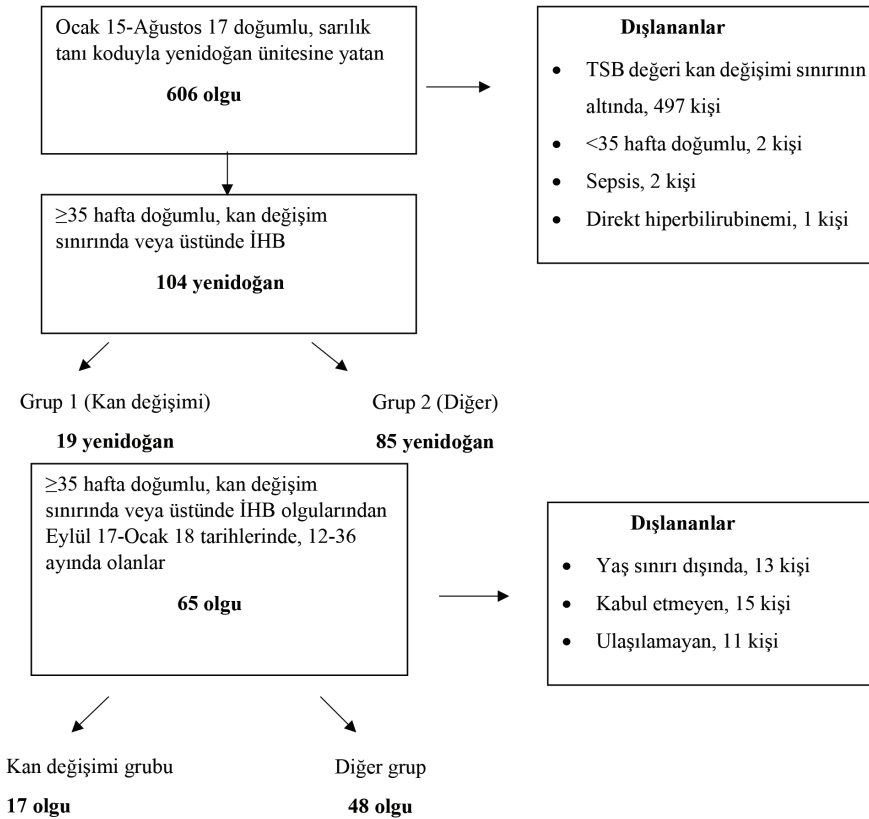
Başvuru TSB ve bilirubin/albumin oranı yüksekliği kan değişimi riskini arttıran temel değişkenler oldu (p=0,001 ve p <0,001) (Tablo 2). Olguların yarısından fazlasının postnatal 96 saatten sonra hastaneye başvurmuş olduğu gözlemlendi (Tablo 2).

Başvuru TSB değeri ile başvuru yaşı arasında pozitif yönde, orta derecede güçlü, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (Spearman korelasyon testi,

r=0,448, p <0,001). Hastaneye geç başvuranların istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sıklıkla ciddi hiperbilirubinemi (TSB ≥25 mg/dl) ile yattığı gösterildi (p<0,001) (Tablo 3).

Olguların %94'ünde fototerapi sonrası TSB düzeyi, başvuru TSB düzeyine göre %17 oranında düşüş gösterdi. Fototerapiye rağmen TSB düzeyi artmaya devam eden olguların %66,6'sı kan değişimi yapılan gruptaydı. Fototerapi altında TSB düzeyi artış gösteren olguların %66,6'sının etiolojisi hemolitik hastalıktı. Grup 1'de hastanede 48 saatten uzun süre fototerapi alan hasta sayısı daha fazla idi (p=0,01) (Tablo 2).

Sarılık etiolojisinde en sık %30 hemolitik hastalık, %29 dehidratasyon ve erken anne sütü sarılığı, %27 prematürelilik etkeni. Etiyolojiler ile tedavi şekilleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Kan değişimi uygulanan grupta (Grup 1), etiolojisinde hemolitik hastalık olanlar %37 oranındayken olmayanlar %63 olarak saptanmıştır (p=0,458). Hemolitik hastalıklar tanısında en sık neden %21 ile ABO kan grubu uygunsuzluğuydu. Hemolitik hastalık saptanan olguların anlamlı şekilde daha sıklıkla (p=0,03) 25



Şekil 1. Çalışma deseni

mg/dl'nin altında TSB değerleri ile yattığı gözlemlendi. Bu olguların %48'inde sarılık, doğum servislerinden taburculukları öncesinde saptandığı için erken dönemde (<48 saat) tedavileri başlanmıştır.

Kan değişimi uygulamasında en sık görülen komplikasyonlar, %95 trombositopeni ve %12 hipokalsemiydi. Kan değişimi tedavisi sonrasında trombosit değerleri tedavi öncesi trombosit değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı (p <0,001).

Kan değişimi işlemi sırasında iki olgu terminal apne nedeniyle kısa süreli entübe izlendi. Kaybedilen hasta olmadı. Olgulardan ikinci kez kan değişimi yapılan olmadı.

Olguların Nörogelişimsel Değerlendirilmesi

Çalışmamızın retrospektif bölümündeki 104 olgudan 12-36 ayında olup çalışmaya katılmayı kabul eden 65 olguya çalışmanın izlem bölümü

Tablo 1. Çalışma grubunun özellikleri

| Özellikler | Ortalama± SS |
|---|---------------|
| Başvuru TSB (mg/dl) | 24,6 ±4,1 |
| Gestasyonel yaş (hafta) | 37,72 ±1,42 |
| Doğum ağırlığı (g) | 3146,9 ±454,9 |
| Anne yaşı (yıl) | 29,27 ±6,34 |
| Kan değişimine kadar geçen süre (s) | 3,79 ±3,17 |
| | n*/N (%) |
| Erkek cinsiyet | 65/104 (62,5) |
| C/S | 43/104 (41,3) |
| İlk çocuk | 65/104 (62,5) |
| Sadece anne sütü ile beslenme | 75/99 (75,8) |
| Patolojik kilo kaybı | 23/104 (22,1) |
| Başvuruda kilo kaybı %10-%15 | 18/104 (17,3) |
| Başvuruda kilo kaybı >%15 | 3/104 (2,9) |
| Erken taburculuk (<48 saat) | 46/88 (52,2) |
| Çok erken taburculuk (<24 saat) | 11/88 (12,5) |
| Kardeşte bilinen sarılık öyküsü | 25/44 (56,8) |
| Sarılıkla hastaneye yatan kardeş öyküsü | 9/44 (20,4) |
| Sarılık nedeniyle tekrar yatış | 16/104 (15,3) |
| Fototerapi | 85/104 (81,7) |
| Fototerapi ve kan değişimi | 19/104 (18,3) |

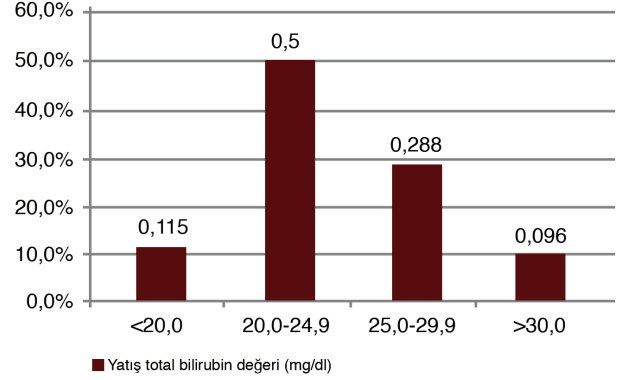
n: Olgu sayısı; N: Örneklem büyüklüğü; SS: Standart sapma,

C/S: Sezaryen doğum; TSB: Total serum bilirubin; g: gram; s: saat

*Beslenme öyküsü, taburculuk zamanı ve kardeşte sarılık öyküsü verilerinde kayıp veri mevcuttur.

tamamlanmıştır. Bu iki grubun sosyodemografik özellikler ve başvuru TSB düzeyleri arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 4). Bu nedenle prospektif bölümdeki örneklemin çalışmanın bütünü temsil ettiği düşünüldü.

Yatış total bilirubin değeri (mg/dl)



Şekil 2. Olguların başvuru TSB düzeyi dağılımı

Tablo 2. Gruplar arasında risk faktörlerinin karşılaştırılması

| Özellikler (n=104) | Grup 1 (n=19) | Grup 2 (n=85) | p |
|------------------------|---------------|---------------|------------------|
| | Ortalama ± SS | | |
| Doğum ağırlığı (g) | 3243,7±500,5 | 3125,3±444,5 | 0,307 |
| Başvuru TSB (mg/dl) | 28,6±5,3 | 23,7±3,3 | 0,001 |
| Başvuru albumin (g/dl) | 3,44±0,38 | 3,63±0,32 | 0,029 |
| Bilirubin/albumin | 8,32±1,49 | 6,52±0,86 | <0,001 |
| | n (%) | | p |
| Geç preterm/erken term | 13 (68,4) | 65 (76,5) | 0,559 |
| Doğum şekli (C/S) | 5 (26,3) | 38 (44,7) | 0,141 |
| Erkek cinsiyet | 14 (73,7) | 51 (60,0) | 0,265 |
| Başvuru yaşı | | | |
| 0-24 saat | 2 (10,5) | 9 (10,6) | |
| 25-96 saat | 2 (10,5) | 26 (30,6) | 0,189 |
| >96 saat | 15 (78,9) | 50 (58,8) | |
| Erken taburculuk | | | |
| <48 saat | 14 (87,5) | 51 (89,5) | 1,000 |
| >48 saat | 2 (12,5) | 6 (10,5) | |
| Fototerapi alma süresi | | | |
| <24 saat | 3 (15,8) | 25 (29,4) | |
| 25-48 saat | 3 (15,8) | 39 (45,8) | 0,001 |
| >48 saat | 13 (68,4) | 21 (24,7) | |

n: Örneklem büyüklüğü; SS: Standart sapma;

g: gram; TSB: Total serum bilirubin; C/S: Sezaryen doğum

Grup 1: Kan değişimi uygulananlar; Grup 2: Kan değişimi uygulanmayanlar

Altmış beş olgunun %26'sı yenidoğan döneminde kan değişimi tedavisi almıştı. Görüşme sırasında olgular ortalama 20,6±6,4 aylık idi. Annelerin %29'u, babaların %20'si yükseköğrenim mezunuydu ve %82'sinin ortalama aylık geliri 2000-4000 TL idi.

Olguların %13,8'inde GİDR'de farklı alanlarda gelişimsel gecikme saptanmıştı. Gelişimsel gecikme saptanan bu 9 olgunun 1'i kernikterus sekeli, 2'si ise otizm spektrum bozukluğu tanılarına sahipti. GİDR'de gelişimsel gecikmesi olan olguların %23,5'i kan değişimi yapılan, %10,4'ü ise kan değişimi yapılmayan gruptaydı. GİDR'de gelişimsel gecikmesi olan olguların tedavi şekillerine göre karşılaştırmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,025) (Tablo 5). Başvuru TSB düzeyi, bilirubin albumin oranı ve başvuru yaşı ile GİDR'de gelişimsel gecikme arasında da anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 3. Başvuru yaşı (saat) ile TSB düzeylerinin karşılaştırılması

| Başvuru yaşı (n=104) | TSB <25 mg/dl (n=64) | TSB ≥25 mg/dl (n=40) | p |
|----------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| | n (%) | n (%) | |
| <48 saat | 14 (21,9) | 0 (1) | |
| 49-72 saat | 8 (12,5) | 2 (5,0) | |
| 73-96 saat | 11 (17,2) | 3 (7,5) | <0,001 |
| >96 saat | 31 (48,4) | 35 (87,5) | |

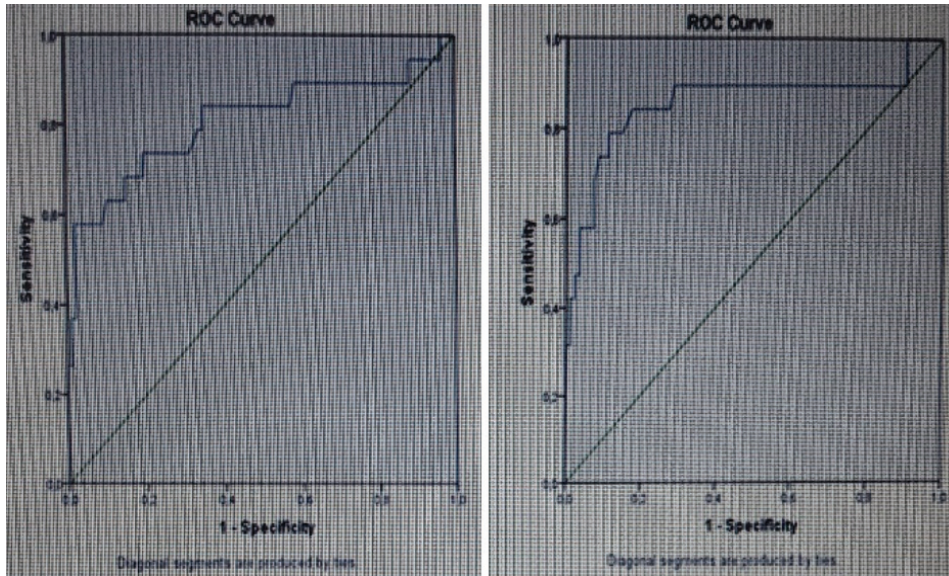
n: Örneklem büyüklüğü; TSB: Total serum bilirubin

Toplam 65 olguyla tamamlanan çalışmanın izlem bölümünde ebeveyn beyanlarına göre dosyalardaki eksik bilgiler tamamlanmaya çalışılmıştır. Bu bilgiler ışığında sadece 7 olguya gelişimsel gecikme veya konvülsiyon gibi nedenlerle kranial manyetik rezonans (MR) çekilmiştir. Kernikterus olgusu dışındaki tüm olguların görüntüleme bulguları normaldi. Yine 65 olgunun ebeveyn beyanına göre 13'ünde ilk yapılan işitme testlerinden geçemedikleri, izlemde BAER veya odyometrik teste yönlendirildiği öğrenildi. Sonuçta kernikterus olgusu dışında işitme testinden geçemeyen olmadı.

Dosya bilgilerinin taranması sırasında yatışında bilirubin nörotoksisitesini düşündürür klinik bulgulara sahip sadece iki olgu saptanabilmiştir. Bunlardan birine hızlıca kan değişimi uygulanmış ancak izlemde kernikterus geliştiği görülmüştür. Diğerleri ise sadece fototerapi sonrasında yeterli TSB düşüşü sağlanmış, taburculuk öncesinde nöroloji bölümüne konsülte edilmiş ve patoloji saptanmamıştı. Bu olgu yaş kriterini karşılamadığı için izlem bölümüne alınmamış, dolayısıyla uzun vadede gelişimsel durumu hakkında net fikir edinilememiştir.

Tartışma

Ciddi hiperbilirubinemi, yılda ortalama 481 bin geç preterm ve term yenidoğanı etkilemekte, 114 bininde ölüm ve 63 binden fazlasında uzun dönem orta/ciddi



Şekil 3. A) Başvuru TSB düzeyine göre kan değişimi tedavisinin ROC eğrisi, B) Bilirubin albümin oranına göre kan değişimi tedavisinin ROC eğrisi

Tablo 4. Çalışmanın iki bölümünü oluşturan örneklemin karşılaştırılması

| | Retrospektif bölüm (n=104) | | İzlem bölümü (n=65) | | p |
|---------------------|----------------------------|-----------|---------------------|-----------|-------|
| | n (%) | | n (%) | | |
| Erkek | 65(62,5) | | 41(63,1) | | 0,940 |
| Sezeryan | 43(41,3) | | 22(33,8) | | 0,330 |
| | Ort±SS | Min-maks | Ort±SS | Min-Maks | p |
| Doğum ağırlığı (g) | 3146,9±454,9 | 2290-4500 | 3085±445,4 | 2300-4500 | 0,388 |
| Gebelik haftası | 37,72±1,42 | 35,0-41,0 | 37,73±1,37 | 35,2-40,6 | 0,966 |
| Başvuru TSB (mg/dl) | 24,6±4,15 | 15,8-36,9 | 25,24±4,35 | 15,8-36,9 | 0,364 |

n: Örneklem büyüklüğü; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma;

Min: Minimum; Maks: Maksimum

g: Gram; TSB: Total serum bilirubin

Tablo 5. GİDR'de gelişimsel gecikme saptanan olgularda tedavi şekillerinin karşılaştırılması

| | Kan değişimi | Kan değişimi Yapılmayan | Toplam | p |
|--------------------|--------------|-------------------------|-----------|-------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | |
| (n= 65) | | | | |
| Gelişimsel Gecikme | | | | |
| Var | 4 (23,5) | 5 (10,4) | 9 (13,8) | 0,225 |
| Yok | 13(76,5) | 43(89,6) | 56 (86,2) | |

nörolojik bozukluk meydana getirmektedir (3). Bu vakaların büyük çoğunluğu düşük/orta sosyoekonomik ülkelerde bulunmaktadır.

Ülkemizin bir yıllık, çok merkezli çalışma verilerine göre yenidoğan sarılığıyla yatan olguların %6,4'ü ciddi hiperbilirubinemili, %2,3'üne kan değişimi yapılmış ve %0,23'ünde akut bilirubin ensefalopatisi gelişmiştir (7). Çalışmamızda 606 İHB ile yatan olgunun benzer şekilde %6,6'sında başvuru TSB \geq 25 mg/dl saptanmış, %3,1'inde kan değişimi yapılmış ve %0,16 akut bilirubin ensefalopatisi görülmüştür. Kan değişimi gerektirecek düzeyde hiperbilirubinemiyle yatanların oluşturduğu 104 kişilik örnekleminin ise %18,3'üne kan değişimi uygulanmıştır. Çalışmamız örneklemin benzer şekilde başvuru TSB düzeyi 25 mg/dl üzerinde olanları dahil edildiği bir Kanada çalışmasında olguların %22'sine kan değişimi yapılmıştır (15).

Çalışmamızda gebelik haftası, C/S doğum gibi sosyodemografik özelliklerle kan değişimine gidişte anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde 39 ve 40 haftadan erken yapılan doğumlarda ciddi hiperbilirubinemi gelişimi riskinin arttığı gösterilmiştir (14, 20). Şiddetli İHB ile yatan olgularımızın %75'inin

erken term ve geç prematür olması; erken gebelik haftasında doğmanın ciddi sarılık gelişimi riskini arttırdığı görüşünü desteklemektedir. Literatürde C/S ile doğumun emme-emzirme ilişkisini bozarak yenidoğan sarılığı riskini arttırdığına dair görüşler olduğu gibi normal doğuma göre hastaneden taburculuğun daha geç yapılması nedeni ile ciddi hiperbilirubinemi görülme riskini azalttığı görüşü de mevcuttur (9, 14). Şiddetli hiperbilirubinemili olgularımızda C/S doğum oranının %41,3 ile yüksek saptanması üstünde durulması gereken bir noktadır. Literatürde endikasyon varlığında C/S doğum oranı %10-15 (21) iken ülkemiz son verilerine göre bu oran %52'dir (22).

Erken taburculuk, özellikle emme-emzirme ilişkisinin başarısız olduğu durumlarda dehidratasyona neden olması ve pik TSB değerlerine evde ulaşılması nedeniyle ciddi sarılık için risk faktörleri arasındadır (9). Ciddi hiperbilirubinemili olgularla yapılan bir çalışmada doğum sonrası taburcu olamadan sarılık geçirenlerle, evden sarılık nedeniyle tekrar yatışa gelenler karşılaştırılmıştır. Olguların hastaneye başvuru yaşı ortalama 5 gün olup evden gelenlerin yatış TSB değerleri anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (15). Çalışmamızda olguların %52,2'si erken (<48 saat), %12,5'i çok erken (<24 saat) taburcu olmuş, %62,4'ü postnatal 5.gün ve sonrasında hastaneye başvurmuş, %14,4'ünde ise doğum sonrası taburcu olamadan sarılık saptanmıştır. Eve giden ve özellikle postnatal 96 saatten sonra başvuranların 25 mg/dl üstünde TSB değerleriyle yattığı görüldü (p<0,001). Buna karşın doğum sonrası erken dönemde sarılık saptanarak eve hiç gitmeden yatırılan olgular, hemolitik grupta olmalarına karşın daha düşük

TSB değerlerine sahipti ($p=0,03$). Ülkemizde çoğu merkezde, 72 saatten önce yapılan taburculuklarda APA'nın önerdiği erken kontrol yönergeleri uygulanamamakta, aileler sarılığı olağan görerek bebeklerini evde tutabilmekte ve bebek ikinci topuk kanı alınma zamanı olan postnatal 7.güne kadar herhangi bir sağlık personeliyle karşılaşmamaktadır. Çalışmamızda eve taburcu edilen olguların geç dönemde ve yüksek TSB değerleri ile başvurusunda bunların etken olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda başvuru TSB ve bilirubin/albumin oranının yüksekliği kan değişimi riskini arttıran temel değişkenler oldu. Kan değişimi riski için TSB kesim değeri 26,43 mg/dl bulunmuştur. Yüksek TSB değerlerinin nörotoksositeyi ve kan değişimi ihtiyacını arttıracak bilgisi literatürde mevcuttur. Ancak hangi değerlerin üstünün daha anlamlı olduğu halen tartışılan bir konudur. Tedavi seçeneklerinin gelişmesiyle kernikterus vakaları azalmaya başlamış ve TSB ≥ 20 mg/dl'nin aşırı önemsendiği fikri yaygınlaşmış, fakat vakaların tekrar görülmeye başlanmasıyla konu güncelliğini korumuştur (10, 23). Son yıllarda TSB ≥ 25 mg/dl ciddi hiperbilirubinemi olarak adlandırılmış ve nörolojik sekel için risk kabul edilmeye başlanmıştır (15).

İlerleyen süreçte TSB ve bilirubin/albumin oranı değerlerinin birbiri ile paralel ve benzer duyarlılıkta sonuç verdiği ancak nörotoksitenin olası şiddetini tahmin etmede bilirubin/albumin oranının değerli olduğu görüşü bildirilmiştir (24, 25). Bilirubin/albumin oranının her bir hasta için bireysel nörotoksosite olasılığının saptanması ile kan değişimi kararının verilmesinde yardımcı olabileceği ve TSB düzeyi ile birlikte kullanıldığında gereksiz kan değişimi tedavisini engelleyebileceği öngörülmüştür (10, 25, 26). Ciddi hiperbilirubinemi olgularıyla yapılan bir çalışmada "bilirubin kaynaklı nörolojik fonksiyon bozukluğu" (BIND) gelişenlerin anlamlı şekilde başvuru bilirubin albumin oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (26).

Çalışmamızda, literatürle uyumlu şekilde, sarılık etiolojisinde ilk sırada hemolitik hastalık (%29,8), bunların içinde ise en sık ABO uygunsuzluğu (%21,1) saptandı (7, 27). Kan değişimi grubunda beklenenin aksine etiolojisi hemolitik hastalık kabul edilenlerin (%36,8) diğerlerine göre (%63,2) daha az oranda olması ($p=0,458$), bu olguların %48,3'ünün doğum sonrası taburcu olamadan

sarıklık gözlenen ve 48 saatten önce tedavisi başlanan grupta olmalarına bağlandı. Farklı bir görüş olarak Christensen ve ark. çalışmasında, anneleri ve kendileri O Rh pozitif olan bebekler kontrol grubuna, anneleri O Rh pozitif, kendileri A veya B Rh pozitif olan bebekler ise çalışma grubuna alınmış, iki grup karşılaştırıldığında patolojik sarılık sıklığı ve tedavi gereksinimi farklı bulunmamıştır. Çalışmada; ABO uygunsuzluğunun anlamlı hemoliz yapmadığını ve bu nedenle ciddi hiperbilirubinemi durumunda etiolojide diğer hemoliz nedenlerinin de araştırılması gerektiği belirtilmiştir. Ancak genel bilirubin tarama programına sahip olmayan ülkelerde bu sonuçlara dikkatli yaklaşılması önerilmektedir (28).

Çalışmamızda en sık görülen kan değişimi komplikasyonu literatürle benzer şekilde trombotopeni ve hipokalsemidir. Ancak terminal apne literatüre oranla çalışmamızda daha sık (%10,5) saptanmıştır (27, 29).

Literatürde İHB olgularının ileri dönemdeki nörogelişimlerini değerlendiren, farklı yöntemlerle yapılan çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. ElTatwy ve ark.'nın çalışmasında olgular 3, 6 ve 12 aylık olduğunda Bayley II Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirilmiştir. Hiperbilirubinemiye maruz kalma süresi arttıkça nörogelişimsel puan anlamlı şekilde düşük saptanmış, izlemde motor gecikme ve işitsel bozuklukta düzelme saptanırken, hafif mental gecikmesi devam eden olgular da olmuştur (30). Newman ve ark.'nın, ciddi hiperbilirubinemili olgularla sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmasında, ortalama 5,1+0,12 yaşında görülen olguların aralarında zeka, görsel-motor entegrasyon alanları ve nörolojik muayenede fark saptanmamıştır (31). Düşük ve orta gelir düzeyindeki ülkelerde, ciddi hiperbilirubinemili olguların incelendiği meta analizde, primiparite, hastane dışı doğum, ABO uygunsuzluğu, Rh hemolitik hastalık, G6PDH eksikliği, UGT1A1 polimorfizmi, düşük gestasyonel yaş, kilo kaybı, sepsis ve yüksek TSB düzeyleri hem ciddi hiperbilirubinemi hem de BIND için artmış riskler olarak bulunmuştur (32).

Çalışmamızda kan değişimi yapılan grupta, kan değişimi yapılmayan gruba göre GİDR'de gelişimsel gecikme saptanma eğiliminin fazla olduğu görülmüştür. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bunun nedeni GİDR'nin gelişimi 1 SD

ve 2 SD gibi geniş standart aralıklarla değerlendirmesi ve araştırmanın örneklem büyüklüğünün bu farkı gösterecek büyüklükte olmaması olabilir.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları, tek merkezli ve örneklem grubunun küçük olması, verilerin büyük kısmının geriye dönük dosya taraması ile elde edilmiş olması, sağlıklı kontrol grubunun olmaması, gelişim değerlendirmesinin kör uygulanmamasıdır.

Literatürde İHB'nin erken dönemde BAER, bilişsel gelişim, kranial MR'da bozukluklara neden olabildiği ancak ileri yaşta bu bulguların büyük ölçüde kaybolduğu saptanmıştır (33, 34). Bizim çalışmamızda olguların 12 aydan erken dönemine ait verilerin tamamına ulaşılammıştır. Hastaların büyük kısmı 12-36 aylarında ve sadece 1 kez görülmüş, bilişsel durumlarını değerlendirmek için farklı ölçekler kullanılmamıştır. Bu nedenle örneklemimizde bilişsel sorunları yeterince saptayamamış olabiliriz.

İHB yaklaşımında kılavuzların önerisi, sadece laboratuvar değerlerine göre değil, klinik durumu da içeren bireysel değerlendirme yapılmasıdır (9, 10). Hastaların değerlendirilmesinde en kritik yere sahip olan muayene bulgularıdır. Ancak olgularımızın İHB ile yatış döneminde muayene bulgularının dosyalara çok ayrıntılı şekilde not edilmediği, BIND skorlamasının yapılmadığı fark edilmiştir. Bu durum çalışmamızın en önemli kısıtlılığdır.

Kullandığımız GİDR aracının bilişsel değerlendirme yapmaması ve çoğu ölçüğün aksine puanlama sistemine sahip olmaması da kısıtlılık olarak görülmektedir. Ancak çalışmamızın, nörotoksosite ve nörogelişimsel gecikme için literatürde riskli olarak tanımlanan, sınırlı izlem çalışmalarının olduğu bir alanda, dünyada tarama testi olarak geçerliliğini ispatlamış, eğitim almış bir pediatristin de yapabileceği GİDR yöntemini kullanması ve bu açıdan bu alanda özgün ilk çalışma olması önemlidir.

Sonuç

Sonuç olarak, kan değişimi gerektiren TSB değerleri ile yatırılan ve kan değişimi yapılan olgularda yatış TSB, bilirubin albümin oranı, fototerapi süresi istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuş, hastaneye daha geç (96 saatten sonra) başvuruların $\geq 25\text{mg/dl}$ TSB değerleri ile yattığı görülmüştür. Olguların tedavi yöntemleri ve yatış TSB düzeyleri ile ileri

dönem GİDR'de gecikme arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Literatürde de yüksek TSB değerleri ile nörogelişimsel patoloji arasında anlamlı ilişkinin saptanmadığı çalışmalar olsa da İHB'nin yol açabileceği nörotoksosite riski hafife alınmamalı ve bu konuda daha çok sayıda, geniş çaplı, izlem çalışmaları yapılmalıdır (35-37).

Uluslararası yönergeler, ciddi sarılık, kan değişimi ve komplikasyonlarının azaltılması için yenidoğanda sarılık yönetiminin, taburculuk öncesi risk değerlendirmesi, TSB ölçümleri ve bireysel yaklaşım ile yapılmasını önermektedir. Bu bilgiler ışığında önerilerimiz; her yenidoğan için rutin bilirubin tarama programının olması, gebelerde kan grubu taraması yapılarak O grubu anneden doğan bebeklerin sarılık açısından daha yakın izlenmesi, ailelerin hastaneden ayrılmadan yenidoğan sarılığı ile ilgili bilgilendirilmeleri, erken taburcu edilmiş bebeklerin postnatal 96 saatten önce hekim kontrolünden geçmesinin sağlanmasıdır. Ülkemiz ve gelişmekte olan ülkelerde bu grubun, yüksek riskli çocuk kategorisinde düzenli izlemi, muhtemel nörogelişimsel sorunlarda erken tanı ve müdahale olanağı sağlayabilecektir.

Etik

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Zipursky A, Bhutani VK. Impact of of Rhesus disease on the global problem bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015;20:2-5.
2. Kliegman R, Stanton B, Geme JS, (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 21rd edition. Philadelphia, PA: Elsevier;2019.
3. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, Khanna R, Sgro M, Ebbesen F, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. *Pediatr Res* 2013;74(Supp 1):86-100.
4. Slusher TM, Zamora TG, Appiah D, Stanke JU, Strand MA, Lee BW, et al. Burden of severe neonatal jaundice: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Pediatr Open* 2017;1:e000105.
5. Olusanya BO, Osibanjo FB, Mabogunje CA, Slusher TM, Olowe SA. The burden and management of neonatal jaundice in Nigeria: A scoping review of the literature. *Niger J Clin Pract* 2016;19:1-17.
6. Greco C, Arnold G, Boo NY, Iskander IF, Okolo AA, Rohsiswatmo R, et al. Neonatal Jaundice in Low- and Middle-Income Countries: Lessons and Future Directions from the 2015 Don Ostrow Trieste Yellow Retreat. *Neonatology* 2016;110:172-80.

7. Erdeve O, Okulu E, Olukman O, Ulubas D, Buyukkale G, Narter F, et al. The Turkish Neonatal Jaundice Online Registry: A national root cause analysis. *PLoS One* 2018;13:e0193108.
8. Bhutani VK, Johnson-Hamerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015;20:6-13.
9. Çoban A, Kaynak Türkmen M, Gürsoy T. Türk neonatoloji derneği yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi. *Türk Pediatri Ars.* 2018;53(Suppl 1):172-9.
10. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.
11. Wiedmeier SE, Bahr TM, Ohls RK, Christensen TR, Baer VL, Ilstrup SJ, et al. Exchange transfusion for hemolytic hyperbilirubinemia: could some be averted by emergent administration of an inhibitor of bilirubin production? *J Perinatol* 2021;41:860-4.
12. Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glickman S, et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004;114:130-53.
13. Besli GE, Metin F, Aksit MA, Saltik S. Long-term Effects of Indirect Hyperbilirubinemia on Auditory and Neurological Functions in Term Newborns. *Medeni Med J* 2020;35:29-39.
14. Bhutani VK, Meng NF, Knauer Y, Danielsen BH, Wong RJ, Stevenson DK, et al. Extreme hyperbilirubinemia and rescue exchange transfusion in California from 2007 to 2012. *J Perinatol* 2016;36:853-7.
15. Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ* 2006;175:587-90.
16. Sgro M, Kandasamy S, Shah V, Ofner M, Campbell D. Severe Neonatal Hyperbilirubinemia Decreased after the 2007 Canadian Guidelines. *J Pediatrics* 2016;171:43-7.
17. Ertem IO, Dogan GD, Gok CG, Kizilates SU, Caliskan A, Atay G, et al. A Guide for Monitoring Child Development in Low and Middle-Income Countries. *Pediatrics* 2008;121:581-9.
18. Ertem IO, Krishnamurthy V, Mulaudzi MC, Sguassero Y, Balta H, Gulumser O, et al. Similarities and differences in child development from birth to age 3 years by sex and across four countries: a cross-sectional, observational study. *Lancet Glob Health* 2018;6:279-91.
19. Ertem IO, Krishnamurthy V, Mulaudzi MC, Sguassero Y, Bilik B, Srinivasan R, et al. Validation of the International Guide for Monitoring Child Development demonstrates good sensitivity and specificity in four diverse countries. *Acta Paediatr* 2019;108:1074-86.
20. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, Escobar GJ. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:1140-7.
21. Boatman AA, Schlotzheuer A, Betran AP, Moller AB, Barros AJD, Boerma T, et al. Within country inequalities in caesarean section rates: observational study of 72 low and middle income countries. *BMJ* 2018;360:k55.
22. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2008. TC Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye.
23. Davidson L, Thilo EH. How to Make Kernicterus a "Never Event". *NeoReviews* 2003;4:308-14.
24. Iskander I, Gamaleldin R, El Houchi S, El Shenawy A, Seoud I, El Gharbawi N, et al. Serum bilirubin and bilirubin/albumin ratio as predictors of bilirubin encephalopathy. *Pediatrics* 2014;134:1330-9.
25. Hulzebos CV, Dijk PH. Bilirubin-albumin binding, bilirubin/albumin ratios, and free bilirubin levels: Where do we stand? *Semin Perinatol* 2014;38:412-21.
26. Ardakani SB, Dana VG, Ziaee V, Ashtiani MTH, Djavid GE, Alijani M. Bilirubin/Albumin Ratio for Predicting Acute Bilirubin-induced Neurologic Dysfunction. *Iran J Pediatr* 2011;21:28-32.
27. Yu C, Li H, Zhang Q, He H, Chen X, Hua Z. Report about term infants with severe hyperbilirubinemia undergoing exchange transfusion in Southwestern China during an 11-year period, from 2001 to 2011. *PLoS One* 2017;12:e0179550.
28. Christensen RD, Baer VL, MacQueen BC, O'Brien EA, Ilstrup SJ. ABO hemolytic disease of the fetus and newborn: thirteen years of data after implementing a universal bilirubin screening and management program. *J Perinatol* 2018;38:517-25.
29. Bülbül A, Okan FF, Ünsür EK, Nuhoglu A. Adverse events associated with exchange transfusion and etiology of severe hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Turk J Med Sci* 2011;41:93-100.
30. ElTatawy SS, Elmazzakhy EA, El Shennawy AM, Madani HA, Youssef HA, Iskander IF. The spectrum of bilirubin neurotoxicity in term and near-term babies with hyperbilirubinemia: Does outcome improve with time? *Early Hum Dev* 2019;140:104909.
31. Newman TB, Liljestrand P, Jeremy RJ, Ferriero DM, Wu YW, Hudes ES, et al. Outcomes among newborns with total serum bilirubin levels of 25 mg per deciliter or more. *N Engl J Med* 2006;354:1889-900.
32. Olusanya BO, Osibanjo FB, Slusher TM. Risk Factors for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia in Low and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0117229.
33. Harris MC, Bernbaum JC, Polin JR, Zimmerman R, Polin RA. Developmental Follow-Up of Breastfed Term and Near-Term Infants With Marked Hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2001;107:1075-80.
34. Wong V, Chen WX, Wong KY. Short and long-term outcome of severe neonatal nonhemolytic hyperbilirubinemia. *J Child Neurol* 2006;21:309-15.
35. Duman N, Ozkan H, Serbetcioglu B, Ogun B, Kumral A, Avci M. Long-term follow-up of otherwise healthy term infants with marked hyperbilirubinemia: should the limits of exchange transfusion be changed in Turkey? *Acta Paediatr* 2004;93:361-7.
36. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Infants With Bilirubin Levels of 30 mg/dL or More in a Large Managed Care Organization. *Pediatrics* 2003;111:1303-11.

Evaluation of 36 Patients with Rare Factor Deficiency

Nadir Faktör Eksikliği Tanılı 36 Olgunun Değerlendirilmesi

Veysiye Hülya Üzel (0000-0002-3037-2353), Kamil Yılmaz* (0000-0003-2455-2099),
Kahraman Öncel** (0000-0002-4594-2208), Suat Tekin*** (0000-0002-2867-3851), Murat Söker (0000-0001-8463-2723)

Dicle University, Department of Pediatric Hematology and Oncology, Diyarbakır, Turkey

*Dicle University, Department of Pediatrics, Diyarbakır, Turkey

**Diyarbakır Maternity and Children's Hospital, Diyarbakır, Turkey

***Silopi State Hospital, Clinic of Pediatrics, Şırnak, Turkey



Abstract

Introduction: Rare factor deficiencies are predominantly autosomal recessively inherited disorders with a frequency of approximately 1: 500000 to 1: 2000000 in the general population. They account for 3-5% of all inherited coagulation disorders. In this study, we aimed to evaluate the demographic features and clinical findings of 36 patients who were followed up and treated with the diagnosis of rare factor deficiency.

Materials and Methods: A total of 36 patients aged between 0-16 years diagnosed with rare coagulation deficiencies were evaluated in terms of demographic, physical examination, clinical follow-up, and laboratory findings at the Dicle University Pediatric Hematology Unit. Ethics committee approval was obtained from Dicle University for the study on 16.03.2018 with decision no 115.

Results: Rare factor deficiencies were diagnosed in 36 (35 %) of 103 patients who were followed up with coagulation disorders. Hemophilia a, hemophilia b, and von Willebrand disease constituted 67 of our patients. Familial consanguinity was present in 75, 6 %, and positive family history was found at 16.6% of the patients. 11 (32.4%) of our patients were diagnosed under the age of one year. Most of our patients diagnosed with factor X deficiency (38.8%). The most common symptoms were mucocutaneous bleeding (50%). Intracranial hemorrhage was detected in 7 (%19,5) patients.

Conclusions: Early diagnosis and treatment are very important in the case of rare factor deficiency since severe bleeding complications such as intracranial hemorrhage may develop. Rare factor deficiencies are seen more frequently in places where consanguineous marriage is more common than the general population. Families should be informed about this issue, and family screening should be done early.

Keywords

Rare factor deficiency, bleeding, child

Anahtar kelimeler

Nadir faktör eksikliği, kanama, çocuk

Received/Geliş Tarihi : 21.02.2021

Accepted/Kabul Tarihi : 01.06.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0021

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Veysiye Hülya Üzel MD, Dicle University,

Department of Pediatric Hematology and

Oncology, Diyarbakır, Turkey

E-mail: drhulya-uzel@hotmail.com

Öz

Giriş: Nadir faktör eksiklikleri; çoğunlukla otozomal resesif geçiş gösteren, prevalansı 1/ 500.000 -1/2.000.000 arasında değişen pıhtılaşma faktör eksiklikleridir. Kalıtsal pıhtılaşma faktör eksikliklerinin %3-5'ini oluşturmaktadır. Bu çalışmada, nadir faktör eksikliği tanısı ile takip ve tedavi ettiğimiz hastaların demografik özellikleri ve klinik bulguları değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi biriminde nadir faktör eksikliği tanısı ile takip ve tedavi edilen, yaşları 0-16 yıl arasında değişen toplam 36 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, klinik izlem sonuçları ve laboratuvar verileri incelenmiştir. Çalışma için Dicle Üniversitesi'nden 16.03.2018 tarihinde 115 nolu karar ile etik kurul onayı alınmıştır.

Bulgular: Kalıtsal faktör eksikliği nedeniyle takip ve tedavi ettiğimiz 103 hastanın 36'sında (% 35) nadir faktör eksikliği tanısı mevcuttu. Hastalarımızın 67'sini

hemofili A, hemofili B ve von Willebrand hastalığı oluştuyordu. Anne ve babaların akrabalık oranı % 75,6 olup, aile öyküsü %16,6 olarak bulunmuştur. Hastalarımızın 11'i (%32,4) bir yaşından önce tanı almıştır. Hasta grubumuzda %38,8 oranı (14 hasta) ile FX eksikliği en fazla görülmektedir. Tanı anında en sık başvuru semptomunu %50 ile cilt-mukoza kanamaları oluşturmaktaydı. Ciddi kanamalardan intrakranial kanama yedi (%19,5) hastada görülmüştür.

Sonuç: İntrakranial kanama gibi ciddi kanama komplikasyonlarıyla seyretmesinden dolayı nadir faktör eksikliğinde erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Nadir faktör eksiklikleri, akraba evliliğinin fazla görüldüğü yerlerde genel popülasyona oranla sık görülmektedir. Ailelerin bu konuda bilgilendirilmesi, aile taramalarının erken dönemde yapılması gerekliliktir.

Introduction

Rare factor deficiency covers the deficiencies of F1 (fibrinogen), FII, FV, FV + FVIII, FVII, 4 FX, FXI, FXII, XIII, and combined deficiencies of vitamin K dependent factors (FII, FVII, 5 FIX, FX). It constitutes 3-5% of hereditary factor deficiencies (1). The prevalence is between 1: 500,000 and 1: 2,000,000. It is seen more often in countries where consanguineous marriage is common, such as Middle East countries like Turkey, Iran, and India (2,3). Clinical findings vary according to the deficient factor and factor level. In some cases, such as factor V, FVII, and FXI deficiency clinical manifestations and factor levels may not correlate (4,5). The patient with a rare factor deficiency apply to the clinic may present with early symptoms such as umbilical bleeding and intracranial hemorrhage that starts after birth, and may be asymptomatic and can be detected incidentally (2). Generally, rare factor deficiencies are characterized by milder signs symptoms than hemophilia (5,6). While joint bleeding is a major problem in hemophilia patients, mucosal bleeding is more common in rare factor deficiencies. However, FX deficiency may present with the clinic of severe intracranial bleeding (6,7). Rare factor deficiency is a special entity in terms of both diagnosis and treatment. The relationship between genotype and phenotype has not been determined yet. It is thought that the well-defined phenotype/genotype relationship will be guided in the treatment approaches by understanding the mutation types of rare factor deficiencies (8). In case of bleeding, factor concentrates, cryoprecipitate, or fresh frozen plasma (FFP) and prothrombin complex concentrate (PCC) are used. There are prophylaxis approaches for fibrinogen, FVII, FX, FXIII deficiencies. In addition to factor replacement therapy, antifibrinolytic agents can be given to prevent bleeding, especially in mucosal bleeding, or after dental treatments (7,8).

Materials and Methods

In this study, 36 patients with ages between 0-16 years who were followed up in Dicle University Faculty of Medicine Department of Pediatric Hematology and Oncology with the diagnose of factor FI (fibrinogen), II, V, VII, X, XI, XII, XIII, combined deficiency of vitamin K dependent factors (FII, FVII, FIX, FX), and combined deficiency of FV and FVIII were evaluated. The data were obtained by using patient follow-up files. Demographic features, age of presentation, and bleeding findings of the patients were recorded. The Complete blood count, coagulation, bleeding time, and factor level of our patients were analyzed in our hospital's laboratory. In rare factor deficiencies, the detection of plasma factor activities below the normal range (N: 50-150%) was considered diagnostic. Patients whose fibrinogen levels could not be measured were diagnosed with afibrinogenemia. Abnormal tests were repeated three different times to confirm the diagnosis. Mutation analysis of our cases could not be performed.

Ethics committee approval was obtained from Dicle University for the study on 16.03.2018 with decision no 115.

Results

Rare factor deficiency was diagnosed in 36 (35%) of 103 patients that followed up and treated due to hereditary factor deficiency. 67 of our patients were diagnosed with hemophilia a, hemophilia b, and von Willebrand disease. Of those 36 patients, 14 were diagnosed with factor X deficiency (38.8%), eight with factor VII deficiency (22%), four with fibrinogen deficiency (11%), three with factor XI deficiency (8,3 %), two with factor V deficiency (5.5%), two with factor XIII deficiency (5.5 %), one with combined deficiency of factors associated with vitamin K (Factor II, FVII, FIX, FX deficiency) (2.7%), one with Factor XII deficiency (2.7%), and

one with combined deficiency of FV and FVIII (2.7%) (Table 1).

Of the 36 patients whose files were examined, 20 (55.5%) were female and 16 (44.5%) were male. The consanguineous marriage was determined in 27 (75.6%) families. Six of the patients had a history of bleeding diathesis (16.6%). Factor X deficiency in two siblings in two families, factor VII deficiency in two siblings in one family, factor XIII deficiency in two siblings in one family, FVII deficiency in two siblings in one family, and afibrinogenemia in two siblings in one family were detected (Table 2).

Mucodermal bleeding in 18 patients (50%), epistaxis in three patients (8.3%), gingival bleeding in five patients (13.8%), hematuria in one (2.7%), and gastrointestinal bleeding in four (11,1%) patients were detected. Five patients (13.8%) were diagnosed with examinations performed before planned surgery or after admission to the hospital for another reason. Factor activities (F: C) of 20 (55.6%) of our patients were below 5%. F: C levels of 10 (27.8%) patients

were between 5-30%. F: C levels of six patients (16.6%) were > 30%. FX 65 level was below <5% in 13 patients (93%) with FX deficiency and intracranial bleeding was detected in these patients (Table 3).

Seven of the 36 patients had intracranial hemorrhage (19.4%). Five (35%) of 14 patients who were followed up with factor X deficiency had intracranial bleeding (Tables-4, 5). Two sisters also suffered intracranial hemorrhage during follow-up due to FXIII deficiency.

Five patients with FX deficiency who suffered from intracranial hemorrhage were treated with PCC / FFP without surgery. Patients with FXIII deficiency who suffered from intracranial hemorrhage were treated with the surgical operation + FFP. (Table 6).

Discussion

The prevalence of rare factor deficiency in the general population is quite low and constitutes approximately 3-5% of all hereditary factor deficiencies (1,5). In our study, 36 (35%) of 103 hereditary factor deficiency patients had rare factor deficiency. 67 of our patients were diagnosed with hemophilia a, hemophilia b, and von Willebrand disease. The 2014 report of WFH shows that there are 4860 hemophilia A, 1119 von Willebrand Disease, 878 hemophilia B patients, and 2290 patients with other bleeding diseases in our country (9). Genetic diseases with autosomal recessive transitions are more common in regions where consanguineous marriage is common. Therefore, we think that rare factor deficiencies are not rare diseases in our country with 36 patients who are followed up from a single center.

In our study, a consanguineous marriage rate of 75.6% was found in the parents of our patients. In our case series, the number of patients with rare factor deficiencies was higher than in other studies, we considered that this was due to the higher rate of

Table 1. The distribution of patients according to factor deficiency

| Factor deficiency | N (%) |
|-------------------------------|------------|
| FI (Fibrinogen deficiency) | 4 (11,1%) |
| FII, FVII, FIX, FX deficiency | 1 (2,8%) |
| FV deficiency | 2 (5,5%) |
| FV and FVIII deficiency | 1 (2,8%) |
| FVII deficiency | 8 (22,2%) |
| FX deficiency | 14 (38,8%) |
| FXI deficiency | 3 (8,3%) |
| FXII deficiency | 1 (2,8%) |
| FXIII deficiency | 2 (5,5%) |
| Total | 36 (100%) |

N: total number of patients for each factor deficiency

Table 2. Evaluation of patients factor activity according to factors deficiency

| Factor activity | Factors deficiency | | | | | | | | |
|-----------------|--------------------|------------------------------|-----------|------------------------|-------------|----|-----|------|-------|
| | Fibrinogen N=4 | FII, FVII, FIX, FX N=1 | FV N=2 | FV and FVIII N=1 | FVII N=8 | FX | FXI | FXII | FXIII |
| <%5 | 4 | - | 2 | - | 4 | 13 | 1 | - | - |
| %5-30 | - | - | - | 1 | 4 | 1 | 2 | - | 2 |
| >%30 | - | 1 | - | - | - | - | - | 1 | 1 |

N: total number of patients for each factor deficiency

consanguineous marriage and high birth rates in our region. In countries such as Iran, Egypt, and India, where consanguineous marriages are frequent, the prevalence of hereditary bleeding diseases is higher (2, 5). In our study, we found that the rate of consanguinity was 100% in patients with FX deficiency, 100% in patients with afibrinogenemia, and 50 % in patients with FVII deficiency. In the multicenter rare factor deficiency study conducted in our country in 2012, the rate of consanguinity was 25% in FVII deficiency, 26.1% in FV deficiency, and 27.3% in FX deficiency (10). In a single-center study, the rate of kinship was found to be 38.9% by Şalcıoğlu et al (11).

It was found that 89.1% of our patients were symptomatic, and five patients were diagnosed with

examinations performed before planned surgery or after admission to the hospital for another reason.

Considering all of our cases, skin and soft tissue bleeding was 50%, intraoral bleeding was 13.8%, gastrointestinal system bleeding was 11.1%, epistaxis was 8.3%. The North American rare bleeding diseases study group shows that patients with rare factor deficiency have skin and mucous bleeding, unlike hemophilia patients (63%). The incidence of central nervous system (CNS) bleeding due to FX deficiency was 15%, and the rate was found to be 5-10% in fibrinogen, FII, FV, FVII, FXIII deficiencies. No symptoms were observed in 40% of homozygous FVII cases (6).

In 2004, Mannucci et al. conducted a study with 750 Iranian rare factor deficiency patients and found that the prevalence of symptoms was 66% for epistaxis, 65% for menorrhagia, 38% for joint bleeding, 50 % for postpartum and surgical bleeding, 30% for intraoral bleeding, and 8% for CNS bleeding (2). In the study published by the North America Rare Coagulation Disorder Study Group in 2004, it has been reported that the most common diagnosis was factor VII deficiency in 294 patients with a diagnosis of rare factor deficiency, and the most common bleeding symptoms were skin and mucosal bleeding. It was reported that the most severe bleeding disorders were caused by factor X and XIII deficiencies (6).

In the multicentre study of Mariani et al. FVII deficiency study group published in 2005, it was reported that 24 volunteers with FVII: C values below 2% either did not show symptoms or showed a mild phenotype. Besides, it was seen that 16 volunteers with

Table 3. The demographic features of our patients

| | N (%) |
|-------------------|-------------|
| Gender | |
| Female | 20 (55,5%) |
| Male | 16 (44,5%) |
| Consanguinity | |
| Present | 27 (75,6%) |
| Absent | 9 (24,3%) |
| Age at diagnosis | |
| <1 years | 311 (32,4%) |
| 1-5 years | 15 (40,5%) |
| <5 years | 10 (27,1%) |
| Bleeding symptoms | |
| Symtomatic | 32 (89,1%) |
| Asymtomatic | 4 (10,9%) |

Table 4. The distribution of bleeding symptoms according to factor deficiency at the time of diagnosis

| | Fibrinogen deficiency (n=4) | FII, FVII, FIX, FX deficiency (n=1) | FV deficiency (n=2) | FV and FVIII deficiency (n=1) | FVII deficiency (n=8) | FX deficiency (n=14) | FXI deficiency (n=3) | FXII deficiency (n=1) | FXIII deficiency (n=2) |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------|-------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| Skin, soft tissue (N) | 4 | 1 | - | - | 2 | 9 | - | - | 2 |
| Intraoral (N) | - | - | 1 | 1 | 2 | 1 | - | - | - |
| CNS (N) | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Epistaxis (N) | - | - | 1 | - | 1 | 1 | - | - | - |
| GIS (N) | - | - | - | - | - | 3 | 1 | - | - |
| Hematuria (N) | - | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| Asymptomatic | - | - | - | - | 2 | - | 2 | 1 | - |

GIS: gastrointestinal system, CNS: central nervous system, n: total number of patients for each factor deficiency, N: number of patients with the specific clinical presentation

Table 5. The distribution of patients with CNS according to factor deficiencies

| Factor deficiency | CNS bleeding n (%) |
|--------------------------|-----------------------|
| Fibrinogen (N:4) | - |
| FII, FVII, FIX, FX (N:1) | - |
| FV (N:2) | - |
| FV and FVIII (N:1) | - |
| FVII (N:8) | - |
| FX (N:3) | 5 (35,7%) |
| FXI (N:3) | - |
| FXII (N:1) | - |
| FXIII (N:2) | 2 (100%) |

N: total number of patients for each factor deficiency, n: number of patients with the CNS bleeding, CNS: central nervous system

Table 6. The distribution of patients according to factor deficiency

| Factor deficiency | Bleeding | Prophylaxis |
|-------------------------------|-----------------------------|-------------------|
| Fibrinogen deficiency | Fibrinogen concentrate | - |
| FII, FVII, FIX, FX deficiency | Vitamin K / Tranexamic acid | Vitamin K |
| FV deficiency | FF / Tranexamic acid | - |
| FV and FVIII deficiency | FVII/FFP / Tranexamic acid | - |
| FVII deficiency | rFVIIa / Tranexamic acid | - |
| FX deficiency | FFP / PCC/ Tranexamic acid | PCC |
| FXI deficiency | FFP / Tranexamic acid | - |
| FXII deficiency | - | - |
| FXIII deficiency | FFP / Tranexamic acid | FXIII concentrate |

FFP: Fresh frozen plasma, rFVIIa: activated recombinant factor VII, PCC: Prothrombin complex concentrate

FVII: C values above 5% give serious symptoms (12). Factor level and severity of symptoms do not show any parallelism in factor VII deficiency. In our study, one of eight patients with Factor VII deficiency had a factor level below 2%. The patient was diagnosed after admission due to epistaxis. Mucosal bleeding was the main manifestation in the other seven patients and no serious bleeding was observed in any of our patients.

In our study, FX deficiency (38.8%) was the most common rare factor deficiency, and when all cases were examined, it was seen that the most common

complaint was skin and soft tissue bleeding (50%). Generally, in the studies reported, factor VII cases had the biggest share among rare factor deficiencies (66.3%), while in our study, the frequency of factor VII deficiency was in the second place (22.2%).

In 2002-2008, Taskesen et al. conducted a study with 14 rare factor deficiency patients FX deficiency constituted 50% of the diagnose. The most common complaint was ecchymosis (13). In a multicenter study conducted in our country, the three most common deficiencies found among the rare factor deficiencies are FVII, FV, and FX deficiency, respectively (14). As can be seen, there are differences even in different regions of the same country.

Cases with deficiency of factor X may be asymptomatic or may be presented with skin and soft tissue bleeding, gastrointestinal bleeding, hemarthrosis, or hematoma. Intracranial hemorrhages and joint hemorrhages are seen less frequently. Cases of intracranial hemorrhage in factor X deficiency have been reported in different studies (15,16,17). In factor X deficiencies, CNS bleeding is reported at 9-26%, especially in the neonatal period (16,17). Karimi et al. (18) reported central nervous system bleeding as 10 (7.9%) in the rare factor deficiency group consisting of 126 patients. Of those patients five had the diagnosis of FVII, three had FXIII and 2 had FX deficiency. In our study, the Factor X level was found below 1% in 12 (85.7%) of 14 patients with Factor X deficiency. Intracranial bleeding was observed in five patients (35.7%). Skin and mucocutaneous bleeding was the most common symptom of admission. FX deficiency was present in two siblings of three families. In our region, both consanguineous marriage rates and birth rates are high.

FFP, PCC, and activated recombinant factor VII (rFVIIa) can be applied for the bleeding treatments of the patients. (19). In our opinion that prophylactic treatment should be applied in patients with severe bleeding such as intracranial bleeding. Our patients, five of whom had factor X deficiency, one had FV deficiency and two had FXIII deficiency, received prophylaxis and were followed up without any problems. Two sibling patients with FXIII deficiency received human coagulation factor XIII concentrate (Fibrogammin®) every four weeks, and five of our FX deficiency patients received PCC (Cofact®) prophylaxis once a week. An FV deficiency

patient with ovarian cyst rupture also received FFP prophylaxis once a week.

Rare factor deficiencies often show autosomal recessive inheritance and are important problems for societies like us since the rate of consanguineous marriage is high in our region. Early diagnosis and treatment prevent mortality and morbidity, and prophylactic procedures in required cases also increase the quality of life of patients significantly. In areas where hereditary blood disease carriers are frequent, measures such as raising awareness of the society, determining the carriers of the disease, and providing genetic counseling should be taken.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was obtained from Dicle University for the study on 16.03.2018 with decision no 115.

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

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

References

1. Di Paola J, Nugent D, Yuong G. Current therapy for rare factor deficiencies. *Haemophilia* 2001;7(Suppl 1):16-22.
2. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 2004;104:1243-52.
3. Türk Hematoloji Derneği-Nadir faktör eksiklikleri, Tanı ve Tedavi kılavuzu, 2013.
4. Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood* 2015;125:2052-61.
5. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B, et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: Results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost* 2012;10:615-21.
6. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, et al. The rare coagulation disorders-review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004;10:593-628.
7. Peyvandi F, Menegatti M. Treatment of rare factor deficiencies in 2016. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016:663-9.
8. Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. *Blood* 2019;133:415-24.
9. World Federation of Haemophilia (WFH) Report on the Annual Global Survey, 2014.
10. Fışgın T, Balkan C, Celkan T, Kılınc Y, Türker M, Timur C, et al. Rare coagulation disorders: a retrospective analysis of 156 patients in Turkey. *Turk J Haematol* 2012;29:48-54.
11. Şalcıoğlu Z, Şen HS, Aydoğan G, Akıcı F, Akçay A, Tuğcu D, ve ark. Nadir faktör eksiklikleri: 18 yıllık birikim. *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi* 2008;2:33-8.
12. Mariani G, Herrmann FH, Dolce A, Batorova A, Etro D, Peyvandi F, et al. Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. *Thromb Haemost* 2005;93:481-7.
13. Taşkesen M, Okur N, Okur N, Katar S, Menteş Ecer S, Söker M. Çocukluk çağında ender görülen pıhtılaşma faktör eksiklikleri saptanan ondört vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi* 2008;8:183-6.
14. Akelma Z, Işık P, Yaralı N, Kara A, Tunç, B. Kalıtsal pıhtılaşma faktör eksiklikleri: Tek merkez deneyimi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2016;10:1-6
15. Kouides PA, Kulzer L. Prophylactic treatment of severe factor X deficiency with prothrombin complex concentrate. *Haemophilia* 2001;7:220-3.
16. Citak A, Uçsel R, Karaböcüoğlu M, Ünüvar A, Uzel N. A rare cause of intracranial hemorrhage: Factor X deficiency. *Pediatr Emerg Care* 2001;17:349-50.
17. Brown DL, Kouides PA. Diagnosis and treatment of inherited factor X deficiency. *Haemophilia* 2008;14:1176-82.
18. Karimi M, Haghpanah S, Amirhakimi A, Afrasiabi A, Dehbozorgian J, Nasirabady S. Spectrum of inherited bleeding disorders in southern Iran, before and after the establishment of comprehensive coagulation laboratory. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009;20:642-5.
19. Franchini M, Marano G, Pupella S, Vaglio S, Masiello F, Veropalumbo E, et al. Rare congenital bleeding disorders. *Ann Transl Med* 2018;6:331.

Retrospective Evaluation of Neonatal Morbidities of Full-term and Early Term Newborns

Erken Term ve Tam Zamanlı Term Yenidoğanların Morbiditelerinin Retrospektif Olarak Karşılaştırılması

Erbu Yarcı (0000-0003-4434-0958), Nurdan Uraş (0000-0003-3382-7226)

University of Health Sciences Turkey, Zekai Tahir Burak Womens' Health Training and Research Hospital, Clinic of Neonatology, Ankara, Turkey



Abstract

Introduction: Newborns having a gestational age between 37 to 416/7 weeks are defined as term newborn. The aim of the study was to investigate the rates and causes of hospitalization, and the differences in neonatal morbidities between early-term and full-term infants as a single-center experience in our hospital.

Materials and Methods: This retrospective study was carried out in a tertiary neonatal intensive care unit between January 2013 and December 2014. Maternal characteristics and comorbidities; neonatal characteristics, length of hospital stay, and neonatal morbidities were recorded. Primary outcome measure was need for neonatal intensive care unit (NICU) admission.

Results: Maternal comorbidities, cesarean delivery, low birth weight, SGA and multiple gestations were found to be higher in early-term infants and early-term infants were at higher risk for respiratory morbidities, respiratory support requirement, hypoglycemia and intravenous antibiotic therapy. After multivariate logistic regression analyses, only higher risk for respiratory morbidity persisted (OR:1.28 [1.02-1.59]; p=0.02). In contrast to that, full-term infants was found to be at higher risk for hypernatremia compared to early-term infants.

Conclusions: Early term birth is associated with a higher neonatal morbidity and NICU admissions, and gestational age is known to be the most important determinant of this situation. With advanced maternal care and better understanding of the factors causing early term birth will lead to prevention and successful management of this risk group.

Keywords

Early term, neonatal outcome, morbidity, neonatal intensive care unit

Anahtar kelimeler

Erken term, neonatal sonuç, morbidite, yenidoğan yoğun bakım servisi

Received/Geliş Tarihi : 28.04.2021

Accepted/Kabul Tarihi : 13.05.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0022

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:
Erbu Yarcı MD, University of Health Sciences
Turkey, Zekai Tahir Burak Womens' Health
Training and Research Hospital, Clinic of
Neonatology, Ankara, Turkey
E-mail: erbuyarci@yahoo.com

Öz

Giriş: Gestasyonel yaşı 37 ile 416/7 hafta arasında olan bebekler term yenidoğan olarak tanımlanır. Bu çalışmada, hastanemizde doğan ve izlenen erken term ve tam zamanlı term yenidoğanların neonatal morbiditeler, hastaneye yatış oranları ve nedenleri açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak yürütülen bu çalışmada Ocak 2013 ile Aralık 2014 tarihleri arasında 3. basamak yenidoğan yoğun bakım (YDYB) servisinde yatırılarak izlenen term yenidoğanlar değerlendirilmiştir. Anneye ait özellikler, eşlik eden hastalıklar, yenidoğanların demografik özellikleri, hastane yatış süresi ve neonatal morbiditeler kayıt altına alınmış olup, çalışmanın birincil sonucu yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış gereksinimidir.

Bulgular: Maternal eşlik eden hastalıklar, sezaryen doğum, düşük doğum ağırlığı, gestasyon yaşına göre küçük yenidoğanlar ve çoğul gebelikler erken term grubunda daha yüksek saptanmış olup, solunumsal morbiditeler, solunum desteği gereksinimi, hipoglisemi ve intravenöz antibiyotik gereksinimi açısından erken term grubunda daha yüksek saptanmıştır. Çoklu regresyon analizi sonrası sadece solunumsal morbiditeler açısından yüksek riskin devam ettiği görüldü

(RR:1.28 [1.02-1.59]; p=0.02). Buna karşın, hipernatremi tam zamanlı term grubunda erken term grubuna göre daha yüksek saptandı.

Sonuç: Erken termde doğum daha yüksek oranda neonatal morbidite ve YDYB yatışı ile ilişkili olup gestasyonel yaş bu durumu belirleyen en önemli faktördür. Daha iyi maternal bakım ve erken doğuma yol açabilecek faktörlerin belirlenmesi bu riskli grupta olası sorunların önlenmesini ve başarılı şekilde yönetilmesini sağlayacaktır.

Introduction

Infants born 37 weeks and 41 weeks 6 days from the last menstrual period are defined as term newborns (1). Babies born within this five-week period were generally considered as a homogeneous group (2). Morbidities caused by physiological immaturity in the neonatal period has been frequently examined in premature infants (3,4). The results of current studies showed that neonatal morbidities decrease in later gestational weeks and babies born at gestational age of 37 and 38 weeks have higher morbidity compared to babies born at 39 weeks (5).

Transient tachypnea of the newborn (TTN), pneumonia, respiratory distress syndrome (RDS), feeding difficulties and hypothermia are more common in infants born at 37 and 38 weeks of gestation than infants born after 38 weeks of gestational age (6,7).

Babies having a gestational age between 37 and 38 weeks also have a higher risk for neurodevelopmental and behavioral problems, asthma / wheezing, and hospital admissions within the first five years of life than those born after 38 weeks of gestational age (8).

As a result of these data, the American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) proposed “early term” for 37 and 38 weeks of gestational age, and “full-term” for 39 and 40 weeks of gestational ages (9).

The aim of our study was to investigate the rates and causes of hospitalization, and the differences in neonatal morbidities between early-term and full-term infants as a single-center experience in our hospital.

Materials and Methods

This retrospective study was carried out between January 2013 and December 2014 in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of Zekai Tahir Burak Womens’ Health Training and Research Hospital.

The terminology used for evaluation was, term newborn (37 weeks - 41 weeks 6 days post menstrual age; PMA), early term (37 weeks - 38 weeks 6 days PMA), full-term (39 weeks - 41 weeks 6 days PMA).

Gestational age was determined primarily by ultrasonographic evaluation performed in the first trimester and by calculation based on the last menstrual period in follow-up or by clinical evaluation after delivery.

Maternal demographic data were obtained from electronic system records. The maternal age at the time of delivery, presence of multiple pregnancies and concomitant maternal diseases were recorded. Newborns’ characteristics were obtained from medical records. The primary outcome of the study was hospitalization in the NICU. Respiratory disorders, need for respiratory support, duration of hospitalization, need for intravenous (iv) fluid therapy and iv antibiotic (AB) therapy, concomitant metabolic disorders, and indirect hyperbilirubinemia requiring treatment of the hospitalized newborns were evaluated as secondary outcomes.

Causes of respiratory distress were recorded as TTN, congenital pneumonia, meconium aspiration, and other causes of respiratory distress (such as sepsis) and hospitalization in the intensive care unit without any diagnostic test or intervention. The need for respiratory support was grouped as oxygen therapy with nasal cannula, oxygen therapy with hood, mechanical ventilation, and surfactant administration.

Primary gastrointestinal pathology or conditions that cause feeding intolerance or hypoglycemia were indications for intravenous fluid therapy. Hypoglycemia, hypernatremia, hyponatremia, hypocalcemia, hypomagnesemia were recorded as metabolic disorders.

Indications for intravenous antibiotic therapy were suspected sepsis, early onset neonatal sepsis, late onset neonatal sepsis, omphalitis, infection and other causes of antibiotic use.

Treatment for indirect hyperbilirubinemia with phototherapy was evaluated according to AAP nomograms according to gestational age and concomitant risk factors.

Patients with congenital anomalies or malformations (such as gastroschisis, congenital

diaphragmatic hernia, chromosomal anomaly, complex congenital heart disease) and without family consent were excluded from the study.

Informed consent was obtained from the parents of all newborns participating in the study. Zekai Tahir Burak Womens' Health Training and Research Hospital Planning Board approved the study. The Ethics committee certificate date and no was 02.06.2014-0020.

Statistical analysis

Statistical analysis were performed with SPSS 20.0 for windows. Qualitative variables were expressed as percentages. Bivariate analysis was performed using chi-square test and Fischer-exact test. Continuous variables with normal distribution were expressed as mean (SD) and compared using t-test.

As the primary and secondary results were two-component, the relative risk (OR) was calculated by logistic regression analysis. Final results were reported as a relative risk (CI 95%) after correction for sex, gestational age, mode of delivery and maternal age.

Results

Between 1 January 2013 and 31 December 2014, 37087 live births were recorded in Zekai Tahir Burak Womens' Health Training and Research Hospital. The gestational age of 30137 (81,2%) of these live births was between 37 weeks and 41 weeks and 6 days.

29941 infants were evaluated as study population. While 11446 (30,8%) of 37087 live births were early term and 18495 (49,8%) were full-term.

A total of 5238 newborns were admitted to NICU between 2013 and 2014, and 1514 of these newborns met the study criteria (29%). While 814 (53,8%) of the 1514 term newborns admitted to NICU were early term, 700 (46,2%) were full-term newborns(Figure 1).

Concomitant maternal diseases were detected in 130 (15%) mothers in the in the early term group, while 56 (8%) mothers in the full-term term group had concomittant diseases. Statistically significant higher maternal disease was detected in the early term group ($p = 0.011$).

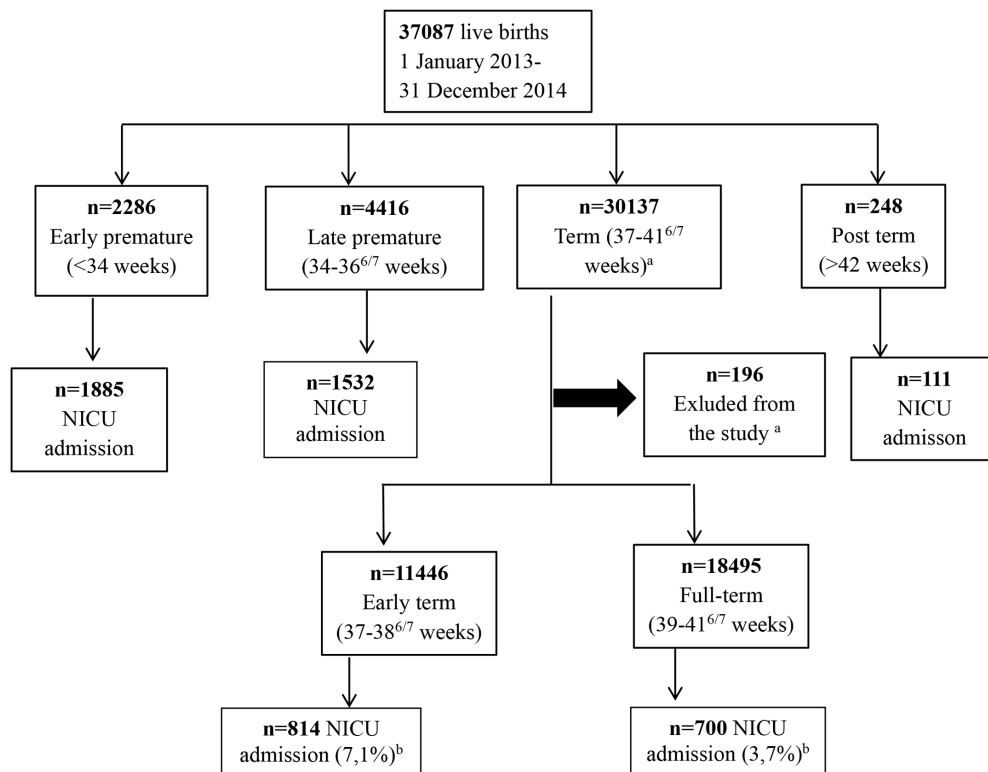


Figure 1. Flow chart of study cohort

NICU: Neonatal intensive care unit, ^aIncludes all congenital malformations and chromosomal abnormalities requiring hospitalization in the NICU, ^bIndicates the percentage of hospitalization in the NICU at the indicated gestational age

The most common maternal disease was diabetes in both groups. Maternal characteristics are presented in Table 1.

The groups did not differ for birth weight ($p = 0.52$). In contrast, low birth weight (LBW) was detected in 157 (19,3%) patients in the early term group and 43 (6,1%) patients in the full-term group. A significantly

Table 1. Demographic characteristics of mothers included in the study

| Characteristics | Early Term Group ^a (n=814) | Full-term Group ^b (n=700) | p value |
|--------------------------------|--|---|---------|
| Maternal age (years) | | | |
| Mean±SD | 28,2 ± 5,9 | 28,1± 5,9 | >0.05 |
| ≤18 years, n(%) | 23(2,8) | 16(2,3) | >0.05 |
| Maternal diseases, n(%) | 130 (16) | 56 (8) | |
| Diabetes | 74 | 36 | |
| Hypothyroidism | 21 | 9 | |
| Preeclampsia | 19 | 9 | 0.011 |
| Eclampsia | 5 | 1 | |
| Epilepsy | 4 | 1 | |
| Cholestasis | 2 | - | |
| Delivery with C/S | 505 (62%) | 350(50%) | 0.0001 |

^aPostmenstrual age to 37- to 386/7 weeks, ^bPostmenstrual age to 39 to 416/7 weeks

Table 2. Demographical characteristics of study population

| Characteristics | Early Term ^a (n=814) | Full-Term ^b (n=700) | p value |
|--------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Male, % | 58,7 | 57,1 | 0.56 |
| Birth weight, g | | | |
| Mean and SD | 2999 ± 574 | 3361 ± 559 | >0.05 |
| ≥ 2500 g, % | 80,7 | 93,9 | 0.001 |
| <2500 g, % | 19,3 | 6,1 | 0.001 |
| SGA ^c , % | 14,6 | 5,2 | 0.0001 |
| LGA ^d , % | 5 | 13,2 | 0.0001 |
| Multiple pregnancies, % | 3,8 | 1 | 0.0001 |
| APGAR score ≤5, % | | | |
| 1. minute | 4,7 | 8,2 | 0,006 |
| 5. minute | 0,7 | 1,7 | 0,09 |
| Cord blood pH | 7,28 (7,10-7,34) | 7,27 (7,01-7,34) | 0.029 ^e |

SGA: Small for gestational age, LGA: Large for gestational age, ^aPostmenstrual age of 37 to 386/7 weeks, ^bPostmenstrual age of 39- to 416/7 weeks, ^cBirth weight ≤ 10th percentile according to growth curves by Fenton (24), ^dBirth weight ≥90th percentile according to growth curves by Fenton (24), ^eMann-Whitney U test was used for comparison.

higher LBW newborns was detected in the early term group ($p = 0.0001$).

SGA infant rate was 14,6% (119/814) in the early term group and 5,2% (36/700) in the full-term term group, with a statistically significant difference ($p = 0.0001$). In contrast, the LGA infant rate was 13,2% (92/700) in the full-term group and 5% (41/814) in the early term group. The LGA ratio was significantly higher in the full-time term group ($p = 0.031$).

Multiple pregnancies were found to be significantly higher in early term group compared to full term group (3,8% and 1%; $p = 0.0001$).

814 early term newborns were hospitalized in the NICU, accounted for 7,1% of all early term neonates,

Table 3. Comparison of Morbidities of Early Term and Full Term Newborns

| Variables | Early Term ^a (n=814) | Full Term ^b (n=700) | p value |
|--|------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| NICU admission (live births at this gestational age) | 7,1% (11446) | 3,7% (18495) | <0.05 ^c |
| Duration of hospital stay, day, mean ± SD | 5,9±4,3 | 5,7±4,1 | 0.24 |
| ≥5 days of hospital stay (%) | 455 (55,8) | 378 (54) | 0.46 |
| Respiratory distress | | | |
| Morbidity ^d , n (%) | 425 (52,2) | 321 (45,8) | 0.01 |
| Respiratory support ^e , n (%) | 423 (51,9) | 319 (45,5) | 0.03 |
| MV* or entubation, n (%) | 72 (8,8) | 44 (6,2) | 0.06 |
| Surfactant use, n (%) | 29 (3,5) | 15 (2,1) | 0.09 |
| Metabolic disorders, n (%) | 181 (22,3) | 137 (19,5) | 0.01 |
| Hypoglycemia, n (%) | 142 (17,5) | 95 (13,5) | 0.03 |
| Hypernatremia, n (%) | 20 (2,5) | 39 (5,5) | 0.02 |
| iv fluid therapy, n (%) | 525 (35,5) | 224 (32) | 0.15 |
| iv antibiotic treatment, n (%) | 325 (40) | 226 (32,4) | 0.002 |
| İndirect hyperbilirubinemia ^f , n (%) | 335 (41,2) | 277 (39,6) | 0.56 |

NICU: Neonatal intensive care unit, MV: Mechanical ventilation, ^aPostmenstrual age of 37 to 386/7 weeks, ^bPostmenstrual age of 39- to 416/7 weeks, ^cSignificance test of difference between two percentages was used for evaluation, ^dRespiratory distress requiring NICU admission, ^eNeed for respiratory support including oxygen therapy with hood, nCPAP or mechanical ventilation, ^fNeed for treatment of indirect hyperbilirubinemia with phototherapy, IVIG or exchange transfusion

whereas 700 full-term newborns were admitted to the NICU and accounted for 3,7% of full-term neonates. A higher hospitalization in the NICU was found in the early term group ($p < 0.05$).

The groups did not differ in terms of duration of hospitalization ($p = 0.24$) and hospital stay longer than 5 days ($p = 0.46$).

Respiratory morbidities were found to be significantly higher in early term group compared to full-term group ($p = 0.014$). The most common cause of respiratory distress in both groups was TTN ($n = 611$), congenital pneumonia ($n = 68$) and meconium aspiration ($n = 40$), respectively. The cause of respiratory distress in 27 (1,8%) patients was not primary respiratory system diseases, but it was noted as a secondary finding of metabolic disorders such as sepsis, hypoglycemia and other morbidities.

The early term group had higher need for respiratory support compared to full term group (423/814, 319/700; $p = 0.013$).

In terms of surfactant treatment, 29 (3,5%) patients were administered surfactant in the early term group, while 15 (2,1%) patients needed surfactant in the full-term term group.

When the groups were compared for iv fluid treatment due to hypoglycemia or feeding difficulty; the groups did not differ significantly ($p > 0.05$).

The most common metabolic disorder in the study population was hypoglycemia ($n = 237$). When compared for metabolic disorders, metabolic disorders were detected in 181 (22,3%) patients in the early term group, and in 137 (19,5%) newborns in the full-term group ($p = 0.013$). Hypoglycemia was significantly higher in the early term group ($n = 142$; 17,5%) compared to full-term group ($n = 95$; 13,5%), ($p = 0.03$). Hyponatremia was found in 20 (2,5%) newborns in the early term group and 39 (5,5%) newborns in the full-term group. The full-term group had significantly higher hyponatremia compared to early term group ($p = 0.002$).

Intravenous antibiotic therapy was applied for the following reasons: infection, early-onset sepsis, late-onset sepsis, and infections without a focus with accompanying maternal risk factors (early membrane rupture, chorioamnionitis, urinary tract infection, positive cervical culture).

In the early term group, 325 (40%) newborns received iv antibiotic treatment, while in the full-term

group the number of newborns receiving iv antibiotic treatment was 226 (32,4%), and the early term group had statistically significant higher antibiotic requirement ($p = 0.002$).

Indirect hyperbilirubinemia (IHB) needing phototherapy according to gestational age and risk factors was evaluated in the study population. The groups did not differ in terms of IHB needing phototherapy ($p > 0.05$).

In our study, early term newborns was found to be at higher risk for respiratory morbidity, need for respiratory support, hypoglycemia, and antibiotic use. However, after multivariate logistic regression analysis according to sex, birth weight, gestational age and maternal age, only increased risk of respiratory morbidity was found to be continuous (RR: 1.28 [1.02-1.59]; $p = 0.02$). Due to the evaluation of early term and full time term neonates hospitalized in the NICU, the need for admission to the NICU was evaluated by the significance test of the difference between the two percentages, but multivariate logistic regression analysis was not performed. However, the need for admission to the NICU was higher in the early term group.

Discussion

Morbidity caused by physiological immaturity in the neonatal period has been frequently examined in premature babies (3). Current studies showed that neonatal morbidities decrease in later gestational weeks and that babies born at 37 and 38 GW have higher morbidity compared to babies born at 39 weeks (5). In the present study 30% of live births were early term births. In the USA, 27,6% of the deliveries were reported to be caused by early term pregnancies (10). In a multicenter study the rate of early term births was reported to be 25%, which was similar to our results. The same study results indicated the number of early term newborns as 3 times the number of late premature newborns (11). Similarly, this ratio was found to be 2,6 in our study.

When adolescent pregnancy rates were compared, no statistically significant difference was found between the groups. In one study adolescent pregnancies were reported to be higher in the full-term group (11). Contrary to that, Parikh et al. reported adolescent pregnancy rate was higher in early term group (12).

While the birth rate with C/S was 62% in the early term group, this rate was 50% in the full-term group and was statistically significant. Although C/S rates did not show similarity, cesarean delivery rate was higher in the early term group, similar to the literature. It is well-known that delivery with C/S without labor is an important factor causing morbidity in newborns (13). Delivery with C/S was reported to cause longer hospital stay and more respiratory morbidities (11,12). In our study, the most common cause of hospitalization was respiratory morbidities.

Concomitant maternal diseases before or during pregnancy are one of the major causes of morbidity and even mortality in newborns (14). Concomitant maternal diseases were significantly higher in the early term group. The most common maternal disease was diabetes, followed by hypothyroidism, preeclampsia and eclampsia followed by maternal diabetes. It is known that hypoglycemia, electrolyte disturbances, indirect hyperbilirubinemia respiratory morbidities such as TTN and RDS are more common in infants of diabetic mothers (15). Early termination of pregnancy due to these diseases may lead to an increase in neonatal morbidities and the effects of maternal diseases on the baby may be the cause of these morbidities.

LBW and SGA infant rates were found to be significantly higher in the early term group as expected. In contrast, the number of LGA infants was also higher in the full-term group. Two large studies evaluating early term and full-term morbidity rates reported high rates of LBW infants in the early term group, similar to our study (11,12).

Multiple pregnancies account 3-4% of all pregnancies. It is known that multiple pregnancies can cause congenital anomalies, fetal growth retardation, and increase in RDS and TTN together with neonatal mortality (16). In our study, multiple pregnancies accounted 2,5% of term newborns and were significantly higher in the early term group. We think that multiple pregnancies may be one of the factors effecting higher morbidity rates in the early term group.

The early term group was found to be hospitalized more in the NICU. It is frequently emphasized in the literature that early term newborns need to be admitted to the NICU or neonatal ward more frequently which was similar to our findings (17,18).

In the present study, respiratory morbidities were significantly higher in the early term group. This finding was more pronounced for TTN, which is one of the most common cause of respiratory distress in newborns. Higher SGA rates, delivery with C/S, accompanying maternal diseases such as diabetes and physiologically immaturity of the early term newborns could be the possible reason for this finding (11,19).

Although respiratory morbidities were found to be higher in the early term group and there was a higher need for respiratory support (including mechanical ventilation or intubation and surfactant therapy), the groups did not significantly differ. Contrary to this finding, early term group was reported to be at higher risk for both parameters in one study (11).

Hypoglycemia and other electrolyte disorders are common morbidities in the newborn period and often have underlying risk factors (15,20). When the groups were compared, metabolic disorders were significantly higher in the early term group. The most common metabolic disorders were hypoglycemia and hypernatremia, respectively. Hypoglycemia was found to be higher in early term group and hypernatremia was higher in full-term group.

Hypoglycemia is reported to be a more common morbidity in early term newborns. In our study, the reason for more frequent hypoglycemia is more babies born to diabetic mothers, and higher rates of SGA and LBW newborns in the early term group.

Increased water loss, insufficient water intake and excessive sodium intake are three main causes of hypernatremia in the newborn period (21). Although hypernatremic dehydration is frequently seen in term newborns, premature and SGA infants are at risk (22). A Canadian study reported that the shortening of the length of hospital stay caused higher rates of re-hospitalization, dehydration, jaundice, nutritional problems and inadequate weight gain (23). Although not included in our study, early discharge of full-term newborns, may be a reason for more frequent occurrence of hypernatremia in full-term group.

The need for iv antibiotic therapy was higher in the early term group in our study, as indicated in the literature (11). Higher admission rates to NICU, empiric antibiotic treatment because of maternal risk factors (early rupture of membranes, chorioamnionitis, urinary tract infection, positive cervical culture), elevation of acute phase reactants,

worsening of medical situation, and findings suggestive of clinical sepsis could be the possible reasons for this finding.

Although the groups did not differ in terms of need for intubation, mechanical ventilation and the use of surfactant; the total number of patients were higher in the early term group. The initiation of antibiotic treatment empirically to these patients could have led to more use of antibiotics in the early term group.

Maternal comorbidities, cesarean delivery, low birth weight, SGA and multiple gestations were found to be higher in early-term infants and also early-term infants were at higher risk for respiratory morbidities, respiratory support requirement, hypoglycemia and need for intravenous antibiotic therapy. After multivariate logistic regression analyses, only higher risk for respiratory morbidity persisted (OR:1.28 [1.02-1.59]; $p=0.02$). In contrast to that, full-term infants was found to be at higher risk for hypernatremia compared to early-term infants.

Conclusion

Early term birth is associated with a higher neonatal morbidity and NICU admissions, and gestational age is known to be the most important determinant of this situation. Therefore, with advanced maternal care and better understanding of the factors causing early term birth will lead to prevention and successful management of this risk group. For this purpose more, and larger, multicenter studies are needed.

Ethics

Ethics Committee Approval: Parental informed consent was obtained from all individual participants included in the study. Ethics committee approval was received from Zekai Tahir Burak Womens' Health Training and Research Hospital Training Planning Board. Ethics committee certificate date and no: 02.06.2014-0020.

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

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

References

- Clark SL, Fleischman AR. Term pregnancy: time for a redefinition. *Clin Perinatol* 2011;38: 557-64.
- Engle WA. Morbidity and mortality in late preterm and early term newborns: a continuum. *Clin Perinatol* 2011;38:493-516.
- Catalano PM, Sacks DA. Timing of indicated late preterm and early-term birth in chronic medical complications: diabetes. *Semin Perinatol* 2011;35:297-301.
- Gouyon JB, Vintejoux A, Sagot P, Burguet A, Quantin C, Ferdynus C, et al. Neonatal outcome associated with singleton birth at 34-41 weeks of gestation. *Int J Epidemiol* 2010;39:769-76.
- Reddy UM, Bettegowda VR, Dias T, Yamada-Kushnir T, Ko CW, Willinger M. Term Pregnancy: A Period of Heterogeneous Risk for Infant Mortality. *Obstet Gynecol* 2011;117:1279-87.
- Hourani M, Ziede F, Rajab M. Timing of planned caesarean section and the morbidities of the newborn. *N Am J Med Sci* 2011;3:465-8.
- De Luca R, Boulvain M, Irion O, Berner M, Pfister RE. Incidence of early neonatal mortality and morbidity after late-preterm and term cesarean delivery. *Pediatrics* 2009;123: 1064-71.
- Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, Kurinczuk JJ, Wolke D, Alfirevic Z, et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. *BMJ* 2012;344:e869.
- Fleischman AR, Oinuma M, Clark SL. Rethinking the definition of "term pregnancy." *Obstet Gynecol* 2010;116:136-9.
- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJK, Kirmeyer S, Mathews TJ, et al. Births: final data for 2009. *Natl Vital Stat Rep* 2011;60:1-70.
- Sengupta S, Carrion V, Shelton J, Wynn RJ, Ryan RM, Singhal K, et al. Adverse neonatal outcomes associated with early-term birth. *JAMA Pediatr* 2013;167:1053-9.
- Parikh LI, Reddy UM, Männistö T, Mendola P, Sjaarda L, Hinkle S, et al. Neonatal outcomes in early term birth. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:265.
- Tita AT, Landon MB, Spong CY, Lai Y, Leveno KJ, Varner MW, et al. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med* 2009;360:111-20.
- Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between birthweight 4000 gr or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:672.
- Infant of A Diabetic Mother. In: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG (eds). *Lange Neonatology*. 7th ed. Mc Grow-Hill Education; 2013. p. 709-15
- Carlo WA. Multiple Gestation Pregnancies. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Elsevier saunders; 2011. p. 553-5.
- Zhang X, Kramer MS. Variations in mortality and morbidity by gestational age among infants born at term. *J Pediatr* 2009;154:358-62.
- Reddy UM, Ko CW, Willinger M. "Early" term births (37-38 weeks) are associated with increased mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:202.
- Levine EM, Ghai V, Barton JJ, Strom CM. Mode of delivery and risk of respiratory diseases in newborns. *Obstet Gynecol* 2001;97:439-42.
- Liu J, Wang XF, Wang Y, Wang HW, Liu Y. The incidence rate, high-risk factors, and short- and long-term adverse outcomes of fetal growth restriction: a report from Mainland China. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:e210.

21. Dell Macrae K. Fluid, electrolytes, and acid-base homeostasis. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine*. 10th ed. Elsevier Saunders; 2015. P. 613-29.
22. Laing IA, Wong CM. Hypernatraemia in the first few days: is the incidence rising? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:158-62.
23. McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol* 2008;111:35-41.
24. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr* 2003;3:13.

Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Malignant Extracranial Germ Cell Tumors: A 20-Year Single-Center Experience

Ekstrakraniyal Malign Germ Hücreli Tümör Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Sonuçları; 20 Yıllık Tek Merkez Deneyimi

Funda Tayfun Küpesiz (0000-0003-2513-7188), Gülen Tüysüz (0000-0001-6613-5539), Ayşe Nur Akınel (0000-0003-1121-5202), Ayşegül Tekneci (0000-0001-9378-4091), Ayşe Çiğdem Sivrice (0000-0002-3332-8120), Mustafa Melikoglu* (0000-0001-9646-3787), Hadice Elif Pestereli** (0000-0003-4572-5470), Osman Alphan Küpesiz (0000-0001-8827-5567), Elif Güler (0000-0001-8072-2561)

Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Hematology and Oncology, Antalya, Turkey

*Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Antalya, Turkey

**Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Antalya, Turkey



Abstract

Introduction: Germ cell tumors account for 2–3% of all pediatric tumors. The aim of this study was to evaluate the clinical features and treatment outcomes of pediatric patients treated and followed up for extragonadal MGCTs in our center.

Materials and Methods: A total of 41 patients diagnosed with MGCTs in the pediatric oncology department of Akdeniz University between June 1999 and June 2019 were evaluated retrospectively.

Results: Twenty-nine (71%) of the patients were girls and female dominance ($p<0.001$). The median age was 3.22 (0–18) years. The most patients in the ≤ 5 year age group ($p<0.001$). Nineteen (44%) of the tumors were gonadal and 22 (54%) were extragonadal. The most common histology of MGCTs were yolk sac tumor (36%), mixed GCTs (29%), immature teratoma (20%), and dysgerminoma (15%). Twenty-five (61%) patients presented with advanced stage disease and 37 patients (90%) were treated with chemotherapy. The patients with stage I testicular and stage I ovarian germ cell tumors underwent complete tumor resection followed by a watch-and-wait approach with alpha fetoprotein monitoring without chemotherapy. Of six patients with relapse/refractory disease, two patients survived. Two patients who underwent autologous stem cell transplantation showed complete response but later died due to infection. The median follow-up period of the patients was 34.9 (4–190.6) months and the 10-year overall and disease-free survival rates were $77.1\pm 6.8\%$ $77.1\pm 6.8\%$. Two relapsed refractory patients who underwent autologous transplantation survived at a mean of 33.21 months.

Conclusions: The clinical features and treatment outcomes of the patients in our study were consistent with the literature. The fact that most of our patients were symptomatic at presentation and had advanced stage disease when diagnosed highlights the importance of detailed evaluation and examination. Although good outcomes are achieved in patients with early stage disease, new treatment approaches are needed for patients with advanced and relapsing disease

Keywords

Extracranial, malignant, germ cell tumor, child

Anahtar kelimeler

Ekstrakraniyal, malign, germ hücreli tümör, çocuk

Received/Geliş Tarihi : 21.10.2020

Accepted/Kabul Tarihi : 02.04.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0023

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:
Elif Güler MD, Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Hematology and Oncology, Antalya, Turkey
E-mail: elifguler@akdeniz.edu.tr

Öz

Giriş: Germ hücreli tümör tüm pediatrik tümörlerin %2-3'ünü oluşturur. Özellikle platin bazlı kemoterapi rejimlerinin uygulanmasından sonra sağ kalım oranları %85'lerden fazladır. Malign germ hücreli tümörler (MGHT) çocuklarda oldukça heterojen bir gruptur. Bu çalışma ile ekstrakraniyal MGHT tanılı hastalarımızın klinik özellikleri ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Çocuk Onkoloji Kliniği'nde 1999 –2019 Haziran tarihleri arasında ekstrakraniyal MGHT tanısı alan 41 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 29 (%71) 'i kız olup K/E cinsiyet oranı: 1,75 olup anlamlı olarak kız cinsiyet hakimdi ($p<0.001$). Ortanca tanı yaşı 3,22 yıl (0-18 yaş) olup hastalar ağırlıklı olarak (%56 hasta) ≤ 5 yaş idi ($p<0.001$). Tümörlerin 19 (%44) 'ü gonadal, 22 (%54) 'ü ekstragonadal olup en sık ekstagonal yerleşim yeri sakrokoksigeal bölge (%22) idi. Histolojik değerlendirmede sırasıyla yolk sak tümörü (%36), mikst GHT (%29), immatür teratom (%20) ve disgerminom (%15) saptandı.

Hastaların 25 (%61) 'i ileri evre hastalık ile başvurmuştu. Hastaların 37 (%90) 'ına kemoterapi verildi. Evre I testis ve evre I over GHT hastalarında tümörün cerrahi olarak tam çıkartılmasının ardından α FP değerleri takip edilerek "bekle ve izle" yaklaşımı ile kemoterapi verilmedi. Tanı sonrası relaps refrakter hastalık ile seyreden 6 hastanın ikisi progresif hastalıktan kaybedildi. Ototog kök hücre nakli yapılan iki hastada nakil sonrası kür sağlanmasına rağmen enfeksiyon nedeni ile kaybedildi. Hastaların ortanca izlem süresi 34.9 ay (4-190,6 ay), 5 ve 10 yıllık genel ve hastalısız yaşam oranları $81.9\pm 6.3\%$, $81.9\pm 6.3\%$ ve $77.1\pm 6.8\%$ 77.1 ± 6.8 ve 77.1 ± 6.8 olarak bulundu. Nakil yapılan iki hastanın sağkalım süresi ortalama 33.21 ay olarak hesaplandı.

Sonuç: Ekstrakraniyal MGHT lerin tedavisinde, konservatif cerrahi, evre I hastalar için "bekle ve gör" yaklaşımı ve platin bazlı kemoterapi rejimleri ile başarılı sonuçlar alınmaktadır. İlk başvuruda hastaların yakınmalarının olmasına rağmen çoğu hastanın ileri evre hastalık ile başvurduğunun saptanması hekimlerin ayrıntılı değerlendirme ve muayenelerinin önemine dikkat çekmektedir. Erken evre hastalarda sonuçlar başarılı iken ileri evre ve relaps hastalarda yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır.

Introduction

Malignant germ cell tumors (MGCTs) constitute 3.5% of all childhood cancers occurring before the age of 15 years [1]. GCTs originate from primordial germ cells that migrate from the yolk sac to the gonads during embryogenesis [2]. The abnormal or interrupted migration of these primordial germ cells determines the location of the tumor. About 60% of pediatric GCTs are located in extragonadal sites [3]. Extragonadal GCTs are located on the midline in the pineal area (6%), mediastinum (7%), retroperitoneum (4%), and sacrococcygeal area (42%), while gonadal GCTs can occur in the ovary (24%) or testis (9%) [4, 5].

While 90% of GCTs in adults are gonadal, only 40% of GCTs in children are located in the gonads [3, 6]. GCTs are highly heterogeneous in terms of location, clinical signs, and histological type [6, 7]. The most common extragonadal site in children is the sacrococcygeal area. Patients' presenting symptoms and examination findings vary according to tumor location and histological type [8-10].

Alpha fetoprotein (α FP) and beta human chorionic gonadotropin (β HCG) are tumor markers used in diagnosis and follow-up. Yolk sac tumors produce α FP. All choriocarcinomas and some dysgerminomas, seminomas, and embryonal carcinomas produce β HCG. Tumor marker

monitoring is important in diagnosis and the evaluation of recurrence [11].

Although surgical resection of the mass is the main treatment approach for most GCTs, chemotherapy should be added to treatment if the tumor cannot be completely resected or has malignant histology.

The treatment of MGCTs is among the major achievements in clinical oncology. Complete response to treatment was first achieved in 1970s with the use of combination chemotherapies such as vincristine, actinomycin D, and cyclophosphamide (VAC regimen). However, with the addition of cisplatin to combination chemotherapy (PVB regimen) the survival rates for children with MGCT's ranging from 75% to more than 90% [1, 7, 12]. The introduction of platinum drugs for the treatment of GCTs was a milestone, and every combination chemotherapy regimen successful in the treatment of MGCTs to date has included a platinum compound.

Objective: The aim of this study was to evaluate the clinical features and treatment outcomes of pediatric patients treated and followed up for extracranial MGCTs in our center.

Materials and Methods

The clinical characteristics and treatment outcomes of patients diagnosed with extracranial MGCTs in

the pediatric hematology and oncology department of Akdeniz University between June 1999 and June 2019 were evaluated retrospectively. The patients' clinical follow-up information, radiological findings, and pathology and laboratory data were obtained from oncology follow-up charts, and hospital records. MGCT staging was done according to location using the Children's Oncology Group (COG) ovarian, testicular, and extragonadal staging systems [13]. After obtaining local ethics committee approval (KAEK-23.09.2020/732), the study was performed.

Results

Seventy-three patients were diagnosed and treated for GCT in our center between June 1999 and June 2019. Of these, 70 were extracranial. The 41 patients whose extracranial GCTs were diagnosed as malignant were included in the study. The patients' mean age was 6.41 (± 6.16) years and the median age was 3.08 years (1 day to 18.1 years). Twenty-nine (71%) of the patients were girls (female/male ratio: 2.42), with statistically significant female dominance ($p < 0.001$). The mean and median ages at diagnosis were 6.34 \pm 5.74 years and 3.2 (0.1-16.5) years for girls and 6.58 \pm 7.35 years and 2.27 (1-18.1) years for boys. Fifty-six percent ($n=23$) of the patients were aged 5 years or younger, 15% ($n=6$) were between 6 and <11 years of age, and 29% ($n=12$) were aged 11 years or older ($p < 0.001$). The clinical and laboratory characteristics of the patients are presented in Table 1.

The most common presenting symptoms were abdominal pain and abdominal swelling, in 15 patients (37%). Other presenting symptoms included painless testis swelling in 6 patients (15%), hip pain in 7 (17%) patients, vaginal bleeding in 3 (7%), and painful urination and chest pain in 1 patient (2.4%). Masses were detected incidentally in 8 patients (20%) who were asymptomatic.

In terms of location, 54% ($n=22$) of the tumors were extragonadal and 44% ($n=19$) were gonadal. The most common extragonadal site were the sacrococcygeal region, in 9 patients (22%) and retroperitoneal region in 5 patients (12.2%). There were also less common locations (3 mediastinum, 3 vaginal, 1 cervical, 1 renal). Patients with mediastinal tumors did not have any syndromic features.

Twelve (29.3%) of the gonadal localized tumors were originated from the ovary and seven (17.1%)

tumors from the testis. Bilateral gonadal GHT was not detected.

The ovarian tumors were most frequent in the ages groups over 5 years. The testis tumors were most frequent in the age groups < 5 years and over 10 years. The mean age of the 22 patients with extragonadal MGCT was 2.98 \pm 4.39 years. Adolescents predominated among patients with gonadal tumors ($n=10$), while the majority of the children with extragonadal MGCT were aged 5 years or younger ($n=14$) ($p < 0.001$). The mean and median ages at diagnosis were 14.95 \pm 7.81 years, 10.48 (1.5-15) years for mediastinal tumors. Girls predominated in both groups.

In diagnostic evaluation, α FP and β HCG were measured in all patients and α FP value was high in 29 (70.7%) patients whereas β HCG was high in 9 patients (22%). Eight patients had α FP and β HCG values within the normal range for their age. Four of these patients were mixed GCT, 2 were dysgerminoma, 1 patient was immature teratoma and yolk sac tumor.

Surgery was performed at time of diagnosis in 27 patients (66%), while 14 patients (34%) were diagnosed with biopsy. Unilateral salpingo-oophorectomy was performed in all patients with ovarian MGCTs ($n=12$) and radical orchiectomy was performed in all patients with testicular MGCTs ($n=7$). Five patients (41%) with ovarian GCT had stage I disease and the others were stage III or IV. Half of the patients who underwent radical orchiectomy were evaluated as stage I. Of the extragonadal GCTs, 59% ($n=13$) were removed by complete or near-complete surgical resection, and 76% ($n=16$) of the patients were staged postoperatively as having stage III-IV disease.

Distribution of MGCTs by stage is presented in Table 1. Twelve (29%) of the patients had stage I, 4 (10%) had stage II, 15 (37%) had stage III, and 10 (24%) had stage IV disease. The most common site of distant organ metastasis was the lung, in 5 patients (90%).

Histopathologic classification of the tumors was 15 (36%) yolk sac tumors, 12 (29%) mixed GCTs, 8 (20%) immature teratomas, and 6 (15%) dysgerminomas.

Patients with stage I testicular GCT and some patients with ovarian GCT underwent complete tumor resection followed by a watch-and-wait approach with tumor marker monitoring, and did not receive chemotherapy. Thirty-seven (90%) of the patients were given chemotherapy according to tumor location,

histopathologic type, and stage. One patient was treated with the EP (etoposide, cisplatin) regimen, while the BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) protocol was used in the other 36 patients. In stage I patients who received chemotherapy, the tumor was located in the ovary (n = 3), testis (n = 3), and extragonadal (n = 4). Histopathological diagnosis of these tumors were determined as mixed GCT (n = 4), 3 yolk sac (n = 3), dysgerminoma (n = 3), and immature teratoma (n = 2).

Twelve of 16 patients with stage I-II disease received chemotherapy. The median number of cycles received by these patients was 4 (min:2-max:8), while that of the 25 patients with stage III-IV disease was 6 (min:1-max:10).

Four patients were found to have refractory disease after diagnosis, and another 2 patients relapsed at a mean of 24,92 (min:10.36-max:39.48) months after

diagnosis. Relapse disease occurred at the primary tumor site. One patient died due to sepsis after chemotherapy. Two patients who underwent autologous stem cell transplantation achieved remission but later died due to lung infection and acute respiratory distress syndrome. Two relapsed refractory patients who underwent autologous transplantation survived at a mean of 33.21 months. The characteristics of patients with refractory and relapsing disease are shown in Table 2.

The median follow-up time was 34.9 (4-190.6) months and the 5- and 10-year overall and disease-free survival rates were 81.9±6.3%, 81.9±6.3% and 77.1±6.8% 77.1±6.8% (respectively) (Graphic 1). Analyses of survival rates revealed no statistically significant relationships with sex, tumor location, disease stage, or tumor histology (Table 3).

Table 1. Patient characteristics and staging and treatment information according to tumor location

| | Gonadal Location | Extragonadal Location | Total N (%) |
|--------------------------|------------------|-----------------------|-------------|
| Patient number, n (%) | 19 (46,4%) | 22 (53.6 %) | 41 (100%) |
| Age group, n (%) | | | |
| ≤ 5 | 4 (9.6%) | 14 (34.4%) | 18 (44%) |
| >5-< 11 | 5 (12.2%) | 1 (2.4%) | 6 (26.7%) |
| ≥ 11-18 | 10 (24,4 %) | 2(4.8%) | 12 (29.3%) |
| Sex | | | |
| Female | 12 (29.3%) | 17 (41.4%) | 29 (70.7%) |
| Male | 7 (17.1%) | 5 (12.2 %) | 12 (29.3%) |
| Histology | | | |
| Immature Teratoma | 2 (4.8%) | 6 (14.8 %) | 8 (19.6%) |
| Yolk Sac | 5 (12.2%) | 10 (24.3%) | 15 (36.5%) |
| Dysgerminoma | 5 (12.2%) | 1 (2.4%) | 6 (14.6%) |
| Mixed GCT | 7 (17.1%) | 5 (12.2%) | 12 (29.3%) |
| Surgery procedure | | | |
| Biopsy | 1 (2.4%) | 13 (31.7%) | 13 (31.7%) |
| Subtotal resection | | 1 (2.4%) | 2 (4.8%) |
| Total resection* | 18 (33.2 %) | 8 (19.6%) | 22 (52.8%) |
| Stage | | | |
| I | 8(19.7%) | 4 (9.6%) | 12 (29.3%) |
| II | 2 (4.8%) | 2 (4.8%) | 4 (9.6%) |
| III | 5(13%) | 10 (24%) | 15 (37%) |
| IV | 4 (9.4 %) | 6 (14.6%) | 10 (24%) |
| Relapse | | | |
| Yes | - | 6 (14.6%) | 6 (14.6%) |
| No | 19(46.2%) | 16 (39.4%) | 35 (85.6%) |

*Salpingo-oophorectomy / Radical orchiectomy / Total resection

Discussion

Pediatric GCT's are rare tumors. Its incidence and histologic features vary depending on the primary tumor site and the patient's gender and age [8-10]. In

a retrospective study by Islam Nasir et al. evaluating 207 pediatric patients with GCT, malignant tumors were more common than benign tumors and 80% were gonadal [14]. Lin et al. reported that 75% of 127

Table 2. Characteristics of patients with refractory and relapsing disease

| Patient | Sex | Age (years) | Diagnosis | Location | Primary CT | Time from Diagnosis to Relapse | Relapse Treatment | Final outcome |
|---------|-----|-------------|---|-----------------|--------------------|---|---|-----------------------------------|
| 1 | F | 0.9 | Stage 3 Yolk sac | Retroperitoneal | 4 BEP | First relapse: 13 months Second relapse: 27 months | 3 ICE + autologous SCT | Death (Disease-free) |
| 2 | M | 0.1 | Stage 2 Immature teratoma | Intraabdominal | 2 BEP | Refractory disease | 1 ICE | Death (Progressive disease) |
| 3 | F | 2.9 | Stage 3 Yolk sac | Sacrococcygeal | 3 BEP | Refractory disease | 7 ICE | Surviving disease- free |
| 4 | F | 1.4 | Stage 2 Mixed GCT (IT+YS) | Retroperitoneal | 4 BEP | Refractory disease | 2 ICE + Surgery + RT | Death (Progressive disease) |
| 5 | F | 3.1 | Stage 4 Yolk sac | Bladder | 4 BEP | Refractory disease | 6 BEP + Surgery + Autologous SCT | Death (Disease-free) |
| 6 | F | 2.5 | Stage 4 Mixed GCT (embryonal carcinoma + YS) | Retroperitoneal | 6 BEP + Surgery | First relapse: 11 months | 2 BEP + Surgery + RT | Surviving disease- free |

CT: Chemotherapy, F: Female, M: Male, Mixed GCT: Mixed germ cell tumor, BEP: Bleomycin, etoposide, cisplatin, ICE: Ifosfamide, carboplatin, etoposide, SCT: Stem cell transplantation, IT: Immature teratoma, YS: Yolk sac, RT: Radiotherapy

Table 3. Analysis for Overall Survival And Disease Free Survival in Pediatric Patient With Extracranial Germ Cell Tumors

| Characteristic | | OS rate (%) | | p-value | DFS rate(%) | | p-value |
|------------------------|-------------------|-------------|-------------|---------|-------------|-------------|---------|
| | | 5 year | 10 year | | 5 year | 10 year | |
| Sex | Male | 83.3 ± 10.8 | 83.3 ± 10.8 | .896 | 83.3±10.8 | 83.3±10.8 | .553 |
| | Female | 80.7 ± 8.0 | 80.7 ± 8.0 | | 73.8 ± 8.6 | 73.8 ± 8.6 | |
| Histology | Immature teratoma | 62.5 ± 17.1 | 62.5 ± 17.1 | .067 | 62.5 ± 7.1 | 62.5 ± 7.1 | .282 |
| | Yolk sac tumor | 70.6 ± 12.6 | 70.6 ± 12.6 | | 72 ± 12 | 72 ± 12 | |
| | Dysgerminoma | 100 | 100 | | 100 | 100 | |
| | Mixed GCT | 100 | 100 | | 81.9±11.6 | 81.9±11.6 | |
| Age at diagnosis, year | ≤ 5 | 71.5 ± 10.1 | 71.5 ± 10.1 | .213 | 62.2 ± 10.8 | 62.2 ± 10.8 | .073 |
| | 5-10 | 100 | 100 | | 100 | 100 | |
| | ≥11 | 91.7 ± 8 | 91.7 ± 8 | | 91.7 ± 8 | 91.7 ± 8 | |
| Stage of tumors | Stage I-II | 93.8 ± 6.1 | 93.8 ± 6.1 | .138 | 87.1 ± 8.6 | 87.1 ± 8.6 | .238 |
| | Stage III-IV | 73.7 ± 9.5 | 73.7 ± 9.5 | | 70.5 ± 8.7 | 70.5 ± 8.7 | |
| Location | Gonadal | 89.5 ± 7 | 89.5 ± 7 | .292 | 89.5 ± 7 | 89.5 ± 7 | .092 |
| | Extragonadal | 74.8 ± 10 | 74.8 ± 10 | | 65 ± 10.9 | 65 ± 10.9 | |

Mixed GCT: Mixed germ cell tumor

pediatric patients with GCT's had malignant gonadal GCT [15]. We treated 73 GCT patients in our center in a period of 20 years, but our study only included the 41 (56%) patients with MGCT.

The reason for the high rate of malignancy among these patients may be that patients with GCTs that completely resected and found to be benign were not referred to pediatric oncology centres.

In the Children's Cancer and Leukemia Group (CCLG; United Kingdom) study involving extracranial GHTs; It was reported that the most common yolk sac tumor (49%) and mixed MGHT (35%) were observed [16]. Mixed GHT was reported as the most common MGCT in another study [17]. Islam et al. also showed that yolk sac tumor (44%), mixed GCT (20%), and dysgerminoma (16%) were most common in children under 18 years of age [14]. The most common GCT was yolk sac tumor (36%) and second was mixed GCT (29%) in our series.

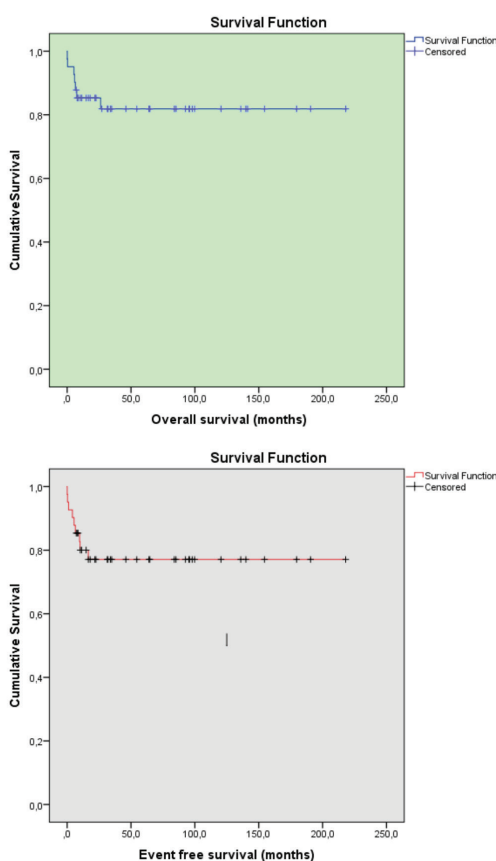
Germ cell tumors have two peak incidence, before 3 years of age and adolescence, but most of the patients

are younger than 3 years. The median age at diagnosis varied between 3 months and 14 years months in the reported series [15, 18, 19]. The age distribution in our series is similar to that reported in the literature and 44 % of patients were younger than 5 years and 29 % older than 11 years.

Ovarian GCTs are more common in adolescents and young adults and mostly unilateral [6, 14, 20]. In our series, ovarian tumors were seen more frequently over the age of 11 (58%) and dysgerminoma was the most common histopathologic type as reported in the literature [1, 7, 11]. The incidence of testicular GCTs peaks before the age of 3 years and again in early adolescence [7, 21]. While the most common testicular MGCT under the age of three is a yolk sac tumor, mixed MGHT or seminoma is seen after adolescence [18, 22]. However, of the 7 testicular tumors in our series, yolk sac and mixed GCT were most common, and the patients were all younger than 5 or older than 15 years of age.

Extragonadal GCTs are most frequently located in the sacrococcygeal region in early childhood, while the mediastinum is the most common site in adolescents and young adults [17]. Sacrococcygeal teratomas account for 78% of extragonadal GCTs. No teratomas were included in this study, but the sacrococcygeal region was still the most common extragonadal location (41%). All patients with these tumors were aged 3 years or younger and the female/male ratio was 3.5. In our study, the most common tumor location in early childhood was consistent with the literature, whereas gonadal location was most common in the adolescent period. As in our study, Drozynska et al. reported that the sacrococcygeal location was most common in early childhood and gonadal location was most common in adolescence [17].

Acute abdomen is common sign of ovarian tumors, with up to 10% of ovarian tumors causing acute abdomen due to ovarian torsion, rupture, or hemorrhage [23, 24]. In children with ovarian torsion, the masses are generally solid and the incidence of malignancy is lower [25]. Our series included 2 patients who presented with and were operated for acute abdomen. For ovarian masses that do not present with acute abdomen, preoperative α FP and β HCG assessment and radiological evaluation to determine tumor size and solid/cystic structure are helpful in determining the surgical approach.



Graphic 1. Overall – event free survival and

Eighty percent of the patients had mass-related symptoms and only 10% were diagnosed at stage I while 61% of the patients presented with advanced stage. As this study was based on a retrospective data analysis, we could not obtain information about the time from symptom onset to diagnosis from the patients' files. However, the high rate of diagnosis at later disease stages suggests that patients' complaints require more careful consideration by both families and physicians and that detailed examination by physicians would facilitate detection at earlier stages. Physicians can get help from ultrasonography which is a cheap, accessible, and effective method for the initial evaluation of a mass.

The tumor markers α FP and β HCG are useful in diagnosis, in the early detection of relapse and follow-up. High α FP and β HCG levels were detected in 70.7% and 22% of patients in this study, respectively. Especially in low-risk patients followed up without chemotherapy after surgical resection, monitoring serum α FP levels for recurrence is part of treatment management and patient follow-up [15, 26]. COG AGCT0132 study demonstrated the correlation between tumor marker (α FP) not decreasing at the expected rate and poor prognosis (31).

GCTs can be treated successfully with complete surgical resection, accurate histopathologic diagnosis, and appropriate chemotherapy. Testicle-sparing surgery has no place and radical orchiectomy is performed with testicular MGCT patients [18]. In patients with stage I testicular tumors, treatment is considered complete with complete tumor resection, inguinal orchiectomy with high cord ligation, and normalization of tumor markers [27, 28].

In patients with stage I ovarian tumors, treatment is considered completed with unilateral salpingo-oophorectomy. Only salpingo-oophorectomy was performed in 10 patients whose operation was planned, and chemotherapy was not given.

In surgical staging, 4 patients were evaluated as stage III and 3 patients were evaluated as stage IV due to peritoneal lavage or retroperitoneal lymph node positivity or involvement of adjacent structures. Among our patients who underwent complete mass removal, there was only one (stage I patient) recurrence.

Immature teratomas are graded according to their immature neuroepithelial tissue content, and the histological grade and malignant tissue content of the

tumor are more important determinants of biological behavior than tumor stage. Surgical treatment is sufficient for immature teratomas that are not malignant. However, there are also studies showing that grade 2-3 (high grade) immature teratomas respond to the chemotherapy regimens used for MGCTs [23, 29]. Among our patients, chemotherapy was given to 2 patients with high-grade immature teratomas because α FP value did not return to within the normal range after surgical treatment.

Platinum-based chemotherapy regimens are highly effective in children with extracranial MGCT, especially those with early-stage disease. Different study groups have reported overall and event-free survival rates in the 95% range for stage I-II patients, while overall and disease-free survival rates of 70-85% have been reported for stage III-IV patients [7, 16, 19, 30, 31]. Our 5-year overall and disease-free survival rates were $86.5 \pm 6.4\%$ and $80.7 \pm 7.1\%$, respectively. Considering 67% of our patients had advanced stage disease, our results are consistent with the literature.

In our center, 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography / computed tomography (PET / CT) is not routinely performed for pediatric patients with germ cell tumors. The use of 18F-FDG PET / CT scanning in adult GCT management is useful for evaluating large (> 3 cm) residual mass after chemotherapy for pure seminoma and may be considered in some patients with elevated tumor markers without evidence of disease on conventional imaging [32]. 18F-FDG PET / CT is not helpful in staging or evaluating mature teratoma or residual non-seminomatous lesions, therefore PET is not indicated for post-chemotherapy evaluation of non-seminomatous advanced testicular germ cell tumors [33]. Both teratoma and necrosis lack FDG avidity on PET scanning and therefore, a negative PET does not eliminate the need for surgical resection. Their biological behavior may differ between adult and pediatric germ cell tumors. Previous pediatric GCT studies describing the benefit of 18F-FDG PET / CT have evaluated a limited number of patients [34-36]. In the pediatric GCT study, which has the largest series in the literature (n: 9 patients), PET has shown lesions that were not detected on CT, causing a change in treatment management in 33% of patients [36]. However, studies in this field include very limited patient numbers, and

since it is a rare tumor, multi-center studies and larger cohorts are needed to be evaluated.

Children with recurrent/progressive extragonadal GCT are characterized by a poor prognosis. For recurrent pediatric GHTs, high-dose chemotherapy (HDC) and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) can be considered salvage therapy [13].

In one European series, to better characterise the role of HDC with HCST as salvage therapy for children with extragonadal GCT, the large database of the patients registered with the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) was reviewed. Ten of 23 children with relapsed/recurrent extragonadal GHTs achieved long-term disease-free survival (median follow-up, 66 months) after receiving HD chemotherapy with stem cell support [37]. HDC with HCST has been shown to provide impressive long-term remission as salvage therapy in children with extragonadal extracranial GHTs.

Pediatric oncology groups have adapted their experience in the treatment of adults to the pediatric age group. Using a risk-based approach to treatment, COG developed a “functional” classification based on tumor location, histological type, and stage, and determined 3 risk groups [30].

The Malignant Germ Cell Tumor International Collaborative evaluated 25 years of experience encompassing 591 patients in order to determine prognostic factors in pediatric and adolescent patients [19]. When they evaluated the effects of age, disease stage, disease site, α FP reduction, histology, and the presence of gonadal dysgenesis on prognosis, it was determined that stage IV disease ($p=0.001$), age ≥ 11 years ($p<0.001$), and ovarian location ($p<0.001$) were prognostic factors associated with lower survival. In this study, when the factors that may affect the prognosis such as the histological type, location, disease stage, gender, and age of the tumor were evaluated, no statistically significant difference was found in terms of survival. This may be because MGHT is a very heterogeneous group and the number of our patients is limited. Extracranial germ cell tumors are a rare pediatric malignancy. This cohort has a relatively small number of patients as it studies a rare tumor group of a single center. Although we showed differences in the relationship between age, stage, tumor location, and survival in our study, we could not show statistical significance due to the small size of the study group.

Conclusion

In the treatment of MGCTs, conservative surgery, a watch-and-wait approach for stage I patients, and platinum-based chemotherapy regimens yield favorable outcomes. The clinical features and treatment outcomes of the patients in our series were consistent with the literature. The fact that most of our patients were symptomatic at presentation and had advanced stage disease when diagnosed highlights the importance of detailed evaluation and examination. Although patients with early stage disease have very good outcomes with current treatment, new treatment approaches are needed for patients with advanced and relapsing disease.

Ethics

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

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

References

1. Shaikh F, Murray MJ, Amatruda JF, Coleman N, Nicholson JC, Hale JP, et al. Paediatric extracranial germ-cell tumours. *Lancet Oncol* 2016;17:149-62.
2. McIntyre A, Gilbert D, Goddard N, Looijenga L, Shipley J. Genes, chromosomes and the development of testicular germ cell tumors of adolescents and adults. *Genes Chromosomes Cancer* 2008;47:547-57.
3. Parida L. Nonurological malignancies in children. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2014;19:31-7.
4. Dharmarajan H, Rouillard-Bazin N, Chandy BM. Mature and immature pediatric head and neck teratomas: A 15-year review at a large tertiary center. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;105:43-7.
5. Olson TA. *Germ Cell Tumors*. 6th edition. 125 London Wall, London EC2Y 5AS, UK: Mica Haley. 1, 2016.
6. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, Cushing B, London W, Schlatter M, et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. *J Pediatr Surg* 2004;39:424-9.
7. Göbel U, Schneider DT, Calaminus G, Haas RJ, Schmidt P, Harms D. Germ-cell tumors in childhood and adolescence. GPOH MAKEI and the MAHO study groups. *Ann Oncol* 2000;11:263-71.
8. Hawkins EP. Germ cell tumors. *Am J Clin Pathol* 1998;109(4 Suppl 1):82-8.
9. Schneider DT, Calaminus G, Koch S, Teske C, Schmidt P, Haas RJ, et al. Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:169-75.
10. Horton Z, Schlatter M, Schultz S. Pediatric germ cell tumors. *Surg Oncol* 2007;16:205-13.
11. Marina NM, Cushing B, Giller R, Cohen L, Lauer SJ, Ablin A, et al. Complete surgical excision is effective treatment for children

- with immature teratomas with or without malignant elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1999;17:2137-43.
12. Einhorn LH, Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 1977;87:293-8.
 13. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Extracranial Germ Cell Tumors Treatment (PDQ®): Health Professional Version, 2021. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65877/>)
 14. Islam Nasir IU, Ashraf MI, Ahmed N, Shah MF, Pirzada MT, Syed AA, et al. Clinical profile, treatment and survival outcomes of pediatric germ cell tumours: A Pakistani perspective. *J Pak Med Assoc* 2016;66(Suppl 3):119-21.
 15. Lin X, Wu D, Zheng N, Xia Q, Han Y. Gonadal germ cell tumors in children: A retrospective review of a 10-year single-center experience. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7386.
 16. Mann JR, Raafat F, Robinson K, Imeson J, Gornall P, Sokal M, et al. The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2000;18:3809-18.
 17. Drożyńska E, Połczyńska K, Popadiuk S, Niedzwiecki M, Wiśniewski J, Balcerska A, et al. [Characteristics of extracranial malignant germ cell tumours in two age groups of children (0-10 and 10-18 years). Multicentre experiences]. *Med Wieku Rozwoj* 2011;15:16-24.
 18. Güler E, Tezer Kutluk M, Büyükpamukçu N, Caglar M, Varan A, Akyüz C, et al. Testicular germ cell tumors in childhood: treatment results of 52 patients. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21:49-56.
 19. Frazier AL, Hale JP, Rodriguez-Galindo C, Dang H, Olson T, Murray MJ, et al. Revised risk classification for pediatric extracranial germ cell tumors based on 25 years of clinical trial data from the United Kingdom and United States. *J Clin Oncol* 2015;33:195-201.
 20. Rescorla FJ. Pediatric germ cell tumors. *Semin Pediatr Surg* 2012;21:51-60.
 21. Billmire DF. Malignant germ cell tumors in childhood. *Semin Pediatr Surg* 2006;15:30-6.
 22. Poynter JN, Amatruda JF, Ross JA. Trends in incidence and survival of pediatric and adolescent patients with germ cell tumors in the United States, 1975 to 2006. *Cancer* 2010;116:4882-91.
 23. Cecchetto G. Gonadal germ cell tumors in children and adolescents. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2014;19:189-94.
 24. Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:2938-43.
 25. Pienkowski C, Baunin C, Gayrard M, Moulin P, Escourrou G, Galinier P, et al. Ovarian masses in adolescent girls. *Endocr Dev* 2004;7:163-82.
 26. Terenziani M, D'Angelo P, Inserra A, Boldrini R, Bisogno G, Babbo GL, et al. Mature and immature teratoma: A report from the second Italian pediatric study. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:1202-8.
 27. Schlatter M, Rescorla F, Giller R, Cushing B, Vinocur C, Colombani P, et al. Excellent outcome in patients with stage I germ cell tumors of the testes: a study of the Children's Cancer Group/Pediatric Oncology Group. *J Pediatr Surg* 2003;38:319-24.
 28. Wood L, Kollmannsberger C, Jewett M, Chung P, Hotte S, O'Malley M, et al. Canadian consensus guidelines for the management of testicular germ cell cancer. *Can Urol Assoc J* 2010;4:19-38.
 29. Green DM. Chemotherapy for the treatment of children and adolescents with malignant germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2008;26:3297-8.
 30. Malogolowkin MH, Krailo M, Marina N, Olson T, Frazier AL. Pilot study of cisplatin, etoposide, bleomycin, and escalating dose cyclophosphamide therapy for children with high risk germ cell tumors: a report of the children's oncology group (COG). *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1602-5.
 31. Rescorla FJ, Sawin RS, Coran AG, Dillon PW, Azizkhan RG. Long-term outcome for infants and children with sacrococcygeal teratoma: a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr Surg* 1998;33:171-6.
 32. Feldman DR. State-of-the-Art Management of Germ Cell Tumors. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018;38:319-23.
 33. Aparicio J; Spanish Germ Cell Cancer Group. Positron emission tomography (PET) is not indicated in the postchemotherapy evaluation of advanced non-seminomatous testicular germ cell tumors. *Clin Transl Oncol* 2014;16:509-10.
 34. Kleis M, Daldrup-Link H, Matthay K, Goldsby R, Lu Y, Schuster T, et al. Diagnostic value of PET/CT for the staging and restaging of pediatric tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:23-36.
 35. Murphy JJ, Tawfeeq M, Chang B, Nadel H. Early experience with PET/CT scan in the evaluation of pediatric abdominal neoplasms. *J Pediatr Surg* 2008;43:2186-92.
 36. Hart A, Vali R, Marie E, Shaikh F, Shamma A. The clinical impact of (18)F-FDG PET/CT in extracranial pediatric germ cell tumors. *Pediatr Radiol* 2017;47:1508-13.
 37. De Giorgi U, Rosti G, Slavin S, Yaniv I, Harousseau JL, Ladenstein R, et al. Salvage high-dose chemotherapy for children with extragonadal germ-cell tumours. *Br J Cancer* 2005;93:412-7.

Diagnostic Discordance-based Inferences Regarding Imaging Modalities in Children with a Preliminary Diagnosis of Choledochal Cyst: Clinical Experience and Review of Literature

Koledok Kisti Ön Tanısı Konan Çocuklarda Görüntüleme Modalitelerine İlişkin Tanısal Uyumsuzluk Temelli Çıkarımlar: Klinik Deneyim ve Literatür Taraması

Esra Ozcakir (0000-0002-0773-7430), Mete Kaya (0000-0002-8877-5737)

University of Health Sciences, Bursa Medical Faculty, Department of Pediatric Surgery, Bursa, Turkey



Abstract

Introduction: Definitive diagnosis is essential for the medical and surgical management of pediatric patients with a preliminary diagnosis of a choledochal cyst. Our study aimed to investigate the roles of Magnetic Resonance Cholangiopancreatography (MRCP), Intraoperative Cholangiography (IOC) in differential and definitive diagnosis of choledochal cyst by comparing their results with the intraoperative gross pathological appearance.

Materials and Methods: The medical records of seven pediatric patients preliminarily diagnosed with choledochal cyst between May 2014 and January 2021 in our clinic, were retrospectively reviewed. We investigated the clinical characteristics, the MRCP and IOC results, and compared their results with the intraoperative gross pathological findings of patients with preliminarily diagnosed choledochal cyst. We evaluated the outcomes involving the preliminary diagnosis and subtype of choledochal cyst with MRCP preoperatively and with IOC and gross pathological findings intraoperatively.

Results: Six patients had undergone a laparotomy and IOC procedure, and their results were: in three, the MRCP and IOC results were consistent, both revealing a Type-I choledochal cyst; in another patient, MRCP revealed a Type-IV choledochal cyst, whereas IOC showed a Type-I choledochal cyst; one patient reported having a Type-II choledochal cyst in MRCP turned out to have a duodenal duplication cyst intraoperatively; the sixth operated patient had an MRCP result of Type-I choledochal cyst, but the IOC was consistent with biliary atresia and severe hydropic bile stasis. The last child was a non-operated patient whose MRCP revealed a Type-I choledochal cyst whereas contrast-enhanced liver magnetic resonance showed a simple liver cyst.

Conclusions: Even though MRCP is valuable regarding choledochal cyst's differential diagnosis, we should confirm its diagnosis by IOC and intraoperative gross pathological view because other pathologies might appear similar to choledochal cyst in MRCP.

Öz

Giriş: Koledok kistlerinin değerlendirilmesinde kullanılan Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) Koledok kist'nin tiplerini belirleyen en önemli görüntüleme çalışmasıdır. Koledok kisti ön tanısı ile başvuran çocuk hastalarda uygulanacak cerrahi yaklaşımı belirlemek için kesin tanı şarttır. Çalışmamız,

Keywords

Choledochal cyst, magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP, intraoperative cholangiography, IOC

Anahtar kelimeler

Koledok kisti, manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi, MRCP, intraoperatif kolanjiyografi, İOK

Received/Geliş Tarihi : 02.02.2021

Accepted/Kabul Tarihi : 25.04.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0024

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Esra Ozcakir Assist. Prof., University of Health Sciences, Bursa Medical Faculty, Department of Pediatric Surgery, Bursa, Turkey
E-mail: dresramermer@hotmail.com

Koledok kist ön tanısı ile değerlendirdiğimiz hastaların, ayırıcı ve kesin tanısında intraoperatif bulgular eşliğinde, Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi (MRCP) ve İntraoperatif Kolanjiyografi (IOC) 'nin rolünü araştırmayı amaçladı.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde Mayıs 2014 - Ocak 2021 tarihleri arasında koledok kisti ön tanısı almış yedi pediatrik hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Önceden koledok kisti tanısı almış hastaların klinik özellikleri, MRCP ve IOC sonuçlarını araştırdık ve sonuçlarını intraoperatif brüt patolojik bulgular ile karşılaştırdık. Koledok kistinin ön tanı ve alt tipini içeren sonuçları ameliyat öncesi MRCP, intraoperatif IOC ve brüt patolojik bulgular ile değerlendirdik.

Bulgular: Yedi hastadan altısına laparotomi ve IOC prosedürü uygulandı. Üç hastada MRCP ve IOC sonuçları tutarlıydı, her ikisi de bir Tip-I koledok kistini doğruladı. Bir hastada, MRCP bir Tip-IV koledok kisti ortaya koyarken, bu hastada IOC Tip-I koledok kisti olduğunu gösterdi; MRCP'de Tip-II koledok kisti olduğunu bildiren bir hastada intraoperatif duodenal duplikasyon kisti olduğu görüldü; ameliyat edilen altıncı hastada Tip-I koledok kist MRCP sonucu vardı, ancak laparatomide çekilen IOC biliyer atrezi ve şiddetli hidropik safra stazı ile uyumluydu. Diğer bir hastada MRCP Tip-I koledok kisti tariflerken, hastanın çekilen hepatosite spesifik kontrastlı manyetik rezonans görüntülemesi basit karaciğer kisti ile uyumlu olduğu için hasta cerrahiye alınmadı.

Sonuç: MRCP, koledok kistinin ayırıcı tanısı açısından oldukça değerli olsa da, hastaların kesin tanısı için laparotomi sırasındaki değerlendirme ve IOC ile doğrulama gerekmektedir. Batın içi farklı patolojilerin de MRCP'de koledok kisti ile benzer görünüm sergileyebileceği unutulmamalıdır.

Introduction

Conjugated hyperbilirubinemia can be because of medical and surgical causes, and if neglected, can cause severe and irreversible hepatic damage, thus necessitating timely diagnosis of surgical causes such as biliary atresia and choledochal malformations in neonatal and pediatric age groups [1].

A choledochal cyst (CC), which is among the surgical causes of conjugated hyperbilirubinemia, is a rare congenital anomaly characterized by fusiform or spherical shaped dilatations of extrahepatic bile ducts, the former being more common in infants [2]. Vater first described CC in 1723, Alonso-Lej introduced its classification into three subtypes in 1959, and Todani changed this classification to involve five cyst sub-categories regarding the number, localization, size, and ultrastructure of the cystic dilatations [3,4]. A recently published global review of Friedmacher et al. discussed choledochal cysts in the spectrum of choledochal malformations characterized by anomalous dilatation of the biliary tract with no acute obstruction [5]. It has been reported a choledochal cyst typically manifests itself with jaundice, abdominal pain, and a palpable right upper quadrant mass, described as the classical triad; however, contradictory reports exist in the literature, claiming that the triad was present in only 6% of total cases. Besides, there are also asymptomatic and incidentally diagnosed CC cases [6]. On the other hand, a choledochal cyst might sometimes present with severe clinical features such as pancreatitis, cholangitis, and biliary cirrhosis.

The initial diagnostic imaging method to differentiate and identify the cause of unconjugated

hyperbilirubinemia was found to be ultrasonography (USG). Computed tomography (CT) and radionuclide scintigraphy were also valid methods used for this purpose. However, even though the pathology was identified to some extent, those three imaging methods were inadequate to reveal the pancreaticobiliary ductal system's anatomy, particularly when a surgical intervention was necessary. Magnetic Resonance Cholangiopancreatography (MRCP) has recently been reported as a more accurate method for providing sufficient data regarding pancreaticobiliary anatomy [7]. Intraoperative cholangiography (IOC) has been reported as the most commonly used imaging modality for the pathology's definitive diagnosis and pancreaticobiliary system assessment. In their study investigating the imaging modalities in their 117 pediatric CC cases, Saito et al. reported that using the combination of MRCP and IOC revealed sufficient information on pancreaticobiliary anatomy [7].

Overall, it is known that detected ductal dilatation or cyst formation - which also appears in other pathologies - requires a different treatment procedure. The critical point is that, due to the false diagnose of CC, it may be misinterpreted in MRCP. Therefore, in order to plan the treatment procedure correctly, the exact pathologic anatomy must be identified by imaging modalities in patients with preliminary diagnosed CC.

Our study aimed to present our cases preliminarily diagnosed with CC and to identify the roles of MRCP and IOC in differential and definitive diagnosis of the pathology by investigating the congruence of MRCP and IOC results with the intraoperative gross pathological appearance.

Materials and Methods

This retrospective study was conducted at Pediatric Surgery Department in Bursa Yuksek Ihtisas Training and Research Hospital, after obtaining ethical approval from the University of Health Sciences. We retrospectively reviewed patients' medical records with a preliminary diagnosis of CC treated in our department between May 2014 and January 2021. We recorded the demographic characteristics such as age and gender, clinical symptoms and signs, MRCP results, and if operated, IOC results and intraoperative gross pathological findings, the treatment procedure performed, and the patients' outcome. Each parent signed a written informed consent form to publish the patients' data and images before submitting the manuscript.

Results

There were seven patients preliminarily diagnosed with CC in the study period. We presented the patient data including age, gender, clinical symptoms and signs, the results of the imaging methods used either preoperatively or intraoperatively, together with the treatment procedure performed in Table 1.

Magnetic Resonance Cholangiopancreatography

MRCP was performed using a 1.5-T system (GE Signa General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wis) scanner by a single-shot fast spin-echo (FSE) sequence of 20-30 mm slabs depending on patient size. The 3D images were acquired from these sections, including axial weighted-T2 FSE and oblique-coronal T2 fat-saturated FSE sequences, and images were

evaluated on film. Todani classification, used during image interpretation, was: *Type-I*-Cystic dilatation of the entire common bile duct (CBD) (IA: cystic; IB: fusiform; IC: saccular), *Type-II*-Diverticulum of the extrahepatic biliary tree, *Type-III*: Cystic dilatation of the intraduodenal portion of CBD, *Type-IV*: Multiple cysts of the intrahepatic and extrahepatic biliary tree and *Type-V*: Isolated intrahepatic cystic disease (Caroli's disease).

Laparotomy, Intraoperative Cholangiography, and Surgical Procedure

The treatment procedure was planned based on MRCP results. Laparotomy was performed through a right subcostal incision. After gross evaluation of the liver and the cystic structure, IOC was performed using a 22-gauge cannula. A purse-string suture was placed on the fundus, and the contrast dye (Urovis[®]) solution diluted 1:1 with saline was administered through the cannula. The cystic lesion and findings were documented on X-ray films.

Total excision of the choledochal cyst was performed in patients when IOC revealed a choledochal cyst, and duodenal cyst excision was performed when a duodenal duplication cyst was diagnosed. Roux-en-Y Hepaticojejunostomy (RYHJ) was performed following cyst excision. A liver biopsy was performed when IOC revealed biliary atresia.

Patients

Patient 1: A 40-day-old boy was admitted with jaundice, abdominal distention, fever, and elevated bilirubin levels. The MRCP result was a Type-II

Table 1. Patients' data regarding age, gender, clinical symptoms and signs, results of the imaging methods, and the treatment procedure performed

| Patients | Age | Gender | Symptoms & Signs | MRCP Result | IOC Result | Treatment Procedure |
|----------|----------|--------|------------------|-------------|------------------|------------------------|
| P1 | 40 days | M | J, AD, F | Type-II | Duplication cyst | RNYHJ |
| P2 | 3 years | F | P, F, V | Type-I | Type-I | RNYHJ |
| P3 | 3 years | F | J, P, F, V | Type-IV | Type-I | RNYHJ |
| P4 | 13 years | M | P, V | Type-I | - | Conservative treatment |
| P5 | 5 month | F | J, F, V | Type-I | Type-I | RNYHJ |
| P6 | 1 month | M | J, AD | Type-I | Type-I | RNYHJ |
| P7 | 5 month | M | J, AS | Type-I | Biliary atresia | Liver biopsy |

MRCP: Magnetic resonance cholangiopancreatography; IOC: Intraoperative cholangiography; RNYHJ: Roux-en-Y Hepaticojejunostomy; AD: Abdominal distention; AS: Acolic stool; F: Fever; J: Jaundice; P: Pain; V: Vomiting

CC. However, IOC revealed a duplication cyst in the duodenal curve, and duodenal cyst excision was performed (Figure 1A, B, C). The patient experienced no recurrent jaundice or hyperbilirubinemia during two years of follow-up.

Patient 2: A 3-year-old female patient was admitted with recurrent fever, abdominal pain, and vomiting. Leukocytosis and elevated serum bilirubin and

amylase levels were present. The patient’s abdominal USG showed a cystic dilatation in the portal area measured as 5x4 cm. The MRCP result was a Type-I CC. IOC confirmed a Type-I CC. Total choledochal cyst excision and RYHJ were performed (Figure 2A,B,C).

Patient 3: A 3-year-old female patient was admitted with abdominal pain, fever, vomiting, and dehydration.

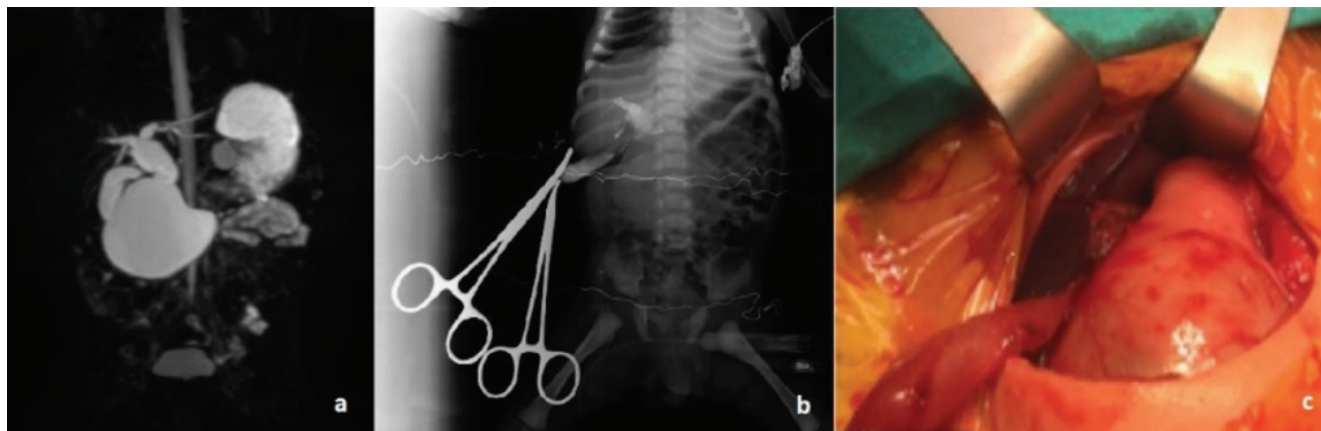


Figure 1. MRCP reported as a Type-II choledochal cyst (a). IOC revealing a duplication cyst at the duodenal curve (b). Intraoperative image of the duodenal duplication cyst (c).

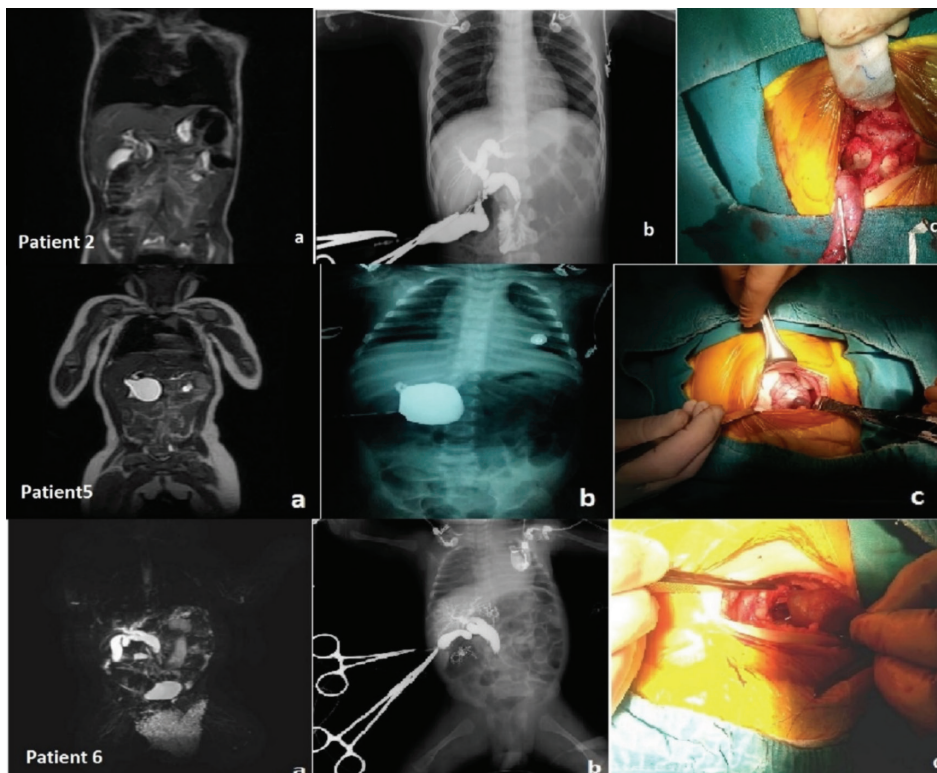


Figure 2. The findings of patients with Type -I choledochal cyst (the patients 2,5 and 6): MRCP showing a Type-I choledochal cyst (a); IOC revealing a Type-I choledochal cyst (b); Intraoperative image of the Type-I choledochal cyst (c).

She had a medical history involving recurrent cholangitis, impaired liver function tests, and direct hyperbilirubinemia. The patient was lethargic and had second-degree dehydration besides acidotic breathing. The MRCP result was a Type-IV CC. However, IOC revealed a Type-I CC. Total cyst excision and RYHJ was performed (Figure 3A,B,C).

Patient 4: A 13-year-old male patient had a history of recurrent hospitalizations in another clinic with abdominal pain, vomiting, impaired liver function tests, and direct hyperbilirubinemia. The patient was referred to our clinic with a previous MRCP result of Type-I CC (Figure 4A). Our physical examination and laboratory investigation revealed no abdominal sign and no elevation of the liver enzyme or bilirubin levels. Since evidence regarding medical history, physical examination, and laboratory evaluation to diagnose CC were absent in the patient, a hepatocyte-specific magnetic resonance imaging (MRI) was performed, revealing a simple hepatic cyst (Figure 4B), and thus, the patient was treated conservatively.

Patient 5: A 5-month-old female patient with recurrent jaundice and hospitalization history was referred to our clinic with an intraabdominal cystic structure identified by USG, likely to be a Type-I CC 42X40 mm in size. The MRCP result was a Type-I CC 45X45 mm in size (Figure 2, Patient 5A). IOC revealed a giant choledochal cyst 80X80 mm in size and was considered a Type-I CC (Figure 2, Patient 5B), consistent with the USG and MRCP results, but more significant in size. The patient underwent total choledochal cyst excision and RNYHJ (Figure 2, Patient 5C).

Patient 6: A preterm neonate with 31-week gestational age was admitted to our clinic with weak reactions, jaundice, and abdominal distention caused by an intraabdominal cyst, already diagnosed by antenatal USG. The abdominal USG identified a lobulated, cystic mass 3.5x2 cm in size, originating from porta hepatis. The MRCP result was a Type-I CC (Figure 2, Patient 6A). IOC confirmed a Type-I CC (Figure 2, Patient 6B), and total choledochal cyst excision and RNYHJ were performed (Figure 2, Patient 6C).

Patient 7: A 5-month-old male patient with prolonged jaundice, acholic stools, and hyperbilirubinemia was admitted to our clinic. The abdominal USG revealed dilatation of the common bile duct. The MRCP result was a Type-I CC (Figure 5A). At laparotomy, the liver had a cirrhotic and rigid nature, macroscopically. A serous fluid-filled cystic structure in the gallbladder line and a fibrotic sac containing no bile were present. The common bile duct did not have any dilatation. IOC was performed, and intrahepatic bile ducts were not visualized (Figure 5B). Biliary atresia was considered as the diagnosis, and a liver biopsy was performed. Because the histopathological diagnosis was consistent with biliary atresia, the patient underwent liver transplantation in the Center for Transplantation (Figure 5C).

Discussion

The retrospective chart review of our seven cases preliminarily diagnosed with CC, whose ages ranged from 20 days to 13 years, revealed that MRCP was consistent with IOC in three out of six operated

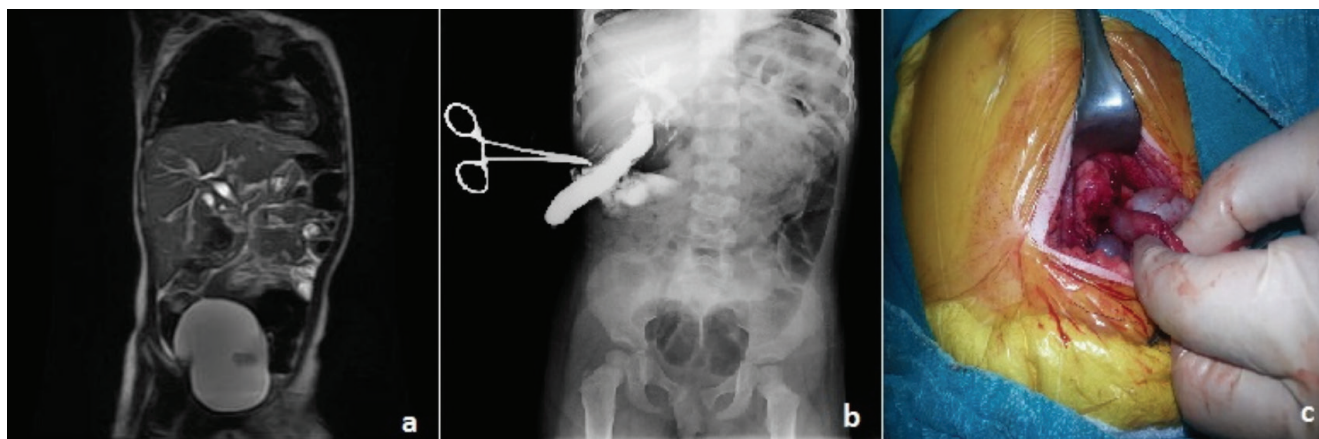


Figure 3a, b, c. MRCP reported as a Type-IV choledochal cyst (a). IOC revealing a Type-I choledochal cyst (b). Intraoperative image of the Type-I choledochal cyst (c).

cases, both showing a Type-I CC. However, in the three remaining operated cases, their results were inconsistent; the type of reported CC in MRCP (Type-IV) was not similar to the IOC result (Type-I) in one case, another case diagnosed with a Type-II CC in MRCP turned out to be a duodenal duplication cyst at laparotomy, and a case in whom MRCP reported a Type-I CC was diagnosed with biliary atresia with IOC.

The choledochal cyst is a rare choledochal malformation characterized by dilatation of bile ducts in the pancreaticobiliary system with a reported incidence of 1 in 100.000-150.000 live births in the Western population [8,9]. CC manifests itself with various symptoms, signs, and clinical features such as jaundice, palpable right upper quadrant mass, abdominal pain, described as the classical triad, pancreatitis, cholangitis, impaired liver function tests, and biliary cirrhosis [8,10]. However, the classical triad of CC has been reported to be present in only 6%

of patients [6]. Cholangitis, pancreatitis, impaired liver function tests, and elevated amylase levels have been considered the result of anomalous pancreaticobiliary ducts or functional obstruction of the biliary tree [11]. For this reason, absolute diagnostic precision typically relies upon imaging methods because such clinical features are not specific to choledochal cysts.

MRCP has been considered an improved imaging method for evaluating the pancreaticobiliary duct system by visualizing the entire biliary tract anatomy in adults and pediatric patients, including adolescents [12]. In various publications, MRCP has been claimed to provide diagnostic data on pancreaticobiliary system anomalies since the 1990s and, it was reported that, when present, it could precisely identify the type of CC in pediatric cases, regardless of the patient's age [13,14]. Several reports with controversial results regarding MRCP's diagnostic accuracy in the pediatric age group have also been published in the literature. Hamid et al., in their prospective study comparing MRCP with IOC in pediatric aged 30 choledochal cyst cases and 20 cases with cholestatic jaundice, reported that MRCP was effective in delineated choledochal cysts, but its accuracy was only 60% in showing anomalous pancreaticobiliary ductal union (APBD-union) [15]. They reported that the patients in whom APBD-union was determined by surgery/IOC but not with MRCP preoperatively belonged to the smaller age group than those in whom MRCP was positive for APBD-union. They concluded that pediatric MRCP investigation had boundaries because of bile ducts with a small caliber, poor signal reception, and motion with respiration,

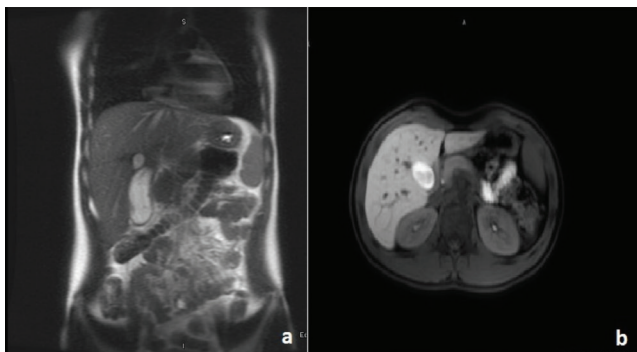


Figure 4A, B. MRCP reported as a Type-I choledochal cyst (A). Hepatocyte-specific MRI with a gadolinium-based agent revealing a simple hepatic cyst (B).

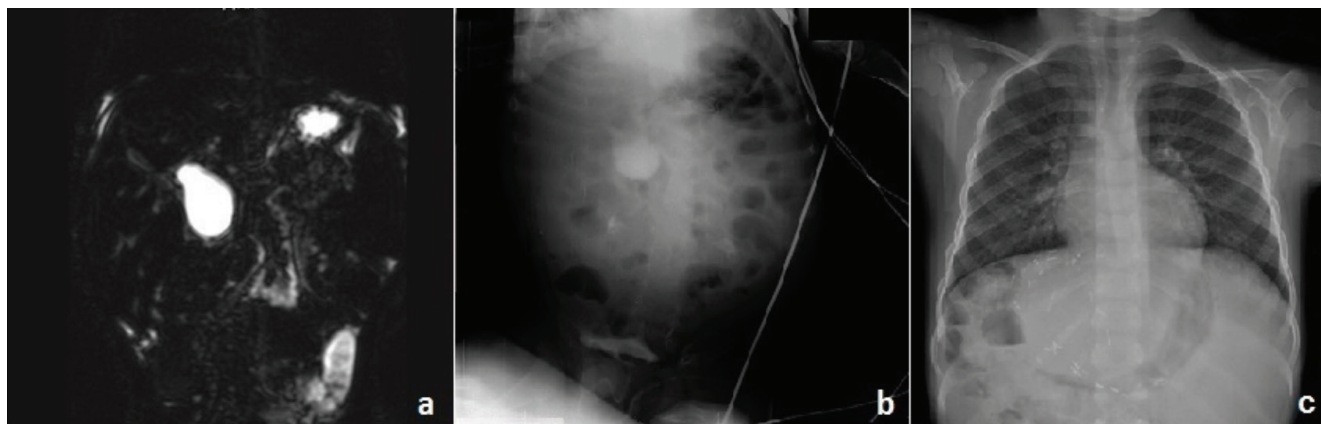


Figure 5A, B, C. MRCP reported as a Type-I choledochal cyst (A). IOC revealing no intrahepatic and extrahepatic bile ducts (B). Abdominal x-ray showing previously inserted metallic stapler stitches for liver transplantation (C).

intestinal peristalsis, and insufficient sedation [15]. In 2006, Suzuki et al. reported that the pancreaticobiliary system's visualization accuracy significantly differed with age and claimed that MRCP should be the first choice to confirm the diagnosis of CC in patients aged over two years [16]. Our study revealed a significantly low concordance between the results of MRCP and IOC (3 out of 6 cases). When we analyzed the cases that the two imaging modalities were discordant, we observed that those three cases were aged 40 days, five months, and three years. The last case had a minor discordance regarding only the cyst type (Type-IV in MRCP vs. Type-I in IOC), and when we excluded that 3-year-old patient with such a minor discordance, our remaining two cases were under two years of age, consistent with Hamid et al.'s and Suzuki et al.'s reports [15,16]. Regarding the last case in whom a Type-I CC was misinterpreted as a Type-IV CC in MRCP, Murphy et al. had a similar observation and reported that their all discordant results originated from discrimination between the Types I and IV choledochal cysts [17]. Saito et al. reported that the positive predictive value of MRCP was 33% (6/18), almost half of IOC's predictive value, which was 64% (7/11), not for pediatric choledochal cysts but for perihilar biliary strictures accompanying them, and they concluded that IOC could visualize such strictures much better than MRCP [7]. Such publications with controversial results emphasize the significance of IOC regarding assessment of cystic lesions of the pancreaticobiliary structures.

Another cause of the discordance determined between the results of two imaging methods might have been the "Satisfaction of Search (SOS) Phenomenon" [18]. According to this concept, when an initial target is successfully identified in radiology, it might reduce the identification probability of a second target; the radiologist might be confident that the mission is accomplished and might not proceed searching for additional abnormalities, resulting in a diagnostic error. This phenomenon might be one cause of discordance in the second, third, and seventh patients in our case series.

Limitations of our study were its retrospective nature and being conducted in a single center with few patients. On the other hand, our study might be considered a support to raise questions about MRCP's preoperative diagnostic accuracy in cystic lesions

of the pancreaticobiliary system in the pediatric age group.

Conclusion

A choledochal cyst is frequently considered as a preliminary diagnosis and assessment of the pancreaticobiliary ductal structures is required in pediatric patients with biliary tract dilatation. MRCP, which is a non-invasive and easily implementable method using no ionizing radiation, is frequently used for evaluation of such cases, and preoperative MRCP images are helpful for management planning, it does not provide a definitive diagnosis of choledochal cyst. Surgeons should be ready to encounter other pathologies and significantly alter their operative planning and approach intraoperatively. Since our results suggested that IOC was very beneficial in our case series, we think that performing a laparotomy/IOC is required for definitive diagnosis, detailed interpretation of the anatomy, and to guide the treatment, to proceed either medical or surgical. Since medical technology is continuously developing, prospective and multi-center studies with large sample sizes should be performed to decide about the actual accuracy of MRCP.

Ethics

Ethics Committee Approval: This retrospective study was conducted at Pediatric Surgery Department in Bursa Yuksek Ihtisas Training and Research Hospital, after obtaining ethical approval from the University of Health Sciences.

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

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

References

1. Abbey P, Kandasamy D, Naranje P. Neonatal Jaundice. *Indian J Pediatr* 2019;86:830-41.
2. Aggerwal N, Menon P, Rao KL, Sodhi KS, Kakkar N. Comparative analysis of spherical and fusiform choledochal cyst based on three-dimensional magnetic resonance cholangiopancreatography, biliary amylase, and histopathological examination. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2015;20:128-32.
3. Vater A, Ezler CS. De scirrhis viscerum occasione sectionis viri tympanite defuncti. *Dissertation*. 1723.
4. Todani T, Narusue M, Watanabe Y, Tabuchi K, Okajima K. Management of congenital choledochal cyst with intrahepatic involvement. *Ann Surg* 1978;187:272-80.

5. Friedmacher F, Ford KE, Davenport M. Choledochal malformations: global research, scientific advances and key controversies. *Pediatr Surg Int* 2019;35:273-82.
6. Stringer MD, Dhawan A, Davenport M, Mieli-Vergani G, Mowat AP, Howard ER. Choledochal cysts: lessons from a 20 year experience. *Arch Dis Child* 1995;73:528-31.
7. Saito T, Terui K, Mitsunaga T, Nakata M, Yoshida H. Significance of imaging modalities for preoperative evaluation of the pancreaticobiliary system in surgery for pediatric choledochal cyst. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016;23:347-52.
8. Miyano T, Yamataka A, Li L. Congenital biliary dilatation. *Semin Pediatr Surg* 2000;9:187-95.
9. Soares KC, Arnaoutakis DJ, Kamel I, Rastegar N, Anders R, Maithel S. et al. Choledochal cysts: presentation, clinical differentiation, and management. *J Am Coll Surg* 2014;219:1167-80.
10. Saluja SS, Mishra PK, Nayeem M, Nag HH. Choledochal cyst with chronic pancreatitis: presentation and management. *JOP* 2010;11:601-3.
11. Jung SM, Seo JM, Lee SK. The relationship between biliary amylase and the clinical features of choledochal cysts in pediatric patients. *World J Surg* 2012;36:2098-101.
12. Yoon JH. Magnetic resonance cholangiopancreatography diagnosis of choledochal cyst involving the cystic duct: report of three cases. *Br J Radiol* 2011;84:18-22.
13. van Heurn-Nijsten EW, Snoep G, Kootstra G, Greve JW, Forget P, van Heurn LW. Preoperative imaging of a choledochal cyst in children: non-breath-holding magnetic resonance cholangiopancreatography. *Pediatr Surg Int* 1999;15:546-8.
14. Yamataka A, Kuwatsuru R, Shima H, Kobayashi H, Lane G, Segawa O, et al. Initial experience with non-breath-hold magnetic resonance cholangiopancreatography: a new noninvasive technique for the diagnosis of choledochal cyst in children. *J Pediatr Surg* 1997;32:1560-2.
15. Hamid R, Bhat NA, Baba AA, Shaheen F, Ahmad G. Comparison of MRCP with Intraoperative Cholangiography in Paediatric Choledochal Cyst and Biliary Atresia. *Gastroenterol Pancreatol Liver Disord* 2017;4:1-9.
16. Suzuki M, Shimizu T, Kudo T, Suzuki R, Ohtsuka Y, Yamashiro Y, et al. Usefulness of nonbreath-hold 1-shot magnetic resonance cholangiopancreatography for the evaluation of choledochal cyst in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:539-44.
17. Murphy AJ, Axt JR, Crapp SJ, Martin CA, Crane GL, Lovvorn HN 3rd. Concordance of imaging modalities and cost minimization in the diagnosis of pediatric choledochal cysts. *Pediatr Surg Int* 2012;28:615-21.
18. Fleck MS, Samei E, Mitroff SR. Generalized "satisfaction of search": adverse influences on dual-target search accuracy. *J Exp Psychol Appl* 2010;16:60-71.

Exclusive Breastfeeding Duration, Breastfeeding Continuation and Associated Factors Among Turkish Mothers: A Baby-friendly Hospital Study From Konya, Turkey

Türk Anneler Arasında Sadece Anne Sütüyle Besleme Süresi, Emzirmenin Devamı ve İlişkili Faktörler: Türkiye, Konya'da Bir Bebek Dostu Hastane Çalışması

Esmâ Keleş Alp (0000-0003-4525-2159)

Dr. Ali Kemal Belviranlı Women's Maternity and Children Hospital, Department of Pediatrics, Konya, Turkey



Abstract

Introduction: Identifying and understanding the factors on exclusive breastfeeding duration and continuation at the community level in a clinician's setting is vital for designing interventions to improve. The objective of this study was to evaluate the factors associated with exclusive breastfeeding time and total continued breastfeeding period among mothers in the middle region of Turkey.

Materials and Methods: A questionnaire form including; information about women's and children's socio-demographic characteristics and breastfeeding habits was used.

Results: A total of 1041 mothers were included in the study. Exclusive breastfeeding time and total continued breastfeeding period were found as 5.45 ± 1.98 /month and 17.56 ± 8.17 /month, respectively. On the other hand, most of the mothers (74.9%) exclusively breastfed their children more than 6 months while only 35% of mothers continued breastfeeding over 24 months. Current study showed that types of first prelacteal feeds, maternity age (30-40 years of age), socioeconomic status, single child birth and doctor/nurse as the source of knowledge about benefits of breastfeeding were strongly associated with the exclusive breastfeeding time of ≥ 6 months. In addition, young mothers (20-30 years of age), primiparous, breast milk as the first prelacteal feed, lower educational level, low socioeconomic status, nuclear type of family status and doctor/nurse as the source of knowledge about benefits of breastfeeding were found to be strongly associated with total continued breastfeeding period of ≥ 24 months.

Conclusions: Certain factors can be associated with exclusive breastfeeding duration and breastfeeding continuation. So, community-based proposals should be prepared by working on the determined factors to improve breastfeeding duration.

Öz

Giriş: Bir toplumda, sadece anne sütü ile besleme süresi ve bunun devam ettirilmesine ilişkin faktörlerin belirlenmesi ve anlaşılması, anne sütü ile besleme süresini iyileştirmeye yönelik müdahalelerin planlanması açısından hayati önem taşır. Bu çalışmanın amacı, Türkiye'nin orta bölgesindeki annelerin sadece anne sütüyle besleme süresi ve toplam devam eden emzirme süresi ile ilişkili faktörleri değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya alınan kadın ve çocukların sosyo-demografik özellikleri ve emzirme alışkanlıklarını içeren bir anket formu kullanılmıştır.

Keywords

Exclusive breastfeeding duration, associated factors, breastfeeding continuation, community, country

Anahtar kelimeler

Sadece anne sütüyle besleme, ilişkili faktörler, emzirmeye devam edilmesi, toplum, ülke

Received/Geliş Tarihi : 18.01.2021

Accepted/Kabul Tarihi : 25.04.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0025

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:
Esmâ Keleş Alp MD, Dr. Ali Kemal
Belviranlı Women's Maternity and Children
Hospital, Department of Pediatrics, Konya,
Turkey
E-mail: esmaalp@hotmail.com

Bulgular: Çalışmaya toplam 1041 anne dahil edildi. Sadece anne sütüyle besleme süresi ve toplam devam eden emzirme süresi sırasıyla $5,45\pm 1,98$ ay ve $17,56\pm 8,17$ ay olarak bulundu. Diğer taraftan, annelerin çoğu (%74,9) çocuklarını 6 aydan fazla anne sütüyle beslerken, annelerin yalnızca %35'i 24 ay boyunca emzirmeye devam etmişti. Mevcut çalışma; ilk beslenme türü, analık yaşı (30-40 yaş), sosyoekonomik durum, tek çocuk doğum ve emzirmenin faydaları hakkında bilgi kaynağı olarak doktor/hemşirenin olmasının 6 ay≤ sadece anne sütüyle beslenme süresi ile kuvvetli olarak ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, genç anneler (20-30 yaş), primiparlar, ilk besin olarak anne sütü verilmesi, düşük eğitim düzeyi, düşük sosyoekonomik durum, çekirdek aile durumu ve emzirmenin faydaları hakkında bilgi kaynağı olarak doktor/hemşirenin olmasının 24 ay≤ toplam emzirme süresi ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Belirli faktörler, sadece anne sütüyle besleme süresi ve emzirmenin devamı ile ilişkili olabilir. Bu nedenle emzirme süresini iyileştirmek için belirlenen faktörler üzerinde çalışılarak toplum temelli öneriler hazırlanmalıdır.

Introduction

Breast milk is the universally preferred nutrition for the newborn human infant. All mothers are encouraged to exclusively breastfeed by health care professionals and government policies. The benefits are numerous and include nutritional, psychological, convenient/ready to feed, economical, ecological and immunological (1). Events that influence the nutritional profile of breast milk for the neonate include pre-conceptual dietary habits, through pregnancy and finally to postpartum and lactation (2). Breastfeeding has also been shown to improve neurodevelopment outcomes (3), decrease gastrointestinal and upper respiratory infections (4) and lower the risk of sudden infant death syndrome (5,6).

Exclusive breastfeeding without supplementation according to the World Health Organization is recommended for the first 6 months of life (7). Also, Republic of Turkey Ministry of Health policy on exclusive breastfeeding stresses on the fact that infants should be breastfed from birth till they are 6 months old (8). Breastfeeding is considered one of the strategies that most contributes to the prevention of child death, with the potential to save more than 800,000 children under 5 years of age per year worldwide (9). In addition, a systematic review of the literature strongly encourages continued breastfeeding due to the known empirical benefits such as improved immune and gastrointestinal function, enhanced dietary nutrition, and overall psychological well-being for both the infant and mother (7,10). The literature describes numerous factors associated with not initiating exclusive breastfeeding or with discontinuing it before age 6 months that are lower maternal age, low socioeconomic status and educational attainment, unsupportive work environment, inadequate care

during birth and in the postnatal period, low birth weight, perceived insufficient milk supply, previous negative experiences with breastfeeding or attitudes regarding exclusive breastfeeding before birth (11-13). Consequently, it has been observed that standardized interventions to promote the practice and increase the duration of breastfeeding do not reach the same level of effectiveness when they are implemented in different communities (14). For this reason, determining the relative importance of the factors on exclusive breastfeeding is essential.

Cross-sectional and case-control studies from Turkish mothers revealed that the most frequently reported problems were having breastfeeding problem (24.5%) (15), inadequate weight gain of newborn (15.7%) (16), lack of knowledge and experience about breastfeeding (17.8%) (17). Again, these studies showed that women stated the problems about the nipple (7.7%) (16), pain/sensitivity (3.9%) (18), swelling/fullness/engorgement (10.8%) (19), and mastitis (5.6%) (19). So, these studies showed that women experienced a lot problem with breastfeeding and that prenatal education, counseling and monitoring was used in reducing problems.

Identifying and understanding the effect of various factors contributing to breastfeeding practice at the community level is vital for designing interventions to address related problems. Taking all of these factors into account, we developed a questionnaire form to investigate the variables that influence exclusive breastfeeding. The objective of this study was to evaluate the factors which effect the exclusive breastfeeding time ≥ 6 months and total continued breastfeeding period ≥ 24 months among mothers with children aged over than 24 months in the middle region of Turkey.

Materials and Methods

Study design

A prospective study was conducted between October 2019 and March 2020 at a secondary healthcare hospital in Turkey. The hospital received baby friendly hospital status in 2003 and since then, it has been offering postnatal breastfeeding education for mothers. The mothers with an age of >18 years and the children with an age of >24 and <50 months were included in the study. Our inclusion criteria were delivering a healthy newborn, birth occurring at the gestational age of 37 weeks or more, providing informed consent, living in the urban or rural area of Konya, being able to communicate/speak in Turkish, not using any drugs that would be likely to affect breast milk during breastfeeding period, having an intention to breastfeed, not having a history of chronic diseases for mother and child, and not required hospitalization after birth such as in newborn intensive care unit. Infants lower than 2500 g at birth, with an Apgar score of 7 or lower, and those with congenital anomalies or serious disease or those necessitating intensive care were excluded from the study.

Questionnaire

This study aimed to determine breastfeeding knowledge and practice among mothers. A two-page questionnaire form was designed by the researcher on the basis of published research and guidance. Content validity was assessed by breastfeeding experts, including breast feeding educators and lactation specialists. The questionnaire was revised according to the suggestions of clinical experts in maternity care. The questionnaires were completed by face-to-face interviews with the mothers. A pilot study was undertaken with 20 women who had just given birth to check whether the questionnaire was understandable and pragmatic. The questionnaire included five sections. The first section included information about women's socio-demographic characteristics, i.e. mothers' current age, mothers' age at birth, parity, number of children, level of education, socioeconomic status of the family/income, residence, employment, family status and smoking. The second section included questions about the children, such as age, gender, plurality of pregnancy, mode of delivery in each pregnancy, place of delivery, no of

ever born children/number of previous pregnancies, exclusive breastfeeding time and total continued breastfeeding period. The third section included questions about breastfeeding status for each child, i.e. types of first prelacteal feeds, initiation time of breastfeeding after delivery, breastfeeding counseling before/after delivery, sources of information that the woman may have accessed about breastfeeding and the knowledge about the exclusive breastfeeding time and total continued breastfeeding period. Additionally, ≥ 6 months for the knowledge about the exclusive breastfeeding time and ≥ 24 months for the knowledge about the total continued breastfeeding period were considered as true answers.

The socioeconomic status of the family was classified as low with a monthly income of less than 2,000 TL, as moderate with a monthly income of between 2,001-5,000 TL and as high with a monthly income of more than 5,000 TL.

Statistical Analysis

SPSS version 22.0 software (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) was used for data entry and analysis. Descriptive statistics were used to summarize the demographic characteristics of participants. Categorical data were presented as frequencies (%) and proportions which were analyzed using Chi-square test. We examined effect sizes of exposure variables as well as *p*-values of correlation analysis before including the variables in the multivariate logistic regression model. Statistical significance was inferred at $p < 0.05$.

Results

Demographic and socioeconomic characteristics of mothers

A total of 1041 mothers were included in the study. Table 1 shows the demographic and socioeconomic characteristics of the mothers. The mean current age of mothers and mothers' age at birth were 34.4 ± 6.56 years and 26.5 ± 5.36 years.

Demographic and clinical characteristics of children and mother-children pair

Majority of the mothers were multiparous (65.4%), unemployed (60.1%) and nonsmoker (94.4%). About 49.5% had low level of education (elementary or less). Additionally, about 58.7% had a moderate

socioeconomic status with a monthly income of between 2,001-5,000 TL. Also, 73.1% of mothers had 1 child or 2 children. About 51.6% of mothers lived in urban areas and 74.2% of family status was nuclear type.

A total of 1041 children of which 541 (52%) were girls and 500 (48%) were boys, were included in the study (Table 2). The mean age and birth weight of children were 3.1 ± 1.8 years and 3014.48 ± 564.40 g respectively. Majority of children (95.9%) were single

child birth. Additionally, the most of the mothers delivered in a hospital (97.5%) and went through vaginal delivery (66.2%). Also, 54.5% children were the 1. or 2. child of the family while only 4.1% were 5. or more.

Breastfeeding information of mother-children pair

The mean exclusive breastfeeding time and total continued breastfeeding period were 5.45 ± 1.98 months and 17.56 ± 8.17 months, respectively. The most common types of first prelacteal feeds was breast milk (91%) and the second one was infant formula (7.2%) (Table 3). Additionally, 780 (74.9%) children had exclusive breastfeeding time for more than 6 months while 676 (65%) children had a total continued breastfeeding period for less than 24 months. Breastfeeding initiation was 68.6% within 1 hour of birth and 24.6% within 1 to 3 hours of birth in the study population. Additionally, majority of mothers (67.6%) did not receive counseling on breastfeeding before delivery while 65.9% received after delivery. Also, doctor/nurse (60.4%) were the most common source of knowledge about benefits of breastfeeding in our study. On the other hand, while 84% of mothers responded incorrectly to the question of exclusive breastfeeding time, majority of mothers (89%) responded incorrectly to the question regarding total continued breastfeeding period definition.

Table 1. Demographic and socioeconomic characteristics of mothers

| Variables | Frequency (n=1041) | Percentages (%) |
|-------------------------------------|--------------------|-----------------|
| Mothers age (current) | | |
| 20-30 years | 355 | 34.1 |
| 30-40 years | 629 | 60.4 |
| > 40 years | 57 | 5.5 |
| Mothers age (at birth) | | |
| 20-30 years | 822 | 79 |
| 30-40 years | 198 | 19 |
| > 40 years | 21 | 2 |
| Parity | | |
| Primiparous | 360 | 34.6 |
| Multiparous | 681 | 65.4 |
| Number of children in family | | |
| 1-2 | 761 | 73.1 |
| 3-4 | 262 | 25.2 |
| 5 and more | 18 | 1.7 |
| Educational level | | |
| Elementary or less | 515 | 49.5 |
| Secondary school | 198 | 19.1 |
| High school | 132 | 12.7 |
| University | 196 | 18.7 |
| Family socioeconomic status | | |
| Low | 283 | 27.2 |
| Middle | 611 | 58.7 |
| High | 147 | 14.1 |
| Residence | | |
| Urban | 537 | 51.6 |
| Rural | 504 | 48.4 |
| Employment status | | |
| Employed | 415 | 39.9 |
| Unemployed | 626 | 60.1 |
| Family status | | |
| Nuclear | 772 | 74.2 |
| Extended | 269 | 25.8 |
| Smoking | | |
| Smoker | 58 | 5.6 |
| Non-smoker | 983 | 94.4 |

Table 2. Demographic characteristics of children and mother-children pair

| Variables | Frequency (n=1041) | Percentages (%) |
|----------------------------------|--------------------|-----------------|
| Gender | | |
| Girls | 541 | 52 |
| Boys | 500 | 48 |
| Plurality | | |
| Single child birth | 998 | 95.9 |
| Twins | 43 | 4.1 |
| Mode of delivery | | |
| Vaginal | 689 | 66.2 |
| Caesarean section | 352 | 33.8 |
| Place of delivery | | |
| Hospital | 1015 | 97.5 |
| Home | 26 | 2.5 |
| No. of ever born children | | |
| 1-2 | 567 | 54.5 |
| 3-4 | 431 | 41.4 |
| 5 and more | 43 | 4.1 |

Additionally, the mean initiation of supplementary feeding time and infant formulas were 5.9 ± 1.73 months and 54.8 ± 86 days, respectively.

*Student t-test and ANOVA were used for statistical analyses.

Comparison of breastfeeding durations between groups

Student t-test and ANOVA revealed that older mothers with an age of > 40 years at birth had the shortest total continued breastfeeding period (10.60 ± 8.05 months, $p=0.003$) while multiparous had the longest one (18.37 ± 7.93 months, $p=0.003$) (Table 4). Also, mothers with an educational level of elementary/less and university had the longest total continued breastfeeding period (18.29 ± 8.08 and

18.04 ± 7.91 months, respectively, $p=0.024$). On the other hand, mothers from rural areas and nonsmokers breastfeed their babies longer than the other groups (21.10 ± 8.51 and 17.83 ± 8.08 months, respectively, $p=0.037$ and 0.001). Additionally, exclusive breastfeeding time and total continued breastfeeding period were significantly shorter in twins (3.65 ± 2.29 and 11.59 ± 8.88 months) than single child births (5.54 ± 1.92 and 17.86 ± 8.02 months, $p<0.001$ for all). Findings about the types of first prelacteal feeds revealed that babies who were given infant formula as the first prelacteal feed had the shortest exclusive breastfeeding time (3.20 ± 2.87 months) and total continued breastfeeding period (10.49 ± 9.04 months) when compared the other groups ($p<0.001$ for all). Also, the babies in whom breastfeeding was initiated after 1 day had the shortest exclusive breastfeeding time (4.23 ± 2.90 months) and total continued breastfeeding period (11.41 ± 9.44 months) and a significant statistical difference was achieved ($p<0.001$, for all).

Factors associated with exclusive breastfeeding time of ≥ 6 months

Multivariate logistic regression analysis revealed that breast milk as the first prelacteal feeds ($p<0.001$), mothers' age between 30-40 years ($p=0.049$), all the socioeconomic status of the family ($p=0.001$, $p=0.008$, and $p=0.034$), being single child birth ($p=0.001$), and knowledge from doctor/nurse about benefits of breastfeeding ($p=0.015$) were statistically associated with exclusive breastfeeding time (Table 5).

Factors associated with total continued breastfeeding period of ≥ 24 months

Multivariate logistic regression analysis revealed that mothers' age between 20-30 years ($p=0.013$), being multiparous (0.027), breast milk as the first prelacteal feeds ($p=0.001$), having one child or 2 children ($p=0.022$), having secondary school education ($p=0.012$), having low socioeconomic status

Table 3. Breastfeeding information of mother-children pair

| Variables | Frequency (n=1041) | Percentages (%) |
|--|--------------------|-----------------|
| Types of first prelacteal feeds | | |
| Brest milk | 947 | 91 |
| Infant formula | 75 | 7.2 |
| Sugar water | 15 | 1.5 |
| Cow milk | 4 | 0.3 |
| Exclusive breastfeeding time | | |
| <6 months | 261 | 25.1 |
| ≥ 6 months | 780 | 74.9 |
| Total continued breastfeeding period | | |
| <24 months | 676 | 65 |
| ≥ 24 months | 365 | 35 |
| Initiation of breastfeeding | | |
| 1 hr> | 714 | 68.6 |
| 1-3 hr | 257 | 24.6 |
| 3-24 hr | 35 | 3.4 |
| 1-3 day | 35 | 3.4 |
| Breastfeeding counseling before delivery | | |
| Yes | 337 | 32.4 |
| No | 704 | 67.6 |
| Breastfeeding counseling after delivery | | |
| Yes | 686 | 65.9 |
| No | 355 | 34.1 |
| Source of knowledge about benefits of breastfeeding | | |
| Doctor/nurse | 629 | 60.4 |
| Media | 138 | 13.3 |
| Society | 274 | 26.3 |
| Knowledge about exclusive breastfeeding time (6 months\leq) | | |
| True answer | 166 | 16 |
| Wrong answer | 875 | 84 |
| Knowledge about total continued breastfeeding period (24 months\leq) | | |
| True answer | 115 | 11 |
| Wrong answer | 926 | 89 |

of the family ($p=0.001$), having nuclear family status ($p=0.026$), being the 1. or 2. child ($p=0.027$) and 3. or 4. child ($p=0.043$) of the family, and knowledge from doctor/nurse about benefits of breastfeeding ($p=0.019$) were statistically associated with total continued breastfeeding period (Table 6).

Discussion

In this study, an attempt was made to establish whether some maternal, child and family characteristics, which we believed might influence the exclusive breastfeeding time and

continuation, actually had the expected impact. In our study, the mean exclusive breastfeeding time and total continued breastfeeding period were found as 5.45 ± 1.98 months and 17.56 ± 8.17 months, respectively. On the other hand, most of the mothers (74.9%) breastfed their children more than 6 months while only 35% of mothers continued breastfeeding over 24 months. Recent study showed that types of first prelacteal feeds (breast milk), mothers' age at birth (30-40 years), family socioeconomic status, single child birth and doctor/nurse as the source of knowledge about benefits of breastfeeding were

Table 4. Comparison of exclusive breastfeeding time and total continued breastfeeding period between related groups

| Variables | Frequency (N) | Percentages (%) | Exclusive breastfeeding time (months) | P value | Total continued breastfeeding period (months) | P value |
|--|---------------|-----------------|---------------------------------------|---------|---|---------|
| Mothers age (at birth) | | | | | | |
| 20-30 years | 822 | 79 | 5.49 ± 2.01 | 0.114 | 17.17 ± 8.17 | 0.003 |
| 30-40 years | 198 | 19 | 5.32 ± 1.82 | | 19.30 ± 7.89 | |
| > 40 years | 21 | 2 | 3.82 ± 2.65 | | 10.60 ± 8.05 | |
| Parity | | | | | | |
| Primiparous | 360 | 34.6 | 5.34 ± 2.18 | 0.163 | 16.54 ± 8.36 | 0.003 |
| Multiparous | 681 | 65.4 | 5.54 ± 1.80 | | 18.37 ± 7.93 | |
| Educational level | | | | | | |
| Elementary or less | 515 | 49.5 | 5.64 ± 2.03 | 0.297 | 18.29 ± 8.08 | 0.024 |
| Secondary school | 198 | 19.1 | 5.41 ± 2.08 | | 17.40 ± 8.43 | |
| High school | 132 | 12.7 | 5.46 ± 1.43 | | 15.57 ± 8.13 | |
| University | 196 | 18.7 | 5.28 ± 2.09 | | 18.04 ± 7.91 | |
| Family socioeconomic status | | | | | | |
| Low | 283 | 27.2 | 5.75 ± 1.70 | 0.196 | 16.59 ± 7.78 | 0.044 |
| Middle | 611 | 58.7 | 5.35 ± 1.98 | | 17.98 ± 8.43 | |
| High | 147 | 14.1 | 5.48 ± 2.25 | | 18.64 ± 7.63 | |
| Residence | | | | | | |
| Urban | 537 | 51.6 | 5.44 ± 2.01 | 0.877 | 17.41 ± 8.15 | 0.037 |
| Rural | 504 | 48.4 | 5.51 ± 1.87 | | 21.10 ± 8.51 | |
| Smoking | | | | | | |
| Smoker | 58 | 5.6 | 5.26 ± 2.29 | 0.478 | 13.94 ± 8.51 | 0.001 |
| Non-smoker | 983 | 94.4 | 5.47 ± 1.95 | | 17.83 ± 8.08 | |
| Plurality | | | | | | |
| Single child birth | 998 | 95.9 | 5.54 ± 1.92 | <0.001 | 17.86 ± 8.02 | <0.001 |
| Twins | 43 | 4.1 | 3.65 ± 2.29 | | 11.59 ± 8.88 | |
| Types of first prelacteal feeds | | | | | | |
| Brest milk | 947 | 91 | 5.64 ± 1.76 | <0.001 | 18.18 ± 7.81 | <0.001 |
| Infant formula | 75 | 7.2 | 3.20 ± 2.87 | | 10.49 ± 9.04 | |
| Others | 19 | 1.8 | 5.61 ± 0.82 | | 16.0 ± 7.59 | |
| Initiation of breastfeeding | | | | | | |
| 1 hr> | 714 | 68.6 | 5.60 ± 1.98 | <0.001 | 17.95 ± 7.86 | <0.001 |
| 1-3 hr | 257 | 24.6 | 5.38 ± 1.63 | | 17.87 ± 8.41 | |
| 3-24 hr | 35 | 3.4 | 5.08 ± 1.94 | | 17.40 ± 6.44 | |
| 1-3 day | 35 | 3.4 | 4.23 ± 2.90 | | 11.41 ± 9.44 | |

strongly associated with the exclusive breastfeeding time of ≥ 6 months.

Also, mothers age at birth (20-30 years), primiparous, types of first prelacteal feeds (breast milk), lower numbers of children in family, secondary school of educational level, low socioeconomic status, nuclear type of family status and doctor/nurse as the source of knowledge about benefits of breastfeeding were found to be strongly associated with the total continued breastfeeding period of ≥ 24 months.

Our data suggested that; mothers with an age of 30-40 years at birth, multiparous, mothers with an educational level of elementary or less, mothers with higher socioeconomic status, mothers from rural areas and nonsmokers had the longest total continued breastfeeding period. Additionally, mothers who had single child births other than twins and mothers who had initiated breast milk as the first prelacteal feeds within the first 1 hour of life had the longest exclusive breastfeeding time and total continued breastfeeding period.

Table 5. Variables associated to the exclusive breastfeeding time of ≥ 6 months based on the multivariate logistic regression model

| Variables | OR | %95 CI | p value |
|--|-------|--------------|---------|
| Types of first prelacteal feeds | | | |
| Brest milk | 0.170 | 0.090-0.319 | <0.001 |
| Infant formula | 0.652 | 0.074-9.121 | 0.301 |
| Suger water | 0.712 | 0.061-8.353 | 0.787 |
| Cow milk | 0.601 | 0.054-9.543 | 0.537 |
| Mothers age (at birth) | | | |
| 20-30 years | 0.659 | 0.404-1.076 | 0.096 |
| 30-40 years | 0.128 | 0.017-0.988 | 0.049 |
| > 40 years | 0.542 | 0.458-1.124 | 0.137 |
| Family socio-economic status | | | |
| Low | 0.525 | 0.290-0.952 | 0.001 |
| Middle | 0.407 | 0.208-0.794 | 0.008 |
| High | 0.272 | 0.128-0.576 | 0.034 |
| Plurality | | | |
| Single child birth | 4.128 | 1.756-9.700 | 0.001 |
| Twins | 3.124 | 0.637-14.170 | 0.217 |
| Source of knowledge about benefits of breastfeeding | | | |
| Doctor/nurse | 0.636 | 0.339-1.193 | 0.015 |
| Media | 2.078 | 0.415-11.541 | 0.478 |
| Society | 3.564 | 0.529-17.215 | 0.321 |

Republic of Turkey Ministry of Health policy sought to promote exclusive breastfeeding from birth to six months and one of the strategies adopted to realize exclusive breastfeeding was the baby friendly hospital initiatives. Also, the ministry suggests extending the total breastfeeding period up to 24 months and above.

Table 6. Variables associated to the total continued breastfeeding period of ≥ 24 months based on the multivariate logistic regression model

| Variables | OR | %95 CI | p value |
|--|-------|--------------|---------|
| Mothers age (at birth) | | | |
| 20-30 years | 1.737 | 1.122-2.689 | 0.013 |
| 30-40 years | 0.438 | 0.044-4.339 | 0.480 |
| > 40 years | 0.621 | 0.034-3.581 | 0.351 |
| Parity | | | |
| Primiparous | 0.523 | 0.294-0.930 | 0.537 |
| Multiparous | 0.245 | 0.071-0.852 | 0.027 |
| Types of first prelacteal feeds | | | |
| Brest milk | 0.254 | 0.110-0.586 | 0.001 |
| Infant formula | 1.169 | 0.213-0.871 | 0.521 |
| Suger water | 3.748 | 0.254-55.403 | 0.336 |
| Cow milk | 1.382 | 0.310-4.915 | 0.817 |
| Number of children in family | | | |
| 1-2 | 1.628 | 1.073-2.469 | 0.022 |
| 3-4 | 0.336 | 0.102-0.741 | 0.501 |
| 5 and more | 0.451 | 0.381-0.907 | 0.105 |
| Educational level | | | |
| Elementary or less | 1.112 | 0.688-1.798 | 0.665 |
| Secondary school | 0.470 | 0.261-0.847 | 0.012 |
| High school | 0.632 | 0.321-1.244 | 0.184 |
| University | 0.432 | 0.412-1.027 | 0.098 |
| Family socio-economic status | | | |
| Low | 2.243 | 1.399-3.596 | 0.001 |
| Middle | 1.362 | 0.773-2.401 | 0.285 |
| High | 1.924 | 1.000-3.705 | 0.050 |
| Family status | | | |
| Nuclear | 1.674 | 1.060-2.559 | 0.026 |
| Extended | 0.561 | 0.239-1.743 | 0.097 |
| No. of ever born children | | | |
| 1-2 | 0.523 | 0.294-0.930 | 0.027 |
| 3-4 | 0.515 | 0.270-0.980 | 0.043 |
| 5 and more | 0.504 | 0.210-1.209 | 0.125 |
| Source of knowledge about benefits of breastfeeding | | | |
| Doctor/nurse | 0.583 | 0.295-1.149 | 0.019 |
| Media | 0.125 | 0.089-0.542 | 0.711 |
| Society | 0.321 | 0.103-1.281 | 0.104 |

The Turkey Demographic and Health Survey reported that the rate of exclusive breastfeeding time was 58% in the first two months of life and 10% in the 4th-5th months. However, there is a decrease in the rate of exclusive breastfeeding time in the first 6 months of life between 2008-2013 (41.6%-30.1%) in Turkey (20). Similarly, Yanikkerem et al. reported a lower percentage of 15.2% for the women who planned to breast feed for 6 months in their study population (15). Also, they reported that 53.8% of woman received information about breastfeeding from doctors/nurse and uptake of breast feeding within the first 1 hour of birth was 65.9% (15). On the other hand, Şencan et al. reported the mean breastfeeding duration as 14.4 ± 6.0 months in their study (18). Different from these studies, the mean exclusive breastfeeding time and total continued breastfeeding period were found to be higher in our study (5.45 ± 1.98 /month and 17.56 ± 8.17 /month, respectively). Also, 74.9% of the mothers exclusively breastfed their babies ≥ 6 months in the recent study. Additionally, we found that 60.4% of mothers received information about breast feeding from doctors/nurse and initiation of breastfeeding in the first 1 hour of life was 68.6%. In a systematic review of literature conducted on Turkish mothers, Karaçam et al. examined the breastfeeding problems encountered in the postpartum period and the influence of interventions related to these problems in their study (21). In this systematic review, it was observed that a significant portion of women (24.5%) experienced breastfeeding problems and these problems varied by maternal factors and factors related to breast milk, baby, and breast. Also, they reported that 17.8% and only 1.2% of mothers suffered the lack of maternal knowledge of breastfeeding technique and going back to work, respectively (21). Similarly, in our study, doctor/nurse as the source of knowledge about benefits of breastfeeding was found to be significantly correlated with the exclusive breastfeeding time of ≥ 6 months and the total continued breastfeeding period of ≥ 24 months.

Globally, a recent study about the associations between breastfeeding and outcomes in children or mothers from 28 systematic reviews and meta-analyses reported that breastfeeding at 6 months of age was significantly higher in low and lower-middle income countries than upper-, middle- and high-income countries (9). The global analyses show that

more than 80% of neonates receive breast milk in nearly all countries around the world. However, only about half begin breastfeeding within the first hour of life (9). On the basis of the data from the year of 2008 in Turkey revealed that prevalence of exclusive breastfeeding between 0 to 5 months and breastfeeding at 12 months were 41.6% and 74.2%, respectively (9). However, this prevalence was lower as 21.6% between 20-23 months of age.

The data about the factors that associated with exclusive breastfeeding showed that high-income and better-educated women breastfeed more commonly than do those in low-income groups with fewer years of formal education (22-24). Likewise, our data suggested that high-income and better-educated mothers had higher total continued breastfeeding periods. This is because, more highly educated mothers may have more control over their schedule or work environment, which may provide the support needed to breastfeed for a longer time. On the other hand, the studies that examining the effect of multiparity on breastfeeding initiation showed a positive association with multiparity (25,26). In this current study, multiparous mothers had the longest total continued breastfeeding period and a positive correlation was found between these two parameters. A large volume of literature was available to examine delivery mode in relation to breastfeeding. Despite some heterogeneity in the categorization of delivery types, vaginal delivery was consistently associated with significant increases in both breastfeeding initiation and continuation (26,27). Also, some studies have shown that planned cesarean delivery in particular is associated with a significant decrease in breastfeeding initiation (26). However, in our study we did not find any association between the mode of delivery and exclusive breastfeeding time or total continued breastfeeding period. This may be due to the lower percentages of caesarean deliveries in our study population. Mothers who received education on breastfeeding were 41% more likely to initiate and continue breastfeeding than women who received no such educational opportunities (28,30). In this study, we showed that doctor/nurse as the source of knowledge about benefits of breastfeeding was strongly associated with exclusive breastfeeding time or total continued breastfeeding period. Smoking is one of the strongest and most consistent factors that

associated with shorter periods of breastfeeding. The studies revealed that smoking among breastfeeding women was significantly associated with both shorter duration and reduced milk production (31,33). Similarly, our results showed that smokers had the shortest total continued breastfeeding period. However, the percentage of smokers (5.6%) was lower than the nonsmokers in our study.

Limitations of our study were; firstly, the information obtained from mothers could be subject to recall bias. Secondly, this study cannot determine cause and effect on breastfeeding practice. Lastly, timing of the study period is also a limitation of our study as results of the cross-sectional time period.

Conclusion

Current study showed that breast milk as the first prelacteal feed; younger mothers' age, primiparous, single child birth and doctor/nurse as the source of knowledge about benefits of breastfeeding were strongly associated with the exclusive breastfeeding time of ≥ 6 months and the total continued breastfeeding period of ≥ 24 months. So, such factors may influence exclusive breastfeeding, including some characteristics of the mother and the baby, recommendations of healthcare professionals and recommendations of other individuals in the family's social setting. As a result, these related factors should be investigated and community-based proposals should be prepared by working on the determined factors. Finally, there is a need to test the effectiveness of new breastfeeding promotion programs in order to achieve the goals of exclusive breastfeeding and continuation as recommended by World Health Organization.

Acknowledgement: We thank to Muhammet İrfan Dönmez, M.D. for editing the manuscript professionally.

Ethics

Ethical Approval: Ethical clearance was sought and obtained from KTO Karatay University, Medical Faculty Ethical Committee (IRB Number: 41901325-050.99). Participants of the study were asked to provide informed voluntary written consent. Assent was also signed by parents for participants under the age of 18 years to be included in the study.

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

Author Contributions: EKA designed and conducted research. EKA analyzed data and wrote the paper. EKA has primary responsibility for the final content. EKA provided essential material. All authors read and approved the final manuscript.

References

- Eidelman AI. Breastfeeding and the use of human milk: an analysis of the American Academy of Pediatrics 2012 Breastfeeding Policy Statement. *Breastfeed Med* 2012;7:323-4.
- Bravi F, Wiens F, Decarli A, Dal Pont A, Agostoni C, Ferraroni M. Impact of maternal nutrition on breast-milk composition: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2016;104:646-62.
- Kramer MS, Aboud F, Mironova E, Vanilovich I, Platt RW, Matush L, et al. Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:578-84.
- Duijts L, Jaddoe VW, Hofman A, Moll HA. Prolonged and exclusive breastfeeding reduces the risk of infectious diseases in infancy. *Pediatrics* 2010;126:18-25.
- Hauck FR, Thompson JM, Tanabe KO, Moon RY, Vennemann MM. Breastfeeding and reduced risk of sudden infant death syndrome: a meta-analysis. *Pediatrics* 2011;128:103-10.
- Hermann K, Carrol K. An exclusively human milk diet reduces necrotizing enterocolitis. *Breastfeed Med* 2014;9:184-90.
- Committee on Health Care for Underserved Women, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 361: Breastfeeding: maternal and infant aspects. *Obstet Gynecol* 2007;109:479-80.
- Breast milk promotion and baby-friendly health institutions program. Turkish Republic Ministry of Health, 2019.
- Victora CG, Bahl R, Barros AJ, França GV, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelength effect. *Lancet* 2016;387:475-90.
- Eidelman AI. Breastfeeding and the use of human milk: An analysis of the American Academy of Pediatrics 2012 Breastfeeding Policy Statement. *Breastfeed Med* 2012;7:323-4.
- Cohen SS, Alexander DD, Krebs NF, Young BE, Cabana MD, Erdmann P, et al. Factors associated with breastfeeding initiation and continuation: A meta-analysis. *J Pediatr* 2018;203:190-6.
- Ramiro González MD, Ortiz Marrón H, Arana Cañedo-Argüelles C, Esparza Olcina MJ, Cortés Rico O, Terol Claramonte M, et al. Prevalence of breastfeeding and factors associated with the start and duration of exclusive breastfeeding in the Community of Madrid among participants in the ELOIN. *An Pediatr (Engl Ed)* 2018;89:32-43.
- Schliep KC, Denhalter D, Gren LH, Panushka KA, Singh TP, Varner MW. Factors in the hospital experience associated with postpartum breastfeeding success. *Breastfeed Med* 2019;14:334-41.
- Mahesh PKB, Gunathunga MW, Arnold SM, Jayasinghe C, Pathirana S, Makarim MF, et al. Effectiveness of targeting fathers for breastfeeding promotion: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2018;18:1140.
- Yanikkerem E, Tuncer R, Yilmaz K, Aslan M, Karadeniz G. Breast-feeding knowledge and practices among mothers in Manisa, Turkey. *Midwifery* 2009;25:19-32.

16. Ardic C, Usta O, Omar E, Yıldız C, Memis E. Effects of infant feeding practices and maternal characteristics on early childhood obesity. *Arch Argent Pediatr* 2019;117:26-33.
17. Aksu H, Küçük M, Düzgün G. The effect of postnatal breastfeeding education/support offered at home 3 days after delivery on breastfeeding duration and knowledge: A randomized trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:354-61.
18. Sencan I, Tekin O, Tatli MM. Factors influencing breastfeeding duration: a survey in a Turkish population. *Eur J Pediatr* 2013;172:1459-66.
19. Karaçam Z. Factors affecting exclusive breastfeeding of healthy babies aged zero to four months: A community-based study of Turkish women. *J Clin Nurs* 2008;17:341-9.
20. Türkyılmaz AS, Adalı T, Çağatay Seçkiner P. Nutritional status and child health: Hacettepe University Institute of Population Studies MoHGDo MaCHaFP, TR Prime Ministry Undersecretary of State Planning Organization and TÜBİTAK (2013) Turkey Demographic and Health Survey, Ankara, Turkey, 2014. p.156-69.
21. Karaçam Z, Sağlık M. Breastfeeding problems and interventions performed on problems: systematic review based on studies made in Turkey. *Turk Pediatr Ars* 2018;53:134-48.
22. Häggkvist AP, Brantsæter AL, Grjibovski AM, Helsing E, Meltzer HM, Haugen M. Prevalence of breast-feeding in the Norwegian Mother and Child Cohort Study and health service-related correlates of cessation of full breast-feeding. *Public Health Nutr* 2010;13:2076-86.
23. Jones JR, Kogan MD, Singh GK, Dee DL, Grummer-Strawn LM. Factors associated with exclusive breastfeeding in the United States. *Pediatrics* 2011;128:1117-25.
24. Kohlhuber M, Rebhan B, Schwegler U, Koletzko B, Fromme H. Breastfeeding rates and duration in Germany: a Bavarian cohort study. *Br J Nutr* 2008;99:1127-32.
25. Sutherland T, Pierce CB, Blomquist JL, Handa VL. Breastfeeding practices among first-time mothers and across multiple pregnancies. *Matern Child Health J* 2012;16:1665-71.
26. Hobbs AJ, Mannion CA, McDonald SW, Brockway M, Tough SC. The impact of caesarean section on breastfeeding initiation, duration and difficulties in the first four months postpartum. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:90.
27. Zanardo V, Svegliado G, Cavallin F, Giustardi A, Cosmi E, Litta P. et al. Elective cesarean delivery: does it have a negative effect on breastfeeding? *Birth* 2010;37:275-9.
28. Kong SK, Lee DT. Factors influencing decision to breastfeed. *J Adv Nurs* 2004;46:369-79.
29. Britton C, McCormick FM, Renfrew MJ, Wade A, King SE. Support for breastfeeding mothers. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD001141.
30. Su LL, Chong YS, Chan YH, Chan YS, Fok D, Tun KT, et al. Antenatal education and postnatal support strategies for improving rates of exclusive breast feeding: randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335:596.
31. Horta BL, Kramer MS, Platt RW. Maternal smoking and the risk of early weaning: a meta-analysis. *Am J Public Health* 2001;91:304-7.
32. Knudsen A, Pedersen H, Klebe JG. Impact of smoking on the duration of breastfeeding in mothers with insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2001;90:926-30.
33. Letson GW, Rosenberg KD, Wu L. Association between smoking during pregnancy and breastfeeding at about 2 weeks of age. *J Hum Lact* 2002;18:368-72.

Preterm ve Term Bebeklerde Konvülziyonların Klinik, Etiyolojik ve Prognostik Özelliklerinin Retrospektif Olarak Araştırılması

Etiology, Clinic and Prognosis of Seizures in Preterm and Term Neonates: A Retrospective Study

Salih Çağrı Çakır (0000-0001-5761-4757), Rabia Tütüncü Tokar* (0000-0002-3129-334X), Nilgün Köksal (0000-0002-6067-3886), Hilal Ozkan (0000-0001-5454-5119), Mehmet Sait Okan*(0000-0002-7155-6634), Fatma Kocael (0000-0002-1787-6872), Gülce Yörük** (0000-0002-3437-3564)

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

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

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



Öz

Giriş: Konvülziyon yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YDYBÜ) en sık görülen nörolojik sorunlardandır. Sıklığı ve etiyolojisi preterm ve term bebeklerde farklılık göstermektedir. Bu çalışma ile term ve preterm bebeklerde neonatal konvülziyonların özellikleri, nedenleri, tedaviye yanıtı ve prognozu etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma retrospektif olarak 01/01/2014-01/09/2019 yılları arasında YDYBÜ’de yatarken neonatal konvülziyon tanısı almış olan veya neonatal konvülziyon tanısıyla YDYBÜ’ne yatırılan preterm ve term hastaların dosya verileri alınarak yapıldı. Nörolojik prognoz göstergesi olarak kaba motor fonksiyon sınıflaması, işitme testi sonuçları, epilepsi oranlarına bakılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya neonatal konvülziyon tanısı alan 43 preterm, 43 term bebek olmak üzere toplam 86 hasta alındı. Term hastalarda hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) (%35), preterm bebeklerde intraventriküler hemoraji (İVH) (%54) en sık etiyolojik faktördü. Preterm bebeklerde subtle, term bebeklerde klonik nöbetler daha sıkı. Konvülziyon başlama zamanı term bebeklerde ilk gün ve 4-7 gün arasında, preterm bebeklerde ise yedi günden sonrası daha fazlaydı ($p<0,05$). Preterm bebeklerde İVH’ye bağlı konvülziyonlar yedi günden sonra, HİE’ye bağlı olanlar ilk gün daha yüksekti ($p<0,05$). Status epileptikus, preterm bebeklerde (%30) term bebeklerden (%9,3) daha fazlaydı ($p=0,015$). İlk tercih antikonvülzan olan fenobarbital tedavisine yanıt term bebeklerde %71, preterm bebeklerde ise %50 idi ($p=0,06$). Çalışmamızda alınan kriterlere (ölüm, epilepsi, işitme kaybı, otizm ve kaba motor fonksiyon skalası >2) göre kötü prognoz oranları term bebeklerde %52 ($n=16$) ve preterm bebeklerde ise %75’dir ($n=22$) ($p=0,051$).

Sonuç: Neonatal konvülziyon etiyolojisinde preterm bebeklerde İVH, term bebeklerde ise HİE ilk sırada bulunmuştur. Yenidoğan döneminde konvülziyon geçiren hastaların nörolojik gelişimlerinin yakın takip edilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler

Neonatal konvülziyon, yenidoğan, nörolojik sonuçlar, status epileptikus, antikonvülzan tedavi

Keywords

Neonatal seizures, newborn, neurological outcomes, status epilepticus, anticonvulsant therapy

Geliş Tarihi/Received : 14.10.2020

Kabul Tarihi/Accepted : 25.04.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0026

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:
Dr. Salih Çağrı Çakır, Bursa Uludağ
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim
Dalı, Bursa, Türkiye
E-posta: salihcagri@gmail.com

Abstract

Introduction: The seizure is one of the most common neurological problems in neonatal intensive care units (NICU). Its frequency and etiology differ between preterm and term babies. This study aimed to investigate the properties, causes, response to treatment, and prognostic factors of neonatal seizures in term and preterm babies.

Materials and Methods: The files of patients with a diagnosis of neonatal seizure in the NICU between 01/01/2014 and 01/09/2019 were analyzed retrospectively. Gross motor function classification, hearing test results and epilepsy rates were examined for neurological outcomes.

Results: A total of 86 patients (43 preterm and 43 term infants) were included in this study. The most common etiological factors were hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) (35%) in term infants and intraventricular hemorrhage (IVH) in preterm infants (54%). The most common seizure type was subtle seizures in preterm babies and clonic seizures in term babies. The first seizure day was more on the first day and between the 4-7 days in term babies and after seventh days in preterm babies ($p < 0.05$). The onset time of seizures in preterm babies was more after seven days at IVH, and on the first day at HIE ($p < 0.05$). Status epilepticus frequency is higher in preterm (30%) than term (9.3%) ($p = 0.015$). The response rate to phenobarbital treatment was 71% in term infants and 50% in preterm infants ($p = 0.06$). According to the criteria (death, epilepsy, hearing loss, autism and gross motor function scale > 2) in our study, the poor prognosis rates were (52%) in term infants and (75%) in preterm infants ($p = 0.051$).

Conclusion: In the etiology of neonatal seizures, IVH in preterm infants and HIE in term infants were the first. The neurological outcomes of patients who had convulsions in the neonatal period should be followed closely.

Giriş

Konvülsiyonlar yenidoğan bebeklerde en sık görülen nörolojik sorunlardandır (1). Neonatal konvülsiyonlar; beyindeki anormal elektriksel aktiviteden kaynaklanan, genellikle stereotipik kas aktivitesi veya otonomik değişiklikler olarak ortaya çıkan, term bebeklerde doğum sonrası ilk 4 haftada, preterm bebeklerde ise 44. gebelik haftasına ulaşana kadar görülen nöbetlerdir (2). Yenidoğan döneminde ortaya çıkan nöbetlerin klinik olarak saptanması bazı zorluklar içermektedir. Yenidoğanlarda saptanabilen akut semptomatik nöbetler subtle, klonik, myoklonik ve tonik şeklinde kendisini belli edebilirken bazı nöbetler subklinik olup gözden kaçabilir (3). Ayrıca yenidoğanlarda görülen nöbet olmayan paroksizmal hareketler ile ayırımının da yapılması gereklidir (3). Neonatal konvülsiyonların görülme sıklığı, ortaya çıkış zamanı, etiyojisi ve tedaviye yanıtları da term ve preterm bebeklerde farklılık göstermektedir (4). Tüm bunlara rağmen term ve preterm bebeklerin tedavi seçeneklerinde farklılık bulunmamaktadır (5). Yenidoğan döneminde ortaya çıkan nöbetler, yenidoğan beyninin devam eden gelişimi nedeniyle farklı klinik özellikler ve prognostik sonuçlar gösterebilmektedir.

Bu çalışma ile term ve preterm bebeklerde neonatal konvülsiyonların özellikleri, nedenleri, tedaviye yanıtı ve prognozu etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma retrospektif olarak 01/01/2014-01/09/2019 yılları arasında YDYBÜ’de yatarken neonatal konvülsiyon tanısı almış olan veya neonatal

konvülsiyon tanısıyla YDYBÜ’ne yatırılan preterm ve term hastaların elektronik dosyalarından hasta verileri alınarak yapıldı. Çalışma için Bölgesel Etik Kurul Komitesinin 2019-15/6 numaralı kararıyla onay alındı.

Hastaların dosyasında; doğum haftası, doğum şekli, doğum kilosu, cinsiyeti, kranial görüntülemeleri, laboratuvar değerleri, konvülsiyonu tarif eden notları, kullanılan antikonvülzan ilaçların verileri incelenmiştir. Nörolojik prognoz göstergesi olarak, dosyalardan ulaşılan kaba motor fonksiyon seviyeleri (6), işitme testi sonuçları, epilepsi oranlarına bakılmıştır. Serebral palsy, prenatal, natal veya postnatal nedenler ile immatür beyinde ortaya çıkan ilerleyici olmayan motor yetersizlik olarak tanımlanmaktadır (7). Serebral palsideki motor yetersizliği tanımlamak ve sınıflandırmak için Kaba motor fonksiyon sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir (8). Bu sınıflandırmada işlevsellik 5 seviyeye ayrılmıştır: Seviye 1 düzeydekiler tam bağımsız motor kabiliyete sahipken, seviye 5’dekiler en az fonksiyona sahiptir. Nöbeti aralıklı veya sürekli şekilde 30 dakikadan uzun süren hastalar status olarak değerlendirilmiştir (9,10).

Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) tanımlamasında Sarnat ve Sarnat evrelemesi kullanıldı (11).

Semptomatik hipoglisemi tanısı, serum glukoz değerinin ilk 24 saatte 40 mg/dL, 24 saatten sonra ise 50 mg/dL’nin altında olması olarak değerlendirildi (12).

Serum kalsiyum değerinin term bebeklerde 8 mg/dL, preterm bebeklerde 7 mg/dL altında olması hipokalsemi kabul edildi.

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu tanısı, BOS kültüründe bakteri üretilmesi veya BOS’ta lökosit artışı (preterm bebeklerde $\geq 30/mm^3$, term bebeklerde

$\geq 20/\text{mm}^3$), protein artışı (preterm bebeklerde >150 mg/dl, term bebeklerde >100 mg/dl) ve glukoz düşüklüğü (preterm bebeklerde <20 mg/dl, term bebeklerde <30 mg/dl) saptanması ile konuldu (13).

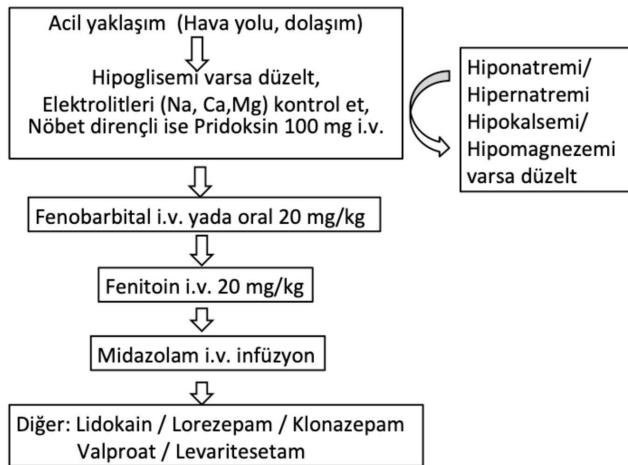
Santral sinir sistemi anomalisi, tromboz ve kanama tanısı kraniyal görüntüleme (ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans) sonuçları ile belirlendi.

Çalışmanın yapıldığı sürede YDYBÜ’de neonatal konvülsiyonların tanı ve tedavisindeki standart yaklaşımımızı özetleyen yönetim şeması Şekil 1.’de gösterilmiştir. Tedavi şemasında ilk seçenek antikonvülzan olan fenobarbitalin parenteral formu yurt içinde temin edilemediği için enteral formu kullanılmaktadır. Fenobarbital enteral olarak iyi bir emilime sahiptir (3). Bu nedenle enteral alımında kontrendikasyon olan hastalarda ilk seçenek antikonvülzan olarak, parenteral formu olan fenitoin tercih edilmektedir. EEG ile değerlendirmelerin hepsi interiktal dönemde yapılmaktadır.

Bulguların gruplar arasında karşılaştırılması SPSS (sürüm 23) programı ile analiz edildi. Kategorik değişkenler için chi-square testi kullanıldı. P değerinin $<0,05$ olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya neonatal konvülsiyon tanısı alan 43 preterm, 43 term bebek olmak üzere toplam 86 hasta alındı. Hastaların 53’ü (%61) erkek olup, 57’si (%66) sezaryen ile doğmuştu. Hastaların doğum ağırlığı



Şekil 1. Neonatal konvülsiyonların akut tanı ve tedavisindeki standart yaklaşımımızı özetleyen yönetim şeması

ortalama $2290 \text{ gr} \pm 1125 \text{ gr}$ (ortanca 2460; min:610-max: 4410), term bebeklerin doğum ağırlığı ortalama $3265 \text{ gr} \pm 560 \text{ gr}$ (ortanca 3350; min:2080-max:4410), preterm bebeklerin doğum ağırlığı ortalama $1340 \text{ gr} \pm 590 \text{ gr}$ (ortanca 1200; min:610-max:2700), gestasyonel haftası ortanca 34 ± 5 hafta (36;25-41) olarak saptandı.” yerine “gestasyonel haftası ortalama 34 ± 5 hafta (ortanca 36; min:25-max:41) olarak saptandı.

Term hastalarda HİE’nin (%35), preterm bebeklerde İVH’nın (%54) en sık etiyolojik faktör olduğu görüldü (Tablo 1). En sık konvülsiyon tipi preterm bebeklerde subtle, term bebeklerde ise klonik nöbetler olarak saptandı (Tablo 2).

Term bebeklerde konvülsiyon tiplerine göre hastaların etiyolojik dağılımı; subtle; n=13 (HİE; n=4, SSS enfeksiyonu, n=3, İVH; n=2, SSS gelişim anomalisi; n=2, bilinmeyen; n=2), klonik; n=14 (HİE; n=7, benign idiyopatik; n=2, SSS gelişim anomalisi; n=1, SSS enfeksiyonu; n=1, hipoglisemi; n=1, metabolik hastalık; n=1, tromboz; n=1), tonik; n=12 (HİE; n=3, İVH; n=2, benign ailevi; n=2, bilinmeyen; n=2, SSS

Tablo 1. Term ve preterm bebeklerin neonatal konvülsiyon etiyolojisi

| Konvülsiyon Etiyolojisi | Term, n=43 (%) | Preterm, n=43 (%) | P |
|---|----------------|-------------------|-------------------|
| İntrakranial kanama | 4 (9) | 23 (54) | <0,0001 |
| Subdural kanama | 1 (2) | - | |
| Parankimal kanama | 3 (7) | - | |
| İntraventriküler kanama | - | 23 (54) | |
| Evre 4 | - | 10 (23) | |
| Evre 3 | - | 6 (14) | |
| Evre 2 | - | 5 (12) | |
| Evre 1 | - | 2 (5) | |
| Hipoksik iskemik ensefalopati | 15 (35) | 8 (19) | 0,088 |
| Santral sinir sistemi gelişim anomalisi | 5 (12) | 4 (9) | 0,725 |
| Santral sinir sistemi enfeksiyonları | 5 (12) | 4 (9) | 0,725 |
| Hipoglisemi | 2 (4,5) | 2 (4,5) | 0,999 |
| Hipokalsemi | - | 1 (2,2) | 0,999 |
| Metabolik hastalık | 2 (4,5) | - | 0,49 |
| Benign idiyopatik | 2 (4,5) | - | 0,49 |
| Benign ailesel | 2 (4,5) | - | 0,49 |
| Tromboz | 2 (4,5) | 1 (2,2) | 0,999 |
| Bilinmeyen | 4 (9) | - | 0,041 |

gelişim anomalisi; n=1, hipoglisemi; n=1, tromboz; n=1), myoklonik; n=4 (HİE; n=1, SSS enfeksiyonu, n=1, SSS gelişim anomalisi; n=1, metabolik hastalık; n=1) şeklindeydi. Preterm bebeklerde ise konvülsiyon tiplerine göre hastaların etiyolojik dağılımı; subtle; n=13 (İVH; n=7, HİE; n=6), klonik; n=12 (İVH; n=7, SSS enfeksiyonu; n=2, HİE; n=1, SSS gelişim anomalisi; n=1, hipokalsemi; n=1), tonik; n=8 (İVH; n=3, hipoglisemi; n=2, SSS enfeksiyonu; n=1, SSS gelişim anomalisi; n=1, tromboz; n=1), myoklonik; n=10 (İVH; n=6, SSS gelişim anomalisi; n=2, HİE; n=1, SSS enfeksiyonu, n=1) şeklindeydi.

Allta yatan etyoloji ile ilişkili olarak term bebeklerde ilk 24 saatte ve 4-7 gün arasında konvülsiyon görülme oranı, preterm bebeklerde ise 7 günden sonra konvülsiyon görülme oranının diğer gruba göre anlamlı yüksek olduğu görüldü (Tablo 3, 4). Preterm bebeklerde term bebeklere kıyasla anlamlı yüksek oranda status geliştiği saptandı (Tablo 5).

Her iki grup hastada yüksek oranda ilaç tedavisinin gerektiği, tüm hastaların %53'ünde fenobarbital tedavisine yanıt alındığı görüldü. Tüm hastalardaki antikonvülzan ilaç tedavileri şu şekildeydi; fenobarbital 46 (%53), fenitoin 5 (%6), fenobarbital ve fenitoin birlikte 28 (%33), fenobarbital, fenitoin ve valproik asit birlikte 2 (%2), ilaç kullanımı olmayan 5 (%6). Status konvülsiyon gelişen hastaların hepsi (n=17, %19,7) midazolam infüzyonu almıştı.

Tablo 2. Term ve preterm bebeklerde görülen konvülsiyon tiplerinin dağılımı

| Konvülsiyon tipi, n=86 (%) | Term, n=43 (%) | Preterm, n=43 (%) | p |
|----------------------------|----------------|-------------------|-------|
| Subtle, n=26 | 13 (30) | 13 (30) | 0,999 |
| Klonik, n=26 | 14 (33) | 12 (28) | 0,639 |
| Tonik, n=20 | 12 (28) | 8 (19) | 0,307 |
| Myoklonik, n=14 | 4 (9) | 10 (23) | 0,08 |

Tablo 3. Term ve preterm bebeklerde konvülsiyon başlama zamanı

| Konvülsiyon başlama zamanı, n=86 | Term, n=43 n (%) | Preterm, n=43 n (%) | p |
|----------------------------------|------------------|---------------------|------------------|
| <24 saat, n=19 | 15 (35) | 4 (9) | 0,004 |
| 24-72 saat, n=14 | 8 (19) | 6 (14) | 0,559 |
| 4-7 gün, n=14 | 11 (25) | 3 (7) | 0,019 |
| >7 gün, n=39 | 9 (21) | 30 (70) | <0,001 |

Elektrofizyolojik olarak nöbet aktivitesi görülmeyen ve klinik olarak nöbet tekrarı gözlenmeyen üç hasta ile benign idiyomatik neonatal konvülsiyon düşünülen iki hasta ilaçsız izlenmiştir.

İlaç kullanılmayan 5 term bebek ve ilk seçenek olarak fenitoin kullanılan 5 preterm bebek çıkarıldıktan sonra, ilk seçenek olarak fenobarbitale yanıt oranı; term bebeklerde n=27 (%71) ve preterm bebeklerde n=19 (%50) benzerdi (p=0,06) (Tablo 6).

Term bebeklerden 29'unun, preterm bebeklerden ise 22'sinin olmak üzere toplam 51 hastanın 18-36 aylık aralığındaki kaba motor fonksiyon seviyelerine ulaşılmıştır. Term bebeklerden 31, preterm bebeklerden ise 29 hastanın prognoz göstergelerine ulaşılabildiği olup, çalışmamızda alınan kriterlere (ölüm, epilepsi, işitme kaybı, otizm ve kaba motor fonksiyon skalası >2) göre kötü prognoz oranları, verilerine ulaşılan hastaların içerisinde; term bebeklerde %52 (n=16) ve preterm bebeklerde ise %75'dir (n=22) (p=0,051). Term ve preterm bebeklerin ölüm, epilepsi, işitme kaybı, otizm ve kaba motor fonksiyon seviyesini içeren prognoz bilgileri ve morbiditelerin kaba motor fonksiyon seviyesine göre dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir.

Epilepsi tanılı term bebeklerden ikisinde West sendromu, birinde de erken myoklonik ensefalopati saptanmıştır.

Tartışma

Bu retrospektif çalışmada, sadece klinik olarak tanı almış olan yenidoğan bebeklerin özellikleri incelenmiştir. Literatürde genel olarak neonatal konvülsiyonların preterm bebeklerde term bebeklerden daha sık (10-130/1000'a 1,5-3,5/1000) görüldüğü bildirilmektedir (5). Bizim çalışmamızda term ve preterm bebeklerin sayıları eşit olarak bulunmuştur. Bu durum,

çalışmanın yapıldığı YDYBÜ'nün bölge referans hastanesi olmasından dolayı, konvülsiyon risk faktörlerinin daha fazla olduğu term bebeklerin izlenmesinden kaynaklanıyor olabilir. Neonatal konvülsiyonların bir kısmı klinik bulgu ile tanınmadan EEG bulgusu ile anlaşılabilir (3). Ayrıca preterm bebeklerde subklinik nöbetler term bebeklerden daha fazla (%24'e %14) görülmekte olup bu durum klinik olarak nöbetlerin tanınmasını zorlaştırmaktadır (4). Bu tür bebeklerin saptanarak özelliklerinin ortaya konması ancak prospektif bir çalışma ile sağlanabilir.

Tablo 4. Term ve preterm bebeklerdeki konvülsiyon etiyojisine göre konvülsiyonun ortaya çıkış zamanı

| Konvülsiyon etiyojisi | Konvülsiyon başlama zamanı | | | | | | | | Term P | Preterm P |
|-----------------------|----------------------------|----------------|---------------------|----------------|------------------|----------------|-----------------|-----------------|--------------|------------------|
| | ilk 24 saat, n=19 | | 24-72 saat, n=14 | | 4-7 gün, n=14 | | >7 gün, n=39 | | | |
| | Term n=15 | Preterm n=4 | Term n=8 | Preterm n=6 | Term n=11 | Preterm n=3 | Term n=9 | Preterm n=30 | | |
| İVH | 2 | - | - | 1 | 2 | 2 | - | 20 | NA | 0,017 |
| HİE | 9 | 4 | 2 | 2 | 3 | - | 1 | 2 | 0,071 | <0,001 |
| SSS gelişim anomalisi | 1 | - | - | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | NA | 0,266 |
| SSS enfeksiyonu | 1 | - | 1 | 1 | 2 | - | 1 | 3 | 0,063 | NA |
| Hipoglisemi | - | - | 2 | 1 | - | - | - | 1 | 0,042 | NA |
| Hipokalsemi | - | - | - | - | - | - | - | 1 | - | NA |
| Metabolik hastalık | 1 | - | - | - | 1 | - | - | - | 0,062 | - |
| Benign idiyopatik | - | - | - | - | 1 | - | 1 | - | 0,191 | - |
| Benign ailevi | - | - | 1 | - | 1 | - | - | - | 0,057 | - |
| Tromboz | - | - | - | - | - | - | 2 | 1 | 1 | NA |
| Bilinmeyen | 1 | - | 2 | - | - | - | 1 | - | 0,069 | - |

Tablo 5. Term ve preterm bebeklerde status konvülsiyon etiyojisi

| Satatus konvülsiyon etiyojisi | Term, n=4 (%100) | Preterm, n=13 (%100) | p |
|--|------------------------|----------------------------|--------------|
| İntraventriküler hemoraji | 1 (%25) | 7 (%54) | 0,576 |
| Hipoksik iskemik ensefalopati ve perinatal asfiksi | 1 (%25) | 4 (%31) | 0,999 |
| Santral sinir sistemi gelişim anomalisi | 1 (%25) | 1 (%7,5) | 0,426 |
| Metabolik hastalık | 1 (%25) | - | 0,235 |
| Tromboz | - | 1 (%7,5) | 0,999 |
| Toplam | 4 (%9,3) | 13 (%30) | 0,015 |

Bu çalışmaya benzer şekilde düzey 3 YDYBÜ'de yapılan başka bir çalışmada ise neonatal konvülsiyon tanısı alanlar içinde term bebeklerin oranı daha fazla olarak bildirilmiştir (14).

Literatür ile uyumlu şekilde en sık görülen etiyojik faktörlerin, term bebeklerde HİE (%35), preterm bebeklerde ise İVH (%54) olduğu görüldü (3). Yine term ve preterm bebekleri içeren bir çalışmada neonatal konvülsiyonların en sık sebebi olarak perinatal asfiksi (%28,6) ve intrakraniyal kanama (%17) bildirilmiştir (15). Konvülsiyon geçiren preterm bebeklerde intrakraniyal kanama sıklığının term bebeklerden istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü. Term bebeklerde ise etiyoji saptanamayan (%9)

bebeklerin daha fazla olduğu görüldü.

Bir bebekte farklı konvülsiyon tipleri birlikte görülebilmektedir. Ancak baskın olan ve tanınan konvülsiyon tipinin sıklığı değerlendirildiği için literatürdeki çalışmalarda bildirilen sıklıklar farklılık göstermektedir. Bir çalışmada hem term hem de preterm bebeklerde en sık subtile nöbetlerin gözlemlendiği bildirilmiştir (14). Bu çalışmada ise en sık görülen konvülsiyon tipi preterm bebeklerde subtile, term bebeklerde ise klonik nöbetler şeklindeydi. Ancak term ve preterm bebeklerde görülen konvülsiyon şekilleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Farklı bir çalışmada ise benzer şekilde term bebeklerde en sık klonik nöbetler bildirilmiştir (16). Term ve preterm bebeklerde konvülsiyon etiyojisi ile konvülsiyon tipi arasında tam bir ilişki ortaya konamamıştır.

Konvülsiyon başlama zamanının istatistiksel anlamlı olarak daha fazla görüldüğü günler, term bebeklerde ilk gün ve 4-7 gün arasında, preterm bebeklerde ise 7 günden sonrası olarak saptandı. Literatürde de uyumlu olarak, konvülsiyon başlangıç zamanı term bebeklerde daha erken bildirilirken preterm bebeklerde daha geç olarak bildirilmektedir (5). Konvülsiyon etiyojisine göre konvülsiyonun ortaya çıkış zamanına baktığımızda; İVH olan preterm bebeklerde 7 günden sonra, HİE olan preterm bebeklerde ise ilk gün konvülsiyon başlama

oranının istatistiksel olarak daha yüksek daha olduğu görüldü. Konvülsiyon geçiren HİE'li term bebeklerin çoğununun (%93) nöbetinin ilk 7 gün içerisinde başladığı görüldü. Ayrıca hipoglisemi nedeniyle konvülsiyon saptanan term bebeklerin hepsinin nöbeti 24-72 saat içerisinde başlamıştı. Literatürde de HİE nedeniyle olan konvülsiyonların daha erken başladığı, kanama, inme ve enfeksiyon nedeniyle oluşan konvülsiyonların ise daha geç ortaya çıkabileceği bildirilmektedir (3,4,14,16). Preterm bebeklerde İVH'ye bağlı nöbetlerin ilk gün ortaya çıkabileceği gibi çoğunlukla doğumdan 2-7 gün sonra ortaya çıktığı bildirilmektedir (4). Özellikle, kanamaya bağlı nöbetler parankimal enfarktüs ile ilişkiliyse daha geç ortaya çıkmaktadır (4).

Tablo 6. Term ve preterm bebeklerde etiyolojiye göre fenobarbitale yanıt oranları

| İlk seçenek fenobarbital kullanan hastalar | Fenobarbitale yanıtı | Fenobarbitale yanıt yetersiz | P |
|--|----------------------|------------------------------|-------|
| Preterm bebekler (n=38) | n=19 (%50) | n= 19 (%50) | |
| İVH (20) | 9 | 11 | 0,516 |
| HİE (7) | 4 | 3 | 0,676 |
| SSS anomalisi (3) | 2 | 1 | 0,547 |
| SSS enfeksiyonu (4) | - | 4 | NA |
| Hipoglisemi (2) | 2 | - | 0,486 |
| Hipokalsemi (1) | 1 | - | 0,999 |
| Tromboz (1) | 1 | - | 0,999 |
| Term bebekler (n=38) | n=27 (%71) | n=11 (%29) | |
| HİE (15) | 11 | 4 | 0,802 |
| İVH (4) | 2 | 2 | 0,564 |
| SSS anomalisi (5) | 3 | 2 | 0,615 |
| SSS enfeksiyonu (5) | 4 | 1 | 0,999 |
| Hipoglisemi (2) | 1 | 1 | 0,501 |
| Metabolik hastalık (2) | 1 | 1 | 0,501 |
| Benign ailevi (2) | 2 | - | 0,999 |
| Tromboz (2) | 2 | - | 0,999 |
| Sebep bulunamadı (1) | 1 | - | 0,999 |

*Tedavi almayan 5 term bebek ve ilk seçenek olarak fenitoin alan 5 preterm bebek çıkarıldı. İVH: İntraventricüler hemoraji, HİE: Hipoksik iskemik ensefalopati, SSS: Santral sinir sistemi

Status görülme sıklığının preterm bebeklerde (%30) term bebeklerden (%9,3) daha fazla olduğu görüldü. Literatürde bildirilen status sıklığı status tanımındaki değişikliklere bağlı olarak %8 ile 43 arasında değişiklik göstermektedir (10). Status konvülsiyon etiyolojisinde; İVH, HİE, SSS gelişim anomalisi, metabolik hastalık ve tromboz olduğu görüldü. Ancak term ve preterm bebekler arasında status etiyolojisi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Bir çalışmada da benzer şekilde status konvülsiyon etiyolojisinde sırasıyla en sık HİE (%36), intrakranial kanama (%27), enfeksiyonlar, kalıtsal metabolik hastalık ve serebral malformasyonlar bildirilmiştir (10).

Tüm yenidoğanlarda antikonvülzan tedavide birinci tercih olarak fenobarbital kullanılmaya devam etmektedir (3). Çalışmamızda ilk tercih antikonvülzan olan fenobarbital tedavisine %53 oranında yanıt alındığı görüldü. Fenobarbitale yanıt oranı term bebeklerde (%71) preterm bebeklere (%50) göre daha fazlayken aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,06). Böylece preterm bebeklerde daha fazla olmak üzere tüm bebeklerin yarısından fazlasının ikinci bir antikonvülzan tedaviye

Tablo 7. Term ve preterm bebeklerin prognozları ve morbiditelerin kaba motor fonksiyon seviyesine göre dağılımı

| Term bebeklerin prognoz sonuçları | | | | |
|--------------------------------------|------------------|---------------------|--------------|-------------|
| Kaba motor fonksiyon seviyesi (n=29) | Epilepsi* (n=10) | İşitme kaybı* (n=1) | Otizm* (n=1) | Ölüm* (n=2) |
| 1# (17) | 1 | | 1 | |
| 2% (3) | 3 | | | |
| 3 (0) | - | | | |
| 4 (3) | 1 | | | |
| 5 (6) | 5 | 1 | | |
| Preterm bebeklerin prognoz sonuçları | | | | |
| Kaba motor fonksiyon seviyesi (n=22) | Epilepsi* (n=12) | İşitme kaybı* (n=2) | Otizm* (0) | Ölüm* (n=7) |
| 1# (6) | | 1 | | |
| 2% (8) | 5 | 1 | | |
| 3 (3) | 2 | | | |
| 4 (3) | 3 | | | |
| 5 (2) | 2 | | | |

Term ve preterm bebeklerin sonuçlarını karşılaştıran istatistiksel analiz sonuçları; *P=0,2, #p=0,026, %p=0,025, *NA

ihtiyaç duyduğu görülmektedir. Literatürde de tek başına verilen fenobarbital veya fenitoin ile ancak bebeklerin yaklaşık yarısında nöbetlerin kontrol altına alınabildiği bildirilmektedir (3,5). Yenidoğanın nörolojik maturasyonuna göre değişkenlik gösteren klor kanallarındaki farklılıklardan dolayı, gama-aminobütirik asit sistemi üzerinden etki eden ilaçların etkinliği değişkenlik göstermekte ve azalabilmektedir (4,5). Çalışmamızda, fenobarbitalin parenteral formuna erişimdeki zorluklar nedeniyle, beslenmenin kontrendike olduğu durumlarda fenobarbital yerine fenitoin ilk tercih olarak kullanılmıştır. Ayrıca ilk tedavi seçeneğine yüksek yanıtızlık oranlarından dolayı literatürde farklı tedavi seçenekleri arayışları ve uygulamaları bildirilmektedir. Bu bağlamda literatürde, etkinliği ve güvenilirliği yeterince değerlendirilmemiş olsa da, hem enteral hem de parenteral formu olan levatirasetam kullanım sıklığının arttığı bildirilmektedir (3,5). Term yenidoğanlarda ilk tedavi seçeneği olarak fenobarbital ve levatirasetam kullanılan gruplarda, 18-24 ayda, benzer nörolojik gelişimsel sonuçlar olduğu bildirilmiştir (17). Term ve preterm yenidoğan konvülsiyonlarının tedavisinde ilk basamak olarak levatirasetamın kullanılması güvenli ve etkili bulunurken aynı zamanda birinci yıldaki nörolojik izlem sonuçlarının da olumlu olduğu görülmüştür (18). Ayrıca levatirasetamın ikinci basamak konvülsiyon tedavisinde kullanıldığı term ve preterm bebeklerin incelendiği bir çalışmada da, levatirasetamın fenobarbitale yanıtız hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir (19). İlk tedavi seçeneği olarak fenobarbital ve levatirasetamın, çoğunluğu term yenidoğanlarda karşılaştırıldığı randomize, kontrollü farklı bir çalışmada; konvülsiyonu kontrol altına almada fenobarbital tedavisi anlamlı olarak daha etkili bulunmuştur (20). Çalışmamızda, hastaların verilerinin incelendiği dönem içerisinde kliniğimizde uygulanan neonatal konvülsiyon tedavisindeki standart yaklaşım protokolüne göre levatirasetamın tercih sırası daha geride olup; incelenen hastaların hiçbirisinde kullanımı olmadığı için levatirasetam kullanımının klinik sonuçları değerlendirilememiştir.

Preterm ve term bebeklerde etiyolojik faktörleri de göz önünde bulunduran yeni antikonvülzan tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Etiyolojiye göre antikonvülzan tedaviye yanıt durumuna baktığımızda, SSS enfeksiyonu olan preterm bebeklerin hepsinde tek başına fenobarbital

tedavisinin yetersiz kalması dışında, term ve preterm bebeklerin etiyolojiye göre fenobarbitale yanıt oranları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Literatürde fenobarbital tedavisinin HİE'ye bağlı konvülsiyon üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir (21). Bizim çalışmamızda da HİE sıklığı daha fazla olan term bebeklerdeki fenobarbitale yanıt oranının preterm bebeklerden daha fazla olmasının nedeni, bu olabilir. Ancak istatistiksel olarak tedaviye yanıt oranlarını etkileyen etiyolojik farklılıklar ortaya konamamıştır.

Prognoz açısından ölüm, epilepsi, işitme kaybı, otizm oranları ve kaba motor fonksiyon skala puanları değerlendirilmiştir. Retrospektif bir çalışma olmasından dolayı tüm hastaların ayrıntılı nörolojik prognozları değerlendirilememiş ve kaba motor fonksiyon skalalarına ulaşamamıştır. Bundan dolayı preterm ve term bebeklerin genel kötü prognoz oranları tam olarak ortaya konarak kıyaslanması yapılamamıştır. Ancak ortaya konabilen prognoz göstergelerine bakıldığında preterm ve term bebeklerde işitme kaybı, epilepsi, kaba motor fonksiyon seviyeleri ve ölüm oranlarının benzer olduğu görüldü. Preterm bebeklerin kontrol grubu olmadığı için, preterm bebeklerde konvülsiyon durumunun kaba motor fonksiyon skalası üzerine olan etkisi prematürelikten bağımsız olarak incelenememiştir. West sendromu, erken miyoklonik ensefalopati ve otizm gelişimi sadece term bebeklerde görülmüştür. Çalışmamızda alınan kriterlere göre kötü prognoz oranları preterm bebeklerde term bebeklerden daha yüksek (%75'e %52) olmasına rağmen aralarında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Neonatal konvülsiyon hastalarının incelendiği bir çalışmada; hastaların %27,6'sında serebral palsi geliştiği, %35,7 epilepsi insidansı olduğu, hastaların yaklaşık yarısında bir veya daha fazla alanda gelişimsel gecikme olduğu ve en yaygın nörolojik bozukluğun global gelişim gecikmesi (%50,8) şeklinde olup kötü sonuçların gebelik yaşı veya doğum ağırlığı ile arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadığı bildirilmiştir (15). Literatürde ise nörolojik prognoz göstergesi olarak kullanılan parametreler çalışmalar arasında farklılık gösterebilmekte ve farklı sonuçlar bildirilmektedir (22). Ancak hem term hem de preterm bebeklerde konvülsiyon görülmesi durumunda mortalite ve morbidite oranları artmaktadır (5,22). Prospektif çalışmalar, morbiditeleri ve nörolojik prognoz incelemelerini daha ayrıntılı yapılabilme imkanı

sağlamaktadır. Kötü prognoz kriterleri hastaların hepsinde değerlendirilemediği için prognostik faktörler ortaya konamamıştır. Literatürde ise çeşitli çalışmalarda, status, prematüre doğum, düşük apgar skoru, enfeksiyon, ileri evre İVH, derin gri cevher ve beyin sapı hasarı; kötü prognostik faktör olarak değerlendirilen parametreler içerisinde yer almıştır (4,10,22). Bir çalışmada nörolojik prognozu etkileyen en önemli faktörler; etiyoloji, Apgar skoru, doğumda resüsitasyon ihtiyacı, EEG bulguları, neonatal status epileptikus, kraniyal görüntüleme bulguları, antiepileptik tedavi tipi/süresi ve akut tedaviye yanıt olarak bulunmuştur (15).

Kaba motor fonksiyon skoru değerlendirilebilen term ve preterm bebeklerde skoru yüksek olanlarda eşlik eden diğer morbiditelerin arttığı görüldü. Ancak vaka sayısı istatistiksel açıdan yeterli güç oluşturacak sayıya ulaşamadığı için hipotez testleri kullanılmadı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Retrospektif bir çalışma olması ve kontrol grubunun olmaması nedeniyle, hastaların tümünde nörolojik prognoz ve prognozu etkileyen faktörler net olarak ortaya konamamıştır.

Sonuç

Özetle neonatal konvülsiyon etiyolojisi preterm ve term bebeklerde oldukça farklılık göstermekte olup preterm bebeklerde İVH ilk sırada iken term bebeklerde HİE ilk sırada bulunmuştur. Yenidoğan döneminde geçirilen konvülsiyonlarda morbidite oranı yüksek olup, hastaların nörolojik gelişimlerinin yakın takip edilmesi gerekmektedir. Tekli fenobarbital tedavisine yanıt oranı preterm bebeklerde term bebeklere göre oldukça düşüktür.

Prognostik faktörlerin ortaya konabilmesi için ve özellikle fenobarbitale yanıtızlık oranı yüksek olan preterm bebeklerde yeni tedavi stratejilerinin değerlendirildiği randomize, kontrollü, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Bölgesel Etik Kurul Komitesinin 2019-15/6 numaralı kararıyla onay alındı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, Murphy L, Robertson R, Stewart J, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics* 2006;117:1270-80.
2. Al-Naddawi MN, Hameed NN, Kadum MJ, Nebal M. Clinical types and possible etiologies of neonatal seizures: A hospital based study. *J Fac Med* 2011;53:1-5.
3. Soul JS. Acute symptomatic seizures in term neonates : Etiologies and treatments. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018;23:1-8.
4. Pisani F, Spagnoli C. Acute symptomatic neonatal seizures in preterm neonates: etiologies and treatments. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018;23:191-6.
5. Spagnoli C, Falsaperla R, Deolmi M, Corsello G, Pisani F. Symptomatic seizures in preterm newborns: A review on clinical features and prognosis. *Ital J Pediatr* 2018;44:1-7.
6. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:214-23.
7. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan B, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:571-6.
8. Wood E, Rosenbaum P. The gross motor function classification system for cerebral palsy: a study of reliability and stability over time. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:292-6.
9. Abend NS, Wusthoff CJ. Neonatal seizures and status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 2012;29:441-8.
10. Pavlidis E, Spagnoli C, Pelosi A, Mazzotta S, Pisani F. Neonatal status epilepticus: Differences between preterm and term newborns. *Eur J Paediatr Neurol* 2015;19:314-9.
11. Akisu M, Kumral A, Canpolat FE. Turkish neonatal society guideline on neonatal encephalopathy. *Turk Pediatr Ars* 2018;53(Suppl 1):32-44.
12. Aliefendioğlu D, Çoban A, Hatipoğlu N, Ecevit A, Arısoy AE, Yeşiltepe G, et al. Management of hypoglycemia in newborn: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report. *Turk Pediatr Ars* 2018;53(Suppl 1):224-33.
13. Satar M, Engin Arısoy A, Çelik İH. Turkish neonatal society guideline on neonatal infections - diagnosis and treatment. *Turk Pediatr Ars* 2018;53(Suppl 1):88-100.
14. Nair BK, Sharma J, Chaudhary S. Clinicoetiologic Profile of Neonatal Seizure in a Newborn Care Unit of a Tertiary Care Teaching Hospital in Northern India. *J Clin Neonatol* 2020;9:27-31.
15. Yıldız EP, Tatlı B, Ekici B, Eraslan E, Aydın N, Çalışkan M, et al. Evaluation of etiologic and prognostic factors in neonatal convulsions. *Pediatr Neurol* 2012;47:186-92.
16. Taksande AM, Vilhekar K, Jain M, Lakra M. Clinico-Biochemical Profile Of Neonatal Seizures. *Pediatr Oncall J.* 2005;2:68.
17. Arıcan P, Olgac Dundar N, Mete Atasever N, Akkaya Inal M, Gencpınar P, Cavusoglu D, et al. Comparison of the neurocognitive outcomes in term infants treated with levetiracetam and phenobarbital monotherapy for neonatal clinical seizures. *Seizure.* 2020;80:71-4.

18. Kanmaz S, Altun Köroğlu Ö, Terek D, Serin HM, Simsek E, Dokurel Cetin İ, et al. Efficacy of levetiracetam as first line therapy for neonatal clinical seizures and neurodevelopmental outcome at 12 months of age. *Acta Neurol Belg* 2020 May 18. doi: 10.1007/s13760-020-01366-7.
19. Karaoğlu P, Hız S, İşcan B, Polat AI, Ayanoğlu M, Duman N, et al. Intravenous levetiracetam for treatment of seizures in term and preterm neonates. *J Pediatr Neurosci* 2020;15:15-20.
20. Sharpe C, Reiner GE, Davis SL, Nespeca M, Gold JJ, Rasmussen M, et al. Levetiracetam versus phenobarbital for neonatal seizures: A randomized controlled trial. *Pediatrics* 2020;145:e20193182.
21. Meyn DF Jr, Ness J, Ambalavanan N, Carlo WA. Prophylactic phenobarbital and whole-body cooling for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 2010;157:334-6.
22. Glass HC, Grinspan ZM, Shellhaas RA. Outcomes after acute symptomatic seizures in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018;23:218-22.

Knowledge Levels of Vocational High School Students About Substance Addiction and Sexually Transmitted Diseases

Meslek Lisesi Öğrencilerinin Madde Bağımlılığı ve Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar hakkındaki Bilgi Düzeyleri

Gülay Börekçi (0000-0002-7879-7959), Derya Akdeniz Uysal* (0000-0002-7561-1821), Arzu Özel* (0000-0002-7200-4911), Döne Aksu* (0000-0003-2746-4895), Mualla Yılmaz** (0000-0003-2685-4306), Ayşe Yüksel Sarı*** (0000-0002-4351-7515), Fahri Aşkan*** (0000-0003-3345-3922), Ümit Yiğit**** (0000-0002-1057-2139), Nilüfer Tekgül* (0000-0001-5835-9305), Adnan Batuhan Coşkun***** (0000-0002-5998-7474), Özcan Özdemir***** (0000-0002-7370-3271), Tuba Güner Emül***** (0000-0002-6284-9419), Asiye Uzel***** (0000-0001-6315-6625), Filiz Değirmenci***** (0000-0002-1380-3115), Rana Yiğit***** (0000-0002-6832-3565), Bahar Taşdelen***** (0000-0001-8146-4912)

Mersin University Faculty of Nursing, Department of Management in Nursing, Mersin, Turkey

*Mersin University, Health Research and Application Hospital, Mersin, Turkey

**Mersin University Faculty of Nursing, Department of Nursing in Mental Health and Disease, Mersin, Turkey

***Pozcu Şifa Vocational and Technical Anatolian High School, Mersin, Turkey

****Özel Tarsus Değişim Vocational and Technical Anatolian High School, Mersin, Turkey

*****Hasan Kalyoncu University, Faculty of Health Science, Department of Nursing, Gaziantep, Turkey

*****Siirt State Hospital, Siirt, Turkey

*****Mersin University Faculty of Nursing, Department of Obstetrics and Gynecology Nursing, Mersin, Turkey

*****Mersin University, Faculty of Nursing, Department of Pediatric Nursing, Mersin, Turkey

*****Mersin University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Mersin, Turkey



Keywords

Adolescence, substance addiction, sexual transmitted diseases

Anahtar kelimeler

Adölesan, madde bağımlılığı, cinsel yolla bulaşan hastalıklar

Received/Geliş Tarihi : 07.12.2020

Accepted/Kabul Tarihi : 24.03.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0027

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Gülay Börekçi Prof. Dr., Mersin University
Faculty of Nursing, Department of
Management in Nursing, Mersin, Turkey
E-mail: gulay_borekci@yahoo.com,
gborekci@mersin.edu.tr

Abstract

Introduction: This study was carried out to determine the knowledge levels of vocational high school students about substance addiction and sexually transmitted diseases (STDs).

Materials and Methods: 20691 students from 22 vocational high schools were included in this study, and it was conducted with a total of 1929 students selected with stratified sampling. The data obtained in this study was collected using a questionnaire form.

Results: The mean age of the students was 16.58±1.17, of which 54.1% were male, and 57.4% were high school 9-10th grade. It was determined that most of the students (95.9%) lived with their families and 25.2% of them came with migration. 95.5% of the students stated that they had information about the health hazards of cigarettes, alcohol and other substances. While 60.9% of students stated knowing HIV/AIDS, 55.7% hepatitis B and 45.2% hepatitis C from STDs, 70.1% stated not knowing genital wart, 76.3% gonorrhea, 76.7% syphilis, 86.7% chlamydia, and 87.6% trichomonas. More than half of students stated knowing that STDs have symptoms like vaginal discharge odor (56%), inguinal pain (52.8%), itch (52.1%), and wart and blister (54.3%) in sexual organs. It was determined that more than half of the students do not know complications of STDs, and 41.5% of students stated that condom usage in every intercourse was necessary. 68.8% of the students did not receive any education about STD.

Conclusions: It was determined that the vocational high school students did not have enough information about STD and substance abuse and peer-based education were planned for the students.

Öz

Giriş: Bu çalışma meslek lisesi öğrencilerinin madde bağımlılığı ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) hakkındaki bilgi düzeylerini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 22 meslek lisesinden 20691 öğrenci dahil edilmiş ve tabakalı örnekleme seçilen toplam 1929 öğrenci ile çalışma yürütülmüştür. Çalışmada elde edilen veriler anket formu kullanılarak toplanmıştır.

Bulgular: Öğrencilerin yaş ortalaması 16,58±1,17 olup, bunların %54,1'i erkek, %57,4'ü lise 9-10. sınıfta okumaktadır. Öğrencilerin çoğunun (%95,9) aileleri ile yaşadığı ve %25,2'sinin göç ile geldiği belirlenmiştir. Öğrencilerin %95,5'i sigara, alkol ve diğer maddelerin sağlığa zararları hakkında bilgi sahibi olduğunu belirtmiştir. Öğrencilerin %60,9'u CYBH'dan HIV/AIDS'i, %55,7'si hepatit B ve %45,2'si hepatit C'yi bildiğini belirtirken, %70,1'i genital siğil, %76,3'ü gonore, %76,7'si sifiliz, %86,7'si klamidy ve %87,6'sı trikomonazı bilmediğini belirtmiştir. Öğrencilerin yarısından fazlası kötü kokulu akıntı (%56), kasıklarda ağrı (%52,8), kaşıntı (%52,1) ve cinsel organlarda siğil ve uçuk (%54,3) gibi CYBH'nin belirtileri olduğunu ifade etmiştir. Öğrencilerin yarısından fazlasının CYBH'nin komplikasyonlarını bilmediği saptanmış ve CYBH'dan korunmada %41,5'i her ilişkide kondom kullanılması gerektiğini belirtmiştir. Öğrencilerin %68,8'i CYBH hakkında herhangi bir eğitim almamıştır.

Sonuç: Meslek lisesi öğrencilerinin cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve madde bağımlılığı konusunda yeterli bilgiye sahip olmadıkları saptanmış ve öğrenciler için akran temelli eğitimler planlanmıştır.

Introduction

The adolescent period is an important period in transition from childhood to adulthood when growth and development are quite fast, and besides, when cognitive and psychosocial development continues (1). Physiological and psychological changes in adolescents developing depending on their periodical characteristics may cause some important behavior changes in children of this age group that may cause problems on the psychosocial level. Children of particularly this age group seek new environments for themselves by emotionally moving away from family to be independent, and to gain a new status. This situation may bring many problems with adolescents' effort to prove themselves in new environments and with new experiences. Depending on this seeking, risky behaviors observed in the adolescent period may be ordered as drug usage, sexually transmitted diseases (STDs), accidents, suicides, violence and adolescent pregnancies (2,3).

Substance addiction is a social problem with biological, emotional and social dimensions that can affect everyone, notably the young in our country as well, just like in the world (2,3). According to the World Drug Report (2019), it is estimated that 271 million people, 5.5 % of the global population between the ages of 15-64, had used drugs in the 2016 year. It is stated that most drug-related deaths (585.000 deaths) result from hepatitis C and opioid use disorder (2). According to the Turkish Drug Report 2019, the rate of those using drugs at least once in their lives between ages 15-24 is the highest (35,4%) (3). Spreading drug use with immigrations, rapid urbanization, economic

imbalances, socio-cultural changes and entertainment culture create serious problems in our country. Besides, because of Turkey's geographical location, its being in a strategic points in the world in the substances addiction trafficking increases the danger more. It is reported that drug usage is higher in port or close-to-port cities geographically. Being a port city and allowing high immigration causes Mersin city to be one of the important centers in drug trafficking (4). Starting drug usage at a young age causes the longer use of this substance, and long-term drug usage causes serious health problems in the future lives of individuals.

Sexually transmitted diseases are the most common and dangerous among infectious diseases. The most frequent STDs are gonorrhea, syphilis, chlamydia, genital herpes, hepatitis B, human papilloma virus (HPV), and human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome (HIV/AIDS). According to the World Health Organization (WHO) for 2016, more than one million people are infected by STDs daily. Each year, 376 million new infections occur with one of the four STDs (chlamydia, gonorrhea, syphilis, and trichomoniasis); and besides, 417 million people have herpes simplex virus (HSV), and more than 290 million women have human papillomavirus (HPV) infection (5).

According to WHO HIV/AIDS Report, 37.9 million people were predicted to have HIV/AIDS at the end of 2018, and of those, 36.2 million are adults, and 1.7 million are children aged under 15. People newly infected with HIV are 1.7 million in 2018, and it is stated that 770.000 people died from AIDS-related

diseases (6). While newly infected HIV/AIDS cases decrease throughout the world, the number continues to increase in our country (6,7). In our country, the young population constitutes an important part of society. According to the data of the Ministry of Health, HIV positivity has been increasing in adolescents and it is seen that the newly infected ones are young (7). Unfortunately, that the young do not have sufficient information about STD at that period, that they cannot get information from the correct sources, and their being misinformed cause difficulties in fight against these diseases. It was identified in studies conducted in our country that students have insufficient information about STDs, and that they would like to get information about STDs (8,9,10).

Mersin is a cosmopolitan tourism city where migrations are high and exposed to socio-cultural changes. In our country, vocational high school students settle in schools with the lowest points, and their education includes mostly vocational knowledge. These students, who have more free time, are at risk for substance use and sexually transmitted diseases. In our city, representing a great portion of school-age youngsters in high school, vocational high school students make up an important group that may be exposed to threats like drug usage and STDs. According to our research, there is no comprehensive study that determines the knowledge level of vocational high school students about substance addiction and STDs in our country. The aim of this study is to determine the knowledge levels of vocational high school students about substance addiction and STDs, and to determine their educational needs.

Materials and Methods

This descriptive study was conducted to determine the knowledge levels of vocational high school students about substance addiction and sexually transmitted diseases. A total of 20.691 vocational high school students from 22 vocational high schools having education in 9th-12th grade in Mersin Province were included in this study and it was conducted with a total of 1929 students selected with stratified sampling.

In data collection, questionnaire form related to socio-demographic characteristics, substance addiction and sexually transmitted diseases information form prepared by researchers in accordance with literature were used (4,8-28). Socio-

demographic information form includes questions about the students' age, gender, school, department, and class. In the sexually transmitted diseases information form, there are questions about sexually transmitted diseases, the modes of transmission of the diseases, symptoms and consequences, treatment and prevention. Substance addiction questionnaire consists of questions containing students' information about substances harmful to health. There are 51 questions in the survey together with their subgroups. After getting necessary permissions (governorship approval, ministry of education permission slip, and ethic committee approval), questionnaire was applied to 1929 students to determine information levels of students. Students were orally informed about the study, their consent was taken, and only the voluntary ones were included in the study. After the knowledge levels of students about sexually transmitted diseases and substance addiction were determined, peer-based education to students about sexually transmitted diseases and substance addiction was planned and educational materials (power point presentation, brochure) have been prepared to increase of knowledge level of students about these items.

Statistical Analysis

The obtained data were analyzed using STATISTICA 13.0 program. The data were expressed as number (n) and frequency (%), and the relationships between categorical variables were determined using the chi-square test (χ^2). Pairwise grade comparisons were done using two proportions z test. $p < 0.05$ was evaluated as the level of statistical significance.

Ethical issues

This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration Principles, it was approved by the clinical investigations ethics committee from Mersin University (Mersin University Clinical Research Ethics Committee, No: 2015/300) and informed consent was obtained from all the study participants.

Results

The mean age of students was 16.58 ± 1.17 , and 54.1% of them were male. It was identified that 57.4% of students were high school 9th-10th grade,

that 95.9% of them were living with their families, that 25.2% came by immigration, and that the mean monthly income of their families was low (Table 1).

Table 1. Sociodemographic characteristics of students (n=1929)

| Characteristics | | n | % |
|---------------------------|---------------------------|------|------|
| Gender | Male | 1043 | 54.1 |
| | Female | 886 | 45.9 |
| Grade of school | 9 th grade | 573 | 29.7 |
| | 10 th grade | 535 | 27.7 |
| | 11 th grade | 436 | 22.6 |
| | 12 th grade | 385 | 20.0 |
| Longest place resided | City | 1277 | 66.2 |
| | District | 444 | 23.0 |
| | Village | 195 | 10.1 |
| | Abroad | 13 | 0.7 |
| Immigration status | Yes | 487 | 25.2 |
| | No | 1442 | 74.8 |
| Living place | With my family | 1849 | 95.9 |
| | With my relatives | 34 | 1.8 |
| | In a state dormitory | 24 | 1.2 |
| | With my friends | 5 | 0.2 |
| | In an orphanage | 4 | 0.2 |
| | Alone | 3 | 0.2 |
| | In the street | 8 | 0.4 |
| Mother's education status | Other | 2 | 0.1 |
| | Illiterate | 311 | 16.1 |
| | Literate | 104 | 5.4 |
| | Primary School Graduate | 760 | 39.4 |
| | Secondary School Graduate | 407 | 21.1 |
| Father's education status | High School Graduate | 288 | 14.9 |
| | University Graduate | 59 | 3.1 |
| | Illiterate | 78 | 4.0 |
| | Literate | 102 | 5.3 |
| | Primary School Graduate | 682 | 35.4 |
| Mother's occupation | Secondary School Graduate | 546 | 28.3 |
| | High School Graduate | 381 | 19.8 |
| | University Graduate | 140 | 7.2 |
| | Housewife | 1598 | 82.8 |
| | Worker | 155 | 8.0 |
| Father's occupation | Self-Employed | 99 | 5.2 |
| | Officer | 48 | 2.5 |
| | Retired | 18 | 0.9 |
| | Farmer | 11 | 0.6 |
| | Self-Employed | 738 | 38.3 |
| Father's occupation | Worker | 721 | 37.4 |
| | Retired | 177 | 9.2 |
| | Officer | 166 | 8.6 |
| | Farmer | 96 | 5.0 |
| | Tradesman | 31 | 1.5 |

When the knowledge level of students about STDs was examined, it was identified that 60.9% of them knew HIV/AIDS, 55.7% hepatitis B, 45.2% hepatitis C as sexually transmitted diseases, but that 76.7% of them did not know syphilis, 76.3% gonorrhoea, 71.4% genital herpes, 87.6% trichomonas and 86.7% chlamydia. It was defined that while 82.9% of students knew sexual intercourse, 66.1% certain commonly used tools (injector, razor, manicure set, etc.), 51.7% blood and organ transfusion as sources of infection, the awareness rate of students about other ways of infection were low. It was identified that the rates of the students knowing other symptoms and results of STDs were relatively lower (Table 2).

Knowledge level of students about treatment and vaccination of STDs was given in Table 3. Most of the students stated not having information about vaccination and treatment of STDs.

The difference between the knowledge level of the students about substance addiction and gender characteristics was examined, and it was found statistically significance. When compared to male students, female students knew more that substances such as marijuana, opium, ecstasy and captagon makes addiction ($p=0.001$, $p=0.001$) (Table 4).

The difference between the knowledge level of students about STDs and gender characteristic was examined, and a statistically significance relationship between them was identified. The number of male students stating of knowing STDs was identified more than the number of female students such as HIV/AIDS, syphilis, chlamydial infection and gonorrhoea ($p=0.0001$, $p=0.005$, $p=0.006$, $p=0.007$) (Table 5). The relationship between the knowledge level of students about STDs and grade difference was statistically significance. It was determined that the 12th grade students have more information than 9th grade students about STDs, and that their information increases as the grade level increases ($p=0.001$, $p=0.0001$) (Table 6).

When the sources of information of students about STDs and substance addiction were examined, it was determined that more than half of students did not have any education. The other students get the most information about substance addiction and STDs from school, family, media and internet. The rate of getting information of the students from healthcare personnel was quite low. However, it was determined that students obtained more information about substance

addiction from these information sources and could not benefit from these sources on STDs. Moreover, students stated that they would like to have education about STDs from healthcare personnel.

Discussion

The adolescence period is a period when risky health behavior is frequently observed, and so which is under risk in terms of reproductive health. That the topics related to reproductive health are taboo in

our country prevents the young people from reaching the correct information, from creating awareness, and from prevention from possible risks. As a result of this, lack of information increases risky behaviors concomitantly, and cause situations like drug usage, sexual intercourse at early age, unintended pregnancies, and catching STDs (11,12).

In this study, it was determined that a great majority of students have knowledge about health hazards of addictive substances. In other studies conducted in our

Table 2. Knowledge level of students about transmission way, symptoms and prevention of STDs

| | Yes | | No | | Does not know | |
|---|------|------|-----|------|---------------|------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Answers to STDs' transmission ways | | | | | | |
| With sexual intercourse | 1600 | 82.9 | 60 | 3.2 | 269 | 13.9 |
| With commonly used tools (injector, razor, manicure set, etc.) | 1276 | 66.1 | 202 | 10.5 | 451 | 23.4 |
| With HIV/AIDS, hepatitis B/C, blood and organ transplant of the patient | 998 | 51.8 | 161 | 8.3 | 770 | 39.9 |
| During pregnancy and breastfeeding from mother to baby | 836 | 43.4 | 365 | 18.9 | 728 | 37.7 |
| With respiration | 768 | 39.8 | 534 | 27.7 | 627 | 32.5 |
| With HIV/AIDS, hepatitis B/C, tattoo/piercing | 702 | 36.4 | 255 | 13.2 | 972 | 50.4 |
| With using the same toilet/bathroom | 698 | 36.2 | 588 | 30.5 | 643 | 33.3 |
| With mosquito/bug bite | 547 | 28.4 | 641 | 33.2 | 741 | 38.4 |
| With kissing from cheek to cheek | 442 | 22.9 | 947 | 49.1 | 540 | 28.0 |
| Answers to STDs' symptoms and results | | | | | | |
| Vaginal discharge odor in sexual organs may occur | 1081 | 56.0 | 61 | 3.2 | 787 | 40.8 |
| Wound, wart, herpes may occur in sexual organs | 1048 | 54.3 | 120 | 6.2 | 761 | 39.5 |
| Pain may occur in groins | 1018 | 52.8 | 115 | 6.0 | 796 | 41.2 |
| Itch may occur on sexual organs | 1005 | 52.1 | 113 | 5.9 | 811 | 42.0 |
| Pain/Bleeding may occur during sexual intercourse | 999 | 51.8 | 121 | 6.3 | 809 | 41.9 |
| May cause death | 953 | 49.4 | 128 | 6.6 | 848 | 44.0 |
| May cause illness in newborn babies | 931 | 48.3 | 121 | 6.2 | 877 | 45.5 |
| Cancer may occur on sexual organ | 939 | 48.7 | 125 | 6.5 | 865 | 44.8 |
| Painful and frequent urination may occur | 926 | 48.0 | 129 | 6.7 | 874 | 45.3 |
| Swelling and alveolus in groins may occur | 865 | 44.8 | 135 | 7.0 | 929 | 48.2 |
| May cause premature birth/aborts | 799 | 41.4 | 139 | 7.2 | 991 | 51.4 |
| May cause infertility | 765 | 39.7 | 161 | 8.3 | 1003 | 52.0 |
| May cause impotence | 580 | 30.1 | 194 | 10.0 | 1155 | 59.9 |
| Answers to prevention from STDs | | | | | | |
| Avoiding drug usage | 1315 | 68.2 | 166 | 8.6 | 448 | 23.2 |
| Avoiding common usage of tools like razor, injector, nail clipper | 1253 | 65.0 | 150 | 7.8 | 526 | 27.2 |
| Avoiding intercourse with risky people (prostitutes, homosexuals) | 1206 | 62.5 | 124 | 6.4 | 599 | 31.1 |
| Maintaining monogamy in sexual intercourse | 1049 | 54.4 | 245 | 12.7 | 635 | 32.9 |
| Using condom in every intercourse | 801 | 41.5 | 192 | 10.0 | 936 | 48.5 |

Table 3. Knowledge level of students about treatment and vaccination of STDs

| Answers related to treatment of STDs | n | % |
|--|------|------|
| Treatment of HIV/AIDS | | |
| Existent | 527 | 27.3 |
| Non-existent | 367 | 19.0 |
| Does not know | 1035 | 53.7 |
| Treatment of Hepatitis B | | |
| Existent | 699 | 36.2 |
| Non-existent | 140 | 7.3 |
| Does not know | 1090 | 56.5 |
| Treatment of Hepatitis C | | |
| Existent | 614 | 31.8 |
| Non-existent | 113 | 5.9 |
| Does not know | 1202 | 62.3 |
| Treatment of Syphilis | | |
| Existent | 299 | 15.5 |
| Non-existent | 121 | 6.3 |
| Does not know | 1509 | 78.2 |
| Treatment of Gonorrhea | | |
| Existent | 438 | 22.7 |
| Non-existent | 91 | 4.7 |
| Does not know | 1400 | 72.6 |
| Treatment of Genital wart (HPV) | | |
| Existent | 453 | 23.5 |
| Non-existent | 108 | 5.6 |
| Does not know | 1368 | 70.9 |
| Treatment of Genital herpes | | |
| Existent | 491 | 25.5 |
| Non-existent | 79 | 4.1 |
| Does not know | 1359 | 70.4 |
| Treatment of Trichomonas | | |
| Existent | 233 | 12.1 |
| Non-existent | 79 | 4.1 |
| Does not know | 1617 | 83.8 |
| Treatment of Fungus | | |
| Existent | 916 | 47.5 |
| Non-existent | 72 | 3.7 |
| Does not know | 941 | 48.8 |
| Treatment of Chlamydia | | |
| Existent | 214 | 11.1 |
| Non-existent | 116 | 6.0 |
| Does not know | 1599 | 82.9 |

Table 3. Continued

| Answers related to treatment of STDs | n | % |
|---|------|------|
| Answers related to vaccination of STDs | | |
| Vaccination of HIV/AIDS | | |
| Existent | 347 | 18.0 |
| Non-existent | 248 | 12.8 |
| Does not know | 1334 | 69.2 |
| Vaccination of Hepatitis B | | |
| Existent | 696 | 36.1 |
| Non-existent | 68 | 3.5 |
| Does not know | 1165 | 60.4 |
| Vaccination of Hepatitis C | | |
| Existent | 569 | 29.5 |
| Non-existent | 83 | 4.3 |
| Does not know | 1277 | 66.2 |
| Vaccination of Syphilis | | |
| Existent | 179 | 9.3 |
| Non-existent | 107 | 5.5 |
| Does not know | 1643 | 85.2 |
| Vaccination of Gonorrhea | | |
| Existent | 211 | 10.9 |
| Non-existent | 136 | 7.1 |
| Does not know | 1582 | 82.0 |
| Vaccination of Genital wart (HPV) | | |
| Existent | 194 | 10.1 |
| Non-existent | 127 | 6.5 |
| Does not know | 1608 | 83.4 |
| Vaccination of Genital herpes | | |
| Existent | 189 | 9.8 |
| Non-existent | 148 | 7.7 |
| Does not know | 1592 | 82.5 |
| Vaccination of Trichomonas | | |
| Existent | 122 | 6.3 |
| Non-existent | 90 | 4.7 |
| Does not know | 1717 | 89.0 |
| Vaccination of Fungus | | |
| Existent | 322 | 16.7 |
| Non-existent | 210 | 10.9 |
| Does not know | 1397 | 72.4 |
| Vaccination of Chlamydia | | |
| Existent | 132 | 6.8 |
| Non-existent | 88 | 4.6 |
| Does not know | 1709 | 88.6 |

country, the majority of the students stated that they had knowledge on substance addiction, were informed and gained information on addictive substances from school (13,14). In studies performed in other countries, a study by Siddiqui and Salim on substance addiction in young Saudi Students, it was determined that 84.2%

of students have sufficient information level on the topic (15). In the study of Gotsang et al. with students at adolescence period in Botswana, it was determined that they are informed about addictive substances and their abuse, and that had information from television, newspaper and from friends (16). In a study conducted

Table 4. The difference between the knowledge level of students about substance addiction and gender characteristics

| | Knowledge level | | | | | | | | χ^2 | p |
|----------------------------------|-----------------|------|-----|------|---------------|------|-------|------|----------|-------|
| | Yes | | No | | Does not know | | Total | | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | | |
| Cigarette makes addiction | | | | | | | | | | |
| Male | 846 | 43.9 | 33 | 1.7 | 7 | 0.4 | 886 | 45.9 | 13.081 | 0.001 |
| Female | 960 | 49.8 | 78 | 4.0 | 5 | 0.3 | 1043 | 54.1 | | |
| Total | 1806 | 93.6 | 111 | 5.8 | 12 | 0.6 | 1929 | 100 | | |
| Alcohol makes addiction | | | | | | | | | | |
| Male | 816 | 42.3 | 59 | 3.1 | 11 | 0.6 | 886 | 45.9 | 56.260 | 0.001 |
| Female | 844 | 43.8 | 189 | 9.8 | 10 | 0.5 | 1043 | 54.1 | | |
| Total | 1660 | 86.1 | 248 | 12.9 | 21 | 1.1 | 1929 | 100 | | |
| Cannabis makes addiction | | | | | | | | | | |
| Male | 838 | 43.4 | 34 | 1.8 | 14 | 0.7 | 886 | 45.9 | 27.145 | 0.001 |
| Female | 923 | 47.8 | 104 | 5.4 | 16 | 0.8 | 1043 | 54.1 | | |
| Total | 1761 | 91.3 | 168 | 7.2 | 30 | 1.6 | 1929 | 100 | | |
| Marihuana makes addiction | | | | | | | | | | |
| Male | 489 | 25.3 | 96 | 5.0 | 301 | 15.6 | 886 | 45.9 | 65.926 | 0.001 |
| Female | 701 | 36.3 | 155 | 8.0 | 187 | 9.7 | 1043 | 54.1 | | |
| Total | 1190 | 61.7 | 251 | 13.0 | 488 | 25.3 | 1929 | 100 | | |
| Cocaine makes addiction | | | | | | | | | | |
| Male | 791 | 41.0 | 42 | 2.2 | 53 | 2.7 | 886 | 45.9 | 9.87 | 0.001 |
| Female | 944 | 48.9 | 65 | 3.4 | 34 | 1.8 | 1043 | 54.1 | | |
| Total | 1735 | 89.9 | 107 | 5.5 | 87 | 4.5 | 1929 | 100 | | |
| Opium makes addiction | | | | | | | | | | |
| Male | 528 | 27.4 | 105 | 5.4 | 253 | 13.1 | 886 | 45.9 | 44.896 | 0.001 |
| Female | 709 | 36.8 | 166 | 8.6 | 168 | 8.7 | 1043 | 54.1 | | |
| Total | 1237 | 64.1 | 271 | 14.0 | 421 | 21.8 | 1929 | 100 | | |
| Heroin makes addiction | | | | | | | | | | |
| Male | 812 | 42.1 | 20 | 1.0 | 54 | 2.8 | 886 | 45.9 | 18.188 | 0.001 |
| Female | 938 | 48.6 | 61 | 3.2 | 44 | 2.3 | 1043 | 54.1 | | |
| Total | 1750 | 90.7 | 81 | 4.2 | 98 | 5.1 | 1929 | 100 | | |
| Ecstasy makes addiction | | | | | | | | | | |
| Male | 512 | 26.5 | 93 | 4.8 | 281 | 14.6 | 886 | 45.9 | 74.161 | 0.001 |
| Female | 727 | 37.7 | 156 | 8.1 | 160 | 8.3 | 1043 | 54.1 | | |
| Total | 1239 | 64.2 | 249 | 12.9 | 441 | 22.9 | 1929 | 100 | | |

in Malaysia, information levels of students on substance addiction were found as 82% (17). In another study conducted in India about the same topic, it was reported that of high school students, 90.6% have medium-level, and 7.5% have a good level of information (18). In the study of Nwosu and Ezejindu in Nigeria, the

information levels of students on substance addiction were determined as insufficient (19). Although studies done in other countries differ from each other, studies conducted in our country show that the young people are well-informed about substance addiction. The reason for their high level of knowledge of students on

Table 5. The difference between the knowledge level of students about STDs and gender characteristics

| | Knowledge level | | | | Total | χ^2 | p |
|-----------------------------|-----------------|------|--------------|------|-------|----------|------------------|
| | Knows | | Does'nt know | | | | |
| | n | % | n | % | | | |
| HIV/AIDS | | | | | | | |
| Male | 591 | 30.6 | 295 | 15.3 | 886 | 45.9 | 23.492 0.0001 |
| Female | 583 | 30.2 | 460 | 23.8 | 1043 | 54.1 | |
| Total | 1174 | 60.9 | 755 | 39.1 | 1929 | 100 | |
| Hepatitis B | | | | | | | |
| Male | 563 | 29.2 | 323 | 16.7 | 886 | 45.9 | 41.101 0.0001 |
| Female | 511 | 26.5 | 532 | 27.6 | 1043 | 54.1 | |
| Total | 1074 | 55.7 | 855 | 44.3 | 1929 | 100 | |
| Hepatitis C | | | | | | | |
| Male | 431 | 22.3 | 455 | 23.6 | 886 | 45.9 | 7.832 0.005 |
| Female | 441 | 22.9 | 602 | 31.2 | 1043 | 54.1 | |
| Total | 872 | 45.2 | 1057 | 54.8 | 1929 | 100 | |
| Syphilis | | | | | | | |
| Male | 232 | 12.0 | 654 | 33.3 | 886 | 45.9 | 7.764 0.005 |
| Female | 217 | 11.2 | 826 | 42.8 | 1043 | 54.1 | |
| Total | 449 | 23.3 | 1480 | 76.7 | 1929 | 100 | |
| Gonorrhoea | | | | | | | |
| Male | 235 | 12.2 | 651 | 33.7 | 886 | 45.9 | 7.273 0.007 |
| Female | 222 | 11.5 | 821 | 42.6 | 1043 | 54.1 | |
| Total | 457 | 23.7 | 1472 | 76.3 | 1929 | 100 | |
| Genital herpes | | | | | | | |
| Male | 310 | 16.1 | 576 | 29.9 | 886 | 45.9 | 20.580 0.0001 |
| Female | 266 | 13.8 | 777 | 40.3 | 1043 | 54.1 | |
| Total | 576 | 29.9 | 1353 | 70.1 | 1929 | 100 | |
| Chlamidial infection | | | | | | | |
| Male | 97 | 5.0 | 789 | 40.9 | 886 | 45.9 | 7.683 0.006 |
| Female | 159 | 8.2 | 884 | 45.8 | 1043 | 54.1 | |
| Total | 256 | 13.3 | 1673 | 86.7 | 1929 | 100 | |
| Fungal infection | | | | | | | |
| Male | 542 | 28.1 | 344 | 17.8 | 886 | 45.9 | 33.302 0.0001 |
| Female | 501 | 26.0 | 542 | 28.1 | 1043 | 54.1 | |
| Total | 1043 | 54.1 | 886 | 45.9 | 1929 | 100 | |

Table 6. The difference the knowledge level of students about STDs and grade difference

| | Knowledge level | | | | | | χ^2 | p | Different grades |
|--------------------|-----------------|------|-------------|------|-------|------|----------|--------|--|
| | Knows | | Does't know | | Total | | | | |
| | n | % | n | % | n | % | | | |
| HIV/AIDS | | | | | | | | | |
| Grade | | | | | | | | | |
| 9 th | 241 | 42.1 | 332 | 57.9 | 573 | 29.7 | 123.501 | 0.0001 | |
| 10 th | 356 | 66.5 | 179 | 33.5 | 535 | 27.7 | | | |
| 11 th | 312 | 71.6 | 124 | 28.4 | 436 | 22.6 | | | |
| 12 th | 265 | 68.8 | 120 | 31.2 | 385 | 20.0 | | | |
| Total | 1174 | 60.9 | 755 | 39.1 | 1929 | 100 | | | |
| Hepatitis B | | | | | | | | | |
| Grade | | | | | | | | | |
| 9 th | 260 | 45.4 | 313 | 54.6 | 573 | 29.7 | 42.776 | 0.0001 | 9 th -10 th 9 th -11 th 9 th -12 th 10 th -11 th 10 th -12 th |
| 10 th | 346 | 64.7 | 189 | 35.3 | 535 | 27.7 | | | |
| 11 th | 249 | 57.1 | 187 | 42.9 | 436 | 22.6 | | | |
| 12 th | 219 | 56.9 | 166 | 43.1 | 385 | 20.0 | | | |
| Total | 1074 | 55.7 | 855 | 44.3 | 1929 | 100 | | | |
| Hepatitis C | | | | | | | | | |
| Grade | | | | | | | | | |
| 9 th | 196 | 34.2 | 377 | 65.8 | 573 | 29.7 | 42.271 | 0.0001 | 9 th -10 th 9 th -11 th 9 th -12 th |
| 10 th | 273 | 51.0 | 262 | 49.0 | 535 | 27.7 | | | |
| 11 th | 224 | 51.4 | 212 | 48.6 | 436 | 22.6 | | | |
| 12 th | 179 | 46.5 | 206 | 53.5 | 385 | 20.0 | | | |
| Total | 872 | 42.2 | 1057 | 54.8 | 1929 | 100 | | | |
| Syphilis | | | | | | | | | |
| Grade | | | | | | | | | |
| 9 th | 72 | 12.6 | 501 | 87.4 | 573 | 29.7 | 69.529 | 0.0001 | 9 th -10 th 9 th -11 th 9 th -12 th 10 th -12 th 11 th -12 th |
| 10 th | 166 | 31.0 | 369 | 69.0 | 535 | 27.7 | | | |
| 11 th | 133 | 30.5 | 303 | 70.5 | 436 | 22.6 | | | |
| 12 th | 78 | 20.3 | 307 | 79.7 | 385 | 20.0 | | | |
| Total | 449 | 23.3 | 1480 | 76.7 | 1929 | 100 | | | |
| Gonorrhea | | | | | | | | | |
| Grade | | | | | | | | | |
| 9 th | 94 | 16.4 | 479 | 83.6 | 573 | 29.7 | 38.324 | 0.0001 | 9 th -10 th 9 th -11 th 10 th -11 th 10 th -12 th 11 th -12 th |
| 10 th | 123 | 23.0 | 412 | 77.0 | 535 | 27.7 | | | |
| 11 th | 144 | 33.0 | 292 | 67.0 | 436 | 22.6 | | | |
| 12 th | 96 | 17.1 | 289 | 82.9 | 385 | 20.0 | | | |
| Total | 457 | 23.7 | 1472 | 76.3 | 1929 | 100 | | | |

Table 6. Continued

| | Knowledge level | | | | | | χ^2 | p | Different grades |
|--------------------|-----------------|------|--------------|------|-------|------|----------|-------|------------------------------------|
| | Knows | | Does'nt know | | Total | | | | |
| | n | % | n | % | n | % | | | |
| Trichomonas | | | | | | | | | |
| Grade | | | | | | | | | |
| 9 th | 49 | 8.6 | 524 | 91.5 | 573 | 29.7 | | | |
| 10 th | 71 | 13.3 | 464 | 86.7 | 535 | 27.7 | | | 9 th -10 th |
| 11 th | 74 | 17.0 | 362 | 83.0 | 436 | 22.6 | 16.600 | 0.001 | 9 th -11 th |
| 12 th | 46 | 12.0 | 339 | 88.1 | 385 | 20.0 | | | 11 th -12 th |
| Total | 240 | 12.4 | 1689 | 87.6 | 1929 | 100 | | | |

this topic in our country shows that educations (such as media and public education) to the fight against substance abuse are important. However, drug usage status of students in this study is unknown.

In our study, when information levels of students about STDs were examined, it was seen that the most well-known sexually transmitted disease was HIV/AIDS. Similar to our study, in the study of Demir and Şahin, the best-known disease was HIV/AIDS, but this ratio was lower than our study (9). In another study of Elkin, the most known STDs among university students were, respectively, AIDS, syphilis, hepatitis B, hepatitis C, and fungus (20). In the study of Amu and Adegun, it was determined that best-known disease was AIDS and gonorrhea, respectively (21). In a study conducted with female students by Nwatu et al., it was found that the most known diseases were gonorrhea, AIDS and syphilis, respectively, and the least known disease was genital herpes (22). In our study, it was determined that, from STDs, hepatitis B and hepatitis C are less known by students, whereas students do not know other STDs such as syphilis, gonorrhea, genital herpes, trichomonas, and chlamydia. In other studies, although HIV/AIDS is the most known disease, it can be seen that other STDs are less known (21-25). As AIDS disease is frequently shown in media, and a current and important problem, its status of being known is higher compared to other diseases. However, these studies showed that this rate is still not in the desired level (20,24,25).

Although most of the students stated that sexually transmitted diseases were transmitted through sexual intercourse, it was determined that almost half of the students had wrong information (commonly used toilet, respiration, etc.) in our study. In Genz et al.'s study,

almost all the students knew that STDs is transmitted with sexual intercourse (23). In Yazganoğlu et al.'s study, students stated that STDs can be transmitted through sexual intercourse, through blood, and through anal intercourse (25). In the same study, students stated that HIV can be transmitted through handshake or mosquito bite. In another study, students stated that STDs can be infected through unprotected sexual intercourse, through injector sharing, through blood and blood products, and from mother to baby. In the same study, students stated that STDs can also be transmitted with cough/sneeze, and with common toilet usage (21). In another study, more than half of the students stated that AIDS can be infected with common usage of plate, glass, bathroom and toilet, and with contact like handshake, hug (20). When studies are examined, it can be seen that the young people have wrong information about ways of infection, and that they are insufficient about protecting themselves.

In our study, more than half of the students stated that vaginal discharge odor, wound, wart, herpes, itch may be the symptom or result of STD. In some studies, more than half of the students stated that wound in exterior genital organs, itch, inguinal pain, menstrual irregularity, difficulty and burning in urination, discharge in vagina and penis as symptoms of STDs (9,26,27). In another study, more than half of the students stated of knowing genital discharge, genital ulcer, urinary burning as symptoms (28). In Amu and Adegun's study, students stated that weight loss and rash on body may occur (21). It was seen that students needed more information about the symptoms or consequences of STD.

According to our study results, more than half of the students stated that STDs may cause premature

births and abortions, cancer in sexual organs and death, and disease in newborn babies. In Çalışkan et al.'s study, if STDs are untreated, students stated that they may cause infertility, and that visual disability in newborn baby (29). In Bakır and Kızılkaya Beji's study, university students stated that visual disability in newborn baby may occur as a result of STDs (30). In other studies, done as parallel to our study results, it can be seen that many students do not have sufficient information about the results of STDs.

In our study, to the questions related to protection from STDs, students answered as avoiding drug usage, as maintaining monogamy in sexual intercourse, as using condom in every intercourse. In Nwatu et al.'s study, students stated that they can be protected from STDs by avoiding unprotected sexual intercourse, by having intercourse with one partner, by avoiding injector sharing, by avoiding careless use of blood and blood products (22). Besides these answers, it was also determined that there are wrong beliefs about ways of protection, like not sharing the same chair with infected people, not shaking hands, not sharing the same toilet, not using kitchen tools. In Yazganoğlu et al.'s study with university students, the best known three protection methods are stated as avoiding contact with prostitutes (sex workers) (82.6%), using condom during sexual intercourse (77.6%), and limiting sexual partner number (monogamy) (66.9%) (25). In Çalışkan et al.'s study, students stated that condom usage can be effective in STDs (29). In Demir and Şahin's study, students answered as not having intercourse with risky people, using contraceptive pill, not having sexual intercourse with anyone to protect from these diseases. The study results showed that although students have correct information to protect from STDs, they also have wrong information (9).

In our study, it was determined that gender, grade and family education levels of students affected their knowledge levels. We found that female students know STDs more than male students. Similar to the results of our study, in Biri et al.'s study, the rate of female students knowing STDs was found more compared to male students (24). In Bakır and Kızılkaya Beji with Çalışkan et al.'s studies, male students answered more questions correctly compared to female students (29,30). These differences may be resulted from the variety of cultural characteristics and social pressures in our country. In our study, it was detected that the

information levels of students about STDs increase as their grade levels increase. In Çaltık Yılmaz and Başkan's study on information levels about AIDS with primary and high school students, in terms of answering questions correctly, significance difference was determined between primary and high school students (26). Furthermore, in our study, it was found that as parents' education levels increase, students' information levels about STDs also increase. Having the same results in the studies of Çalışkan et al. (29) and Malki (31) showed the importance of education taken from the family. Similar to the results of our study, the studies showed that some sociodemographic characteristics such as gender, education level of parents and grade level of school, etc. have increased of the knowledge level of students (24,26,29). In our study, it was determined that more than half of students did not have any education on substance addiction and STDs. Students get the most information about substance addiction and STDs from school, family, media and internet. The rate of getting information of the students from healthcare personnel was quite low. Similar to our study, it was determined in the other studies that students have get the information on these matter from family, school, media and internet (21,23,24). In the some studies conducted, the rate of getting information from a health institution was detected as quite low (9,23,24). The results of the studies showed that young people turned to information sources such as internet and media except the family and school. Whereas, in our study, many of students stated that they would like to have education about STDs and substance addiction from healthcare personnel. As resources such as internet give limited information, applying to a healthcare institution to reach correct information about correct and quick diagnosis, treatment and protection are of great importance.

Conclusion

In our study, it was determined that students do not have sufficient information related to substance addiction and STDs, and that they have education needs on this topic. In our country, studies related to the level of knowledge on this subject differ, as well as similar results in other countries. In a study conducted by Tavoosi et al. with high school students regarding AIDS in Iran, only a few students answered all the knowledge questions

correctly, and there were many misconceptions about the routes of transmission (32). In the another study, Andrew et al. evaluated knowledge level about HIV/AIDS among African-American undergraduate students and 96.5% of students had good knowledge about HIV/AIDS, however, some participants had misconceptions about the transmission modes of HIV infection (33). In general, the studies showed that levels of awareness and knowledge of young population about STDs and substance addictive in various country are low or moderate levels (19,23,28,32,34,35,36). In our country, information studies about substance addiction and STDs are done at school sometimes as conference, panel, but as these educations do not have continuation, they do not reach to satisfactory levels. Although there are centers in our country treating drug addicts, as they are few in number, information studies towards protection cannot be done at a sufficient level by these centers. There is not a single center that can give consultation about STDs, and although health institutions take on this task, it is difficult to reach all individuals in society and all the young people at schools. Setting up units in family health centers to give consultation on substance addiction and STDs, making peer-based education at schools in company with school counsellors or experts can be useful. In accordance with the results we obtained from this study, making peer-based education was planned for all the students at schools within the scope of this study to create awareness about and inform on drug usage and STDs. New methodological approaches may be needed to attract young people.

Acknowledgement: We would like to thank all the students and teachers in Vocational High School in Mersin, Turkey.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration Principles, it was approved by the clinical investigations ethics committee from Mersin University (Mersin University Clinical Research Ethics Committee, no: 2015/300).

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

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

References

1. Yiğit R. [Growth and development in childhood]. 1. baskı; Ofset Yayıncılık, Ankara, 2012. p. 177.
2. World Drug Report. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) Executive Summary Conclusions and Policy Implications, 2019.
3. Turkish Drug Report. Republic of Turkey Ministry of Interior Turkish National Police Counter Narcotics Department. Ankara; 2019. http://www.narkotik.pol.tr/kurumlar/narkotik.pol.tr/TUB%C4%B0M/Ulusal%20Yay%C4%B1nlar/2019-TURKISH-DRUG-REPORT_30122019.pdf.
4. Böreççi G, Uzel A. [The level of knowledge about HIV/AIDS of drug users in Mersin city]. *Erciyes Med J* 2013;35:56-62.
5. WHO: Report on global sexually transmitted infection surveillance. Geneva: World Health; 2018. p.1-74.
6. UNAIDS: Data 2019, Global and Regional Data, Geneva, Switzerland; 2019. p. 1-476.
7. Turkey Ministry of Health, General Directorate of Public Health, Department of Infectious Diseases. HIV-AIDS Statistics, 2019.
8. Yılmaz A, Başkan S. Evaluation of primary and high school students' knowledge about AIDS. *J Curr Pediatr* 2014;1:9-15.
9. Demir G, Şahin KT. [Knowledge of students of Selçuk University about sexually transmitted infections]. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2014;4:19-24.
10. Özdemir L, Ayvaz A, Poyraz Ö. The level of knowledge of students in Cumhuriyet University about the sexually transmitted diseases. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;25:4-10.
11. Tekgül N, Saltık D, Tuncer Ö. [Importance of sexual health education for approving adolescents' responsibility about their health]. *Tepecik Eğitim Hast Derg.* 2014;24:179-85.
12. Güçlü S, Elem E, Unutkan A. [An intervention to increase sexual health information levels of youth: peer education Project]. *Eğitim ve Öğretim Araştırmaları Dergisi* 2015;4:156-62.
13. Gökçöz Ş, Koçoğlu G. [The effects of training about smoking at adolescence period]. *Firat Tıp Dergisi* 2009;14:33-41.
14. Gümüş İ, Kurt, M, Ermurat GD, Fayetorbay E. [Determining the level of knowledge, attitude and behavior of the students in high school in the subject of drug addiction (The Case of Erzurum)]. *EKEV Akademi Dergis.* 2011;15:321-34.
15. Siddiqui AF, Salim AMS. Awareness of substance use and its associated factors in young Saudi Students. *J Med Allied Sci* 2016;6:61-7.
16. Gotsang G, Mashalla Y, Seloilwe E. Perceptions of school going adolescents about substance abuse in Ramotswa, Botswana. *Journal of Public Health and Epidemiol* 2017;9:151-60.
17. Zurfi BMN, Fuad MDF, Ghazi HF, Abdalqader MA, Elnajeh M, Baobaid MF. Knowledge, attitudes and beliefs related to drugs among Pahang Matriculation students in Malaysia. *International Journal of Public Health Research* 2016;6:750-6.
18. Theou C, Nayak AK, Jose TT. A Study to determine the effectiveness of an awareness programme on knowledge on substance abuse and its consequences among the students of a selected pre university college of Udipi district, Karnataka. *March Nitte University Journal of Health Science* 2015;5:53-7.
19. Nwosu UM, Ezejindu CN. Knowledge and attitude on abuse of drugs among youths (15-26 years) in Umulogho Obowo, Imo State. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research* 2017;4:245-50.

20. Elkin N. [Investigation on the knowledge of undergraduate students' about sexually diseases]. *Mersin Univ Sag Bilim Derg* 2015;8:1-14.
21. Amu EO, Adegun PT. Awareness and knowledge of sexually transmitted infections among secondary school adolescents in Ado Ekiti, South Western Nigeria. *J Sex Transm Dis* 2015;2015:260126.
22. Nwatu C, Ekenechukwu Y, Ezela Adikaibe B, Okafor C, Onwuekwe I. HIV and sexually transmitted infections knowledge and practices: a survey of female secondary school students in Enugu, South East Nigeria. *JMR* 2017;3:66-70.
23. Genz N, Könzgen-Meincke SM, Carret-Vidal ML, Lopes-Correa AC, Neumaier-Alves C. Sexually transmitted diseases: Knowledge and sexual behavior of adolescents. *Texto Contexto Enferm* 2017;26:3-12.
24. Biri A, Korucuoğlu Ü, Yılmaz E, Şimşek Ç, Aksakal FN, İlhan M. Evaluation of adolescent girl's requirement of knowledge on sexuality. *Turk J Obstet Gynecol* 2007;4:104-7.
25. Yazganoglu KD, Özarmağan G, Tozeren A, Özgülner N. Knowledge, behavior and attitudes of university students toward sexually transmitted infections. *Turkderm- urk Arch Dermatol Venereol* 2012;46:20-5.
26. Çaltık Yılmaz A, Başkan S. Evaluation of primary and high school students' knowledge about AIDS. *J Curr Pediatr* 2014;1:9-15.
27. Ekşi Z, Kömürçü N. Knowledge level of university students about sexually transmitted diseases. *Procedia-Social and Behavioral Sciences* 2014;122:465-72.
28. Jain MA, Jain SM, Patil S, Bang A. A study on knowledge, attitude and practice of sexually transmitted diseases and HIV in adolescent population in Wardha, Maharashtra, India. *Int J Contemp Pediatr* 2016;3:367-72.
29. Çalışkan T, Çevik C, Ergün S. Evaluation of the knowledge the group of university students about sexually transmitted diseases. *BAUN Sağ Bil Derg* 2015;4:27-31.
30. Bakır N, Kızılkaya Beji N. [Evaluation of the knowledge levels of students about sexually transmitted diseases]. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2015;5:10-6.
31. Malki BM. Knowledge and awareness of sexually transmitted diseases among Male University students in Taif, Saudi Arabia. *Int J Med Sci Public Health* 2014;3:342-8.
32. Tavooosi A, Zaferani A, Enzevaei A, Tajik P, Ahmadinezhad Z. Knowledge and attitude towards HIV/AIDS among Iranian students. *BMC Public Health* 2004;4:17.
33. Andrew PO, Bhuiyan A, Mawson A, Buxbaum SG, Sung JH, Shahbazi M. HIV/AIDS Knowledge of undergraduate students at a historically black college and university. *Diseases* 2018;6:98.
34. Tung WC, Cook DM, Lu M, Ding K. A comparison of HIV knowledge, attitudes, and sources of STI information between female and male college students in Taiwan. *Health Care Women Int* 2015;36:870-82.
35. Visalli G, Picerno I, Vita G, Spataro P, Bertuccio MP. Knowledge of sexually transmitted infections among younger subjects of the city of Messina (Sicily). *J Prev Med Hyg* 2014;55:17-22.
36. Samkange-Zeeb FN, Spallek L, Zeeb H. Awareness and knowledge of sexually transmitted diseases (STDs) among school-going adolescents in Europe: a systematic review of published literature. *BMC Public Health* 2011;11:727.

Çocukluk Çağında Multipl Skleroz: Tek Merkez Deneyimi

Multiple Sclerosis in Childhood: Single Center Experience

Muhittin Bodur (0000-0002-2588-8195), Rabia Tütüncü Toker (0000-0002-3129-334X),
Mehmet Sait Okan (0000-0002-7155-6634)

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



Öz

Giriş: Bu çalışmada tek bir merkezde 10 yıllık süre boyunca çocukluk çağı multipl skleroz (MS) tanısı alan olguların klinik ve demografik özellikleri sunulmuştur.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma çocuk nöroloji polikliniğine Ocak 2006-2016 tarihleri arasında başvuran ve multipl skleroz tanısı alan ve tedavi başlanan toplam 23 olgunun dosyaları retrospektif olarak değerlendirilerek yapılmıştır. Bu olgulardan izlemde iki yıldan uzun süre kontrollere gelmeyen üç olgu ve trafik kazasında kaybedilen bir olgu dışındaki 19 olgunun verileri değerlendirilmiştir. Hastaların cinsiyet, şimdiki yaş, aile öyküsü, şikayetlerin başlangıç yaşı, tanı yaşı, hastalık izlem süreleri, başlangıç semptomları, manyetik rezonans (MR) bulguları, beyin omurilik sıvısı (BOS) oligoklonal bant pozitifliği, görsel uyarılmış potansiyel (VEP) bulguları, somatosensöriyel uyarılmış potansiyel (SEP) bulguları, kullanılan tedavileri, atak sayıları açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular: Multipl skleroz tanısı alan ve tedavi başlanan 19 olgunun 13'ü kız(%68,4), 6'sı erkek(%31,5) olarak saptanmıştır, kız/erkek oranı 2,16 olarak saptanmıştır. Olgularda semptomların başlangıç yaşı ortalama 14,09 yıl olarak saptanmıştır. Hastaların ortalama tanı yaşı 15,2 yıl, hastaların çocuk nöroloji polikliniğinde median izlem süresi 2,17 yıl olarak saptandı. Ailede multipl skleroz öyküsü üç olguda (%15,7) pozitif olarak saptandı. Hastalarımızın başlangıç semptomlarına bakıldığında 11 olgunun (%57,8) motor bulgularla, dokuz olgunun (%47,3) duyuşal bulgularla, yedi olgunun (%36,8) beyin sapı bulguları, iki olgunun (%10,5) serebellar bulgularla, altı olgunun (%31,5) görme bozukluğuyla ilk başvuru yaptıkları görüldü. BOS'ta bakılan oligoklonal bant olguların 17'sinde (%89,4) pozitif olarak saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışmada kliniğimizde, yakınmaları 18yaş altında başlayan ve çocukluk çağı MS tanısı alan olgularının cinsiyet, yaş, aile öyküsü, şikayetlerin başlangıç yaşı, başlangıç semptomları, MR bulguları, BOS bulguları, VEP, SEP bulguları, kullanılan tedavileri, atak sayıları açısından değerlendirilmiştir. Pediatrik dönemde başlayan multipl sklerozu anlamak için daha büyük çalışma popülasyonlarını kapsayan, çok merkezli, prospektif ve longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Abstract

Introduction: In this study, clinical and demographic features of childhood multiple sclerosis(MS) diagnosed in a single center for 10 years are presented.

Materials and Methods: In this study files of 23 patients with multiple sclerosis who were admitted to Department of Pediatric Neurology between January 2006 and January 2016 were investigated retrospectively. The data of 19 cases were evaluated since 3 cases were excluded due to lack of attending the control visits for more than 2 years and 1 case died in a traffic accident. Gender, current age, family history of MS, onset ages of symptoms, age at diagnosis, duration of disease

Anahtar kelimeler

Multipl skleroz, çocukluk çağı, tedavi

Keywords

Multiple sclerosis, childhood, treatment

Geliş Tarihi/Received : 04.02.2021

Kabul Tarihi/Accepted : 24.03.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0028

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Muhittin Bodur, Bursa Uludağ
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji
Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
E-posta: dr_muhittin@hotmail.com

follow-up, initial symptoms, magnetic resonance(MR) findings, cerebrospinal fluid(CSF) oligoclonal band positivity, visual evoked potential(VEP), somatosensory evoked potential(SEP) findings, treatments and a number of attacks were evaluated.

Results: Of the 19 patients diagnosed with multiple sclerosis, 13 were female (68.4%), 6 were male (31.5%), and the female/male ratio was 2.16. The mean age of onset of symptoms was 14.09 years. The mean age of diagnosis was 15.2 years, and the mean follow-up period was 2.17 years. Family history was positive in 3 patients (15.7%). When the initial symptoms of our patients were examined, motor, sensory and brainstem findings were present in 11(57.8%), 9 (47.3%) and 7 cases (36.8%), respectively. Two patients (10.5%) presented with cerebellar findings and 6 patients (31.5%) with visual impairment. The oligoclonal band of CSF was found to be positive in 17 (89.4%) of the cases.

Conclusions: In this study, gender, age, family history, age at onset of symptoms, initial symptoms, MR findings, CSF findings, VEP, SEP findings, treatments used, and the number of episodes were evaluated. Multicenter, prospective, and longitudinal studies with larger study populations are needed to understand multiple sclerosis onset in the pediatric period.

Giriş

Multipl skleroz (MS) merkezi sinir sisteminde enflamatuvar yanıtın eşlik ettiği, farklı demiyelinizasyon ve akson hasarı alanlarıyla belirgin, kronik bir hastalıktır (1). Sıklıkla 20-40 yaşları arasında başladığı düşünülse de tüm MS hastalarının %2-10'u 18 yaşından, %1'i ise 10 yaşından önce tanı alır (2,3). Tüm yaş gruplarında kızlarda daha sık görülmektedir. Çocuklarda klinik bulgular erişkinlere benzemektedir (4). En sık duyuşsal, motor ve beyin sapı bulguları gözlenir. Tanı klinik ölçütlere göre konur (5). Alevlenme-sönme, birincil ilerleyici, ikincil ilerleyici ve ilerleyici alevlenmelerle seyreden olmak üzere dört farklı tipi tanımlanmıştır (1,5). Alevlenme-sönme tipi öngörülemez ataklarla seyrederek ve atak aralarında nörolojik işlevlerde bozulma olmaz. En sık görülen ve seyri en iyi olan MS tipidir. İlk atağın akut dissemine ensefalomiyelitten ayırıcı tanısı zor olabilir (6). Laboratuvar bulguları kesin tanı için gerekmemekle birlikte, yardımcı olmaktadır (5). Tedavide bulgulara yönelik ilaçların yanında, hastalığın ilerlemesini engellediği düşünülen immünomodülatör etkili ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır (7). Hastalığın seyri erişkinlere göre daha iyidir; ancak küçük yaşlarda başlangıç, konvülsiyon öyküsü ve beyin sapı tutulum bulguları kötü seyir gösterir (4). Bu çalışmada MS tanısı alıp tedavi başlanan olguların klinik ve demografik özellikleri sunulmuştur.

Materyal ve Metod

Bu çalışma çocuk nöroloji polikliniğine Ocak 2006-Ocak 2016 tarihleri arasında başvuran, multipl skleroz tanısı alan ve tedavi başlanan toplam 23 olgunun dosyaları retrospektif değerlendirilerek yapılmıştır. Bu olgulardan izlemde iki yıldan uzun süre kontrollere gelmeyen üç olgu ve trafik kazasında

kaybedilen bir olgu dışındaki 19 olgunun verileri değerlendirilmiştir. Hastaların cinsiyet, şimdiki yaş, ailede MS öyküsü, şikayetlerin başlangıç yaşı, tanı yaşı, hastalık izlem süreleri, başlangıç semptomları, manyetik rezonans (MR) bulguları, BOS oligoklonal bant pozitifliği, görsel uyarılmış potansiyel (VEP) bulguları, somatosensöriyel uyarılmış potansiyel (SEP) bulguları, kullanılan tedavileri, atak sayıları açısından değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda elde edilen veriler 'SPSS 10.0' istatistik paket programına aktararak analiz edildi. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Etik Kurulundan 10.04.2018 tarih ve 2018-7/12 sayısı ile onay alınmıştır.

Bulgular

Çocuk nöroloji polikliniğinde MS tanısı alan ve tedavi başlanan 19 olgunun 13'ü kız (%68,4), 6'sı erkek (%31,6), kız/erkek oranı 2,2 olarak saptanmıştır. Olgularda semptomların median başlangıç yaşı 14,1 yıl (3-17,5) olarak saptanmıştır, iki olguda (%10,5) semptomlar 12 yaşından önce başlamıştır. Hastaların median tanı yaşı 15,2 yıl (6,5-18,2), hastaların çocuk nöroloji polikliniğinde median izlem süresi (tanı aldıktan erişkin nörolojiye devir edilinceye kadar geçen süre) 2,2 yıl (0,1-5) olarak saptandı. Ailede (anne, baba, kardeş) MS öyküsü üç olguda (%15,8) pozitif olarak saptandı. Hastalarımızın başlangıç semptomlarına bakıldığında bunlar; tek semptomu olanlar ya da çoklu semptomu olanlar şeklindeydi. Tek semptomla başvuran olgulardan iki olgu sadece motor, iki olgu sadece duyuşsal, bir olgu çift görme, bir olgu görme bozukluğu, bir olgu sadece baş ağrısı yakınması ile başvurmuştu. Tüm olgulara bakıldığında onbir olgunun (%57,9) motor bulgularla (parezi, pleji), dokuz olgunun (%47,3) duyuşsal bulgularla (parestezi, hipoestezi), yedi olgunun (%36,8) beyin sapı bulguları

(diplopi, nistagmus, vertigo), iki olgunun (%10,5) serebellar bulgularla (ataksi), altı olgunun (%31,6) görme bozukluğuyla (optik nörit) ilk başvuru yaptıkları görüldü (Tablo 1).

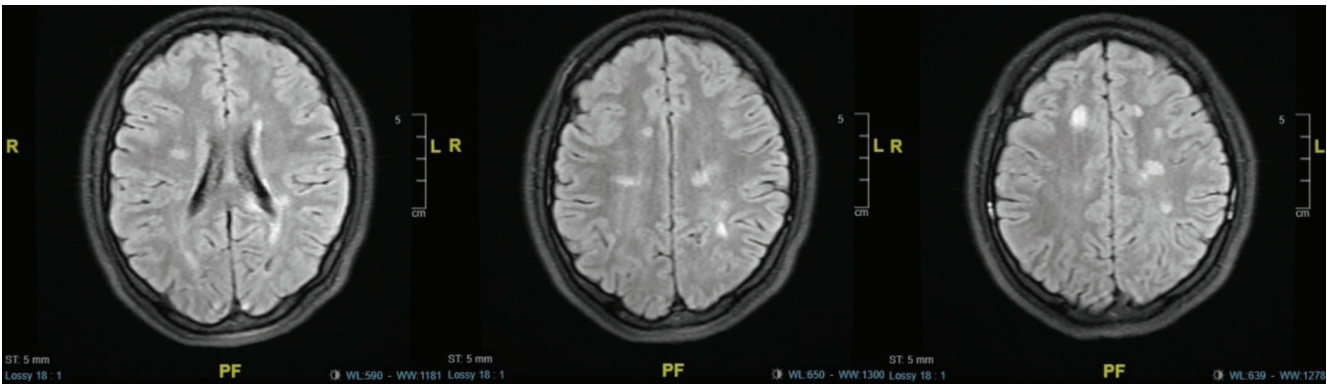
Hastaların başvurudaki MR bulguları değerlendirildiğinde merkezi sinir sisteminin değişik yerlerinde birbirinden farklı tutulum olduğu görüldü (Şekil 1).

16 olguda (%84,2) subkortikal beyaz cevherde, 15 olguda (%78,9) periventriküler beyaz cevherde, beş olguda (%26,3) serebellum, altı olguda (%31,6) beyin sapı, dokuz olguda (%47,3) medulla spinaliste

tutulmuş izlenmiştir. Görsel uyarılmış potansiyel (VEP) uygulanan 19 olgunun 15'inde (%78,9), somatosensöryel uyarılmış potansiyel (SEP) uygulanan 19 olgunun ise 11'inde (%57,9) uzama saptanmıştır. SEP'te uzama saptanan 11 olgunun altısında SEP öncesi başlangıçta spinal tutulum varken, iki olguda başlangıçta SEP'te uzama varken spinal tutulumun daha sonra geliştiği görülmüştür. Üç olguda SEP öncesi başlangıçta spinal tutulum varken SEP'te herhangi bir uzama saptanmamıştır. BOS'ta bakılan oligoklonal bant olguların 17'sinde (%89,4) pozitif olarak saptanmıştır. Şu ana kadar kullanılan tüm tedavilere bakıldığında 17 olgu (%89,4) IFN beta 1a (Rebif®), üç olgu (%15,8) IFN beta 1a (Avenox®), bir olgu (%5,3) IFN beta 1b (Betaferon®) kullanmıştır. Hastaların son kullandığı tedavilere bakıldığında 17 olgu (%89,4) IFN beta 1a (Rebif®), bir olgu (%5,3) IFN beta 1a (Avenox®), bir olgu (%5,3) IFN beta 1b (Betaferon®) tedavisi kullanmaktadır. İlk tedavi olarak IFN beta 1a (Avenox®) başlanan üç olgudan ikisinin tedavisi ataklarının devam etmesi nedeniyle IFN beta 1a (Rebif®) ve IFN beta 1b (Betaferon®) olarak değiştirilmiştir. Olguların izlem süresince median atak sayısı 2,1 (1-5) olarak bulunmuştur, sekiz olgu (%42,1) tek atak geçirmiştir. Son ataktan sonra geçen median süre 1,6 yıl (0,9-4,9) olarak saptanmıştır (Tablo 2). Onbir olgu (%57,9) 18 yaşını tamamladığı için erişkin nörolojiye devir edilmiş olup izlemleri devam etmektedir. Burada paylaşılan izlem süresi, kullanılan tedaviler, median atak sayısı, remisyon süresi gibi veriler olguların çocuk nöroloji poliklinik takipleri sırasında elde edilen verilerdir. Erişkin nörolojiye devir edilen onbir olgunun median devir yaşı 18,5 yıl (18-20,9) olarak saptanmıştır.

Tablo 1. Olguları klinik özellikleri

| Cinsiyet | Sayı | % |
|--|-----------------|------|
| Kız | 13 | 68,4 |
| Erkek | 6 | 31,6 |
| Toplam | 19 | 100 |
| Ailede MS öyküsü | Sayı | % |
| Var | 3 | 15,8 |
| Yok | 16 | 84,2 |
| Toplam | 19 | 100 |
| Semptomların median başlangıç yaşı (yıl) | 14,1 (3-17,5) | |
| Median tanı yaşı (yıl) | 15,2 (6,5-18,2) | |
| Median izlem süresi (yıl) | 2,2 (0,1-5) | |
| Başlangıç semptomları | Sayı | % |
| Motor | 11 | 57,9 |
| Duyu | 9 | 47,4 |
| Beyin sapı | 7 | 36,8 |
| Serebellar | 2 | 10,5 |
| Optik nörit | 6 | 31,6 |
| Toplam | 19 | 100 |



Şekil 1. Kranial MR da FLAIR sekanslarda periventriküler ve supraventriküler alanlarda çok sayıda demiyelinizan plak izlenmektedir.

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada tek bir merkezde 10 yıllık süre boyunca çocukluk çağı MS tanısı alan olguların klinik ve demografik özellikleri sunulmuştur. Multipl skleroz tanısında özgül laboratuvar testi yoktur (5). Tanıda klinik bulgular öncelik taşımaktadır. Laboratuvar incelemeleri tanı için destekleyicidir. Poser tarafından 1982 yılında geliştirilen tanı ölçütleri, yenilenmiş şekliyle günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (8). Poser tanı ölçütleri 10 yaş altındaki çocuklar için öngörülmemişse de, bu yaş grubunda da kullanılabilmesi belirtilmektedir (4). 2006 yılına kadar MS tanısında Poser kriterleri kullanılırken daha sonraları ilk kez 2001'de tanımlanan ve 2005

ve 2010'da revize edilen McDonald kriterleri daha sık kullanılmaya başlanmıştır (9).

Daha önce yapılan çalışmalarda MS erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da kızlarda erkeklerden daha sık (1,1-2,9/1) görülmektedir (10-13). Bizim çalışmamızda da kız/erkek oranı 2,2/1 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda çocuk MS hastalarında kız cinsiyet baskınlığı literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur (10-16). On iki yaş altındaki MS olgularında cinsiyet farkı gözükmezken postpubertal ve erişkin dönemde MS kadın cinsiyette daha sık oranda görülmektedir (17). Bu da hastalığın patogenezinde hormonal değişikliklerin etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda olgularda semptomların median başlangıç yaşı 14,1 yıl (3-17,5), median tanı yaşı 15,2 yıl (6,5-18,2) olarak saptanmıştır. İki olguda (%10,5) semptomlar 12yaş altında başlamıştır. Literatürde semptomların median başlangıç yaşı 13,5-15,1 yıl arasında bildirilmiştir (12,13,18,19). Çoğu pediatrik MS serilerinde median başlangıç yaşı 8-14 yıl arasında değişirken, genç grup (<10 ya da 12 yaş) pediatrik MS hastalarının %15-20'si olarak saptanmıştır (19).

Çalışmamızda ailede MS öyküsü %15,8 oranında pozitif olarak saptandı. Literatürde ailede MS öyküsü %2-19 arasında değişmektedir (12,18,19,20,21). Aile öyküsü MS gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olabilir, çalışmalarda farklı oranlar saptanmıştır.

Çocukluk çağı MS olgularında başlangıç semptomları çok değişik olabilmektedir (15). Hastalarımızın başlangıç semptomlarına bakıldığında %57,9 motor bulgularla, %47,3 duysal bulgularla, %36,8 beyinsapı bulguları, %10,5 serebellar bulgularla, %31,6 görme bozukluğuyla başvurdukları saptandı. Duquette ve ark. (22) çalışmasında en sık duysal, daha sonra motor bulgular; Ghezzi ve ark. (14) çalışmasında en sık beyin sapı, daha sonra duysal ve motor bulgular saptanmıştır. Boiko ve ark. (11) çalışmasında %26 oranında duysal bulgular, %13 beyin sapı bulguları, %10 motor bulgular saptanmıştır. Kaya ve ark. (18) çalışmasında polisemptomatik %22,6, görme bozukluğu %19,4, beyin sapı %18,5, duysal %11,3, motor %10,5 olarak saptanmıştır. Deryck ve ark. (12) çalışmasında %28 beyin sapı ve serebellar bulgular, %18 motor bulgular, %14 görme bozukluğu saptanmıştır. Yılmaz ve ark. (19) çalışmasında beyin sapı bulguları %50,3, duysal bulgular %44, motor bulgular %33,2, optik sinir %26,4 oranında saptanmıştır. Krajnc ve ark. (21) çalışmasında %42 duysal, %34

Tablo 2. Olguların laboratuvar ve tedavi bulguları

| MR bulguları | Sayı | % |
|---|--------------|------|
| Subkortikal beyaz cevher | 16 | 84,2 |
| Periventriküler beyaz cevher | 15 | 78,9 |
| Serebellum | 5 | 26,3 |
| Beyin sapı | 6 | 31,6 |
| Spinal | 9 | 47,4 |
| Toplam | 19 | 100 |
| VEP uzama | Sayı | % |
| Var | 15 | 78,9 |
| Yok | 4 | 21,1 |
| Toplam | 19 | 100 |
| SEP uzama | Sayı | % |
| Var | 11 | 57,9 |
| Yok | 8 | 42,1 |
| Toplam | 19 | 100 |
| En son kullanılan tedaviler | Sayı | % |
| IFN beta 1a(Rebif®) | 17 | 89,5 |
| IFN beta 1a(Avenox®) | 1 | 5,3 |
| IFN beta 1b(Betaferon®) | 1 | 5,3 |
| Toplam | 19 | 100 |
| Şuana kadar kullanılan tedaviler | Sayı | % |
| IFN beta 1a(Rebif®) | 17 | 89,5 |
| IFN beta 1a(Avenox®) | 3 | 15,8 |
| IFN beta 1b(Betaferon®) | 1 | 5,3 |
| Toplam | 19 | 100 |
| Median atak sayısı | 2,1(1-5) | |
| Son ataktan sonra geçen median süre (yıl) | 1,6(0,1-4,9) | |

motor, %26 beyin sapı, %24 görme bozukluğu, %21 ataksi saptanmıştır. Çocukluk çağı MS olgularında polisemptomatik başvuru daha sık görülmektedir, küçük çocuklarda adolesanlara göre bu oran daha da artmaktadır (19). Ben Achour ve ark. (23) çalışmasında polisemptomatik başvuru %81 oranında saptanırken bizim çalışmamızda polisemptomatik başvuru %63,2 oranında saptanmıştır. Bu bulguların aksine Krajnc ve ark. (21) çalışmasında ise monosemptomatik başvuru %58 oranında daha yüksek oranda saptanmıştır.

Çalışmamızda hastaların başvurudaki MR bulguları değerlendirildiğinde olguların %84,2 subkortikal beyaz cevherde, %78,9 periventriküler beyaz cevherde, %26,3 serebellum, %31,6 beyin sapı, %47,4 medulla spinaliste tutulum izlenmiştir. Achiron ve ark. (24) çalışmasında başlangıç MR bulgularına bakıldığında %70 olguda 3 den fazla periventriküler beyaz cevher lezyonu, %60 olguda \geq 1 korpus kallozum lezyonu, %33 olguda servikal, %43 olguda torakal lezyon saptanmıştır. Weng ve ark. (25) çalışmasında %27,8 oranında, Etemadifar ve ark. (26) çalışmasında %15 oranında spinal lezyon izlenirken, Torisu ve ark. (27) çalışmasında hiçbir olguda başlangıçta spinal lezyon saptanmamıştır. Bu da bize MS hastalarında MR bulgularının çok değişken olabileceğini göstermiştir.

Elektrofizyolojik çalışmalara bakıldığında %78,9 olguda VEP anormalliği saptanırken, %57,9 olguda SEP anormalliği saptanmıştır. Bu bulgu önceki çalışmalarla uyumludur. Achiron ve ark. (24) çalışmasında VEP te uzama %90 olguda, SEP te uzama üst ekstremitede %55, alt ekstremitede %44 olguda saptanırken, Ozakbas ve ark. (28) çalışmasında VEP anormalliği %65,5, SEP anormalliği %58,6 olguda, Brass ve ark. (29) çalışmasında VEP anormalliği %77, SEP anormalliği %57 olguda saptanmıştır.

Çalışmamızda olguların %89,5'ünde oligoklonal bant pozitifliği saptanmıştır. Literatürde çocukluk çağı MS olgularında oligoklonal bant pozitifliği %55,3-%74 arasında değişik sıklıklarda bildirilmiştir (20,24,30). Oligoklonal bant ve artmış IgG indeksi erken başlangıçlı olgularda geç başlangıçlı olgulara göre daha düşük oranda saptanmaktadır (19).

Uluslararası Pediatrik MS Çalışma Grubuna göre IFN- β ya da glatiramer asetat aktif relaps-remisyonla giden MS hastalarında ilk sıra tedavide kullanılması önerilmektedir. Mikaeloff ve ark. (7) çalışmasında 18 yaş altı olgularda IFN- β tedavisinin

güvenilir olduğu ve uyum sorunu yaşanmadığı bildirilmiştir. İmmünomodülatör tedaviler sık veya ağır atak geçiren olgular için önerilmektedir (7). Çalışmamızda olguların tümüne immünomodülatör tedaviler verilmiştir. Şu ana kadar kullanılan tüm tedavilere bakıldığında %89,5 IFN beta 1a (Rebif®), %15,8 IFN beta 1a (Avenox®), %5,3 IFN beta 1b (Betaferon®) kullanmıştır. Hastaların son kullandığı tedavilere bakıldığında %89,5 IFN beta 1a (Rebif®), %5,3 IFN beta 1a (Avenox®), %5,3 IFN beta 1b (Betaferon®) tedavisi kullanılmaktadır. Kaya ve ark. (18) çalışmasında 18yaş altı inflamatuvar demiyelinizan santral sinir sistemi hastalığı bulunan 133 olgunun 68'ine (%51,1) immünomodülatör ya da immün supresif tedavi verilmiştir. Olguların %27,1'i interferon beta, %8,3'ü glatiramer acetate ve %10,5'i azotiopurin tedavisi almıştır. Ben Achour ve ark. (23) çalışmasında %81 olguya IFN beta (15 olguya IFN beta 1a, 2 olguya IFN beta 1b) içeren immünomodülatör tedavi verilmiş ve hiçbir olguda yan etki saptanmamıştır. Correia ve ark. (20) çalışmasında ilk tedavi olarak %51 olguya IFN beta 1a, %24 olguya IFN beta 1b, %13 olguya glatiramer asetat, %11 olguya diğer tedaviler uygulanmıştır.

Olguların 2,2 yıllık (0,1-5) izlem süresince median atak sayısı 2,1 (1-5) olarak bulunmuştur, 8 olgu (%42,1) tek atak geçirmiştir. Son ataktan sonra geçen median süre 1,6 yıl (0,1-4,9) olarak saptanmıştır. Krajnc ve ark. (21) çalışmasında olguların %65'inde ilk yıl içinde relaps görülmüş, yeterli süre izlenebilen olgulardan hesaplanan ilk 3 yılda her hasta için yıllık relaps oranı 0,95 olarak saptanmıştır. Önceki çalışmalarda pediatrik MS olgularında erişkin MS olgularına göre yıllık relaps oranı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (1,1'e karşı 0,4), bunda pediatrik popülasyonun santral sinir sisteminde immün hücrelerin daha fazla bulunması ve immün hücrelerinin daha yoğun immün cevaba sahip olması etken olabilir (23).

Bu çalışmada kliniğimizde, yakınmaları 18 yaş altında başlayan ve çocukluk çağı MS tanısı alan olgular cinsiyet, yaş, aile öyküsü, şikayetlerin başlangıç yaşı, başlangıç semptomları, MR bulguları, BOS bulguları, VEP, SEP bulguları, kullanılan tedaviler, atak sayıları açısından değerlendirilmiştir. Pediatrik dönemde başlayan MS'i anlamak için daha büyük çalışma popülasyonlarını kapsayan, çok merkezli, prospektif ve longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır

Etik

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- O'Connor P; Canadian Multiple Sclerosis Working Group. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2002;59(6 Suppl 3):1-33.
- Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 2007;356:2603-13.
- Ruggieri M, Iannetti P, Polizzi A, Pavone L, Grimaldi LM; Italian Society of Paediatric Neurology Study Group on Childhood Multiple Sclerosis. Multiple sclerosis in children under 10 years of age. *Neurol Sci* 2004;25:326-3.
- Jones CT. Childhood autoimmune neurologic diseases of the central nervous system. *Neurol Clin* 2003;21:745-64.
- Sluder JAD, Newhouse P, Fain D. Pediatric and adolescent multiple sclerosis. *Adolesc Med* 2002;13:461-85.
- Mikaeloff Y, Suissa S, Vallée L, Lubetzki C, Ponsot G, Confavreux C, et al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *J Pediatr* 2004;144:246-52.
- Mikaeloff Y, Moreau T, Debouverie M, Pelletier J, Lebrun C, Gout O, et al. Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis. *J Pediatr* 2001;139:443-6.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1983;13:227-31.
- Inaloo S, Haghbin S. Multiple Sclerosis in Children. *Iran J Child Neurol* 2013;7:1-10.
- Peña JA, Ravelo ME, Rubio E, Pirela D, Soto A, Nava CM. Pediatric multiple sclerosis in Venezuela. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:267-70.
- Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D; University of British Columbia MS Clinic Neurologist. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology* 2002;59:1006-10.
- Deryck O, Ketelaer P, Dubois B. Clinical characteristics and long term prognosis in early onset multiple sclerosis. *J Neurol* 2006;253:720-3.
- Fragoso YD, Ferreira ML, Morales Nde M, Arruda WO, Brooks JB, Carneiro DS, et al. Multiple sclerosis starting before the age of 18 years: the Brazilian experience. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71:783-7.
- Ghezzi A, Deplano V, Faroni J, Grasso MG, Liguori M, Marrosu G, et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Mult Scler* 1997;3:43-6.
- Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, Healy B. Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Mult Scler* 2009;15:627-31.
- Stark W, Huppke P, Gärtner J. Paediatric multiple sclerosis: the experience of the German Centre for Multiple Sclerosis in Childhood and Adolescence. *J Neurol* 2008;255(Suppl 6):119-22.
- Yeshokumar AK, Narula S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2017;30:3:216-21.
- Kaya D, Idiman E, Ozakbaş S. Inflammatory demyelinating central nervous system diseases in childhood: clinical and paraclinical profiles in 133 patients. *Autoimmune Dis* 2012;2012:957802.
- Yılmaz Ü, Anlar B, Gücüyener K; Turkish Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. Characteristics of pediatric multiple sclerosis: The Turkish pediatric multiple sclerosis database. *Eur J Paediatr Neurol* 2017;21:864-72.
- Correia AS, Augusto L, Meireles J, Pinto J, Sousa AP. Pediatric multiple sclerosis in Portugal: a multicentre study. *Acta Med Port* 2016;29:425-31.
- Krajnc N, Oražem J, Rener-Primec Z, Kržan MJ. Multiple sclerosis in pediatric patients in Slovenia. *Mult Scler Relat Disord* 2018;20:194-8.
- Duquette P, Murray TJ, Pleines J, Ebers GC, Sadovnick D, Weldon P, et al. Multiple sclerosis in childhood; clinical profile in 125 patients. *J Pediatr* 1987;111:359-63.
- Ben Achour N, Rebai I, Raddadi S, Benrhouma H, Klaa H, Rouissi A, et al. Pediatric Multiple Sclerosis in Tunisia: A Retrospective Study over 11 Years. *Biomed Res Int* 2017;2017:4354826.
- Achiron A, Garty BZ, Menascu S, Magalashvili D, Dolev M, Ben-Zeev B, et al. Multiple sclerosis in Israeli children: incidence, and clinical, cerebrospinal fluid and magnetic resonance imaging Findings. *Isr Med Assoc J* 2012;14:234-9.
- Weng WC, Yang CC, Yu TW, Shen YZ, Lee WT. Multiple sclerosis with childhood onset: report of 21 cases in Taiwan. *Pediatr Neurol* 2006;35:327-34.
- Etemadifar M, Nasr-Esfahani AH, Khodabandehlou R, Maghzi AH. Childhood-onset multiple sclerosis: report of 82 patients from Isfahan. *Iran Arch Iran Med* 2007;10:152-6.
- Toritsu H, Kira R, Ishizaki Y, Sanefuji M, Yamaguchi Y, Yasumoto S, et al. Clinical study of childhood acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and acute transverse myelitis in Fukuoka Prefecture, Japan. *Brain Dev* 2010;32:454-62.
- Ozakbas S, Idiman E, Baklan B, Yulug B. Childhood and juvenile onset multiple sclerosis: clinical and paraclinical features. *Brain Dev* 2003;25:233-6.
- Brass SD, Caramanos Z, Santos C, Dilenge ME, Lapierre Y, Rosenblatt B. Multiple sclerosis vs acute disseminated encephalomyelitis in childhood. *Pediatr Neurol* 2003;29:227-31.
- Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Suissa S, Tardieu M. Prognostic factors for early severity in a childhood multiple sclerosis cohort. *Pediatrics* 2006;118:1133-9.

Bir Üniversite Hastanesinde Pediatrik ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde Sağlık Bakımı İlişkili Enfeksiyonların Kıyaslamalı Değerlendirilmesi: Yedi Yıllık Retrospektif Çalışma

Comparative Evaluation of Health Care-Related Infections in Pediatric and Newborn Intensive Care Units in A University Hospital: The Seven-Year Retrospective Study

Zeynep Özasan (0000-0003-2641-4140), Solmaz Çelebi* (0000-0002-3536-0263), Nilgün Köksal** (0000-0002-6067-3886), Hilal Özkan** (0000-0001-5454-5119), Gökhan Ocakoğlu*** (0000-0002-1114-6051), Edanur Yeşil* (0000-0002-8926-9959), Arife Özer (0000-0001-9232-0084), Cansu Turan* (0000-0003-3146-6391), Beyhan Bülbül*(0000-0002-5720-1212), Mustafa Hacimustafaoğlu*(0000-0003-4646-660X)

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

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

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

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



Öz

Giriş: Bu çalışmada Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde (ÇYBÜ) ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (YDYBÜ) saptanan Sağlık Bakımı İlişkili Enfeksiyonların (SBİE) insidansı, dansitesi ve karşılıklı ilişkilerinin genel bir durum tespiti çerçevesinde değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC) 2015 ve Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) 2017 kriterleri dikkate alınarak 2012 - 2018 yılları arasında SBİE gelişen 91 ÇYBÜ hastası ve 158 YDYBÜ hastasının verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: ÇYBÜ ve YDYBÜ de sırasıyla; SBİE hızı, ÇYBÜ'ye göre YDYBÜ'de daha yüksek (%9,6'ya karşı %14,9; $p<0,001$) ancak SBİE dansitesi ise daha düşük (9,9/1000 hasta gününe karşı 7,8/1000 HG; $p=0,061$) saptandı. Tüm hastaların yatış günü; YDYBÜ'de daha uzun (sırasıyla 9,7 güne karşı 19,1 gün; $p<0,001$) saptanırken SBİE tanısı alan hastaların medyan yatış süreleri ÇYBÜ ve YDYBÜ için sırasıyla (49 güne karşı 41,5 gün; $p=0,1$), SBİE tanı alma günlerinin medyanı sırasıyla (17 güne karşı 15 gün; $p=0,6$) saptandı. YDYBÜ'de doğum ağırlığına göre SBİE hızları ve dansiteleri sırası ile ≤ 750 gr hastalarda %7,8 ve 2,75/1000 HG; 750-1000 gr hastalarda %23,2 ve 6,2/1000 HG, 1001-1500 gr hastalarda %6,1 ve 4,98 HG, 1501-2500 gr hastalarda %44,7 ve 9,2/1000 HG; ≥ 2501 gr hastalarda %24,6 ve 13,8/1000 HG olduğu bulundu. ≥ 1501 gr olan bebeklerde SBİE oranları daha yüksek saptandı.

Sonuç: ÇYBÜ ve YDYBÜ'de SBİE oranlarında ve önleme stratejilerinde farklılıklar olabileceği ve enfeksiyon kontrol önlemleri için sürekli ve kaliteli biçimde idamesi önemlidir.

Anahtar kelimeler

Sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon, çocuk yoğun bakım ünitesi, yenidoğan yoğun bakım ünitesi

Keywords

Healthcare associated infection, pediatric intensive care unit, neonatal intensive care unit

Geliş Tarihi/Received : 22.02.2021

Kabul Tarihi/Accepted : 07.05.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0029

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:
Dr. Mustafa Hacimustafaoğlu, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
E-posta: mkemal@uludag.edu.tr

Abstract

Introduction: In this study, it was aimed to evaluate the incidence, density and reciprocal relationships of Health Care Associated Infections (HCAIs) detected in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) and Neonatal Intensive Care Unit (NICU) in Bursa Uludag University Faculty of Medicine Hospital as a general perspective.

Materials and Methods: In this study, data of 91 PICU and 158 NICU patients who developed HCAIs between 2012-2018 years, taking into account the criteria of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2015 and the Turkish National Hospital Infections Surveillance Network (UHESA) 2017, were retrospectively analyzed.

Results: The HCAIs rate was higher in NICU (9.6% vs 14.9%; respectively, $p < 0.001$), but the infection density was lower (9.9 versus 7.8/1000 patient days, $p=0.061$). Stay of length for all patients in NICU was found to be longer (19.1 days vs 9.7 days; $p < 0.001$), and the median length of stay with HCAIs in PICU and in NICU was 41.5 days versus 49 days respectively ($p=0.1$). The median time of HCAIs diagnosis was 17 days in PICU vs 15 days in NICU, $p=0.6$. In NICU, according to birth weight, HCAIs rates and infection densities were 7.8% and 2.7/1000 patient-days in <750 g patients; 23.2% and 6.2/1000 patient-days in 751-1000 g patients, 6.1% and 4.9 patient-days in 1001-1500 g patients, 44.7% and 9.2/1000 patient-days in 1501-2500 g patients, and %24.6 and 13.8/1000 patient-days in >2501 g patients. HCAIs rates were found to be higher in babies with >1501 g.

Conclusions: There may be differences in the rates and prevention strategies in PICU and NICU and continuous and high quality maintenance is important for infection control measures.

Giriş

Sağlık Bakımı İlişkili Enfeksiyon (SBİE), gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sağlık hizmet kalitesinin önemli bir göstergesidir. Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) risk faktörleri fazla olan hastaların tedavi edilmesi sebebi ile SBİE'nin en sık görüldüğü kliniklerdir. Dünyadaki çalışmalarda Çocuk Yoğun Bakım Ünitelerinde (ÇYBÜ) SBİE hızı %3,6-%20 arasında (1-8), Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde (YDYBÜ) ise SBİE hızı %7,3 ile %57,7 arasında bildirilmiştir (2,9-17). Türkiye'de ÇYBÜ'de SBİE hızları %2,9 ile %43,9 arasında (18-26) ve YDYBÜ'lerde yapılan çalışmalarda ise %3,2 ile %42,3 arasında (23,27-33) bildirilmiştir. Ancak Türkiye'de ÇYBÜ ve YDYBÜ'de SBİE'lerin birlikte değerlendirildiği çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışmada 7 yıllık sürede kliniğimizde ÇYBÜ ve YDYBÜ'de saptanan SBİE insidansı, enfeksiyon dansitesi ve karşılıklı ilişkilerinin genel bir durum tespiti çerçevesinde değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Amerikan Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (The Centers for Disease Control and Prevention: CDC) 2015 (34) ve (Ulusal Hastane Enfeksiyon Sürveyans Ağı) UHESA 2017 kriterleri (35) dikkate alınarak 2012 - 2018 yılları arasında SBİE gelişen 91 ÇYBÜ hastası ve 158 YDYBÜ hastasının verileri retrospektif olarak incelendi. Yedi yıllık bir sürede (2012 - 2018 yılları arasında) Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı elektronik dosya

verileri incelenerek, SBİE gelişen ÇYBÜ ve YDYBÜ hastaları çıkarıldı ve tek tek değerlendirildi. Olguların yaş, cinsiyet, primer tanı, yatış süresi, SBİE tanısı konma günleri ve karşılıklı olarak kıyaslanmaları yapıldı. Kullanılan oranlardan; servis *Yatak doluluk oranı*=(yatılan toplam gün sayısı x 100) / (365 x hasta yatak sayısı) formülüne göre hesaplandı. Doluluk oranının %100'den fazla olması hasta yoğunluğunun çok olduğu dönemlerde yoğun bakıma resmi kapasiteye ek olarak ekstra yatak ilave edilmesinden kaynaklandı. *SBİE hızı*=(SBİE sayısı / yatan hasta sayısı) x 100 formülüne göre ve *SBİE dansitesi*=(SBİE sayısı / hasta yatış günü; HG) x 1000 formülüne göre hesaplandı. YDYBÜ de doğum tartısına göre (≤ 750 gr, 750-1000 gr, 1001-1500 gr 1501-2500 gr ve ≥ 2501 gr) ayrıca değerlendirme yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk testi sonucuna göre medyan (minimum-maksimum), ortalama \pm standart sapma değerleriyle ifade edildi. Kategorik değişkenler ise $n/N(\%)$ değerleriyle ifade edildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarında Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testi; kategorik değişkenlerin gruplar arasında yürütülen karşılaştırmalarında ise ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare ya da Fisher-Freeman-Halton testleri kullanıldı. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21,0 Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi ve çalışmada gerçek p değerleri kullanıldı.

Bulgular

UÜTF ÇSH Anabilim Dalı toplam 126 yatak kapasiteli olup (ÇYBÜ 10 yatak kapasiteli, YDYBÜ 2012-2015 yılları arasında 15, 2016-2018 yılları arasında 16 yatak kapasiteli) çalışma süresi boyunca (01/01/2012-31/12/2018 tarihleri arasında) ÇYBÜ’de takip edilen hasta sayısı 2851, YDYBÜ’de takip edilen hasta sayısı ise 2110 idi.

ÇYBÜ’de yatan ve SBİE gelişen toplam 91 hasta değerlendirmeye alındı ve hasta başına ortalama 3 (275/91) anlamlı üreme oldu. YDYBÜ’de SBİE gelişen 158 hasta değerlendirmeye alındı ve hasta başına ortalama 2 (315/158) anlamlı üreme oldu.

ÇYBÜ ve YDYBÜ’de SBİE gelişen olguların demografik, yatış özellikleri ve eşlik eden hastalıkları Tablo 1, 2 ve 3’te görülmektedir.

ÇYBÜ ve YDYBÜ’de yatan hastaların SBİE verileri kıyaslamalı olarak Tablo 4’te özetlendi.

ÇYBÜ’ye kıyasla YDYBÜ’de daha uzun (9,7 güne karşı 19,1 gün; $p<0,001$), SBİE hızı daha yüksek (9,6’ya karşı 14,9; $p<0,001$) ancak SBİE dansitesi ise daha düşük (9,9/1000 HG’ye karşı 7,8/1000 HG; 0,061) bulundu.

YDYBÜ’de yatan hastalarda doğum ağırlığına göre SBİE hız, dansite verileri ise Tablo 5’te özetlendi. ≥ 1501 gr olan bebeklerde SBİE oranları daha yüksek saptandı. YDYBÜ’de yatan hastalarda doğum ağırlığına göre verileri incelendiğinde tüm hastaların %31’i ≥ 1501 gr olmasına rağmen, tüm SBİE’lerin %70,6’sını ≥ 1501 gr olan bebeklerin oluşturduğu görüldü (Tablo 5).

Tablo 1. ÇYBÜ ve YDYBÜ’deki SBİE tanılı hastaların demografik özellikleri

| Demografik özellikler | ÇYBÜ n=91 | YDYBÜ n=158 | P |
|-------------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------|
| Yaş (gün) | 24 (1-212) ay 63±75 | 1 (1-23) gün 2,4±4,1 | |
| Cinsiyet | | | |
| Kız | 39/91(%42,9) | 73/158 (%46,2) | 0,621 |
| Erkek | 52/91(%57,1) | 85/158 (%53,8) | |
| Primer tanı | | | |
| Nörolojik hastalık | 28/91 (%31) | 12/158 (%7,6) | <0,001 |
| Hematojen ve solid organ malignansı | 18/91 (%19,7) | 2/158 (%1,3) | <0,001 |
| Kalp hastalığı | 16/91 (%18) | 21/158 (%13,3) | 0,32 |
| Metabolik hastalık | 12/91 (%13) | 7/158 (%4,4) | 0,012 |
| Akciğer hastalığı | 4/91 (%4) | 2/158 (%1,3) | 0,82 |
| Gastrointestinal hastalık | 4/91 (%4) | 5/158 (%3,2) | 0,78 |
| Konjenital anomali | 4/91 (%4) | 7/158 (%4,4) | >0,9 |
| Hipoksik iskemik ensefalopati | 3/91 (%3) | 7/158 (%4,4) | 0,76 |
| Renal hastalık | 1/91 (%1) | 4/158 (%2,5) | 0,67 |
| Prematürite komplikasyonları | 1/91 (%1) | - | - |
| Prematürite | - | 73/158 (%46,2) | - |
| Genetik hastalık | - | 2/158 (%1,3) | - |
| Dermatolojik hastalık | - | 4/158 (%2,5) | - |
| Endokrin hastalık | - | 1/158 (%0,6) | - |
| Ürogenital hastalık | - | 4/158 (%2,5) | - |
| Hiperbilürinemi | - | 7/158 (%4,4) | - |
| TOPLAM | 91/91 (%100) | 158/158 (%100) | |

ÇYBÜ: çocuk yoğun bakım ünitesi, YDYBÜ: yenidoğan yoğun bakım ünitesi.

Tablodaki tanımlayıcı veriler medyan (minimum-maksimum), ortalama \pm standart sapma ve n/N(%) olarak verildi.

Tartışma

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün SBİE'leri önlemeye yönelik 2002 senesinde yayınladığı bildirmede; Avrupa, Doğu Akdeniz, Güneydoğu Asya ve Batı Pasifik'te 55 hastaneyi kapsayan bir çalışmada, hastanede yatan çocuk ve erişkin hastaların %8,7'sinde SBİE geliştiği bildirilmiştir (36). ABD'de 2011 senesinde, 11,000'den fazla rastgele seçilen çocuk hasta üzerinde SBİE yönelik yapılan bir çalışmada, tüm yatan çocuk hastaların %4'ünde SBİE tespit edilmiştir (37). Aynı çalışmanın devamında ABD'de, 2015 senesinde, 10 farklı eyalette, farklı büyüklükte 199 genel veya çocuk hastanelerinde hizmet almış,

rastgele seçilen herhangi bir yaştaki 12,299 hasta üzerinde SBİE'lere yönelik bir nokta prevalans çalışmasında SBİE hızının %3,28 tespit edildiği bildirilmiştir (37). Yukarıdaki veriler genel hastane verileridir. Çocuklarda YBÜ'de yatan hastaların kritik özellikli hastalar olması nedeniyle YBÜ'lerde SBİE hızları daha yüksek olup ayrı bir önem arzeder. Ayrıca SBİE ile ilgili yapılan çalışmaların kıyaslamalı değerlendirilmesinde; hangi tanı kriterlerine göre SBİE tanısı konulduğu da çok önemlidir. Tanı kriterlerinin de CDC 2015 veya ülkemizde UHESA 2017 kriterlerinin konulduğu tarihten önceki çalışmaların kriterlerinin-örneğin *linik sepsis* kriterleri kaldırılmıştır- farklı

Tablo 2. ÇYBÜ ve YDYBÜ'deki SBİE tanılı hastaların yatış özellikleri

| Yatış özellikleri | ÇYBÜ n=91 | YDYBÜ n=158 | p |
|---------------------------|-------------------------|---------------------------|------------------|
| YBÜ'ye nereden yattığı | | | |
| Acil servis | 63/91 (%69,2) | 11/158 (%7) | <0,001 |
| Dış merkezden sevk | 10/91 (%10,9) | 27/158 (%17,1) | 0,193 |
| Kendi kliniklerimizden | 8/91 (%8,8) | - | - |
| YDYBÜ'den devir | 7/91 (%7,7) | - | - |
| Kalp damar YBÜ'den devir | 3/91 (%3,3) | 9/158 (%5,7) | 0,544 |
| Merkezimizde doğum | - | 111/158 (%70,2) | - |
| Toplam yatış süresi (gün) | 49 (6-316) 77±72 | 41,5 (4-196) 54,2±40,5 | 0,132 |
| SBİE tanı alma günü | 17 (3-175) 28,4±33,9 | 15 (3-120) 23,5±24,7 | 0,621 |
| Taburcu | 52/91 (%57,1) | 103/158 (%65,2) | 0,207 |
| Sevk ya da devir | 5/91 (%5,5) | 21/158 (%13,3) | 0,053 |
| TOPLAM | 91/91 (%100) | 158/158 (%100) | |

ÇYBÜ: çocuk yoğun bakım ünitesi, YDYBÜ: yenidoğan yoğun bakım ünitesi, SBİE: sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon. Tablodaki tanımlayıcı veriler medyan (minimum-maksimum), ortalama ± standart sapma ve n/N (%) olarak verildi

Tablo 3. YDYBÜ'de SBİE tanısı alan hastaların doğum ağırlığına göre demografik özellikleri

| Hastaların demografik özellikleri | Doğum Ağırlığı | | | | |
|-----------------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | ≤750 gr (n=3) | 751-1000 gr (n=22) | 1001-1500 gr (n=30) | 1501-2500 gr (n=31) | ≥2501 gr (n=72) |
| Cinsiyet | | | | | |
| Erkek (n=85) | 2/3 (%66) | 11/22 (%50) | 17/30 (%57) | 11/31 (%35) | 44/72 (%61) |
| Kız (n=73) | 1/3 (%33) | 11/22 (%50) | 13/30 (%43) | 20/31 (%65) | 28/72 (%39) |
| Toplam yatış günü | 89(55-138) 94±41,7 | 60(4-196) 78,3±49 | 33(6-173) 73,5±40,4 | 69,5(6-173) 48,8±38,8 | 32(4-191) 39,3±30,3 |
| SBİE tanı alma günü | 19(15-75) 36,3±33,3 | 23,5(3-120) 38,4±33,05 | 25(3-110) 30±25,3 | 9(3-111) 19,8±25,2 | 12,5(3-104) 17,3±18,2 |

Tablodaki tanımlayıcı veriler n/N(%) ve medyan(minimum-maksimum), ortalama ±standart sapma olarak verildi. Parantez içerisindeki yüzdelik değerler ilgili doğum ağırlığı kategorisi üzerinden hesaplandı.

olduğu ve bu nedenle SBİE hızlarının bu durum dikkate alınarak değerlendirilmesi gerekmektedir (38).

a. ÇYBÜ’de yatan hastalarda SBİE Hız ve Dansitesi:

Dünyadaki yapılmış olan ve sadece ÇYBÜ’de yatan hastaların alındığı çalışmalarda SBİE hızları %3,6-%20, SBİE dansiteleri 11,2-24,5/1000 HG

arasında bildirilmiştir (1-8) (Tablo 6). Türkiye’deki çalışmalarda ise ÇYBÜ’de yatan hastalarda SBİE hızları %2,9-%43,9; SBİE dansiteleri 2,9-21,9/1000 HG arasında (18,19,21-26) bildirilmiştir (Tablo 6).

Bizim çalışmamızda, 2012-2018 yılları arasında ÇYBÜ’de ortalama SBİE hızı %9,6; SBİE dansitesi 9,9/1000 HG idi. Oranlarımız dünyadaki ve ülkemizdeki yapılan çalışmalarla benzer olmakla birlikte, ülkemizdeki çoğu çalışmaya göre SBİE hızları

Tablo 4. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi’nde yatan tüm hastaların yedi yıllık ortalama yatış süresi, doluluk oranı, SBİE hızı ve SBİE dansitesi verileri

| Yatırılan klinik | Yatan hasta sayısı | Yatak sayısı | Hasta günü | Ortalama yatış süresi (gün) | Doluluk oranı 1 (%) | SBİE hızı ² (%) | SBİE dansitesi ³ (/1000 hasta günü) |
|------------------|--------------------|--------------|------------|-----------------------------|---------------------|----------------------------|--|
| ÇYBÜ | 2851 | 10 | 27655 | 9,7 | 108,2 | 9,6 | 9,9 |
| YDYBÜ | 2110 | 15,4 | 40395 | 19,1 | 102,4 | 14,9 | 7,8 |
| p | - | - | - | <0,001 | 0,96 | <0,001 | 0,061 |

ÇYBÜ: Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi YDYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi SBİE: sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon

1: Bir yıllık doluluk oranı; yatak doluluk oranı= (yatılan toplam gün sayısı x 100) / (365 x hasta yatak sayısı) formülüne göre hesaplandı. Doluluk oranının %100’den fazla olması hasta yoğunluğunun çok olduğu dönemlerde yoğun bakıma resmi kapasiteye ek olarak ekstra yatak ilave edilmesinden kaynaklandı.

2: SBİE hızı; (SBİE sayısı / yatan hasta sayısı) x 100 formülüne göre hesaplandı. Bir hastada birden fazla SBİE gelişebilir.

3: SBİE dansitesi; (SBİE sayısı / HG) x 1000 formülüne göre hesaplandı.

Tablo 5. YDYBÜ’de doğum ağırlığına göre SBİE hız, dansite verileri

| Doğum ağırlığı (gr) | Toplam hasta sayısı ve oranı 1 n/N(%) | SBİE tanısı alan hasta sayısı ve oranı 2 n/N(%) | SBİE hızı ³ (%) | Hasta günü | SBİE dansitesi ⁴ (/1000 hasta günü) |
|---------------------|---------------------------------------|---|---|------------|---|
| ≤750 | 90/2110 (%4) | 3/158 (%1,9) | 7,77 a | 2539 | 2,75 a |
| 751-1000 | 227/2110 (%11) | 22/158 (%13,9) | 23,23 b | 8501 | 6,23 b |
| 1001-1500 | 1143/2110 (%54) | 30/158 (%19) | 6,12 c | 14061 | 4,98 c |
| 1501-2500 | 123/2110 (%6) | 31/158 (%19,6) | 44,71 d | 5908 | 9,20 d |
| ≥2501 | 527/2110 (%25) | 72/158 (%45,6) | 24,66 e | 9386 | 13,85 e |
| p | | | <0,001 pa-c :0,53 pb-e:0,7 Diğer ikili karşılaştırmalarda p <0,001 | | 0,04 p a-e:0,007 p c-e:0,03 diğer ikili karşılaştırmalarda p>0,05 |
| Toplam | 2110/2110 (%100) | 158/158 (%100) | 14,9 | 40395 | 7,8 |

YDYBÜ: yenidoğan yoğun bakım ünitesi, SBİE: sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon.

1: YDYBÜ’ye yatan toplam hasta sayısı 2110’dur. Tablodaki oranlar doğum ağırlığına göre hasta sayısının YDYBÜ’de yatan tüm hastalar içindeki oranı ifade eder.

2: YDYBÜ’de yatan SBİE tanısı alan toplam hasta sayısı 158’dir. Tablodaki oranlar doğum ağırlığına göre SBİE tanısı alan hasta sayısının YDYBÜ’deki tüm SBİE tanısı alan hastalar içindeki oranı ifade eder.

3: SBİE hızı; (SBİE sayısı / doğum ağırlığına göre yatan hasta sayısı) x 100 formülüne göre hesaplandı. Bir hastada birden fazla SBİE gelişebilir.

4: SBİE dansitesi; (SBİE sayısı / doğum ağırlığında göre HG) x 1000 formülüne göre hesaplandı

%7-%43 ve SBİE dansiteleri 2,8-21,9/ 1000 HG düşük bir seviyede sayılabilir. Ancak kıyaslamalarının sağlıklı olması için, kıyaslanan YBÜ'lerin benzer özellikte olması, yatan hasta niteliği, YBÜ özellikleri gibi ve SBİE aktif sürveyans kalitelerinin benzer standartta olması gerektiği bilinmektedir. Adana'da Celiloğlu ve ark. tarafından yapılan çalışmada (25) saptanan %2,9'lık düşük SBİE hız ve dansitesi SBİE önleyici tedbirlerin alınması ve retrospektif çalışma olması sebebi ile sürveyans verilerine ulaşılamamış olması olarak belirtilmiştir. Ayrıca Isparta'da Demirok ve ark. tarafından (26) 2015-2017 yılları arasında saptanan yüksek SBİE hızı (%43,8) klinik olarak SBİE tanısı konulan vakaların fazla olması, yatak doluluk oranının fazla oluşu, uzamış yatış öyküsü, antibiyotik direnci, kateter kullanımının fazla olması ile ilgili olabileceği bildirilmiştir. Daha önce Bursa'da yapılan çalışmalarla kıyaslandığında; çalışmamızda SBİE hızı 2007'deki çalışmaya göre (18) düşük (%16,3'e karşı %9,6; p=0,007), 2010-2013'de yapılan çalışmaya göre (23) yüksek bulundu (%7,4'e karşı %9,6; p

<0,001). Çalışmamızda SBİE dansitesi 2007'deki çalışmaya göre (18) düşük (%18,5'e karşı %9,9), 2010-2013'de yapılan çalışmaya göre (23) benzer bulundu (%9,2'ye karşı %9,9). Üçüncü basamak bir ÇYBÜ'sü olan hastanemizde SBİE'ye karşı önlem ve tedbirlerin alınmıyor olmasına rağmen, bu süre zarfında komorbiditesi olan karışık hasta popülasyonlarının olması SBİE hızının yüksek olmasına sebep olabilir. Ayrıca belli dönemlerde enfeksiyon kontrol önlemlerindeki gevşeme SBİE hızındaki artışla sonuçlanmış olabilir. Bu nedenle enfeksiyon kontrol önlemlerinin sürekli aynı titizlikle alınması ve düzenli ve kaliteli sürveyansın istikrarlı bir biçimde sürdürülmesi önemlidir.

b. YDYBÜ'de yatan hastalarda SBİE Hız ve Dansitesi:

Dünyada YDYBÜ'de yatan hastalarda ise SBİE hızları %7,3-%57 arasında, SBİE dansitesi 3,2-29,8/1000 HG olarak bildirilmiştir (2,9-17). Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında YDYBÜ'de yatan

Tablo 6. Çeşitli çalışmalarda ÇYBÜ'de yatan hastalarda SBİE hız ve dansiteleri

| | ÇYBÜ merkezi | SBİE hızı (%) | SBİE dansitesi (/1000 HG) | Referans |
|---------------------------------|---|---------------|---------------------------|----------|
| Dünya | Litvanya (çok merkez, 2003-2005) | %13,6 | 24,5/1000 | (1) |
| | Estonya (tek merkez, 2004-2008) | %9,2 | 12,8/1000 | (2) |
| | Peru (tek merkez, 2006-2007) | %19,5 | - | (3) |
| | El Salvador (tek merkez, 2007-2009) | %15,5 | - | (4) |
| | Hindistan (tek merkez, 2014-2016) | %20 | - | (5) |
| | Japonya (tek merkez, 2013) | %6,6 | 11,2/1000 | (6) |
| | İtalya Brezilya (çok merkez, 2010-2014) | %3,6 | - | (7) |
| | Mısır (tek merkez, 2014-2015) | %15,6 | - | (8) |
| Türkiye | UÜTF (tek merkez, 2007) | %16,3 | 18,5/1000 | (18) |
| | Marmara (tek merkez, 2008-2010) | %16,5 | - | (20) |
| | İzmir (tek merkez, 2010) | %32,1 | - | (21) |
| | Kayseri (tek merkez, 2008) | %21,1 | - | (22) |
| | UÜTF (tek merkez, 2010-2013) | %7,40 | 9,2/1000 | (23) |
| | Marmara (tek merkez, 2011-2013) | %22,24 | 20,7/1000 | (24) |
| | Adana (tek merkez, 2012-2016) | %2,9 | 2,89/1000 | (25) |
| | Isparta (tek merkez, 2010-2011) | %33,30 | 11,2/1000 | (26) |
| | Isparta (tek merkez, 2012-2013) | %13,27 | 19,2/1000 | (26) |
| Isparta (tek merkez, 2015-2017) | %43,88 | 21,9/1000 | (26) | |
| Çalışmamız (2012-2018) | %9,6 | 9,9/1000 | | |

ÇYBÜ: çocuk yoğun bakım ünitesi, SBİE: sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon, UÜTF: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

hastalarda SBİE hızları %3,2-%42,3 arasında, SBİE dansitelerinin 3,1-21,3/1000 HG olduğu bildirilmiştir (23,28-31,33) (Tablo 7).

Bizim çalışmamızda, YDYBÜ’de yatan hastalardaki SBİE hızı (%14,9), dünya (%7,3-57,3) ve Türkiye’deki (%3,1-21,3) SBİE hızlarına benzerdi. Çalışmamızda SBİE dansitesi de (7,8/1000 HG) dünya (3,2-29,8/1000 HG) ve Türkiye (3,1-21,3/1000 HG) verilerine benzerdi. Ancak dünya ve Türkiye’deki oranların çok geniş bir dağılım gösterdiği dikkate alınmalıdır. Değişik YDYBÜ’de yatan hasta özellikleri (ÇDDA, premature, üçüncü düzey ve komplike hastaların yatışı gibi) SBİE sıklığı ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle sağlıklı kıyaslama için benzer özellikteki YDYBÜ’lerin seçilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Brezilya’daki (9) %57’lik yüksek SBİE hızı yaygın antimikrobiyal kullanımı

bunun sonucunda dirençli suşların oluşumu, hasta bakım uygulamaları, yoğun bakımlar için ayrılan sınırlı mali kaynak ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Mısır’daki (13,14) %21,4 ve %38,5’lik yüksek SBİE hızı, düşük doğum ağırlığı ile SBİE hızının ters orantılı oluşu, çalışma kaynaklarının farklılığı, surveyans yöntemlerindeki farklılıklara bağlı olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca yine Bursa’da yapılan 2007’deki %42’lik (132/314) (18) ve 2010-2013’deki %28’lik (310/1108) (23) SBİE hızları saptanan çalışmalara bakıldığında; YDYBÜ SBİE hızının merkezimizde yapılan iki çalışmaya göre de anlamlı olarak azaldığı tespit edildi (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p < 0,001$). SBİE dansitelerine bakıldığında ise 2007’de 14/1000 HG (18) ve 2010-2013’deki 15,8/1000 HG (23) olup çalışmamızda SBİE dansitesinin (7,8/1000 HG) düşük olduğu saptandı. Hastanemizde ÇSH

Tablo 7. Çeşitli çalışmalarda YDYBÜ’de yatan hastalarda SBİE hız ve dansiteleri

| | YDYBÜ merkezi | SBİE hızı | SBİE dansitesi | Referans |
|------------------------|--|-----------------|----------------|----------|
| Dünya | Brezilya (çok merkez, 1993-2002) | % 57,7 | 29,8/1000 | (9) |
| | İtalya (çok merkez, 2006-2010) | %15 | 6,9/1000 | (10) |
| | ÇDDA (≤ 1500 gr doğan) | | 8,8/1000 | |
| | ≥ 1501 gr doğan | | 5,1/1000 | |
| | Polonya (tek merkez, 2005-2010) | %4,1-11,8 (7,3) | - | (11) |
| | Japonya (ÇDDA) (tek merkez, 2005-2009) | % 15,2 | - | (12) |
| | El Salvador (tek merkez, 2007-2009) | %23,8 | 9,8/1000 | (4) |
| | Mısır (tek merkez, 2009-2010) | %21,4 | 13,8/1000 | (13) |
| | Mısır (tek merkez, 2012-2013) | %38,5 | - | |
| | <27 hafta | %93,7 | | (14) |
| | ADDA (≤ 1000 gr) | %62 | | |
| | ÇDDA (≤ 1500 gr) | %43 | | |
| | İran (çok merkez, 2012-2013) | %11,3 | - | (15) |
| | İtalya (tek merkez 2013-2017) | %9,9 | 3,2/1000 | (17) |
| Türkiye | Adana (ÜTF, 2001-2006) | %14-30 | 11-17/1000 | (27) |
| | Eskişehir (ÜTF, 2005-2006) | %24,4 | 21,3/1000 | (28) |
| | Uludağ ÜTF (YDYBÜ, 2007) | %42 | 14/1000 | (29) |
| | Erzurum (devlet hastanesi, 2009-2011) | %3,2 | 4/1000 | (30) |
| | Ankara ÜTF (ÜTF, 2013) | %11,5 | 17,04/1000 | (31) |
| | Türkiye (38 merkez nokta prevalans çalışması, 2015) | %23,5 | - | (32) |
| | Uludağ ÜTF (YDYBÜ, 2010-2013) | %28 | 15,8/1000 | (23) |
| | Sakarya ÜTF (ÜTF, 2012-2017) | %4,78 | 3,12/1000 | (33) |
| Çalışmamız (2012-2018) | %14,9 | 7,8/1000 | | |

YDYBÜ: yenidoğan yoğun bakım ünitesi, SBİE: sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon, ÇDDA: çok düşük doğum ağırlıklı, ADDA: aşırı düşük doğum ağırlıklı, ÜTF: Üniversite Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Bilim Dalı'nın ve enfeksiyon kontrol komitesinin SBİE önlemeye yönelik çalışmaları, bu bağlamda sağlık hizmeti veren personellere verilen eğitimlerin, dirençli etkenlerin saptandığı hastalarda izolasyon uygulamalarının titizlikle yapılmaya çalışılması, girişimsel işlemlerde uygun sterilizasyon ve dezenfeksiyona dikkat edilmesi, saptanan enfeksiyonlarda zamanlı, uygun ve akılcı antibiyotiklerin kullanılması ile merkezimizde SBİE hızının %14,9'a ve SBİE dansitesinin 7,8/1000 HG'ne kadar azaltılmış olduğu söylenebilir. Ancak önlemlerin istikrarlı bir şekilde ve artarak devam ettirilmesinin gerekliliği de açıktır.

Çalışmamızda ÇYBÜ ve YDYBÜ'deki SBİE hızları kıyaslandığında SBİE hızları YDYBÜ'de daha yüksek (%9,6'ya karşı %14,9; $p < 0,001$) ancak SBİE dansitesi ise daha düşük (9,9/1000 HG'ye karşı 7,8/1000 HG; $p = 0,061$) saptandı. Özellikle YBÜ'de uzun yatan kritik hastalarda SBİE dansitesinin daha iyi bir gösterge olduğu kabul edildiğinde her iki YBÜ'de SBİE dansitelerinin kıyaslanabilir olduğu düşünülebilir. Tüm hastaların yatış günü kıyaslandığında YDYBÜ'de daha uzun (9,7 güne karşı 19,1 gün; $p < 0,001$) saptandı. Bu durum özellikle küçük prematüre bebeklerin daha uzun yatmasıyla ilişkili olabilir. Ortalama yatış süresi ≤ 750 gr doğan prematürelere medyan 89 gün iken, ≥ 2501 gr doğan bebeklerde 32 gün ve ÇYBÜ'de yaklaşık 49 gündü. SBİE tanısı alan hastaların medyan yatış süreleri ÇYBÜ ve YDYBÜ için benzer (49 güne karşı 41,5 gün; $p = 0,1$) saptandı.

ÇYBÜ ve YDYBÜ'de SBİE tanısı alan hastalar birlikte değerlendirildiğinde; primer tanı olarak nörolojik hastalık (%31'e karşı %7,6), hematojen-solid malignansi (%19,7'ye karşı %1,3) ve metabolik hastalık (%13'e karşı %7,6) ÇYBÜ'de daha fazla, prematürite ve hiperbilirubinemi YDYBÜ'de daha fazla görüldü. Dolayısı ile farklı YBÜ'lerde SBİE tanısı konulurken primer hastalık özellikleri dikkate alınıp bu hastaların yönetimleri sırasında SBİE kontrol önlemlerine özellikle dikkat edilmesi gerekir. Bölgemizde terminal dönem hastaların izlendiği palyatif bakım merkezleri yetersiz olduğundan, özellikle ÇYBÜ'de terminal dönem nörolojik ve hemato-onkolojik hastaların yatırılarak izlenmesi söz konusu olmaktadır. Bu durum hem yatan hasta profilinin değişmesine, hem de uzun süre yatan bu hastaların ÇYBÜ'de SBİE hızlarının biraz daha artmasına yol açabilir. ÇYBÜ'de

SBİE tanısı alan hastaların yatışlarının çoğu (%69) acil servisten, YDYBÜ'de SBİE tanısı alan hastaların yatışlarının çoğu kadın doğum servisi- doğumhaneden (%70) yapılmıştı.

Çalışmamızda YDYBÜ'de doğum ağırlığına göre SBİE hızları ve dansiteleri ≤ 750 gr doğan bebeklerde %7,8 ve 2,75/1000 HG; 750-1000 gr doğan bebeklerde %23,2 ve 6,2/1000 HG, 1001-1500 gr doğan bebeklerde %6,1 ve 4,98/1000 HG, 1501-2500 gr doğan bebeklerde %44,7 ve 9,2/1000 HG; ≥ 2501 gr doğan bebeklerde %24,6 ve 13,8/1000 HG değişti. YDYBÜ'de ≥ 1501 gr hastalarda SBİE daha fazla geliştiği saptandı. Bu grup hastalar tüm YDYBÜ hastalarının ortalama %31'ini (650/2110) oluştururken, SBİE gelişen hastaların %65'ini (103/158) oluşturdu. Bu grup hastalarda SBİE hızı ve dansitesi ≤ 1500 gr hastalara kıyasla daha yüksek bulundu (bkz Tablo 5). İtalya'da 2006-2010 yıllarında çok merkezli çalışmada (10) ≤ 1500 gr doğan ÇDDA bebeklerde SBİE dansitesi ≥ 1501 gr doğan bebeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Keza Mısır'da 2012-2013 yılında tek merkezde yapılan çalışmada (14), SBİE hızları ÇDDA bebeklerde daha yüksek bulunmuştur. Bu paradoksun sebebi bizim olgularımızda miada yakın bebeklerde eşlik eden ciddi rahatsızlıkların (kardiyak, nörolojik ve metabolik hastalıklar) daha fazla olmasına bağlanabilir.

Sonuç

İki farklı grup pediatrik YBÜ'de (ÇYBÜ ve YDYBÜ) SBİE hızlarında farklılık olabilir. Aynı merkezde bile farklı zamanlarda SBİE oranları anlamlı değişiklik gösterebilir. SBİE'ye zemin oluşturacak farklı risklerin farkında olunmalı ve SBİE önlemleri sürekli ve taviz vermeden uygulanması önemli olacaktır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın retrospektif ve tek merkezli bir çalışma olması kısıtlılığı olarak düşünülebilir. Diğer çalışmalara kıyasla 7 yıllık bir süreyi kapsamaması, düzenli ve ÇSH Enfeksiyon Bilim Dalı kontrolünde sürveyans verilerine dayanması, ÇYBÜ ve YDYBÜ verilerinin birlikte değerlendirilmesi, YDYBÜ'deki hastaların doğum ağırlığına göre SBİE değerlendirmesi yapılması çalışmamızın güçlü yönleri kabul edilebilir.

Etik

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Asembergiene J, Gurskis V, Kevalas R, Valinteliene R. Nosocomial infections in the pediatric intensive care units in Lithuania. *Medicina (Aires)* 2009;45:29-36.
2. Mitt P, Metsvaht T, Adamson V, Telling K, Naaber P, Lutsar I, et al. Five-year prospective surveillance of nosocomial bloodstream infections in an Estonian paediatric intensive care unit. *J Hosp Infect* 2014;86:95-9.
3. Becerra MR, Tantaleán JA, Suárez VJ, Alvarado MC, Candela JL, Urcia FC. Epidemiologic surveillance of nosocomial infections in a Pediatric Intensive Care Unit of a developing country. *BMC Pediatr* 2010;10:66.
4. Dueñas L, Bran de Casares A, Rosenthal VD, Jesús Machuca L. Device-associated infection rates in pediatric and neonatal intensive care units in El Salvador: Findings of the INICC. *J Infect Dev Ctries* 2011;5:445-51.
5. Choudhury J, Mohanty D, Routray SS. Microbiological profile of Nosocomial infections in the pediatric patients admitted to intensive care unit. *Pediatr Rev Int J Pediatr Res* 2016;3:100-4.
6. Hatachi T, Tachibana K, Takeuchi M. Incidences and influences of device-associated healthcare-associated infections in a pediatric intensive care unit in Japan: A retrospective surveillance study. *J Intensive Care* 2015;3:1-7.
7. Folgori L, Bernaschi P, Piga S, Carletti M, Cunha FP, Lara PH, et al. Healthcare-Associated Infections in Pediatric and Neonatal Intensive Care Units: Impact of Underlying Risk Factors and Antimicrobial Resistance on 30-Day Case-Fatality in Italy and Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:1302-9.
8. El-Sahrigy SAF, Shouman MG, Ibrahim HM, Rahman AMOA, Habib SA, Khattab AA, et al. Prevalence and anti-microbial susceptibility of hospital acquired infections in two pediatric intensive care units in Egypt. *Open Access Maced J Med Sci* 2019;7:1744-9.
9. Couto RC, Carvalho EAA, Pedrosa TMG, Pedrosa ÊR, Neto MC, Biscione FM. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control* 2007;35:183-9.
10. Crivaro V, Bogdanović L, Bagattini M, Iula VD, Catania M, Raimondi F, et al. Surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit in Italy during 2006-2010. *BMC Infect Dis* 2015;15:4-152.
11. Sadowska-Krawczenko I, Jankowska A, Kurylak A. Healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit. *Arch Med Sci* 2012;8:854-8.
12. Lim WH, Lien R, Huang YC, Chiang MC, Fu RH, Chu SM, et al. Prevalence and pathogen distribution of neonatal sepsis among very-low-birth-weight infants. *Pediatr Neonatol* 2012;53:228-34.
13. Abdel-Wahab F, Ghoneim M, Khashaba M, El-Gilany AH, Abdel-Hady D. Nosocomial infection surveillance in an Egyptian neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2013;83:196-9.
14. Mohammed D, El Seifi OS. Bacterial nosocomial infections in neonatal intensive care unit, Zagazig University Hospital, Egypt. *Egypt Pediatr Assoc Gaz* 2014;62:72-9.
15. Hoseini MB, Abdinia B, Rezaee MA, Oskouie SA. The study of nosocomial infections in neonatal intensive care unit: A prospective study in northwest Iran. *Int J Pediatr* 2014;2:25-33.
16. Auriti C, Ronchetti MP, Pezzotti P, Marrocco G, Quondamcarlo A, Seganti G, et al. Determinants of Nosocomial Infection in 6 Neonatal Intensive Care Units: An Italian Multicenter Prospective Cohort Study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:926-33.
17. Scamardo MS, Dolce P, Esposito EP, Raimondi F, Triassi M, Zarrilli R. Trends, risk factors and outcomes of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit in Italy during 2013-2017. *Ital J Pediatr* 2020;46:34.
18. Hacimustafaoğlu M, Çelebi S, Tuncer E, Özkaya G, Çak D, Bozdemir E. Çocuk kliniği ve çocuk yoğun bakım ünitesi hastane enfeksiyonları sıklığı. *J Pediatr Inf* 2009;3:112-7.
19. Şevketoğlu E, Durdu B, Açıkgöz Ö, Leyla G, Bulgur A, Hatipoğlu S. Çocuk yoğun bakım biriminde girişimsel araç ilişkili hastane enfeksiyonları. *Türk Pediatr Arşivi* 2010;45:13-7.
20. Kuzdan C, Soysal A, Culha G, Altınkanat G, Soyletir G, Bakir M. Three-year study of health care-associated infections in a Turkish pediatric ward. *J Infect Dev Ctries* 2014;8:1415-20.
21. Anıl AB, Anıl M, Özdemir NÖ, Bayram N, Bal ZŞ, Köse E, et al. Risk factors for hospital-acquired infection in pediatric intensive care unit. *J Pediatr Emerg Intens Care Med* 2014;1:9-16.
22. Poyrazoğlu H, Dursun İ, Güneş T, Akçağuş M, Konuşkan B, Canpolat M, ve ark. Çocuk yoğun bakım ünitesine yatan olguların değerlendirilmesi ve sonuçları. *Erciyes Med J* 2008;30:232-7.
23. YeğİN N. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi Ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda Sağlık Bakımı İlişkili Enfeksiyonlar: Dört Yıllık Sürveyans Çalışması. 2015;66:37-9. <https://acikerisim.uludag.edu.tr/handle/11452/4149>
24. Atici S, Soysal A, Kepenekli Kadayıfci E, Karaaslan A, Akkoç G, Yakut N, et al. Healthcare-associated infections in a newly opened pediatric intensive care unit in Turkey: Results of four-year surveillance. *J Infect Dev Ctries* 2016;10:254-9.
25. Celiloğlu C, Tolunay O, Çelik T, Sucu A, Yurtçu E, Çelik Ü. Çocuk yoğun bakım ünitesindeki hastane enfeksiyonlarının değerlendirilmesi. *J Pediatr Infect* 2017;11:129-34.
26. Demirok Ö, Çetin H. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Servisi Hastane Enfeksiyonları Sürveyansı : İki Yıllık Analiz, 2018.
27. Yapicioglu H, Satar M, Ozcan K, Narli N, Ozlu F, Sertdemir Y, et al. A 6-year prospective surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit from southern part of Turkey. *J Paediatr Child Health* 2010;46:337-42.
28. Naz H, Özgüneş I, Tekin N, Alpat Nayman S, Erben N, Akşit A, et al. Nosocomial infections and risk factors in neonatal intensive care unit. *Türkiye Klin J Med Sci* 2011;31:335-40.
29. Hacimustafaoğlu M, Çelebi S, Köksal N, Kavrut S, Özkan H, Çetinkaya M, et al. Nosocomial infections in neonatology clinic and neonatal intensive care unit. *Türk Arch Pediatr* 2011;46:302-7.
30. Parlak E, Kahveci H, Köksal Alay H. Yenidoğan yoğun bakım Ünitesindeki hastane enfeksiyonları. *J Curr Pediatr* 2014;1:1-8.
31. Kılıç A, Atasay B. Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki nozokomiyal enfeksiyonların uluslararası standartlarla izleminin değerlendirilmesi, 2012.
32. Çağan E, Soysal A, Bakır M, Özek E. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sağlık hizmeti ilişkili kan akım enfeksiyonlarının

- prevalansı; ilk ulusal nokta prevalans çalışmasının sonuçları. *Cukurova Med J.* 2015;40:119-28.
33. Karabay M, Kaya G, Güçlü E, Öğütlü A, Karabay O, Caner İ. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde gelişen sağlık bakım ilişkili enfeksiyonlar: son 6 yılın değerlendirilmesi. *Turkish J Pediatr Dis* 2021;15:87-92.
 34. CDC Hospital acquired infections 2015 Current Descriptions <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/15LocationsDescriptionscurrent.pdf> 10.11.2020 'de ulaşılmıştır. 2015.
 35. T.C. Sağlık Bakanlığı. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Rehberi, 2017.
 36. Dellinger EP. Prevention of Hospital-Acquired Infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2016;17:422-6.
 37. Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, Thompson DL, Dumyati G, Nadle J, et al. Changes in prevalence of health care-associated infections in U.S. Hospitals. *N Engl J Med* 2018;379:1732-44.
 38. Oruç Y, Yaşar N, Kara A, Düzgöl M, Çalkavur Ş, Bayram N, ve ark. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde cdc 2014 sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyon tanı kriterleri ile 2010 yılı türkiye hastane enfeksiyonları sürveyans rehberindeki tanı kriterlerinin karşılaştırılması. *J Pediatr Inf* 2016;10:6-9.

Reason For Inconsistency Between pH Monitoring and Impedance in Detecting Acid Gastroesophageal Reflux: pH-Only Events

Gastro Özofageal Asit Reflünün Saptanmasında İmpedans ve pHmetre Tetkikleri Arasındaki Uyumsuzluk Nedeni: pH-Only Olayları

Ayşe Parlak (0000-0001-7686-2561), Hasan Doğruyol (0000-0002-8642-5899)

Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Bursa, Türkiye



Abstract

Introduction: Acid reflux events detected by pH and not identified by impedance are called 'pH only events'. We aimed to explain the incidence and the possible reasons of 'pH-only events'.

Materials and Methods: The automated multichannel intraluminal impedance (MII) analysis in 50 cases was investigated. Changes in impedance channels during pH-only acid reflux events were examined and grouped. 1. Events that fail to meet the impedance measurement criteria 2. Events with no change in impedance channels 3. Events that meet the impedance criteria, but do not have signs of reflux 4. Artifact 5. Positive deflection due to air.

Results: The number of acid reflux events detected in the MII records was 1475, the number of acid reflux events detected in the pH meter was 3093, and the number of pH-only acid reflux events was 1736. 56.1% of the acid reflux events were detected by pH meter not identified by MII. The most common reasons for this were events no changes in impedance channels (68%) and other reasons such as positive deflection due to air (14%), and events that could not meet impedance measurement criteria (10%). 8% of pH-only events that met MII criteria, but were not accepted as reflux by MII.

Conclusions: There was more than half of acid reflux events detected by pH meter but not identified by MII. The reason of this situation has been not clear. For the correct decision, it is important to evaluate MII recordings together with pH meter results rather than evaluating automatic analysis alone.

Öz

Giriş: İmpedansda saptanmayıp sadece pH metrede görülen pH'nın 4'ün altında olduğu olaylar 'pH-only' olayları olarak adlandırılmıştır. Biz çalışmamızda 'pH-only' olaylarının nedenlerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 50 hastanın çok kanallı intraluminal impedans otomatik kayıtları incelendi. pH-only asit reflü olayları sırasında impedansa kanallarındaki değişiklikler incelendi ve önceden yapılmış olan araştırmalardan da yararlanılarak gruplandırıldı. 1) İmpedans ölçüm kriterlerini karşılayamayan olaylar 2) İmpedans kanallarında değişiklik olmayan olaylar 3) İmpedans kriterlerini karşılayan ancak reflü işareti olmayan olaylar 4) Artefakt 5) Hava nedeniyle pozitif defleksiyon.

Bulgular: İmpedansda saptanan asit reflü olaylarının sayısı 1475, pH metrede saptanan asit reflü olaylarının sayısı 3093, 'pH-only' olaylarının sayısı 1736 idi. pH metrede saptanan asit reflülerin %56.1'i impedans kayıtlarında saptanmadı. Bunun nedenleri arasında en sık impedans kanallarında değişiklik olmayan olaylar

Keywords

Multichannel intraluminal impedance, acid gastroesophageal reflux, pH-only events

Anahtar kelimeler

İmpedans, asit gastroözofageal reflü, pH-only olayları

Received/Geliş Tarihi : 16.03.2021

Accepted/Kabul Tarihi : 20.06.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0030

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:
Ayşe Parlak MD, Uludağ University, Faculty
of Medicine, Department of Pediatric Surgery,
Bursa, Türkiye
E-mail: ayseparlak@uludag.edu.tr

görülmüştür(%68), diğer sebepler ise hava nedeniyle pozitif defleksiyon(%14), impedans ölçüm kriterlerini karşılayamayan olaylardır(%10). %8 pH-only olayında ise reflü için impedans kriterlerini sağladığı halde reflü işareti olmayan durum saptandı.

Sonuç: İmpedans monitörizasyonu sonuçlarına göre pHmetreye göre 2 katından fazla sayıda asit reflü impedansda gösterilemiyor. pH-only olaylarının sebepleri ve klinik önemi halen net değildir. Bu nedenle impedans kayıtlarının otomatik analizlerinden çok pHmetre ile birlikte değerlendirilmesi önemlidir

Introduction

The pH meter, which can provide 24-hour monitoring of the pH in the esophageal lumen, has been considered as the gold standard in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease for many years (1). Multichannel intraluminal impedance (MII) monitoring provides a more precise determination of reflux, as it allows the bolus movement to be shown simultaneously with the measurement of intraluminal pH. Besides acid reflux, MII recordings allow for observation of weak acid and alkaline reflux, the frequency of distal esophageal reflux exposure and the rise of reflux to the proximal.

The use of different criteria in the measurement of reflux causes inconsistencies in the measurement of number of acid reflux events and acid exposure by both the pH meter and MII tests (2). The acid reflux events that are detected by pH meter and not identified by MII are called pH-only events. In studies conducted with children, the frequency of pH-only events was reported to vary between 39-80% (2-5). Although pH-only events are not considered as reflux in the MII recordings, the clinical significance of these events is still unclear (3,6). In this study, we aimed to investigate the reasons behind pH-only events, while also revealing the difference between MII and pH meter in determining the number of acid reflux events.

Materials and Methods

Patient Selection

Uludag University Faculty of Medicine Ethics Committee approval was obtained (with the decision numbered 2014-2 / 14, dated January 21, 2014). Fifty patients aged 0-17 years that were admitted to the Department of Pediatric Surgery outpatient clinic of the Uludag University Faculty of Medicine with suspicion of gastroesophageal reflux disease and were scheduled to undergo MII monitoring from February 2014 to August 2015 were included in the study. After patients and parents were informed about

the impedance measurement procedure and the study, the parents signed the informed consent and clinical research ethics committee informed consent forms. Two weeks before the procedure, patients were asked to discontinue the use of medications that could affect the outcome of the procedure such as antacids, H2 receptor antagonists, proton pump inhibitors, and prokinetic agents.

Catheter insertion

Before the MII catheter was placed, the impedance device and the catheter were calibrated in solutions with pH 7 and 1 (Reageon®). An infant or pediatric type 1.8-2 mm thick catheter with 6 impedance channels and 1 pH sensor was inserted transnasally into the esophagus. In the catheter, the impedance segments are placed 2 cm apart and the pH probe is at 2 cm, that is, it corresponds to the Z6 impedance channel (Catheter: pH Type (1pH, 7E) Unisensor ref: K6011 - EI - 0633) (Figure 1). The Strobel formula was used to identify an ideal catheter placement location, especially in younger patients, and the location of the catheter was confirmed by anteroposterior chest radiography in all patients. The other end of the catheter was connected to a data-recording device (MMS Ohmega Ambulatory Impedance and pH Recorder - Netherlands). Impedance signals were measured at 50 Hz, while pH signals were measured at 1 Hz.

During the follow-up, the patients were instructed to continue with their normal daily diets and activities, but avoid acidic foods. During the procedure, patients or their relatives were asked to record meal times in a diary using the clock on the impedance device. The patients were followed up in the clinic for 24 hours. After the processes were completed, the recorded data was transferred to a desktop computer and analyzed with the help of a special software program (MMS Investigation and Diagnostic Software®). Data were collected by conducting examinations on automatic analysis without manual analysis.

Examination of MII monitoring records:

Events with distal esophageal pH below 4 were determined. MII recordings were used to count acid reflux events and pH-only events one by one for each patient. Events during the meal periods were not included in the analysis. An acid reflux episode detected by MII was defined as a retrograde drop in impedance by more than 50% of baseline at least two consecutive impedance traces while pH was below 4 for at least 5 seconds. The pH-only event was accepted as an episode where the pH was below 4 for at least 5 seconds but was not detected in the impedance recordings. In other words, these were episodes with pH below 4 without evidence of retrograde bolus action.

Changes in impedance channels during pH-only acid reflux events were examined and grouped as follows based on the previous studies (4,7) (Figure 2).

1. Events that fail to meet the impedance measurement criteria (a decrease of more than 50% of the baseline impedance in only one channel or a decrease of less than 50% of the baseline impedance despite a decrease in at least two consecutive channels).

2. Events with no change in impedance channels (low impedance during the procedure, event within 30 seconds after acid reflux, unexplained events).

3. Events that meet the impedance criteria, but do not have signs of reflux.

4. Artifact.

5. Positive deflection due to air.

Baseline impedance was determined by plotting a stable value area in the impedance channels within at least 10 seconds. In older children, we accepted the baseline impedance range as 2000-4000, which is close to the adult range, while in infants it was accepted as 1500-2000.

Statistical Analyses

Statistical analyses were done using IBM SPSS Statistics 22.0. While the results of numerical values were given as mean \pm standard deviation (SD) and distribution (median; minimum-maximum), the nominal values were expressed as %. Wilcoxon sign rank test was used for comparison of dependent groups. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

Out of the 50 patients who underwent MII test, 35 were male (70%). The patients' mean age was 6 ± 5 years (range: 4 years, 2 months - 17 years). The patients' mean MII monitoring recording time was 21.8 ± 1.4 hours.

In 50 patients, the number of acid reflux events detected in the MII records was 1475, the number of acid reflux events detected in the pH meter was 3093, and the number of pH-only acid reflux events observed only in the pH meter was 1736 (Table 1). According to MII monitoring results, acid reflux was detected 2.1 times more in pH meter recordings than in MII. Among acid reflux events detected in pH meter, 56.1% were not detected in MII recordings. Only one patient had equal reflux counts on pH meter and MII recordings,

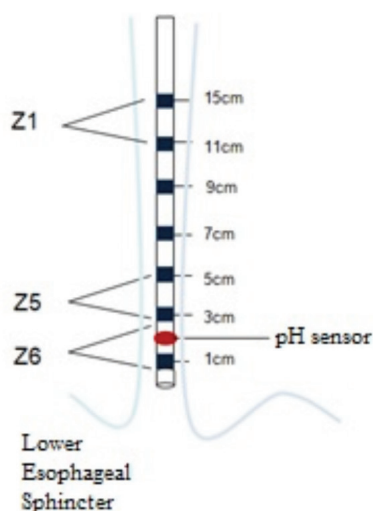


Figure 1. Placement of the pH sensor in the impedance catheter

Table 1. Numbers and distributions of acid reflux events detected in MII and pH meter

| | pH meter | II | pH-only event | p-value $p < 0.05$ |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| Mean acid reflux number (mean \pm SD) | 61.8 \pm 53.3 | 29.5 \pm 21.9 | 34.7 \pm 45.6 | $p < 0.001$ |
| Distribution = Median (minimum-maximum) | 50.5 (1-276) | 27 (1-101) | 21.5 (0-230) | $p < 0.001$ |
| Total number of acid reflux | 3093 | 1475 | 1736 | $p < 0.001$ |

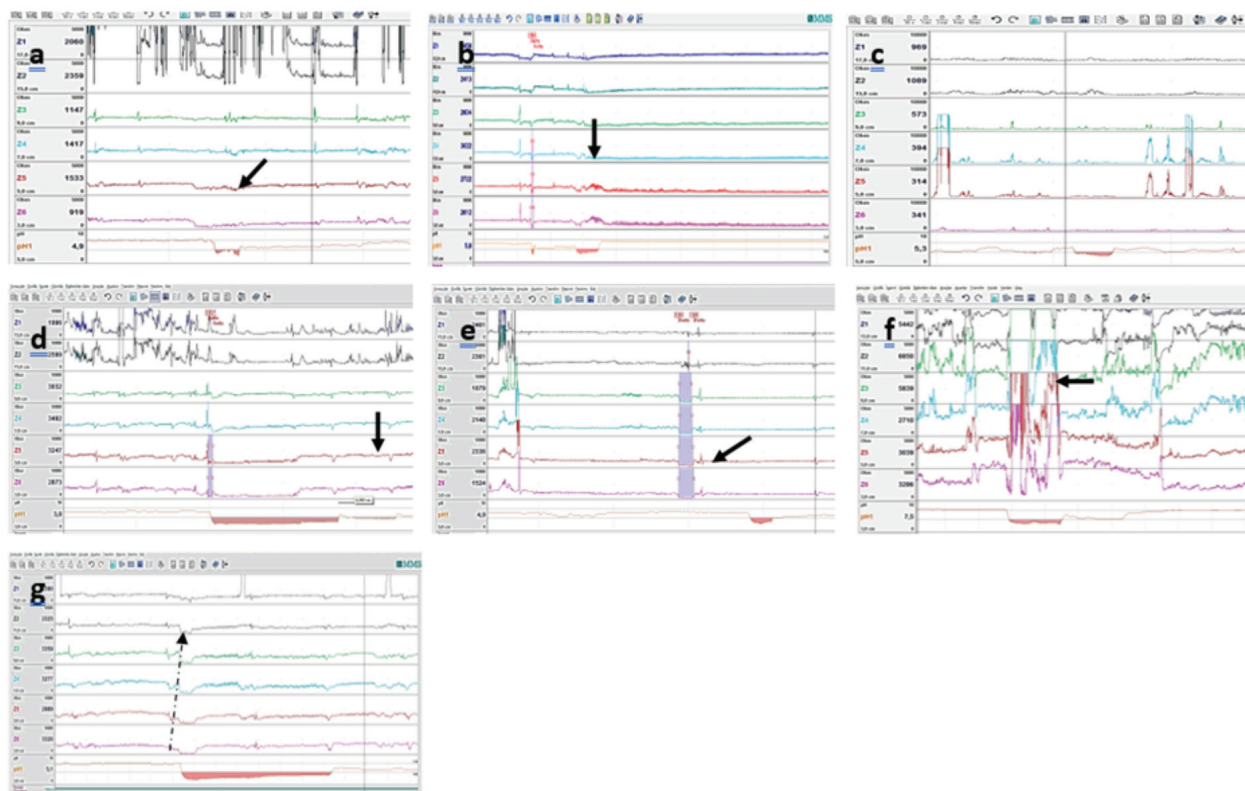


Figure 2. Examples of pH-only events (arrow)
 a. Event with a decrease of more than 50% of the known baseline impedance in only one impedance channel
 b. Event with a decrease in two or more impedance channels, but of less than 50% of the known baseline impedance
 c. pH-only events occurring in case of low impedance during the study
 d. pH-only event within 30 seconds of the previous reflux
 e. pH-only event with no change in impedance channels even though pH was below 4 (unexplained event)
 f. Positive deflection in impedance channels due to air
 g. Events that meet the impedance criteria, are below pH 4, but without the sign of reflux

Table 2. Distribution and percentage of pH-only acid reflux causes

| Causes of pH-only acid reflux | Failure to meet the MII measurement criteria | | Events with no change in impedance channels | | | Events that meet the impedance criteria but have no signs of reflux | Positive deflection due to air | Artifact |
|---|--|--|---|---|--------------------|---|--------------------------------|----------|
| | Events with a drop of >50% of basal impedance in one channel | Events with a decrease of < 50% of basal impedance | Low impedance throughout the study | Event within 30 seconds after acid reflux | Unexplained events | | | |
| Mean ± standard deviation | 1.9 ±3.3 | 1.7±1.9 | 8.7±37.4 | 6.8±6.1 | 8±12.1 | 2.8±4.9 | 4.7±8.3 | 0.06±0.2 |
| Distribution (minimum-maximum; median) | 0-15; 1 | 0-7; 1 | 0-196; 0 | 0-23; 5 | 0-56; 3.5 | 0-24; 1 | 0-56; 3 | 0-1;0 |
| Total number of pH-only events | 94 | 84 | 437 | 342 | 400 | 141 | 235 | 3 |
| Percentage | 5% | 5% | 25% | 20% | 23% | 8% | 14% | 0.3% |

and the total number of acid reflux in this patient was 4. There were 70 events of re-reflux, which looked like one reflux event on the pH meter, but counted as more than one reflux events on the MII.

When the probable causes of 1736 acid reflux events not detected in the MII recordings, but detected in the pH meter were examined, the most frequent cause was the events with no change in impedance channel (68%) (Table 2). Among the events with no change in impedance channels, low impedance events were the most common throughout the study. Four patients had low impedance throughout the study, and 3 of these patients had high pH-only reflux numbers (in these four patients, the number of pH-only reflux-the number of events with no change in impedance channels due to low impedance throughout the study were 105-69; 230- 171; 212-196; 4-1, respectively).

Discussion

MIl records provide information about acid reflux events detected by both MII and pH meter, non-acid reflux events detected only in MII, and pH-only events detected only by pH meter. Non-acid reflux is not seen in the pH meter and pH-only reflux is not seen in the MII. This shows that both techniques have some limitations in showing reflux events. Therefore, there is a need for studies comparing these two different reflux detection techniques with each other.

The acid reflux events that are detected by pH meter and not identified by MII are defined as pH-only events (8). Various mechanisms have been suggested for the causes of pH-only events such as failure to meet the scoring rules, short- column acid reflux that only reached the most distal canal, small volume acid reflux, residue of the previous reflux that was not completely cleared, catheter displacement to stomach due to shortening or contraction of the esophagus during swallowing, transient lower esophageal sphincter relaxation that allows small amounts of acid content to pass into distal esophagus during swallowing, technical artifact, catheter design, reflux esophagitis, and esophageal pathologies (7). In our study, 56.1% of acid reflux events detected in pH meter were not detected in MII recordings. The most common reasons for this were events no changes in impedance channels (68%) and other reasons such as positive deflection due to air (14%), and events that could not meet impedance

measurement criteria (10%). In a similar study, Di Fiore et al. monitored infants for 12 hours with a different software device and reported that 59% of the reflux events detected in the pH meter were not detected in the MII recordings (4). Among those, 64% did not have any changes in the impedance channels, 13% did not meet the impedance scoring criteria, 12% had positive deflection due to air, and 11% had technical artifacts (4). Despite different software, timing and patient population, their rates are similar to ours.

The pH-only events with no change in impedance channels occurred most frequently in patients with low baseline impedance throughout the study (25%). Baseline impedance is relative and correlated with mucosal content and conductivity. Esophageal pathologies increase severe esophagitis and esophageal wall conductivity and result in low impedance throughout the procedure (9). In such cases, an already low impedance value makes it difficult to detect reflux in impedance (10). In our study, the baseline impedance of 4 patients was very low for their ages. The mean baseline impedance values of these four patients were 283, 443, 379, 787 ohms, respectively. 2 of these patients had esophagitis, one had esophagitis + esophageal atresia and one had a neurological disorder. In 3 of these patients, the number of pH-only reflux events was high. Therefore, although the number of patients was small, the percentage of cases where there was no change in impedance channels was relatively high, but even if these patients were excluded from the study, cases without changes in impedance channels were more common than other reasons.

There is no consensus on the time between two consecutive refluxes on a pH meter measurement. This time ranges from 5 seconds to 30 seconds (2). In our study, the incidence of pH-only events within 30 seconds of an acid reflux was 20% in the MII recordings. Studies have suggested that the situation where two consecutive reflux events were detected in the pH meter within 30 seconds, but only the first event was observed in the MII recordings and consecutive reflux was not detected within 30 seconds was due to the insufficient clearance of the previous acid reflux (4,11). In addition, pH-only rates did not change in the study of Wenzl et al., which was performed by manipulating the reflux detection criteria in MII recordings (2). The pH-only events in their study

constituted 39.3% of all events, while the probability of having reflux together with MII and pH meter was 56.7% (2). However, when the criteria for detecting reflux in the pH meter were changed, this rate was found to be 60.7% and no significant difference was observed.

In our study, the events where pH was below 4, but air-related positive deflection in the impedance channels that rendered determination of reflux impossible were at a level that cannot be underestimated. Belching or swallowing of air possibly affects acid exposure seen in the impedance recordings if the pH was below 4 during air deflection. Transient lower esophageal sphincter relaxation during belching and gastroesophageal reflux are thought to be related (12).

We could not explain 23% of events with pH below 4 that were not detected in the impedance recordings, as well as 8% of pH-only events that met the impedance criteria, but were not accepted as reflux by MII. Although the difference of visual and measurement sensitivity of the device is a possible cause, this situation, which we observed visually, may question the sensitivity of MII recordings.

Due to impedance catheter design, the location of the pH sensor in Z6 increases the incidence of detecting pH-only events compared to the design, where pH sensor is located in Z5. The pH sensor in Z6 corresponds to 2nd cm. Reflux events, reaching only 1 channel are defined as reflux in the pH meter since the pH sensor is in Z6, but they will not be considered as a reflux event in MII. Because reflux according to the MII criteria must reach at least 2 channels. For it to be considered a reflux, the event should have an average extension of 4-4.5 cm (5). In our study, the pH sensor was located in the Z6 and there was no question of skipping pH-only reflux events and 5% of our cases had a decrease of more than 50% of baseline impedance in only one channel. We think this situation is due to short extension of the acid reflux.

Some studies have found that 15% of the symptoms occur during pH-only events (6). Currently, the effect of pH-only events on symptoms and whether they should be included in impedance analysis is a matter of debate (5,6,11,13,14). In recent years, impedance has been seen to be superior to the pH meter, as it detects both acid reflux and non-acid reflux. However, pH-only events push the limits of impedance.

Corvaglia et al. reported that when pH-only events were added to the impedance record of preterm infants, an average of 53.2 more acid gastroesophageal reflux events was encountered and the esophagus was affected by an average of 11% more acid (5). In our study, we detected 2.1 times more acid reflux events in pH meter than in MII automatic recordings. The number of pH-only events found in the literature is substantial in children (2-5,15). The clinical significance and the reason for pH-only events are still unclear. For this reason, it is important to evaluate MII recordings together with pH meter results rather than evaluating automatic analyses alone.

Ethics

Ethics Committee Approval: All procedures performed on human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent: Informed consent was obtained from parents of all patients prior to all procedures.

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

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

References

1. Slater BJ, Rothenberg SS. Gastroesophageal reflux. *Semin Pediatr Surg* 2017;26:56-60.
2. Wenzl TG, Moroder C, Trachterna M, Thomson M, Silny J, Heimann G, et al. Esophageal pH monitoring and impedance measurement: A comparison of two diagnostic tests for gastroesophageal reflux. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2002;34:519-23.
3. Woodley FW, Mousa H. Acid gastroesophageal reflux reports in infants: a comparison of esophageal pH monitoring and multichannel intraluminal impedance measurements. *Dig Dis Sci* 2006;51:1910-6.
4. Di Fiore JM, Arko M, Churbock K, Hibbs AM, Martin RJ. Technical limitations in detection of gastroesophageal reflux (GER) in neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:177-82.
5. Corvaglia L, Mariani E, Aceti A, Capretti MG, Ancora G, Faldella G. Combined oesophageal impedance-pH monitoring in preterm newborn: comparison of two options for layout analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:1027-81.
6. Loots CM, Benninga MA, Davidson GP, Omari TI. Addition of pH-Impedance Monitoring to Standard pH Monitoring Increases the Yield of Symptom Association Analysis in Infants and Children with Gastroesophageal Reflux. *J Pediatr* 2009;154:248-52.

7. Mousa HM, Rosen R, Woodley FW, Orsi M, Armas D, Faure C, et al. Esophageal impedance monitoring for gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:129-39.
8. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, Vela M, Wise J, Balaji N, et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1037-43.
9. Salvatore S, Salvatoni A, Ummano D, Ghanma A, Van der Pol R, Rongen A, et al. Low mean impedance in 24-hour tracings and esophagitis in children: a strong connection. *Dis Esophagus* 2016;29:10-4.
10. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:516-54.
11. Woodley FW, Mousa H. pH only acid reflux events in infants during later phases of the feeding cycle are less acidic and cleared more efficiently than classic two-phase acid reflux events. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;48:41-7.
12. Bredenoord AJ, Smout AJ. Physiologic and pathologic belching. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:772-5.
13. Woodley FW, Hayes J, Mousa H. Acid gastroesophageal reflux in symptomatic infants is primarily a function of classic 2-phase and ph-only acid reflux event types. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:550-8.
14. Shin MS, Shim JO, Moon JS, Kim HS, Ko JS, Choi JH, et al. Impedance-pH monitoring and conventional pH monitoring are complementary methods to detect association between gastroesophageal reflux and apnea-related symptoms in preterm infants and neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:2406-10.
15. Rosen R, Lord C, Nurko S. The sensitivity of multichannel intraluminal impedance and the pH probe in the evaluation of gastroesophageal reflux in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:167-72.

Spinal Musküler Atrofi (SMA) Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar ve Onaylı İlaçlar

New Approaches and Approved Drugs in Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treatment

Ahmet Saracaloğlu (0000-0003-2534-6051), Abdullah Tuncay Demiryürek (0000-0002-9994-8541)

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye



Öz

Spinal musküler atrofi (SMA), *survival motor neuron (SMN1)* genindeki delesyonlar veya mutasyonların neden olduğu otozomal resesif bir nöromusküler bir hastalıktır. Çocuk ölümlerinin en yaygın kalıtsal nedenidir. *SMN1*, tüm ökaryotik organizmaların genomunda tek kopya olarak bulunur. Genomik duplikasyon ile ikinci bir gen *SMN2* insanlarda ortaya çıkmıştır. Hastaların yaklaşık %95'i *SMN1* geninin ekzon 7'sinde homozigot delesyonlara sahiptir. Bundan dolayı SMN proteini yeterli miktarda üretilemez. *SMN2*, ekzon 7'deki süstitüsyondan (C-T) dolayı küçük miktarda fonksiyonel SMN proteini üretir. SMA; başlangıç yaşı, motor gerilemenin şiddeti ve beklenen yaşam süresine göre beş tip (0-IV) olarak sınıflandırılmaktadır. Tip I (Werdning-Hoffmann) en ciddi formudur ve özellikle yenidoğanları etkilemektedir. SMA hastalarındaki fenotipik değişkenlik, *SMN2* geninin kopya sayısı ile ilişkilidir. *SMN2*'nin kopya sayısı hastalığın şiddeti ile korelasyon göstermektedir. SMN proteini, nöronal hücrelerde mRNA transportu, RNA metabolizması gibi anahtar düzenleyici rollere sahiptir. Günümüzde SMA tedavisi için ana hedef; küçük moleküller, oligonükleotidler ve gen replasmanı ile motor nöronlarda SMN seviyesini artırmaktır. SMA tedavisi için kök hücre çalışmaları da yapılmaktadır. FDA, 2016 yılından beri SMA tedavisi için üç yeni ilaç onayladı. Bu ilaçlar; nusinersen (oligonükleotit), onasemnogene abeparvovec-xioi (gen replasmanı) ve risdiplam (*SMN2* gen modülatörü)'dir. İlaçların etkililiğinde erken tanı önemli bir role sahiptir. SMN bağımlı terapötik yaklaşımlar presemptomatik olarak uygulandığında motor nöron disfonksiyonları reversibil olabilir.

Abstract

Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive neuromuscular disease lead to by deletions or mutations in the survival motor neuron (*SMN1*) gene. SMA is the most common inherited cause of childhood mortality. *SMN1* exists as a single copy in the genome of all eukaryotic organisms. Genomic duplication causes a second gene, *SMN2* in humans. Approximately 95% of SMA patient has homozygous deletions in exon 7 of *SMN1*. Thus, SMN protein can't be produced sufficiently. *SMN2* produces a small amount functional SMN protein due to substitution (C-T) in exon 7. SMA is classified into five types (0-IV) based on age of onset, severity of motor decline and life expectancy. Type I (Werdning-Hoffmann) is the most severe and primarily affects infants. Phenotypic variability in SMA patients is also associated with the copy number of the *SMN2* gene. The copy number of *SMN2* correlates with the severity of the disease. The SMN protein has a key regulator roles such as mRNA transport, RNA metabolism in neuronal cells. Currently, the main target for SMA treatment is to increase SMN protein level in motor neuron cells with small molecules, oligonucleotides, and gene replacement. Stem cell studies are performed as well for SMA treatment. FDA has approved

Anahtar kelimeler

Spinal musküler atrofi (SMA), survival motor nöron (SMN), nusinersen, onasemnogene abeparvovec-xioi, risdiplam

Keywords

Spinal muscular atrophy (SMA), survival motor neuron (SMN), nusinersen, onasemnogene abeparvovec-xioi, risdiplam

Geliş Tarihi/Received : 17.02.2021

Kabul Tarihi/Accepted : 05.07.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0031

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:
Dr. Ahmet Saracaloğlu, Gaziantep
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji
Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye
E-posta: ahmetsaracal@gantep.edu.tr

three drugs in the SMA treatment since 2016. These drugs are nusinersen (oligonucleotide), onasemnogene abeparvovec-xioi (gene therapy), and risdiplam (SMN2 gene modifier). Early diagnosis has important role in drugs efficacy. Motor neuron dysfunctions may be reversible when SMN-dependent therapeutic approaches can be applied presymptomatically.

Spinal Musküler Atrofi (SMA)

Spinal musküler atrofi (SMA), omuriliğin ön boynuzundaki motor nöronların kaybı ve buna bağlı olarak güçsüzlük, kas atrofisi ve nöromusküler kavşak denervasyonu ile karakterize bir hastalıktır. SMA, otozomal resesif bir hastalık olup çocuk ölümlerinin en yaygın kalıtsal nedenidir (1). Bazı olgularda otozomal dominantlık ve X'e bağlı resesiflik de saptanmıştır. SMA insidansı dünyada yaklaşık 6000 ila 10000 doğumda bir; Kafkas ırkında taşıyıcı frekansının ise %2,7 (1/37) olduğu belirlenmiştir. Türkiye'de Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK)'nun verilerine göre 2020 yılı itibariyle 1300 civarında SMA hastası bulunmaktadır; Dünya'da ise 30 ila 50 bin arasında SMA hastası olduğu tahmin edilmektedir (2-5).

SMA ilk defa Avusturyalı nörolog Guido Werdnig tarafından 1891 yılında tanımlanmış ve SMA'dan etkilenen iki çocuğun otopsisinin sonuçlarını yayınlamıştır. Bu ilk raporu, 1891 ve 1892 yıllarında Johan Hoffmann tarafından tespit edilen vakaların

raporları takip etmiştir. Guido Werdnig ve Johan Hoffmann'ın katkılarından dolayı SMA'nın en şiddetli formu olan tip I "Werdnig-Hoffmann" hastalığı olarak adlandırılmaktadır (1). SMA; başlangıç yaşı, motor gerilemenin şiddeti ve beklenen yaşam süresine göre beş tip (0-IV) olarak sınıflandırılmaktadır. Uluslararası SMA konsorsiyumun yayınlamış olduğu kriterlere göre tanı konulmaktadır. SMA tiplerinin başlangıç yaşı, klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir (6, 7).

Prenatal başlangıçlı form olan tip 0'da yaygın motor ve duyu nöron kaybı ile birlikte perinatal ölüm gerçekleşir. Tip I (Werdnig-Hoffmann hastalığı) SMA en şiddetli form olup hastalar yardımsız oturamazlar ve 2 yaşından önce yaşamlarını kaybederler. Ara form olan tip II (Intermediate form-subakut form)'de hastalar oturabilir fakat yürüyemezler, tip III (Kugelberg-Welander hastalığı) ise daha hafif klinikle seyrederek ve hastalar yardımla yürüyebilirler ancak koşamazlar. Tip IV erişkin başlangıçlı form olup genellikle 35 yaşından

Tablo 1. SMA tiplerinin özellikleri (6, 7)

| | | SMA Tipleri | | | | |
|--------------------------|--|---|--|---|---|--|
| | Tip 0 | Tip I (Werdnig Hoffman) | Tip II (Intermediate form) | Tip III (Kugelberg Welander) | Tip IV | |
| SMN2 kopya sayısı | 1 | 2 | 3 | 3-5 | 3-5 | |
| Başlangıç yaşı | in utero | 6 aya kadar | 6-12 | 18 aydan sonra IIIa<3 yaş IIIb>3 yaş | Yetişkinlikte | |
| Klinik özellikler | * Yaygın motor ve duyu nöron kaybı * Kontraktür *Yaygın konjenital kardiyak defektleri | * Neonatal hipotoni * Yetersiz beslenme ve baş kontrolü * Solunum yetersizliği * Yardımsız oturma ve yuvarlanma gerçekleştirilemez | * Desteksiz oturabilme * Yürüyemez * Solunum kaslarında zayıflık | * Kısa da olsa yardımsız yürüyebilme | * Progresif proksimal zayıflık * Alt ekstremitede üstünlük | |
| Yaşam kalitesi | * Perinatal ölüm | * %50 ölüm (12 aya kadar) * %90 ölüm (invasiv ventilasyonsuz 24 aya kadar) | * Solunum fonksiyonlarına bağlı olarak 30-50 yaş | * Ambulans kaybında değişiklik görülebilir * Solunum tutulumu yaygın değil * Normale yakın yaşam süresi | * Progresyonu yavaş * Ambulasyon sürdürülür * Normal yaşam süresi | |

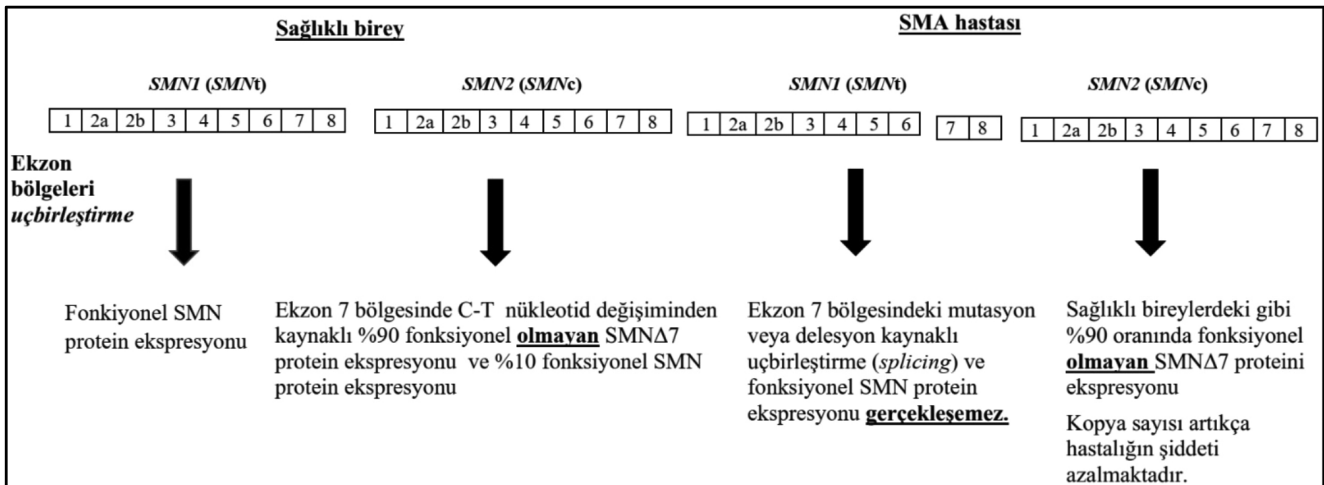
sonra bulgu verir; hafif kas güçsüzlüğü, seğirme ve titreme ile seyrederek, yaşam süresi normaldir, yutma ve solunum kasları nadiren etkilenir (8, 9).

1990 yılında Melki ve ark. SMA tip I, II ve III'ün kromozom 5 (5q12-q14) üzerindeki farklı mutasyonlardan kaynaklandığını göstermişlerdir (10). 1995 yılında Lefebvre ve ark. tarafından da kromozom 5q13 üzerinde SMA'dan sorumlu neredeyse aynı iki *Survival Motor Neuron* (*SMN1* ve *SMN2*) geni saptanmıştır (11). *SMN1* telomerik; *SMN2* sentromerik kısma yakın olduğu için sırasıyla *SMNt* ve *SMNc* olarak da adlandırılmaktadır. *SMN1* genin homozigot delesyonu Lefebvre ve ark. tarafından SMA'nın nedeni olarak ilk defa tanımlanmıştır (3, 11). SMA tip I, II ve III'ün bu gendeki delesyonlar, mutasyonlar ve gen değişimlerinden kaynaklandığı açıkça ortaya konulmuştur (10).

SMN1, tüm ökaryotik organizmaların genomunda tek kopya olarak bulunur ve yüksek oranda korunur. Bununla birlikte, genomik duplikasyon ile ikinci bir gen *SMN2* insanlarda ortaya çıkmıştır. *SMN2*'nin ekzon 7'deki 6 no'lu pozisyonundaki kritik Sitozin (C)-Timin (T) süstitüsüyonu sonucunda ekzon 7'de anormal (*aberrant*) *splicing* (uçbirleştirme) meydana gelmektedir. Bunun sonucunda stabil olmayan *SMNΔ7* protein üretimi gerçekleşmektedir (7). *SMN2*'nin intron 7'deki *intron splicing silence* N1 (ISS-N1) olarak adlandırılan önemli bir sekansın, transkripsiyon sırasında ekzon 7'nin dışarıda bırakılmasına daha çok katkı yaptığı da gösterilmiştir (12). Bundan dolayı telomerik *SMN1* (*SMNt*) kopyası tam uzunlukta (*full*

length) *SMN* proteini eksprese ederken; sentromerik *SMN2* (*SMNc*) kopyası ağırlıklı olarak (%90) çabuk parçalanarak, kısa ömürlü, stabil olmayan ve kısaltılmış izoform *SMNΔ7* proteini (ekzon 7 içermeyen transkript ürünü) eksprese eder (13). *SMN1*'in homozigot delesyonu ölümcüldür, *SMN2* geni ise yaşanabilirliği kısmen sürdüren küçük miktarda (%10) fonksiyonel protein üretebilir (Şekil 1). *SMN1*'deki delesyonlar veya intragenik mutasyonlar SMA'nın tüm formlarında bulunur. SMA hastalarının yaklaşık %95'inin *SMN1* ekzon 7'nin homozigot delesyonuna; geriye kalan %5'inin *SMN1* heterozigot delesyonuna ve nokta mutasyonuna sahip olduğu rapor edilmiştir (14). SMA hastalarındaki fenotipik değişkenlik, *SMN2* geninin kopya sayısı ile de ilişkilidir. *SMN2*'nin kopya sayısı hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterir. *SMN2* kopya sayısı azaldıkça hastalığın şiddeti artmaktadır (15, 16). *SMN2*'nin 5 veya daha fazla kopyasına sahip kişilerde hiç semptom görülmeyebilir (17).

SMN proteini, tüm dokuların sitoplazması ve çekirdeklerinde eksprese edilen 294 amino asitten oluşan 38 kDa'lık bir proteindir. Beyin, omurilik ve kasta bolca bulunur (16, 18). *SMN* proteini sitoplazmada, nöronal büyüme konilerinde, nöronal uzantılarda, çekirdekçikte ve noktali nükleer yapılar olan Cajal ve Gerns cisimciklerinde lokalizedir. *SMN* proteini; RNA metabolizmasında (özellikle küçük nükleer ribonükleoproteinler, snRNPs), aktin sitoskeleton dinamiklerinde, mRNA transportunda, ubikuitin homeostazında, biyoenerjetik yollarda ve sinaptik vezikül salınımlarında olmak üzere nöronal



Şekil 1. Sağlıklı bireylerde ve SMA hastalarındaki *SMN* gen farklılıkları
SMA (*Spinal Musküler Atrofi*); *SMN* (*Survival Motor Neuron*); *SMNt* (*Telomerik SMN*); *SMNc* (*Sentromerik SMN*)

hücrelerde anahtar düzenleyici hücresele fonksiyonlarla ilişkilendirilmiştir (7). Bundan dolayı eksikliği hayati önem taşımaktadır.

SMA tedavisi

SMA hastalarının tedavisi, yakın zamana kadar solunum fonksiyonları ve beslenme olmak üzere destekleyici tedavi şeklinde olmuştur. Bununla birlikte, *SMN2*'nin bir moleküler hedef olarak tanımlanması ve prelinik efikasite testi için hayvan modellerinin oluşturulması SMA'nın terapötik gelişiminde ilerleme sağlamıştır. Günümüzde SMA terapötik gelişiminin amacı, hastalıkla ilgili hücre tiplerinde ve dokularda özellikle presemptomatik dönemde küçük molekül, oligonükleotit ve gen replasman yaklaşımları yoluyla SMN proteini düzeyini artırmaktır (1, 19). SMN bağımlı terapötik yaklaşımlar presemptomatik olarak uygulandığında motor nöron disfonksiyonları reversible olabilir. Spinal kord motor nöronlarındaki SMN seviyesinin indüklenmesi progresif nörodejeneratif prosesi tamamen ortadan kaldırmayacaktır ama yavaşlatması mümkündür (7).

Farmakolojik yaklaşımlar

İlk denemelerde *SMN2* gen ekspresyonunu artırmak için histon deasetilaz inhibitörleri (vorinostat, hidroksiüre, sodyum butirat, fenil butirat, valproik asit) kullanılmıştır. Fenil butiratın ve valproik asitin klinik çalışmalarında (açık etiketli) klinik ve moleküler bir gelişme gösterilmiştir (20). Fakat, randomize kontrollü ve çift-kör klinik çalışmalar ile bu doğrulanmamıştır (21, 22).

SMA fare modellerinde SMN protein parçalanmasını inhibe eden küçük moleküler proteazom inhibitörü bortezomib test edilmiştir. SMA farelerinde bortezomibinin yaşam süresini uzatmadığı ama kas fonksiyonlarını iyileştirdiği saptanmıştır. Bortezomib, santral sinir sistemine penetrasyon yapabilen küçük molekül olup SMA için küçük molekül terapilerinin geliştirilmesinde önemli bir basamak olmuştur (23).

SMN2 ekzon 7'nin kapsamlı karakterizasyonu, ekzon 7'nin protein ekspresyonuna dahil edilmesini artıran antisens oligonükleotitlerin (ASO) başarılı bir şekilde geliştirilmesini sağlamıştır (24). Özellikle postnatal dönemin başlangıcında yapılan prelinik çalışmalar ile kayda değer terapötik fayda gösterilmiştir (25, 26). Genel olarak ASO'ların kan

beyin bariyerine penetrasyonu düşüktür, bundan dolayı klinik denemelerde intratekal uygulama ile santral sinir sistemi penetrasyonu sağlanmıştır (27). Iones ve Biogen tarafından geliştirilen bir ASO olan "nusinersen"; randomize ve plasebo kontrollü intratekal uygulama ile yapılan faz 3 çalışmalarında dikkate değer bir klinik başarı sağladığından FDA tarafından 2016 yılında SMA tedavisinde kullanımı için onay verilmiştir (NCT02193074) (28, 29).

SMA fare modellerinde yapılan küçük molekül çalışmalarında HDAC inhibitörü LBH58 (Panobinostat) (30) ve mRNA yıkımından sorumlu başlık uzaklaştırıcı enzim (*mRNA decapping enzyme*) inhibitörünün etkili olduğu saptanmıştır (31). Naryshkin ve ark. tarafından ekzon 7'nin uçbirleştirmeye dahil edilmesini kolaylaştıran bileşikler tanımlanmıştır. Uçbirleştirme modife edici olarak geliştirilen SMN-C1, SMN-C2 ve SMN-C3 küçük moleküllerin oral yoldan uygulanabildiği ve tüm dokulara penetrasyonu olduğu test edilmiştir. Bu bileşikler ile postnatal dönemin başlangıcında yapılan tedavide SMN protein düzeyleri anlamlı bir şekilde artmıştır. SMN-C3 bileşiğinin doza bağlı olarak yaşam süresini, ağırlığı ve motor performansı artırdığı gösterilmiştir (32).

SMN2 ekspresyonunu artırmaya yönelik diğer bir yaklaşım aminoglikozitlerin kullanılarak SMNΔ7 transkriptinin durdurma kodonundan atlama sağlanmıştır ve SMNΔ7 proteininden görece olarak daha stabil, fonksiyonel ve yapay olarak uzatılmış bir protein üretilmiştir. Bu bileşiklerle hücre ve farelerde yapılan çalışmalarda SMN protein ekspresyon seviyesi artışı ve nöromusküler fenotip iyileşmesi gösterilmiştir (33-35).

SMN2 ekspresyonunu hedef belirlemeyen non-SMN yaklaşımı da SMA tedavisinde mevcuttur. Olesoksım (TRO19622) adlı molekülün motor sinir dejenerasyonun hayvan modellerinde nöroprotektif ve nörorejeneratif olduğu gösterilmiştir. Olesoksım, stres altında mitokondriyal membranda aşırı geçirgenliği engelleyerek pro-apoptik moleküllerin mitokondriden salınımını azaltarak apoptozu engellemektedir. Fare SMA modelinde yaşam süresini artırdığı gösterilmiştir (36). Faz 2 çalışmaları yayınlamış olup anlamlı klinik yararları olabileceği ve başka mekanizmaya sahip ilaçlarla kombine kullanılabileceği belirtilmiştir (37). Günümüzde SMA için devam eden faz 3 çalışması mevcut değildir.

Potansiyel SMA terapisinde SMN'den bağımsız hedeflerden birinin RhoA/Rho-kinaz yolağının olabileceği öne sürülmüştür. Küçük GTPaz RhoA proteini ve efektör Rho-kinaz, aktin dinamiklerin anahtar modülatörleridir. SMN proteinin nöronal hücrelerde aktin sitoskeleton dinamiklerinde rol oynadığı bilinmektedir. SMN depleyonu yapılmış kemirgen nöronal hücrelerinde ve fare modellerinde farelerin spinal kord ve iskelet kasında RhoA'nın upregüle olduğu gösterilmiştir. SMN depleyonu yapılmış farelerde Rho-kinaz inhibitörü Y-27632'nin yaşam süresini anlamlı şekilde artırdığı da rapor edilmiştir (38-40).

Gen Replasman Yaklaşımları

SSS'deki kan-beyin bariyerini ve hedef hücreleri geçen *self-complementary* adeno-ilişkili virüs (scAAV) serotiplerinin keşfi, SMA gen replasman tedavilerinin geliştirilmesinde kritik öneme sahiptir (41). SMA fenotipli farelere postnatal 1. günde scAAV9-SMN uygulanmasının farelerde yaşam süresini ve ağırlığı artırdığı gösterilmiştir. Terapinin postnatal 5. günde ve 10. günde uygulanmasının tedavi etkinliğini azalttığı rapor edilmiş ve SMA'da terapötik müdahale için kritik bir zaman aralığının olduğu vurgulanmıştır (42).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), hücreler işleyişlerde çok fazla rolü olan bir hormondur. Kortikospinal motor nöronlarının aksonal büyümesini artırdığı rapor edilmiştir (43). SMN gen replasman tedavisine ek olarak IGF-1'in adeno-ilişkili virüs yolu SMA modellerinde denenmiştir. Yaşam süresini ve santral dokularda SMN protein ekspresyonunu artırdığı, nöromusküler morfolojiyi geliştirdiği gösterilmiştir (44).

Hücre Replasman Terapisi

SMN'yi artırma stratejilerine kıyasla hücre replasman tedavisi SMA'da henüz yaygın değildir ama kök hücrelerin kullanımıyla bunu yapmak mümkündür. İndüklenmiş pluripotent kök hücrelerden türetilen embriyonik kök hücreler, nöral kök hücreler ve motor nöronlar kullanılarak kök hücre naklinin etkinliğini değerlendiren birkaç çalışma mevcuttur (45, 46). Mezenkimal kök hücreler (MSCs) nörotoksini nötralize edebilir, biyoaktif nörotrofik faktörler üreterek nöroproteksiyon sağlayabilir ve dolayısıyla *SMN1* oluşturmak için yerel progenitor hücreleri

stimüle edebilir ve sonunda işlevsel nöral hücrelere farklılaşabilir (47-49). Villanova ve Bach (2015) allojenik kemik iliği mezenkimal kök hücrelerini toplayarak tip 1 SMA'lı üç çocuğa kök hücrelerini intratekal ve intravenöz transfüze ettiklerinde MSC tedavisinin güvenli olduğunu ve en azından tedavi sırasında fiziksel fonksiyonlarda ölçülebilir gelişmeler olduğunu göstermişlerdir (49). SMA için etkili kök hücre tedavilerinin gelişmesi; maksimum terapötik fayda için fonksiyonel sinaptik bağlantı kurma ve yeterli sayıda motor nöronu doğru zamanlamayla yerine koyma zorluklarının aşılmasına bağlıdır (7).

FDA Onaylı İlaçlar

Günümüzde SMA tedavisinde üç tane FDA onaylı ilaç bulunmaktadır. Bunlar: nusinersen, (Spinraza®), onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®) ve risdiplam (Evrysdi®)'dir.

Nusinersen (Spinraza®)

Nusinersen bir ASO olup pediatrik ve yetişkin SMA hastaları için FDA tarafından Aralık 2016 tarihinde onaylanmıştır. Nusinersen'in farmakolojik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. 7 aydan küçük SMA tip I hastalarında yapılan randomize klinik çalışmada (ENDEAR, nusinersenin efikasite ve güvenilirliği) nusinersenin intratekal uygulaması *sham* tedavi ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın, ara analiz raporlarında nusinersen ile tedavi edilen hastaların %41'inde motor cevapların kilometre taşı olarak nitelendirilen (*motor milestone responders*) tam baş kontrolü, yuvarlanma ve oturma gözlenmiştir (28). Bu sonuçlarla nusinersen için hızlı onay başvurusu yapılmıştır. FDA, tüm SMA tipleri için nusinersen kullanımını 23 Aralık 2016 tarihinde onaylamıştır. Ancak klinik denemelerde yarar yalnızca SMA tip I'de gösterilmiştir ve bu nedenle daha hafif fenotiplere sahip SMA'lar için fayda derecesi ve uzun ömürlülüğü bilinmiyordu. Onaydan sonra yapılan çalışmalarda nusinersenin hastalığın ilerlemesini durdurmadığı ama yavaşlattığı gösterilmiştir (23, 50).

Tavsiye edilen dozu intratekal bolus yolla 12 mg (5 ml)'dir. Uygulamadan önce 5 ml BOS çekilmelidir. Tedaviye dört adet yükleme dozu ile başlanmaktadır. İlk üç doz 14 gün arayla uygulandıktan sonra dördüncü doz, üçüncü dozdan 30 gün sonra uygulanmaktadır. Daha sonra her dört ayda bir 12 mg doz ile tedaviye

devam edilmektedir. Bazı ASO'ların uygulamasından sonra trombositopeni ve koagülasyon bozukluğu gözlemlendiğinden, her uygulamadan önce koagülasyon testleri ve trombosit sayımı yapılmalıdır. Gebe kadınlarda nusinersen kullanımıyla ilişkili gelişimsel risk tespit edilmemiştir (29, 51). Klinik araştırmalar, bütün hastaların tedaviye eşit düzeyde cevap vermediğini (*responders-nonresponders*), septomatik hastalarda görülen iyileşmenin hastalığın evresine ve yaşa kuvvetle bağlı olduğunu ve sadece iki *SMN2* kopyası taşıyan neonatların aynı yaştaki sağlıklı çocuklardaki gibi aynı motor skorlara erişemediğini göstermektedir (28, 52, 53). Günümüzde çok pahalı bir ilaçtır (tedavi maliyeti US\$750000, ilk yıl; US\$350000/yıl, sonraki yıllar) (54).

Ülkemizde 5 Temmuz 2017'de yayınlanan SGK Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ'de sadece SMA tip I hastalarında belirli koşulları sağlamak şartıyla ödeme yapılmaktayken 1 Şubat 2019'da resmi gazetede yayınlanan yeni bir tebliğ ile SMA Tip II ve Tip III hastaları için de ödeme kapsamına alınmıştır. Bu geri ödeme koşullarından bir tanesi de genetik testlerde homozigot gen delesyonu, homozigot gen mutasyonu veya *compound* (bileşik) heterozigot gen mutasyonu olması ve *SMN2* kopya sayısının en az 2 olduğunun gösterilmesidir (55).

Onasemnogene Abeparvovec-xioi (Zolgensma®)

Onasemnogene abeparvovec-xioi (AVXS-101); insan SMN geninin fonksiyonel bir kopyasını SMA hastalarının motor nöron hücrelerine iletmek için tasarlanmış adeno ile ilişkili viral vektör tabanlı gen terapisi. *SMN1* geninde biallelik mutasyon olan, *SMN2* geni ekzon 7 bölgesinde 859G>C modifikasyonu olmayan ve *SMN2* geni iki kopya olan SMA'lı 2 yaştan küçük SMA tip I hastaları için 24 Mayıs 2019'da FDA tarafından ilk gen replasman tedavisi olarak onaylanmıştır. EMA, ≤ 21 kg ve üç veya daha az *SMN2* kopyası olan bütün hastalarda kullanım için şartlı olarak Mayıs 2020'de onay vermiştir (54). İnfantil başlangıçlı SMA hastalarının alındığı bir çalışmada onasemnogene abeparvovec-xioi ile tedavi edilen hastalarda başını tutma desteksiz oturma gibi nöromotor basamaklarda gelişme görülmüştür (56). Farmakolojik özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir (57). Tavsiye edilen doz her kg için $1,1 \times 10^{14}$ vektör genomudur (vg/kg) ve 60 dakika içinde intravenöz infüzyon yoluyla tek doz uygulanmaktadır (57). Zolgensma, 2 ila 9 flakon içeren bir kitten oluşmaktadır. Flakonların hacimleri 5.5 ml veya 8.3 ml olabilmektedir. Her flakonun bir ml'sinde 2×10^{13} vg içermektedir. Dozlar belirlenirken hastanın kg aralığına bakılmaktadır ve doz üst limite göre hesaplanmaktadır (Tablo 4). Hastanın kilosu 2,6-3 kg arasında ise uygulanacak hacim 16,5 ml olup

Tablo 2. Nusinersen'in farmakolojik özellikleri (29)

| Nusinersen (Spinraza®) | |
|----------------------------|--|
| Alternatif isimler | ISIS 396443; ISIS-SMNRx |
| Sınıf | Antisense oligonükleotit, SMA gen terapisi |
| Etki mekanizması | <i>SMN2</i> 'nin ekzon 7 bölgesinin uçbirleştirmeye (<i>splicing</i>) katılmasını ve böylece fonksiyonel SMN proteini artırır. |
| Uygulama yolu | İntratekal bolus (1-3 dakika) |
| Farmakodinamik | <i>Intron splicing silencer-N1</i> (ISS-N1)'ye bağlanır, mRNA uçbirleştirmeyi (<i>splicing</i>) modüle ederek ekzon 7'nin ekspresyonu katılmasını sağlar ve fonksiyonel SMN proteini artırır. |
| Farmakokinetik | BOS verilmesinin ardından SSS'de motor nöronlara dağılır. Uygulandıktan 6 ay sonraya kadar BOS'ta saptanabilir. BOS'taki eliminasyon yarı ömrü ortalama 135-177 gün; plazmada ise 63-87 gün, Cmax ulaşma süresi 1.7-6 saat arasında değişmektedir. Ekzonükleaz yoluyla metabolize edilir. CYP450 enzimlerin substratı, indükleyicisi ve inhibitörü değildir. |
| En sık görülen advers etki | Alt ve üst solunum yolları enfeksiyonu, konstipasyon |
| ATC kodu | |
| DSÖ | N07 (diğer sinir sistemi ilaçları) |
| EphMRA | N7(diğer SSS ilaçları) |

Cmax (maksimum plazma konsantrasyonu); BOS (beyin omurilik sıvısı); SSS (santral sinir sistemi); mRNA (mesajcı ribonükleik asit); SMN (*survival motor neuron*)

Tablo 3. Onasemnogene abeparvovec-xioi'in farmakolojik özellikleri (57)

| Onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®) | |
|--|--|
| Alternatif isimler | AVXS-101; AAV9-CBA-SMN1 gen terapisi AveXis |
| Sınıf | Gen terapisi |
| Etki mekanizması | Gen transferi; SMN1 protein ekspresyon stimulanı |
| Uygulama yolu | IV infüzyon |
| Farmakodinamik | Beyin ve omurilik motor nöronları dahil SSS hücrelerini transduce ederek motor korteks ve medullanın kortikal ve subkortikal bölgeleri ve omuriliğin servikal, torasik, lomber ve sakral bölgeleri dahil geniş SMN protein ekspresyonu sağlar. |
| Farmakokinetik | Kan-beyin bariyer geçebildiği için IV kullanılabilir. Uygulamadan sonra tükürük, idrar ve dışkıda vektör DNA belirlenmiştir. |
| En sık görülen advers etki (insidans≥%5) | ALT, AST yükselmesi ve kusma |
| ATC kodu | |
| DSÖ | M09A-X (iskelet kas sistemi hastalıkları için diğer ilaçlar) |
| EphMRA | M5X (Diğer tüm iskelet kas sistemi ürünleri) |

AAV9-CBA (*adeno-associated-serotype-9-chicken-beta-actin*); SMN (*survival motor neuron*); SSS (santral sinir sistemi); ALT (alanin aminotransferaz); AST (aspartat aminotransferaz); EphMRA (*European Pharmaceutical Market Research Association*)

Tablo 4. Onasemnogene abeparvovec-xioi'in doz hesabı (58)

| Hastanın kilo aralığı | Doz (ml) |
|-----------------------|----------|
| 2,6-3,0 kg | 16,5 |
| 3,1-3,5 kg | 19,3 |
| 3,6-4,0 kg | 22,0 |
| 4,1-4,5 kg | 24,8 |
| 4,6-5,0 kg | 27,5 |

3 kg için gerekli vg= $3 \times 1,1 \times 10^{14} = 3,3 \times 10^{14} = 33 \times 10^{13}$ vg
Her 1 ml= 2×10^{13} vektör genom olup
 $(33 \times 10^{13}) / (2 \times 10^{13}) = 16,5$ ml'dir.

her 0,5 kg kilo artışında yaklaşık olarak 2.8 ml hacim artışı gereklidir. Oda sıcaklığına getirilip uygulanır. $\leq -60^\circ\text{C}$ 'de saklanır. $2-8^\circ\text{C}$ 'de 14 gün stabil kalabilir (58).

Onasemnogene abeparvovec-xioi ile 21 infantil SMA hastasında yapılan klinik çalışmada bir hasta 8 aylıkken vefat etmiştir, bir hasta da 12 aylıkken çalışmadan çekilmiştir. Çalışmada iki birincil efikasite sonlanım noktası (*co-primary efficacy endpoint*) vardır. 19 hastadan 13'ü ventilasyonsuz 14 aylık yaşama süresine ulaşmıştır. 10 hastada (%47.6) 30 saniyeden fazla desteksiz oturabilme gözlenmiştir. Hastalığın doğal seyri ile karşılaştırıldığında infantil SMA hastalarında onasemnogene abeparvovec-xioi etkililiği kanıtlanmıştır (NCT03306277, NCT03505099; NCT03461289, NCT03837184). En yaygın görülen advers etkisi (%27.3)

alanin aminotransferaz (ALT) ve/veya aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerinin yükselmesidir. Karaciğer toksisitesine yol açabilmektedir. Gen terapi sonrası akut ciddi karaciğer hasarı riskinden dolayı hastalar mutlaka takip edilmelidir (ALT, AST, total bilirubin, protrombin zamanı). Diğer yaygın görülen advers etkisi de kusmadır (%6.8). Günümüzde aşırı pahalıdır fakat bir kez uygulanır. Fiyatı, 2.1 milyon Amerikan dolarıdır (54, 58).

Onasemnogene abeparvovec-xioi infüzyonundan bir gün önce 1 mg/kg oral prednizolona eşdeğer sistemik kortikosteroidler başlanarak 30 gün boyunca uygulanmalıdır. 30 günlük sistemik kortikosteroid tedavisinin sonunda klinik muayene ve laboratuvar testleri ile karaciğer fonksiyonunu kontrol edilmelidir. Belirgin olmayan bulguları olan hastalar için, sonraki 28 gün içinde kortikosteroid dozunun azaltılarak devam edilmelidir. Karaciğer fonksiyon anormallikleri devam ederse, bulgular önemsiz hale gelene kadar sistemik kortikosteroidlere (1 mg/kg/gün oral prednizolona eşdeğer) devam edilmelidir. İnfüzyon öncesi başlanan kortikosteroidin nörolojik gelişime olumsuz etkilemesinden dolayı prematüre yenidoğanlara kullanımı tavsiye edilmemektedir. Kızamık, kızamakçık, kabakulak (KKK) ve su çiçeği gibi belirli aşular, immünsüpresif tedavi alanlarda kontrendike olduğu için infüzyon sonrası aşı yapılmamalıdır (58).

Trombositopeni riskinden dolayı trombosit sayımı, infüzyon öncesi ve infüzyon sonrası ilk 3 aylık dönemde haftalık yapılmalıdır. Troponin-I

yükselmesinden dolayı troponin-I düzeyleri infüzyon öncesi ve infüzyon sonrası ilk bir ayda her hafta; infüzyon sonrası ikinci ve üçüncü aylarda ise aylık olarak kardiyak toksisitesi bakımından kontrol edilmelidir (58).

Anti-AAV9 antikor testi infüzyon öncesi yapılmalıdır. Çok düşük düzeydeki antikor bile transdüksiyonu engelleyebilir. Viral vektör kaynaklı immunojenisite gelişebilmektedir ve antikor titresi $\leq 1:50$ olanlar infüzyon için uygundur (58).

Risdiplam (Evrysdi®)

Risdiplam, 2 aylık ve daha büyük SMA hastaları için FDA tarafından Ağustos 2020 tarihinde onaylanmıştır. *In vitro* deneylerde ve SMA'nın transgenik hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda risdiplamin *SMN2*'nin mRNA transkriptlerine ekzon 7'nin dahil edilmesini ve beyinde tam uzunlukta, fonksiyonel SMN proteini üretimini artırdığı gösterilmiştir. Klinik denemelerde tedavinin ilk 4 haftasında SMN protein seviyesinin 2 kat arttığı ve 12 haftalık süreçte devam ettiği gösterilmiştir. Klinik araştırmalar bütün SMA tiplerinde iyileşme sağladığını göstermiştir. Diğer iki tedaviden ucuz olmasına karşın Risdiplamin'in de maliyeti yüksektir (100000-340000 US\$/yıl) (54). Risdiplamin'in farmakolojik özellikleri Tablo 5'te özetlenmiştir (59, 60).

Risdiplamin'in oral solüsyon formu (0.75 mg/ml; 60 mg/80 ml) eczacı tarafından hazırlanıp hastanın kullanımına sunulur. Oral solüsyon 2-8°C arasında maksimum 64 gün muhafaza edilebilir. Yaş ve vücut ağırlığına göre tavsiye edilen günlük dozları Tablo 6'da gösterilmiştir. Yemekten sonra oral şırıngaya (6 ml ya da 12 ml) çekilen doz 5 dakika içinde kullanılmalıdır. Yenidoğanlara emzirmeden sonra uygulanmalıdır. Günlük dozlar günün aynı saatinde, unutulmuş doz olursa 6 saat içinde alınmalıdır (60).

Tedaviye ilişkin görülen advers etkileri döküntü, diyare, bulantı; ciddi advers etki olarak pnömoni ve solunum sistemi enfeksiyonları rapor edilmiştir. *In vitro* ve *in vivo* analizlerde hücre siklusu regülasyonu, apoptozisten sorumlu FOXM1 ve MADD genlerindeki alternatif uçbirleştirmeye neden olabileceği gösterilmiştir. Bu farmakodinamik etkinin advers etkilere katkısı olduğu düşünülmektedir. Metformin gibi *multidrug and toxin extrusion* (MATE) 1 ve MATE2-K transporterler ile plazma konsantrasyonu artabilir (59, 60).

Risdiplam ile hayvanlarda yapılan çalışmalarda teratojenik riskler saptanmıştır. Bundan dolayı gebelerde kullanılması tavsiye edilmez. Erkek hastalarda da infertilite ortaya çıkabilir, tedavi öncesi sperm korunması düşünülebilirler. Türkiye'de henüz kullanıma sunulmamıştır (60).

Tablo 5. Risdiplamin'in farmakolojik özellikleri (59)

| | |
|----------------------------|---|
| Risdiplam (Evrysdi®) | |
| Alternatif isimler | RG7916; RO-7034067 |
| Sınıf | 2 halkalı heterosiklik bileşikler; imidazoller; piridazinler, pirimidinler; küçük moleküller; spiro bileşikler |
| Etki mekanizması | <i>SMN2</i> mRNA transkriptlerinde ekzon 7'nin dahil edilmesini artıran potent <i>SMN2</i> uçbirleştirme (<i>splicing</i>) modülatörü |
| Uygulama yolu | Oral solüsyon (şurup) |
| Farmakodinamik | <i>In vitro</i> deneyler ve SMA'nın transgenik hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, <i>SMN2</i> mRNA transkriptlerine ekzon 7'nin dahil edilmesini ve beyinde tam uzunlukta fonksiyonel SMN proteini üretimini artırır. |
| Farmakokinetik | Pik plazma konsantrasyonu 1-4 saat; kararlı durum konsantrasyonu 7-14 gün; dağılım hacmi 6.3 kg/L; klirens 2.1 L/saat (14.9 kg hasta için); yarılanma ömrü yaklaşık 50 saat (sağlıklı bireylerde) FMO1 ve FMO3; CYP 1A1, 2J2, 3A4 ve 3A7 enzimleri ile metabolize olur. |
| En sık görülen advers etki | Döküntü, diyare, bulantı Pnömoni, solunum sistemi enfeksiyonu |
| ATC kodu | |
| DSÖ | M09A-X (iskelet kas sistemi hastalıkları için diğer ilaçlar) |
| EphMRA | M5X (Diğer tüm iskelet kas sistemi ürünleri) |

SMN (*survival motor neuron*); mRNA (mesajcı ribonükleik asit); FMO (flavin mono oksijenaz); CYP (sitokrom p450); EphMRA (*European Pharmaceutical Market Research Association*)

Tablo 6. Risdiplamin'in yaş ve kiloya göre tavsiye edilen dozu (60)

| Yaş ve vücut ağırlığı | Tavsiye edilen günlük doz |
|-------------------------|---------------------------|
| 2 aylık ila 2 yaş arası | 0,2 mg/kg |
| ≥2 yaş ≤20 kg | 0,25 mg/kg |
| ≥2 yaş ≥20 kg | 5 mg |

SMA Taşıyıcılığı ve Tarama Testleri

SMN1 genin kopya sayısının bir olması bireyin SMA taşıyıcısı olduğu anlamına gelmektedir ama *SMN1* kopya sayısı iki olanlar da taşıyıcı olabilir. Bir kromozomda iki kopya, diğer kromozomda sıfır kopya olma ihmalinden dolayı taşıyıcılık gözden kaçabilmektedir. Dünya genelinde taşıyıcılığın 1/50 olduğu tahmin edilmektedir. SMA, yenidoğan tarama panellerine Amerika'da 2018 yılında dahil edilmiştir. Tarama testlerinde *SMN1* ekzon 7'nin homozigot delesyonlarının tespitine dayalı yöntemler kullanıldığı için *SMN1* heterozigot delesyonu ve aynı zamanda nokta mutasyonu olan bazı yenidoğanların SMA tespitleri gözden kaçabilmektedir. Bu nedenle, bazı vakalar semptomlar gelişene kadar tanı konulmadığı için tedavi gecikmektedir. Koryon villus biyopsisi veya amniyosentez yoluyla fetal DNA elde edilerek SMA için prenatal tarama da yapılabilir. Koryon villus biyopsisi testi amniyosentez yöntemine göre daha hızlı sonuç verirken düşük riski biraz daha fazladır. *In vitro* fertilizasyon sırasında preimplantasyon embriyonik testler de gerçekleştirilebilir. Gen tedavilerinin etkinliği kesin olmadığından prenatal ve neonatal genetik testler genel popülasyonlarda henüz yaygın değildir (1, 13, 19, 50).

Sonuç

İlk kez 1891'de tanımlanan SMA üzerinde son 10 yılda yapılan araştırmalarla tanı ve tedavisinde çok ilerleme kaydedilmiştir. Şu anda FDA onaylı nusinersen (ASO), onasemnogene abeparvovec-xioi (gen terapisi) ve risdiplam (*SMN2* gen modülatörü) olsa da kök hücre uygulamaları gibi yeni terapötik hedefler üzerinde çalışılmaktadır. SMA hastalarının nöromusküler fonksiyonunu iyileştiren ve yaşam boyu genel sağlığını koruyan tedaviler önemli bir klinik ihtiyaçtır. SMN bağımlı terapötik yaklaşımlar ancak presemptomatik olarak uygulandığında motor nöron fonksiyonları eski haline gelebilmektedir. Bundan dolayı erken tanı SMA hastaları için çok kritiktir. SMA fare modellerinde yapılan preklinik çalışmalardan elde

edilen veriler ve biyobelirteçlerin belirlenebilmesi SMA erken tanısında elzem olacaktır.

Günümüzdeki mevcut tedaviler çok maliyetli olduğu için sadece bazı ülkelerin sağlık sigortaları ilaçların maliyetini karşılamaktadır. Ülkemizde şu an için SMA tedavisinde nusinersen kullanımını da ciddi kriterlere tabidir. FDA onaylı diğer ilaçlar onasemnogene abeparvovec-xioi ve risdiplam ise ülkemizde şu an için kullanıma sunulmamıştır.

Etik

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Arnold ES, Fischbeck KH. Spinal muscular atrophy. *Handb Clin Neurol* 2018;148:591-601.
2. Pearn J. Classification of spinal muscular atrophies. *Lancet* 1980;1:919-22.
3. McAndrew PE, Parsons DW, Simard LR, Rochette C, Ray PN, Mendell JR, et al. Identification of proximal spinal muscular atrophy carriers and patients by analysis of SMN1 and SMN2 gene copy number. *Am J Hum Genet* 1997;60:1411-22.
4. Hendrickson BC, Donohoe C, Akmaev VR, Sugarman EA, Labrousse P, Boguslavskiy L, et al. Differences in SMN1 allele frequencies among ethnic groups within North America. *J Med Genet* 2009;46:641-4.
5. <https://smabemimleyuru.org.tr/sma-nedir/> Erişim tarihi:14.02.2021.
6. Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord* 1992;2:423-8.
7. Bowerman M, Becker CG, Yáñez-Muñoz RJ, Ning K, Wood MJA, Gillingwater TH, Talbot K; UK SMA Research Consortium. Therapeutic strategies for spinal muscular atrophy: SMN and beyond. *Dis Model Mech* 2017;10:943-54.
8. Farrar MA, Kiernan MC. The genetics of spinal muscular atrophy: progress and challenges. *Neurotherapeutics* 2015;12:290-302.
9. Mercuri E, Pera MC, Scoto M, Finkel R, Muntoni F. Spinal muscular atrophy - insights and challenges in the treatment era. *Nat Rev Neurol* 2020;16:706-15.
10. Melki J, Sheth P, Abdelhak S, Burette P, Bachelot MF, Lathrop MG, et al. Mapping of acute (type I) spinal muscular atrophy to chromosome 5q12-q14. The French Spinal Muscular Atrophy Investigators. *Lancet* 1990;336:271-3.
11. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burette P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80:155-65.
12. Singh NN, Howell MD, Androphy EJ, Singh RN. How the discovery of ISS-N1 led to the first medical therapy for spinal muscular atrophy. *Gene Ther* 2017;24:520-6.
13. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* 2015;51:157-67.

14. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin* 2015;33:831-46.
15. Gennarelli M, Lucarelli M, Capon F, Pizzuti A, Merlini L, Angelini C, et al. Survival motor neuron gene transcript analysis in muscles from spinal muscular atrophy patients. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;213:342-8.
16. Lefebvre S, Burlet P, Liu Q, Bertrand S, Clermont O, Munnich A, et al. Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. *Nat Genet* 1997;16:265-9.
17. Prior TW, Swoboda KJ, Scott HD, Hejmanowski AQ. Homozygous SMN1 deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by SMN2. *Am J Med Genet A* 2004;130:307-10.
18. Coovert DD, Le TT, McAndrew PE, Strasswimmer J, Crawford TO, Mendell JR, et al. The survival motor neuron protein in spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 1997;6:1205-14.
19. Ar Rochmah M, Awano H, Awaya T, Harahap NIF, Morisada N, Bouike Y, et al. Spinal muscular atrophy carriers with two SMN1 copies. *Brain Dev* 2017;39:851-60.
20. Darbar IA, Plaggert PG, Resende MB, Zanoteli E, Reed UC. Evaluation of muscle strength and motor abilities in children with type II and III spinal muscle atrophy treated with valproic acid. *BMC Neurol* 2011;11:36.
21. Kissel JT, Scott CB, Reyna SP, Crawford TO, Simard LR, Krosschell KJ, et al. Project Cure Spinal Muscular Atrophy Investigators' Network. SMA CARNIVAL TRIAL PART II: a prospective, single-armed trial of L-carnitine and valproic acid in ambulatory children with spinal muscular atrophy. *PLoS One* 2011;6:21296.
22. Swoboda KJ, Scott CB, Crawford TO, Simard LR, Reyna SP, Krosschell KJ, et al. Project Cure Spinal Muscular Atrophy Investigators Network. SMA CARNI-VAL trial part I: double-blind, randomized, placebo-controlled trial of L-carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy. *PLoS One* 2010;5:12140.
23. Kwon DY, Motley WW, Fischbeck KH, Burnett BG. Increasing expression and decreasing degradation of SMN ameliorate the spinal muscular atrophy phenotype in mice. *Hum Mol Genet* 2011;20:3667-77.
24. Hua Y, Vickers TA, Baker BF, Bennett CF, Krainer AR. Enhancement of SMN2 exon 7 inclusion by antisense oligonucleotides targeting the exon. *PLoS Biol* 2007;5:73.
25. Passini MA, Bu J, Richards AM, Kinnecom C, Sardi SP, Stanek LM, et al. Antisense oligonucleotides delivered to the mouse CNS ameliorate symptoms of severe spinal muscular atrophy. *Sci Transl Med* 2011;3:72ra18.
26. Williams JH, Schray RC, Patterson CA, Ayitey SO, Tallent MK, Lutz GJ. Oligonucleotide-mediated survival of motor neuron protein expression in CNS improves phenotype in a mouse model of spinal muscular atrophy. *J Neurosci* 2009;29:7633-8.
27. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016;388:3017-26.
28. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1723-32.
29. Hoy SM. Nusinersen: First Global Approval. *Drugs* 2017;77:473-9.
30. Garbes L, Riessland M, Hölker I, Heller R, Hauke J, Tränkle C, et al. LBH589 induces up to 10-fold SMN protein levels by several independent mechanisms and is effective even in cells from SMA patients non-responsive to valproate. *Hum Mol Genet* 2009;18:3645-58.
31. Van Meerbeke JP, Gibbs RM, Plasterer HL, Miao W, Feng Z, Lin MY, et al. The DcpS inhibitor RG3039 improves motor function in SMA mice. *Hum Mol Genet* 2013;22:4074-83.
32. Naryshkin NA, Weetall M, Dakka A, Narasimhan J, Zhao X, Feng Z, et al. Motor neuron disease. SMN2 splicing modifiers improve motor function and longevity in mice with spinal muscular atrophy. *Science* 2014;345:688-93.
33. Mattis VB, Rai R, Wang J, Chang CW, Coady T, Lorson CL. Novel aminoglycosides increase SMN levels in spinal muscular atrophy fibroblasts. *Hum Genet* 2006;120:589-601.
34. Mattis VB, Tom Chang CW, Lorson CL. Analysis of a read-through promoting compound in a severe mouse model of spinal muscular atrophy. *Neurosci Lett* 2012;525:72-5.
35. Barton-Davis ER, Cordier L, Shoturma DI, Leland SE, Sweeney HL. Aminoglycoside antibiotics restore dystrophin function to skeletal muscles of mdx mice. *J Clin Invest* 1999;104:375-81.
36. Bordet T, Berna P, Abitbol JL, Pruss RM. Olesoxime (TRO19622): a novel mitochondrial-targeted neuroprotective compound. *Pharmaceuticals (Basel)* 2010;3:345-68.
37. Bertini E, Dessaud E, Mercuri E, Muntoni F, Kirschner J, Reid C, et al. Olesoxime SMA Phase 2 Study Investigators. Safety and efficacy of olesoxime in patients with type 2 or non-ambulatory type 3 spinal muscular atrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017;16:513-22.
38. Bowerman M, Beauvais A, Anderson CL, Kothary R. Rho-kinase inactivation prolongs survival of an intermediate SMA mouse model. *Hum Mol Genet* 2010;19:1468-78.
39. Bowerman M, Shafey D, Kothary R. Smn depletion alters profilin II expression and leads to upregulation of the RhoA/ROCK pathway and defects in neuronal integrity. *J Mol Neurosci* 2007;32:120-31.
40. Hensel N, Claus P. The Actin Cytoskeleton in SMA and ALS: How Does It Contribute to Motoneuron Degeneration? *Neuroscientist* 2018;24:54-72.
41. Foust KD, Nurre E, Montgomery CL, Hernandez A, Chan CM, Kaspar BK. Intravascular AAV9 preferentially targets neonatal neurons and adult astrocytes. *Nat Biotechnol* 2009;27:59-65.
42. Foust KD, Wang X, McGovern VL, Braun L, Bevan AK, Haidet AM, et al. Rescue of the spinal muscular atrophy phenotype in a mouse model by early postnatal delivery of SMN. *Nat Biotechnol* 2010;28:271-4.
43. Ozdinler PH, Macklis JD. IGF-I specifically enhances axon outgrowth of corticospinal motor neurons. *Nat Neurosci* 2006;9:1371-81.
44. Tsai LK, Chen CL, Ting CH, Lin-Chao S, Hwu WL, Dodge JC, et al. Systemic administration of a recombinant AAV1 vector encoding IGF-I improves disease manifestations in SMA mice. *Mol Ther* 2014;22:1450-9.
45. Corti S, Nizzardo M, Nardini M, Donadoni C, Salani S, Ronchi D, et al. Neural stem cell transplantation can ameliorate the phenotype of a mouse model of spinal muscular atrophy. *J Clin Invest* 2008;118:3316-30.
46. Corti S, Nizzardo M, Nardini M, Donadoni C, Salani S, Ronchi D, et al. Embryonic stem cell-derived neural stem cells improve spinal muscular atrophy phenotype in mice. *Brain* 2010;133:465-81.

47. Murphy MB, Moncivais K, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. *Exp Mol Med* 2013;45:e54.
48. Paradisi M, Alviano F, Pirondi S, Lanzoni G, Fernandez M, Lizzo G, et al. Human mesenchymal stem cells produce bioactive neurotrophic factors: source, individual variability and differentiation issues. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014;27:391-402.
49. Villanova M, Bach JR. Allogeneic mesenchymal stem cell therapy outcomes for three patients with spinal muscular atrophy type 1. *Am J Phys Med Rehabil* 2015;94:410-5.
50. Ross LF, Kwon JM. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, and Future. *Neoreviews* 2019;20:437-51.
51. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/2095311bl.pdf Erişim tarihi: 02.02.2021.
52. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Group CS. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2018;378:625-35.
53. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord* 2019;29:842-56.
54. Wirth B. Spinal Muscular Atrophy: In the Challenge Lies a Solution. *Trends Neurosci* 2021;44:306-22.
55. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/02/20190201-8.pdf> Erişim tarihi: 16.02.2021.
56. Dabbous O, Maru B, Jansen JP, Lorenzi M, Cloutier M, Guérin A, et al. Survival, motor function, and motor milestones: comparison of avxs-101 relative to nusinersen for the treatment of infants with Spinal Muscular Atrophy type 1. *Adv Ther* 2019;36:1164-76.
57. Hoy SM. Onasemnogene Abeparvovec: First Global Approval. *Drugs* 2019;79:1255-62.
58. <https://www.fda.gov/media/126109/download> Erişim tarihi: 02.02.2021.
59. Dhillon S. Risdiplam: First Approval. *Drugs* 2020;80:1853-8.
60. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213535s0001bl.pdf Erişim tarihi:02.02.2021.

Precision Medicine (Hassas Tıp) Kavramı ve İmmünolojik Hastalıkların Tedavisindeki Yeri

Precision Medicine Concept and its Role in the Treatment of Immunological Diseases

Murat Özer (0000-0002-4832-7489), İlknur Bostancı (0000-0001-6392-5877)

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



Öz

Alışlagelmiş tıp anlayışında hastalıklar üzerine odaklanılmış, aynı hastalığa sahip farklı bireylerde aynı tedavi yöntemleri uygulanmıştır ancak gelişen tıp bilimi sürecinde aynı hastalığın farklı kişilerde aynı seyretmeyeceği ve dolayısıyla da tedavinin aynı olamayacağı gerçeği doğmuştur. Bu nedenle hastalıktan ziyade bireyler daha ön plana çıkmaktadır ki bu bağlamda gelişen teknolojik altyapı ile beraber hassas tıp (precision medicine) kavramı hayatımıza girmiştir. Hassas tıp terimi nispeten yeni olsa da kavram olarak uzun yıllardır sağlık hizmetlerinin bir parçası olarak yer almaktadır. İmmünolojik hastalıkların tedavisinde hassas tıp tedavi stratejileri temel olarak üç farklı tedavi yaklaşımını içermektedir. Eksik moleküllerin yerine konulması; aşırı aktif hücre içi sinyalizasyonun inhibisyonu ve sitokin blokağı. Hassas tıp İVİG, PEG-ADA ve IFN- γ gibi immünoloji kliniklerinde uzun yıllardır kullanılan tedavi yaklaşımları yanında pleriksafor, sirolimus ve vedolizumab gibi son senelerde bulunmuş daha nadir kullanılan tedavileri de kapsamaktadır. Günümüzde artan teknolojik alt yapı ile yeni moleküler yolların tanımlanması şüphesiz bir çok hastalığın tedavisinde hassas tıp kavramının daha etkin olarak kullanılacağı günleri getirecektir.

Abstract

In the conventional medical understanding, the focus has been on diseases, the same treatment methods have been applied to different individuals with the same disease, but the fact that the same disease will not be the same in different people and therefore the treatment cannot be the same has emerged. For this reason, individuals are more prominent than disease, and in this context, precision medicine concept has entered our lives with the developing technological infrastructure. Although the term precision medicine is relatively new, the concept has been a part of healthcare for many years. In the treatment of immunological diseases, sensitive medicine treatment strategies basically include three different treatment approaches. Replacement of “missing molecules”, inhibition of overactive intracellular signaling and cytokine blockade. Along with the treatment approaches which have been most frequently used in immunology clinics for many years such as IVIG, PEG-ADA and IFN- γ , precision medicine also includes relatively rarer treatments that have been discovered lately such as pleriksafor, sirolimus and vedolizumab. Defining new molecular pathways with today’s increasing technological infrastructure will undoubtedly bring the days when the concept of precision medicine will be used more effectively in the treatment of many diseases.

Anahtar kelimeler

Hassas tıp, immünolojik hastalıklar, İVİG, PEG-ADA

Keywords

Precision medicine, immunological diseases, IVIG, PEG-ADA

Geliş Tarihi/Received : 01.10.2020

Kabul Tarihi/Accepted : 09.05.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0032

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:
Dr. Murat Özer, Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk
Sağlığı Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Alerji İmmünoloji Kliniği,
Ankara, Türkiye
E-posta: drmuratozer@yahoo.com

Giriş

Tıp tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. Tıpta her şey “insana yardım etmek” içindir ancak Hippokrates “önce zarar vermeden (primum non nocere)” der. Tıp bilimi insanların sağlığını ve varlığını sürdürebilmesini sağlamak için yüzyıllardır önceki kuşakların deneyim ve birikimlerinin sonraki kuşaklara aktarılması ile gelişmektedir (1).

Alışlagelmiş tıp anlayışında hastalıklar ve salgınlar üzerine odaklanılmış, aynı hastalığa sahip bireylerde aynı tedavi yöntemlerinin uygun olacağı düşünülmüştür. Tıbbi bilginin gelişim sürecince aynı hastalığın farklı kişilerde farklı seyrettiği ve dolayısıyla aynı tedavi yöntemlerinin kullanılamayacağı gerçeği açığa çıkmıştır. Günümüzde hastalıktan ziyade bireyler daha ön plana çıkmaktadır ki bu bağlamda kişiselleştirilmiş tıp (personalized medicine) ve hassas tıp (precision medicine) kavramları hayatımıza girmiştir (2).

Francis Collins 2000’lerin başlarında “Bugün insan genomunun anlaşılmasıyla ve daha sonra insan genetik varyasyon haritasının oluşturulması ile bir devrime tanık oluyoruz” ifadesini yazarak kişiselleştirilmiş tıp kavramını ilk defa ortaya atmıştır (3). Günümüzde kişiselleştirilmiş tıp, “her bir hasta için hangi tıbbi tedavinin en iyi şekilde işe yarayacağını belirlemek için tanı testlerini kullanarak, elde edilen verileri bireyin tıbbi geçmişi, koşulları ve değerleri ile birleştirerek hedefli tedavi ve önleme planları geliştirilmesi” şeklinde tanımlanmıştır (2, 4).

Hassas tıp kavramı ilk olarak Clayton Christensen tarafından 2009’da yayımlanan “The Innovator’s Prescription: A Disruptive Solution For Health Care” adlı kitapta yer almıştır (2, 5) ancak bu kavramın kabul görmesi asıl olarak 2011 yılında ABD (Amerika Birleşik Devletleri) Ulusal Araştırma Konseyi (NRC) tarafından “Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease” başlıklı bir rapor yayımlanmasından sonra olmuştur. Bu raporda hastalıkların semptomlara göre değil genetik veya genomik temellere göre sınıflandırılması önerilmiştir (2).

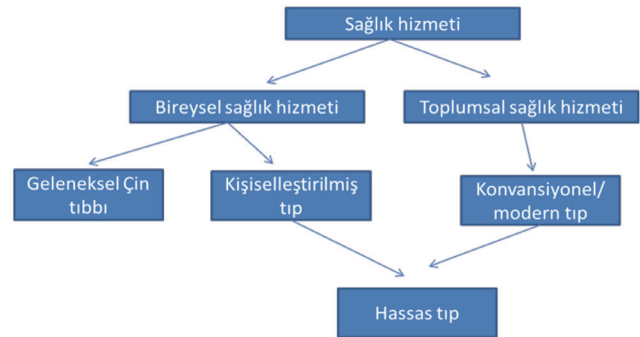
Hassas tıbbin odaklandığı nokta hastalığın genetik ve genomik temelleridir. Hassas Tıp Enstitüsü hassas tıbbi “her hastaya kendi genetik profili ve tıbbi öyküsüne göre uyarlanmış kişiselleştirilmiş hizmet” şeklinde tanımlamaktadır (6). Geleneksel ve her beden

için kullanılan tüm ilaçlardan farklı olarak, hassas tıp, bir hastanın tüm genomunu inceleyerek hastalığın nedenini ortaya çıkarıp, yönlendiren spesifik genetik değişiklikleri tespit etmektedir (2).

Bazı yazarların kişiselleştirilmiş tıp ve hassas tıp kavramlarını birbirinin yerine kullanmasına karşın bir çok araştırmacı aralarında ufak farklılıkların olduğunu belirtmektedir (7). Anlam olarak kişisel tıp ve hassas tıbbi ayırt etmek oldukça güçtür; kişisel tıp her bireyi genomik ve çevresel özelliklerine göre sınıflandırıp tedavi veya önleme sürecine karar verirken; hassas tıp hastaya özgü olan ilaçların veya tıbbi cihazların yaratılması anlamından daha ziyade bireyleri genomik özelliklerine göre belirli bir hastalığa yatkınlıkları, biyolojik hastalıkları ve/veya prognozlarında farklı olan alt popülasyonlara sınıflandırabilme ve bu alt sınıfa uygun tedaviyi vermeyi amaçlamaktadır. Bir bakıma hassas tıp kişisel tıp ile modern/konvansiyonel tıbbin beraber olarak uygulanmasıdır (Şekil 1) (8).

Stephen Galli adlı araştırmacı ise kişiselleştirilmiş tıbbin ağırlıklı olarak bireyleri içeren tek ve anekdot öykülere dayandığını, klinisyen tarafından bir hastaya teşhis, tedavi ve prognoz önerisi yapılması için zayıf bir temelinin olduğunu belirtmiştir (2, 9). Hassas tıp yaklaşımı ise ortak bir hastalık ağı taksonomisine sahip bireyleri ve popülasyon temelli kohortları kullanır. Ek olarak, hem bireyin hem de alt popülasyona dayalı kohortun entegre bir moleküler ve klinik profilini gerektirmektedir (2).

Kişiselleştirilmiş tıp, her bir bireyin tedavi edilen tek hasta olarak kabul edildiği bir kavramdır. Hassas tıp ise bireyden toplum geneline ulaşan bir kavram olup, gruplar ve alt gruplar üzerinde araştırma yapma ve hastanın özel alt grubunu tedavi etme konusunda daha



Şekil 1. Kişiselleştirilmiş ve hassas tıbbin basit bir sınıflandırma ağacı (“What’s in a Name? The Evolution of ‘P-Medicine.’ The Journal of Precision Medicine” adlı kitaptan uyarlanmıştır).

geleneksel batı tıbbi yaklaşımına izin vermektedir (8).

2015 senesinde ABD’de “Hassas Tıp Girişimi (Precision Medicine Initiative)” ilan edilmiş olup 2016 senesinde bu girişimin ismi “All of Us” olarak değiştirilmiştir. Ocak 2018 itibarıyla ilk pilot proje yaklaşık 10.000 kişiyle başlatılmış ve 2022 senesi için toplam sayının bir milyon olması hedeflenmiştir (10) (11).

BIS Research’ün 2017 yılında yayımladığı rapora göre küresel hassas tıp pazarının 2026 yılında 141,7 milyar dolara ulaşması beklenmektedir. Bu büyümeyi sağlayan olgular arasında erken evre tedavilerinin benimsenmesi, kronik hastalıkların yaygınlaşması ve genetik bilimindeki gelişmeler gösterilmektedir (12). Artan pazar payı ile beraber hassas tıbbın immünolojik hastalıklardaki kullanım alanları şüphesiz artacaktır. Bu yazıda immünolojik hastalıklarda hassas tıbbın yeri ve kullanım alanları tartışılmıştır.

İmmünolojik Hastalıkların Tedavisinde Hassas Tıp

Hassas tıp tedavi stratejileri temel olarak aşağıdaki üç kategoriden birine girer:

- 1) Eksik moleküllerin yerine konulması
- 2) Aşırı aktif hücre içi sinyalizasyonun inhibisyonu
- 3) Sitokin blokajı

I. Eksik Moleküllerin Yerine Konulması

Monojenik mutasyonlar sıklıkla protein ekspresyonunu bozar ya da proteinin strüktürel yapısında defekt oluşturur. Fonksiyonel olan proteinin eksikliği ve/veya var olan proteinin yapısındaki değişiklik biyokimyasal yolların sekteye uğramasına sebep olur. Hassas tıp bu grup hastalıklarda “eksik molekül”ün yerine konulmasını amaçlar.

Ia. Antikor Eksikliğinde İVİG Kullanımı

İntravenöz immüno globulin (İVİG) dünyada en yaygın kullanılan plazma ürünüdür. İVİG binlerce sağlıklı vericiden sağlanan plazmaların havuzlanması ile elde edilen normal insan poliklonal IgG’nin tedavi edici preparatıdır. İlk defa 1981’de birincil ve ikincil immün yetmezliklerin tedavisinde ruhsat almıştır. İVİG etkisini Fc reseptörlerinin ekspresyon ve işlevlerinde değişiklik yaparak; sitokin ağı ve kompleman aktivasyonu ile etkileşerek; dentritik hücrelerde değişiklik yaparak; T ve B hücrelerini

uyararak diferansiyasyon ve diğer işlevlerinde değişiklik yaparak göstermektedir (13).

İVİG’in ilk kullanımı immün yetmezlik hastalıklarında yerine koyma amaçlı olmuştur. İVİG iki ana doz şeması ile kullanılmaktadır. Düşük doz “yerine koyma tedavisi” için; yüksek doz “immünomodulator ya da antiinflamatuvar etki” için kullanılır. Yerine koyma tedavisi primer immün yetmezliklerde kullanılmaktadır (13).

Primer immün yetmezliği olan kişilere İVİG uygulanmasındaki amaç, hastayı akut enfeksiyonlardan korumak, gelişebilecek komplikasyonları önlemek ve doku hasarını azaltmaktır (14).

Antikor eksikliklerinde, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezliklerde (Wiskott - Aldrich sendromu, Ataksi- telenjektasia, Nijmegen breakage sendromu, Di George sendromu, primer CD4 eksikliği) ve immün sistemin regülasyon bozukluğu (X’e bağlı lenfoproliferatif sendrom)’nda İVİG tedavisi kullanılabilir (14).

Ib. Adenozin Deaminaz Eksikliğinde PEG-ADA Kullanımı

1972’de Dr. Eloise Giblett ve arkadaşları SCID (ağır kombine immün yetmezlik) tanısı alan ve akrabalarında SCID öyküsü bulunmayan iki kadında eritrositlerde aktive adenozin-deaminaz enziminin olmadığını saptayarak SCID’e neden olan ilk bozukluk olan “adenozin deaminaz (ADA) eksikliği”ni gösterdiler (15).

ADA eksikliği, lenfositler için apoptotik etki gösteren 2’deoksiadenozin ve 2’O metiladenozinin birikimine yol açarak lenfositlerin ölümüne ve timus disfonksiyonuna neden olur. Hastalarda doğumdan sonra ilk aylardan itibaren tekrarlayan enfeksiyonlarla karşılaşılır ve çoğu olgu ilk 2 yıl içinde ölür. İlk defa 1987’de Hershfield ve arkadaşları sığır kaynaklı polietilen glikole eşlenik ADA’nın (PEG-ADA) kas içi infüzyonunu gerçekleştirerek ADA eksikliğini tedavi etmeyi amaçlamıştır. Saf ADA enziminin plazma yarı ömrü 30 dakika iken, polietilen glikol (PEG) molekülüne bağlandığında yarı ömrü 23 güne uzamaktadır. Lenfosit öncülerini apoptozisten korumak ve yeterli ADA seviyelerini sağlamak için haftalık veya haftada iki kez PEG-ADA’nın kas içi enjeksiyonu uygulanması gerekmektedir (15).

PEG-ADA, ADA eksikliği bulunan olgularda genellikle transplantasyondan önce immün sistem fonksiyonlarının düzeltilmesinde veya uygun verici bulunamadığı durumlarda kullanılmaktadır. Bu tedavi metabolik detoksifikasyon ile immün sistemi korur. Kür sağlamaması ve hastadan hastaya değişen tedaviye yanıt oranı ise PEG-ADA'nın en önemli olumsuz özellikleridir (16).

ADA eksikliğinde küratif tedaviler kemik iliği nakli ve son yıllarda oldukça başarılı uygulamaları olan gen tedavisi olsa da bu tür komplike tedavilere ulaşım imkanı olmayan hastalar için PEG-ADA tedavisi hayat kurtarıcı olmaya devam etmektedir (17).

PEG-ADA enzim replasman tedavisi, ADA eksikliği olan sayıca oldukça küçük bir hasta popülasyonunu tedavi etmek için geliştirilmiştir ve diğer SCID formları veya immün düzensizliği olan hastalarda yararı olmadığından kullanılmamaktadır bu özellik ile gerçek bir "orphan drug (yetim ilaç)" özelliği taşımaktadır. PEG-ADA "orphan drug" olması ile bu derlemede açıklanan diğer hassas tedavilerden ayrılmaktadır. Diğer "orphan drug"larda olduğu gibi PEG-ADA'nın da maliyeti oldukça yüksek ve erişilebilirliği düşüktür (17).

İc. CTLA-4 Haplo Yetersizliğinde Abatacept/ Belatacept, Sirolimus ve Vedolizumab Tedavisi

T hücreleri tüm lenfositlerin yaklaşık %80'ini oluşturmak ile beraber CD4, CD8 ve Treg gibi alt grupları vardır. T hücreleri hedefleyen tedavilerde en büyük risk farklı görevleri olan çeşitli T hücre alt gruplarının hepsinin birden olumsuz etkilenmesidir; bu nedenle otoimmün yanıtta T hücre aktivasyonunun baskılanması hedeflendiğinde, en uygun yaklaşım, T hücre ko-stimülasyonunun inhibe edilmesidir. Abatacept/belatacept ko-stimülasyonu inhibe ederek, T hücre sayısında bir azalmaya neden olmaksızın etkisini göstermektedir (18).

T hücrelerinin aktivasyonu iki basamakta gerçekleşir. Birinci basamakta antijen sunan hücre yüzeyindeki doku uyumu antijen (MHC) kompleksi, antijeni T hücre yüzeyindeki reseptöre (TCR; T cell receptor) sunar. İkinci basamakta ise ko-stimülasyon olarak da bilinen ikinci uyarı, antijen sunan hücre yüzeyindeki CD80/CD86 kompleksi ile T hücre yüzeyindeki CD28 molekülünün etkileşimidir. İki basamağın sağlıklı şekilde gerçekleşmesinin ardından T hücre aktivasyonu tamamlanır; T hücresinde hücre

içi sinyalizasyon, proliferasyon ve sitokin üretimi gibi olaylar tetiklenir. T hücre aktivasyonu gerçekleştikten ve amacına ulaştıktan sonra en önemli nokta ise T hücre aktivasyonunun kontrolden çıkmadan durdurulmasıdır. Bu aşamanın gerçekleştirilmesi için T hücre yüzeyinde CTLA-4 (sitotoksik T-lenfositleri ile ilişkilendirilen antijen 4) isimli ikinci bir molekül sunulur, bu molekülün antijen sunan hücre üzerindeki CD80/CD86 kompleksine afinitesi CD28'den çok daha fazladır. Beklendiği üzere CTLA-4 ve CD28; CD80/CD86 için yarışır ve süreç CD28'in CD80/CD86 ile etkileşiminin azalması ile sonuçlanır. Diğer bir anlatım ile T hücre yüzeyinde sunulan CTLA-4, antijen sunan hücre yüzeyindeki CD80/CD86 kompleksine bizzat bağlanarak, CD28 ile etkileşimi ve sonuçta T hücrenin daha fazla uyarılmasını inhibe eder (18).

Abatacept, insan IgG1'in modifiye edilmiş olan Fc kısmı ile CTLA-4'ün ekstrasellüler kısmının birleştirilmesiyle oluşmuş sentetik ve humanize bir füzyon proteindir. Antijen sunan hücre yüzeyindeki CD80/CD86 kompleksine bizzat bağlanarak, T hücre yüzeyindeki CD28 ile etkileşimi önler. Böylece T hücresine ko-stimülatuar uyarının gelmesini önleyerek, T hücrenin uyarılmasını ve ardından gelişecek diğer immün yanıt basamaklarını inhibe eder (18).

CTLA4 haplo yetersizliği, CTLA4'teki heterozigot mutasyondan kaynaklanır, bu mutasyon immün disregülasyona ve enfeksiyonlara karşı artan yatkınlığa neden olur. Çoğu hasta CVID klinik ve laboratuvar bulguları ile başvurur; hipogamaglobulinemi, otoimmün sitopeniler ve lenfoid olmayan organların lenfosit infiltrasyonu CTLA4 haplo yetersizliğinin en önemli bulgularıdır. Hastalarda ayrıca B hücrelerinde progresif azalma görülür. Çoğu hastada pulmoner ve gastrointestinal hastalıklar saptanır. Tekrarlayan alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları, granümatöz lenfositik interstisyel akciğer hastalığı, bronşektazi ve idiyopatik akciğer fibrozu görülmesi beklenen diğer bulgulardır. Gastrointestinal sistem belirtileri şiddetli enteropati ve Crohn benzeri hastalığı kapsar (19).

Abatacept ve belatacept'in CTLA4 haplo yetersizliğinde oluşan CTLA4 eksikliğini replase ederek olgularda hastalığın belirtilerini azalttığı gösterilmiştir (19). Lee ve arkadaşları CTLA4 haplo eksikliği tanısı bulunan adolesan kız hastada abatacept tedavisinin ardından kronik ishalin, otoimmün enteropatinin, megaloblastik aneminin ve otoimmün

hepatit kliniğinin hafiflediğini, ishalin ve Coombs pozitif hemolitik aneminin düzeldiğini ve kullanılan immünespresif ajanların kesildiğini belirtmiştir (20). Schwab ve arkadaşlarının CTLA4 haplo eksikliği tanılı 11 hasta içeren kohortunda ise abatacept veya belatacept'in olguların mevcut tedavisine ek olarak verildiği, solunum semptomlarında iyileşme, akciğerde lenfoproliferyonda azalma, lenf nodu boyutlarında küçülme ve ishalin azalması ile beraber belirgin kilo artışı görüldüğü bildirilmiştir (19). Abatacept ayrıca CVID benzeri bir klinikle başvuran CTLA4 eksikliği tanısı alan 20 yaşındaki bir erkekte steroide dirençli intraserebral T hücre aracılı inflamasyonu başarıyla tedavi etmiştir (21).

mTOR (rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) hücre büyümesi ve metabolizmasında önemli bir moleküldür. Rapamisin, otoimmün lenfoproliferatif sendrom hastalarında CD28 sinyalizasyon yolağını kullanarak T hücre hiperaktivitesini azaltır ve immün fonksiyonları düzenler, bu özellikleri ile otoimmün lenfoproliferatif hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (19, 22). CTLA-4 haplo eksikliği tanısı bulunan ve sirolimus ile tedavi edilen 13 hastanın 4'ünde otoimmün sitopenilerde düzelmeye, lenfadenopati ve splenomegalide gerileme görüldüğü bildirilmiştir (19).

Vedolizumab, insan $\alpha 4\beta 7$ integrine bağlanan bir IgG1 monoklonal antikordur ve rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilir. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında konvansiyonel tedaviye ya da tümör nekroz faktörü alfa (TNF α) antagonisti ile tedaviye yeterli yanıt alınamayan, yanıtı kaybeden ya da bu tedavileri tolere edemeyen yetişkinlerin tedavisinde endikedir. Vedolizumab, bağırsak için selektif, immün sistemi baskılayıcı bir biyolojik ajandır, belirli lenfositler üzerinde $\alpha 4\beta 7$ integrine bağlanarak bu hücrelerin mukozal adresin hücre adhezyon molekülü-1'e (MAdCAM-1) tutunmasını inhibe eder. MAdCAM-1 başlıca bağırsak endotel hücreleri üzerinde ekspresye olur ve T lenfositlerin gastrointestinal sistemdeki dokulara geri dönüşünde önemli bir rol oynar. Vedolizumab tarafından $\alpha 4\beta 7$ ile MAdCAM-1 arasındaki etkileşimin inhibisyonu, primatlarda bağırsağa göç eden bellek T yardımcı lenfositlerin vasküler endotelden parankimal dokuya transmigrasyonunu önler, gastrointestinal inflamasyonu azaltır (23). Vedolizumab CTLA4 haplo eksikliği bulunan bir olguda dirençli otoimmün

enterokolit tedavisinde başarıyla kullanılmıştır ancak aynı olguda hipogamaglobulinemi ve eritrosit hücre aplazisini düzeltmemiştir (24).

Id. LRBA Eksikliğinde Abatacept Tedavisi

LRBA geni, hücrenin yapısında ve hücre içi sinyalizasyonda önemli rol oynayan bir proteini kodlamaktadır. LRBA eksikliği hipogamaglobulinemi, otoimmünite, sitopeni, kronik ishal, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, organomegali ve tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterizedir. Antikor üretiminde bozulma, T hücre aktivasyon ve proliferasyon yanıtlarında yetersizliğin yanı sıra hafıza B hücre sayısında azalma dikkat çekicidir. Tek küratif tedavi seçeneği kemik iliği nakli iken 2015 yılında abatacept kullanımı gündeme gelmiştir (17).

LRBA eksikliğinde T hücrelerdeki CTLA4 miktarı azalmakta ve buna bağlı otoimmün semptomlar oluşmaktadır. LRBA eksikliği tanısı bulunan hastalara abatacept uygulanmış ve klinik bulgularda belirgin remisyon görülmüştür. Klinik çalışmalar LRBA eksikliğinde kemik iliği nakli yapılamayan olgularda tedavi seçeneği olarak abatacept kullanımını desteklemektedir (25).

Abatacept'in LRBA eksikliği tanısı bulunan üç hastada kullanılması sonrası, lenfositik interstisyel akciğer hastalığı ve sitopenilerin düzeldiği görülmüştür (17). Ülkemizde yapılan bir kohortta ise abatacept tedavisi verilen olgularda lenfoproliferyon belirtilerinde, enteropatide ve otoimmün sitopenilerde oldukça iyi yanıt alındığı belirtilmiştir (26).

Ie. Kronik Granülomatöz Hastalıkta IFN- γ Tedavisi

Kronik granülomatöz hastalık (KGH) ilk kez 1957 yılında Good ve arkadaşları tarafından çocuklarda tanımlanan fatal granülomatöz bir immün yetmezlik durumudur, OR veya X'e bağlı geçişlidir (27)

Kronik granülomatöz hastalık, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz sistemindeki defektlere bağlı olarak gelişen, tekrarlayan ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar ve artmış inflamatuvar yanıtla bağlı granülom oluşumu ile karakterize heterojen, kalıtsal primer bir immün yetmezlik hastalığıdır. Akciğer, deri, lenf nodları ve karaciğer enfeksiyon nedeni ile en çok tutulan organlardır. Akciğer tutulumuna bağlı olarak tekrarlayan pnömoni, hiler lenfadenopati, ampiyem, apse, retikülonodüler görüntüler ve granülomlar görülebilir (28).

İnterferon-gama (IFN- γ), T hücreleri ve doğal öldürücü (NKT) hücreler tarafından üretilen doğal ve adaptif immün yanıtta rol oynayan antiviral, antimikrobiyal, anti-tümoral özellikleri bulunan önemli bir sitokindir. T hücre farklılaşmasında, aktivasyonunda ve homeostazında etkilidir. Dendritik hücreler ve makrofajları stimüle ederek, MHC gösteriminin artması, antijen sunumu ve ek-uyarıcı moleküllerin salınımını denetler. Majör makrofaj aktive edici faktör olup in vivo ve in vitro olarak reaktif oksijen ara ürünleri üretimini artırdığı ve mikroorganizmaların ölümünü sağladığı gösterilmiştir (29).

Kronik granülomatöz hastalığı olan olgulara verilen IFN- γ tedavisi ile in vitro olarak monosit ve granülositlerde superoksit yapımında parsiyel düzelme sağlandığı, belirgin bir toksisite göstermeksizin, enfeksiyon sıklığında, hastaneye yatış sıklığında ve yaşam kalitesinde düzelme olduğu gösterilmiş ve tedavi protokollerine girmiştir (29).

İnterferon-gamanın çift kör plasebo kontrollü çalışmalarında KGH'de etkin olduğu gösterilmiştir. Fiyatının pahalı olması, ateş, miyalji ve irritabilite gibi yan etkiler gözlenmesi ve hastalarda değişen oranlarda cevap alınması özellikle Avrupa ülkelerinde daha az tercih edilmesine sebep olmaktadır (30). Filiz ve arkadaşlarının 2013'te yayımladığı çok merkezli çalışmada KGH tanılı hastaların %60'ının IFN- γ tedavisi aldığı gözlenmiştir. Tedavi alanlarda almayanlara göre aspergillozis, organ absesi ve granülom oluşumunun daha az oranda olduğu görülmüştür (31).

If. Mikobakteri Enfeksiyonlarına Karşı Mendelian Duyarlılıkta IFN- γ Tedavisi

Mikobakteri enfeksiyonlarına karşı mendelian yatkınlık (MEMD) 1990'lı yılların sonunda tanımlanmış olan nadir bir hastalıktır. Bu hastalığa on bir farklı genden birindeki (IL12 β , IL12R β 1, ISG15, TYK2, IRF8, SPPL2A, CYBB, IFNGR1, IFNGR2, STAT1, NEMO) defekt neden olmaktadır (17, 32). IFN- γ mikobakteri enfeksiyonlarına karşı gelişen immün yanıtın en önemli öğesidir. IFN- γ 'nın oluşturacağı immün yanıtı uyaran diğer önemli faktörler IL-12 ve STAT1'dir (16).

Hastalar, BCG (Bacilli Calmette-Guérin) aşısı ve tüberküloz olmayan çevresel mikobakteri gibi virülansı zayıf mikobakterilerle olduğu gibi Salmonella suşları

ile oluşan enfeksiyonlara karşı da artmış yatkınlık göstermektedirler (32).

IFN- γ tedavisi özellikle IL12R β 1 eksikliği, kısmi STAT1 eksikliği ve IFN- γ reseptör problemi olanlarda mikobakteri enfeksiyonlarına karşı oldukça etkilidir buna karşın IFN- γ reseptör kusuru bulunan olgularda etkisizdir. MEMD olgularında sürekli antibiyotik profilaksisi önerilmezken; enfeksiyonun şiddetli olduğu dönemlerde uygun antibiyotik ve IFN- γ tedavisi yeterli olmaktadır (16).

II) Aşırı Aktif Hücre İçi Sinyalizasyonun İnhibisyonu

İmmün hastalıkların bir çoğunda fonksiyon kaybı mutasyonları söz konusu iken, bir kısmında işlev kazancı mutasyonları (gain of function [GOF]) söz konusudur. İşlev kazandıran mutasyonlarda gen ürününün aşırı işlev kazanması söz konusudur. Hücre içi inhibitör sinyallerin kaybı, aktivatör sinyallerde ve protein aktivitesinde artış görülebilir. Aşırı aktif hücre içi sinyalizasyonun inhibisyonunu hedefleyen hassas tedavi yaklaşımları aşağıda anlatılmıştır.

Ila. STAT1 Fonksiyon Kazanım Bozukluğu ve JAK İnhibitörleri

Sinyal iletici ve transkripsiyon aktivatörleri (STAT) hücre sitoplazmasında yer alırlar ve sitokin, büyüme faktörleri ve hormonlara cevap olarak aktive olurlar. Bu ligandların reseptörlerine bağlanması ile Janus asosiye kinazlar (JAKs) gibi tirozin kinazlar tarafından fosforile olup hetero ve homodimerler oluşturarak nükleusa geçerler, DNA'ya bağlanıp ilgili genlerin transkripsiyonunu aktive ederler (16).

STAT proteinleri hücre içinde transkripsiyonu kontrol eden proteinlerdir, STAT1 ise bu ailenin önemli bir üyesidir. STAT1 interferon alfa, interferon gama, epidermal gelişim faktörü (EGF), platelet türevli büyüme faktörü (PDGF) ve Interlökin-6 (IL-6) gibi çeşitli ligandlar ile aktive edilebilir (17).

STAT1 GOF'da STAT1 fonksiyon kazanım bozukluğu söz konusudur, OD geçiş görülür, primer olarak etkilenen T hücreleridir ve IL17 üreten T hücrelerinin gelişimi bozulur, kronik mukokutanöz kandidiyazis, çeşitli mantar, bakteriyel, viral (özellikle HSV) enfeksiyonlar; otoimmünite (tiroidit, diyabet, sitopeni) ve enteropati görülür. Ayrıca STAT1 GOF mutasyonu tanılı olgularda IPEX ve kombine immün yetmezlik de bildirilmiştir (17).

Hücre içinde STAT proteininin fonksiyonunu düzenleyen en önemli proteinlerden biri JAK'tır. JAK proteini 120-140 kDa büyüklüğündedir. STAT proteini JAK tarafından fosforillenerek aktifleşir, aktifleşen STAT proteinleri hücre çekirdeğine giderek hedef genleri aktifleştirir (33). Başka bir deyiş ile artan STAT aktivitesini düzenlemek için JAK inhibitörleri kullanılabilir.

STAT1 GOF tanılı olgulardan oluşan büyük bir kohort çalışmada, hastaların % 98'inde KMK (kronik mukokutanöz kandidiyazis) saptanmıştır. İkinci sık bulgu %47 ile solunum yolu enfeksiyonları olup *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* ve *Staphylococcus aureus* en sık tanımlanan patojenler olmuştur. Vakaların % 38'inde sistemik veya tekrarlayan viral enfeksiyonlar, en yaygın olarak herpes simpleks virüsü ve varisella-zoster virüsü saptanmıştır. Bununla birlikte EBV gibi diğer DNA virüsleri ve insan papilloma virüsünün morbiditenin önemli nedenlerini oluşturduğu görülmüştür. STAT1 GOF hastalarının eğilimli olduğu diğer ciddi enfeksiyonlar arasında koksidiyomikoz, histoplazmoz ve tüberküloz olmayan mikobakteriler gibi invaziv dismorfik mantar enfeksiyonlarının bulunduğu görülmüştür. Otoimmünite ve otoinflamasyon, STAT1 GOF hastalarının neredeyse yarısını etkileyen önemli bir morbidite nedenidir. Semptomlar genellikle otoimmün endokrinopatiler (örn. hipotiroidizm ve tip I diabetes mellitus), otoimmün sitopeniler, vitiligo veya alopesi gibi dermatolojik bozukluklar ve IPEX sendromu ile benzer bir prezentasyon ile otoimmün enteropatiji içerir (19).

Şu anda üç farklı JAK inhibitörü mevcut olup çeşitli endikasyonlar için FDA (Amerikan ilaç ve gıda dairesi) onayı mevcuttur; romatoid artrit için tofacitinib ve baricitinib; miyelofibroz ve polisitemi vera için ruxolitinib kullanılabilir. STAT GOF mutasyonlarının moleküler temellerinin daha iyi anlaşılmasının ardından JAK inhibitörleri de bu olgularda tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Lirastatürdeki ruxolitinib veya tofacitinib tedavisini içeren en uzun seri 11 STAT1 GOF mutasyonu tanılı olguyu içermekte olup tedavi sonrası hastalığın klinik bulgularında (5 olguda KMK, 6 olguda otoimmün sitopeni/otoimmün enterit) belirgin düzelme görüldüğü bildirilmiştir (34). Baricitinib tedavisinin uygulandığı STAT1 GOF mutasyonlu bir olguda ise KMK, rekürren ve vajinal ülserlerin tamamen kaybolduğu belirtilmiştir (35).

Diğer çalışmalarda ise STAT1 GOF mutasyonunda in vitro verilen JAK inhibitörleri sonrası NK (36) ve T hücre disfonksiyonun düzeldiği (37) bildirilmiştir.

Iİb. STAT-3 Fonksiyon Kazanım Bozukluğu ve JAK İnhibitörleri

STAT3 hücre içinde proliferasyonu, apoptozu ve diferansiyasyonu düzenleyen STAT ailesinin önemli bir proteinidir. STAT-3 mutasyonları da STAT-1 mutasyonlarında olduğu gibi fonksiyon kaybı veya fonksiyon artışı (gain of function, GOF) şeklinde olabilir (17).

STAT3 GOF mutasyonu ilk defa 6 aylık Tip1 DM olgusunda tanımlanmıştır (38) ardından otoimmün lenfoproliferatif sendrom ve IPEX benzeri sendromlarda da aynı mutasyon saptanmıştır (17).

STAT3 GOF mutasyonunda en belirgin immünolojik bulgular lenfopeni, hipogamaglobulinemi, dolaşımdaki double negatif T hücrelerinin sayısının artması ve TH17 hücrelerinin, bellek B hücrelerinin, NK hücrelerinin ve eozinofillerin sayısında azalmadır (39).

STAT3 GOF mutasyonunda moleküler mekanizmaların net olarak anlaşılabilmesi nedeniyle tedavi oldukça güçtür (34). Milner ve arkadaşlarının kohort çalışmasında, otoimmün hemolitik anemi, poliartrit, skleroderma ve otoimmün hepatit klinikleri bulunan STAT3 GOF mutasyonu tanısı olan 10 yaşında bir erkek çocukta tedavide tocilizumab kullanılmış ve başarı elde edilmiştir özellikle tedavinin ilk senesinde eklem ve cilt bulgularının belirgin gerilemesi bu olgularda JAK inhibitörlerinin kullanımına karşı umudu artırmıştır (39). Bu hastalarda tocilizumab monoterapisine JAK inhibitörleri eklendiğinde klinik bulguların daha iyi kontrol edildiği görülmüştür (34).

Iİc. Aktive Fosfoinozid 3- Kinaz-δ Sendromu (APDS) Tip I ve II'de Rituksimab ve Sirolimus/ Fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3Ks) İnhibitörleri

Fosfatidilinositol 3-kinazlar (PI3K'ler) hücrenin hayatta kalması ve apoptozunu düzenleyen önemli bir enzim grubudur. Sınıf IA PI3K'lar heterodimerik enzimlerdir, düzenleyici (p85α) ve fosfatidilinositol (4,5) -bifosfatı ve fosfatidilinositol (3,4,5) - trifosfatı içeren katalitik bir alt birim (p110α, p110β veya p110δ)'den oluşur (17).

P110δ (PIK3CD)'nin aktive edici mutasyonları veya p85α'da (PIK3R1) fonksiyon kaybı mutasyonları

p110δ sinyalinin artmasına neden olur ve sırasıyla aktive fosfoinozid 3- kinaz-δ sendromu (APDS) tip I ve II oluşur (17).

APDS tip I ve II’de fosfatidilinositol trifosfat (3,4,5) seviyeleri artar, FOXO transkripsiyon faktörleri ailesi inhibe olur ve mTOR sinyalizasyonu stimüle olur (17).

Aktive PI3K-delta sendromu temel olarak immün sistemi etkileyen bir defektir. Lenfopeni önemli bir bulgudur. Çocukluktan itibaren tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, sinüzit ve otit gelişir. Zamanla tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları bronşektaziye neden olabilir. Aktif PI3K-delta sendromu olan kişilerde ayrıca kronik aktif viral enfeksiyonlar, genellikle Epstein-Barr virüsü veya sitomegalovirüs enfeksiyonları beklenir. Aktive olmuş PI3K-delta sendromunun bir başka olası özelliği lenfadenopati ve nodüler lenfoid hiperplazi görülebilmektedir. Lenfadenopati ve nodüler lenfoid hiperplazi malignite açısından anlamlı olmasa da olgularda B hücreli lenfoma gelişme riskinin arttığı bilinmektedir (40).

Rituksimab, B-lenfositreseptörü CD20’ye bağlanan, IgG1 alt tipinde, şimerik fare insan monoklonal antikordur. B lenfositleri baskılama tedavisinde kullanılır. CD20, B hücrelerine spesifik bir yüzey antijenidir, öncü B hücreleri ve gelişmiş B hücrelerin yüzeyinde eksprese olurken plazma hücreleri ve kök hücrelerin yüzeyinde eksprese olmaz. Rituksimab, CD20+ B lenfositleri, doğrudan antikolların hücrelere bağlanması ile hücre aracılı sitotoksititeyi uyararak ve apoptozu indükleyerek hasarlar. Rituksimab ayrıca B lenfositlerin yüzeyindeki CD40 ve CD80 ile etkileşime girerek, B ve T lenfositler arasındaki sinyalizasyonu bozar. Monosit ve makrofajlardan IL-10 salınımını artırırken, TNF-α salınımını azaltır (41). Ayrıca anti CD20 (rituksimab) tedavisinin APDS bireylerinde splenomegali ve lenfadenopatide azalma sağladığı gösterilmiştir (42). Maccari ve arkadaşları APDS tanılı hastalarda kullandıkları rituksimab tedavisinde 25 olgunun 8’inde tam cevap, 11’inde ise kısmi cevap alındığını belirtmiştir (43). Literatürde tedavide mTOR inhibitörlerinin (sirolimus) de kullanıldığı ve bazı klinik bulgularda kısmi iyileşmeler olduğu bildirilmesine karşın ne yazık ki APDS ile ilişkili sitopenilerin veya APDS ile ilişkili GİS hastalığının yönetilmesinde o kadar faydalı olmadığı gösterilmiştir (19).

IId. Whim Sendromu ve Pleriksafor

Whim sendromu (siğil, hipogamaglobulinemi, enfeksiyonlar, myeloteksis); OD kalıtılan kemokin reseptörü CXCR4’te oluşan GOF mutasyonları sonucu gelişen bir klinik tablodur. CXCR4, CXC kemokin stromal hücre kökenli faktör 1 (SDF-1) için reseptördür. Stromal kökenli faktör 1 (SDF-1) ve CXCR4 arası etkileşim, hematopoetik hücrelerin salınımı, kemotaksisi, göçü, adezyonu, myelopoez ve B hücre gelişiminde rol oynar. Hastalık siğiller, hipogamaglobulinemi, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ve kemik iliğinde myelokatheksis ile tanınır. Süt çocukluğunda gastrointestinal, pulmoner ve deri enfeksiyonları başlar ancak nötropeni ve immün yetmezliğe rağmen enfeksiyon hastalıkları kısmen hafif seyreder. Hastalar human papilloma virüse karşı duyarlıdır. İlk 10 yaşın sonlarına doğru siğiller görülmeye başlar, ellerde çok sayıda ve daha sık olmak ile beraber yüzde, mukozalarda ve genital bölgelerde görülebilir, malignite riski yüksektir (16).

Myelotaksis terimi, lökositlerin kemik iliğini terk edemeyip, olgunlaşan myeloid hücrelerin hiperplazi ve dejenerasyonu için kullanılır. Bu nedenle hastalarda kronik nötropeni tablosu vardır. B hücre sayısında azalma ve hipogamaglobulinemi olmasına karşın, eritroid ve megakaryositer seri normaldir. Hastalarda çocukluk döneminde tekrarlayan enfeksiyonlar görülmekte, ileri yaşlarda bronşektazi gelişmektedir. Tedavide granülosit koloni yapıcı faktör (G-CSF) ve İVİG uygulanabilir (16).

Pleriksafor ise multiple myelom ve lenfomalı olgularda olog transplantasyon için gerekli hematopoetik kök hücrenin periferik kana mobilizasyonu için kullanılır; genellikle bu işlem için G-CSF kullanılması yeterlidir, ancak hastaların yaklaşık % 15 ila 20’sinde etkisizdir özellikle bu hasta grubunda G-CSF’nin pleriksafor ile kombinasyonu periferik kana yeterli kök hücre mobilizasyonunu sağlar (44). İlaç lenfoma ve multipl miyelomlu hastalar için FDA tarafından onaylanmıştır (45).

2011 yılında WHIM sendromunda pleriksaforun bir faz I çalışması yayımlanmış ve önemli yan etkiler görülmemesinin lenfosit, monosit ve nötrofil kan sayımlarında doza bağlı artışlar olduğu bildirilmiştir (46). Bir diğer çalışmada ise 19-52 ay boyunca pleriksafor alan WHIM sendromu tanılı üç hastada ilaca bağlı bir yan etki görülmediği ve kullanımının güvenli olduğu; lökosit sayısının düzeldiği, siğillerin

ve enfeksiyon sıklığının azaldığı ve yaşam kalitesinin arttığı gösterilmiştir. Bir hastada ise HPV ile ilişkili orofaringeal skuamöz hücreli karsinomun stabilizasyon gösterdiği saptanmıştır (47).

III. Sitokin Blokajı

Sitokinler, konak savunmasında, doku onarımında ve yeniden modellemede hücreler arası haberciler olarak görev yapar ancak bir çok otoimmün ve otoinflamatuvar hastalığın patogenezinin de sorumludurlar. 20 yıldan fazla süredir, sitokin blokajı inflamatuvar bağırsak hastalığı ve romatoid artrit tedavisinde kullanılmaktadır (17).

IIIa. TNF- α ve Adenozin Deaminaz 2 Eksikliği

Adenozin deaminaz 2 eksikliği (DADA2, deficiency of ADA2), ADA2 genindeki OR fonksiyon kaybı mutasyonları ile ilişkili sistemik bir hastalıktır. Tıp literatüründe ADA2 eksikliği olan 160'tan fazla olgu tanımlanmıştır. Bununla birlikte, araştırmacılar daha fazla insanın etkilenebileceğinden ve henüz hekimlerce iyi bilinen bir hastalık olmadığından ADA2 eksikliğinin nadir bir hastalık olmayabileceğini düşünmektedirler. Belirtiler ve semptomlar erken çocukluktan yetişkinliğe kadar her an başlayabilir. Hastalığın şiddeti, aynı ailedeki etkilenen bireyler arasında bile değişir. Farklı fenotiplere neden olabilir ve bu fenotiplerde vaskülit, immün yetmezlik veya hematolojik bulgular ön plana çıkabilir. Ağır gidişli bir hastalık olan adenozin deaminaz 2 (ADA2) eksikliği ölümcül vaskülopati ve strokdan, cilde sınırlı sessiz bir hastalığa kadar çok geniş bir yelpazede kendini gösterir. DADA2 tanısı, ADA2 geninin moleküler analizi veya plazma/serumda ADA2 enziminde düşük aktivite veya aktivite kaybının gösterilmesi ile konur. Anti-TNF tedavi hem semptomatik hem de asemptomik hasta bireylerde ana tedavi şeklidir. Bu tedavi özellikle inflamasyonun ön planda olduğu hastalarda daha etkindir. Ön planda hematolojik ve/veya immünolojik bulguların olduğu hastalarda ise hematopoetik kök hücre nakli, tedavide ön plana çıkmaktadır (48).

ADA2 genindeki mutasyonlar, adenozin deaminaz 2 enziminin aktivitesini ciddi şekilde azaltır veya yok eder; çeşitli dokulardaki proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki denge bozulur, proinflamatuvar sitokinler birikir ve bir inflamasyon artışı görülür. Biriken bu pro-inflamatuvar sitokinler

otoimmün inflamasyon ve doku hasarına neden olurken, anti-inflamatuvar sitokinler inflamasyonun sonlanmasına yardımcı olur ve doku onarımını kolaylaştırır (48).

Tümör nekroz faktör, doğal ve kazanılmış bağışıklık, hücre regülasyonu, farklılaşma ve apoptoz süreçlerinde önemli rollere sahip, polipeptid yapıda bir sitokindir. Başta makrofaj ve lenfositler olmak üzere çeşitli immün ve somatik hücrelerde sentezlenir. Sitotoksik etkileri olduğu gibi, bağışıklık sistemine yardımcı etkileri de vardır ancak bu olumlu etkilerinin yanında aşırı ve kontrolsüz salınımı septik şok, kaşeksi, romatoid artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi otoimmün kökenli bir çok hastalığa neden olabilir (49).

TNF-alfanın artmış ekspresyonuyla seyreden patolojilerde TNF-alfa blokajı iki yolla sağlanır: TNF-alfaya karşı monoklonal antikorlar veya füzyon proteinleri. Monoklonal antikorlara patolojik süreçlerde rol alan insan proteinlerini tanıma, inhibe etme ve/veya ortadan kaldırma gibi işlevler kazandırılır. Diğer yandan, TNF reseptörü ve insan antikorunun belirli bölümleriyle oluşturulan rekombinant füzyon proteini aracılığıyla da anti-TNF-alfa etkinlik sağlanabilir. Günümüzde ABD, Avrupa ülkeleri ve Türkiye'de çoğunlukla kronik otoimmün artritlerde ruhsatlı ve klinik kullanımda olan beş TNF-alfa inhibitörü vardır: Adalimumab, etanersept, golimumab, infliksimab ve sertolizumab. İnfliksimab, adalimumab ve golimumab insan TNF-alfaya karşı monoklonal antikor, sertolizumab insan TNF-alfaya karşı bir monoklonal antikor bileşeni ve etanersept de insan TNF reseptörlerinden elde edilmiş bir füzyon proteindir. Çözünür TNF-alfaya bağlanmaları ve bunu nötralize etmeleri TNF-alfa inhibitörlerinin en önemli ve ortak etki mekanizmasıdır (49).

Caorsi ve arkadaşları DADA tanılı 10 hastanın 9'unda kullanılan TNF-alfa inhibitörlerinin hem ateş hem de vaskülopatiyi azaltarak stroke riskinde azalma sağladığını göstermiştir (50). Bir diğer çalışmada ise 15 stroke öykülü DADA2 olgusunda kullanılan TNF-alfa inhibitörleri ile klinik bulguların belirgin düzeldiği görülmüştür (51).

IIIb. Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendrom (CAPS) ve IL-1 Blokajı

Kriyopirin ilişkili periyodik sendrom (CAPS), ailevi soğuk otoinflamatuvar sendromu (FCAS),

Muckle-Wells sendromu (MWS) ve Neonatal Başlangıçlı Multisistemik İnflamatuvar hastalık (NOMID) veya diğer ismiyle Kronik İnfantil Nörolojik Kütanöz Artiküler Sendrom (CINCA) adında üç ayrı alt tipi olan, OD geçişli bir otoinflamatuvar hastalıktır. Bu sendromlar, bazı klinik benzerliklere rağmen başlangıçta ayrı klinik tablolar olarak tanımlanmıştır. Hastalar sıklıkla ateş, ürtiker benzeri deri döküntüleri ve sistemik inflamasyona bağlı çeşitli derecelerde eklem şikayetleri gibi birbirleriyle örtüşen şikayetlerle gelirler. Bu üç hastalığın şiddeti farklıdır: FCAS en hafif formdur, MWS ise orta şiddette, CINCA (NOMID) ise en ağır fenotipe sahip formdur. Bu hastalıkların moleküler düzeyde incelenmesi sonucunda üç hastalıkta da aynı genin mutasyona uğramış olduğu gösterilmiştir, 1. kromozomun uzun kolu üzerinde bulunan ve kriyopirin proteinini kodlayan “CIAS1 (veya NLRP3) genindeki” işlev kazandıran mutasyonlar neden olmaktadır. NLRP3 mutasyonları sonucu interlökin-1 üretimi artmakta ve bu durum hastalarda saptanan sürecin ana nedeni olmaktadır. Hastalarda ateş, ürtikeryal döküntü, kas-iskelet sistemi, göz tutulumu, işitme kaybı ve santral sinir sistemi bulguları görülebilmektedir. Hastalığın tedavisinde anakinra, rilonacept, kanakinumab gibi anti-IL1 ajanlar hastalık ataklarının ve hastalığın en önemli komplikasyonlarından birisi olan amiloidozun engellenmesinde etkilidir (52, 53).

IL-1 tıpkı TNF gibi proinflamatuvar bir sitokindir. Birçok farklı fonksiyonu vardır: T hücre aktivasyonunu indükler; polimorfonükleer lökositler ve monositlerin kemotaksisini sağlar. Doku makrofajlarından proteazların salınmasını uyarır. PGE2 sentezini artırır. Fibroblast proliferasyonunu uyarıp pannus formasyonunun oluşmasını sağlar. Kıkırdak dokuda proteoglikan yıkımına; kollejenaz ve stromelysin gibi nötral metalloproteazların üretimini artırarak yol açar (54).

Plasebo ile karşılaştırıldığında, rilonaceptinin MWS veya FCAS tanılı 47 hastada semptomları kontrol etmede çok üstün olduğu bildirilmiştir (55). Bir diğer çalışmada ise 35 MWS hastası ve 4 NOMID hastasında canakinumab kullanılan olguların tamamının remisyona girdiği gösterilmiştir (56).

IIIc. IL-1 Reseptör Antagonisti Eksikliği (Deficiency of the IL-1 Receptor Antagonist (DIRA)) ve IL-1 Blokajı

İlk kez 2009 yılında tanımlanmış OR geçişli bir hastalıktır. IL-1 reseptör antagonistini kodlayan 2. kromozomun uzun kolunda yer alan IL1RN genindeki mutasyona bağlı gelişir. IL-1 reseptör antagonisti proinflamatuvar sitokin olan IL-1 α ve IL-1 β 'yi inhibe eder. DIRA'da infantlarda doğumda veya doğumdan kısa bir süre sonra lokalize veya diffüz yerleşimli steril püstüler eritem, litik kemik lezyonları, osteoit, osteopeni, artrit, tırnakta pittinglerin eşlik ettiği multifokal osteomyelit, pnömoninin eşlik ettiği respiratuvar distres, oral ülserler ve hepatosplenomegali görülür. Hastalarda ateş olmaması önemli bir özelliktir. Akut faz reaktanı olan sedimantasyon ve CRP belirgin olarak yüksektir. IL-1 reseptör antagonistindeki defekt IL-1 α ve IL-1 β 'nin inhibe edilememesi ile sonuçlanır (17)(19). Mevcut klinik tablo CAPS daki mekanizmaya benzer şekilde IL-1 blokajından fayda görür. Olgularda kullanılan canakinumab tedavisinin hastalarda nötropeni, trombositopeni ve yüksek karaciğer enzimlerinin normal değerlere gelmesinde oldukça başarılı olduğu gösterilmiştir (56).

III d. Lökosit Adezyonun Bozukluklarında IL-12 / IL-23 Blokajı

Lökositadezyondefekti(LAD),lökositlerinadezyon, migrasyon, kemotaksis ve ekstrasvazyonunda rol alan moleküllerin eksikliklerine bağlı gelişen, nadir görülen, OR kalıtmı, üç ayrı tipi olan (LAD-I, LAD-II ve LADIII) bir primer immün yetmezlik hastalığıdır. Tekrarlayan bakteriyel, fungal enfeksiyonlar ve lökositoz ile karakterizedir (57).

LAD-I, kromozom 21q22.3'de lokalize olan ITGB2 genindeki mutasyon sonucu β 2 integrin/CD18 subünit kompleksinin eksikliği veya fonksiyon kaybına bağlı gelişmektedir. LAD-1'in tamamen düzelmesi için kemik iliği transplantasyonu tek yöntemdir. Profilaktik antibiyotik kullanımı ile de enfeksiyon sıklığında azalma sağlanabilir (57).

Moutsopoulos ve arkadaşları psöriazis ve Crohn hastalığının tedavisi için onaylanmış bir IL-12/IL-23 antagonisti olan ustekinumab'ın IL17/IL-23 yolunu hedefleyerek LAD-1'in tedavisinde kullanılabileceğini öngörmüşlerdir (58). 19 yaşında şiddetli periodontit ve sakral yarası bulunan bir olguda 10 aylık bir sürede lezyonlarda belirgin iyileşme görülmüştür (17).

Sonuç

Hassas tıp kavramı klinik immünolojinin bir parçası olmasına rağmen asıl gelişimi insan genom projesinin tamamlanması ile son 20 yılda olmuştur. Akriba evliliği oranının yüksek olduğu ülkemizde immünolojik hastalıkların tedavisi önemini korumaktadır.

Hassas tıp İVİG, PEG-ADA ve IFN- γ gibi immünoloji kliniğinde uzun yıllardır kullanılan tedavi yaklaşımları yanında pleriksafor, sirolimus ve vedolizumab gibi son senelerde bulunmuş daha nadir kullanılan tedavileri de kapsamaktadır.

İmmünolojik hastalıkların tedavisinde literatürde şu an için oldukça az sayıda hassas tıp yaklaşımı yer almasına karşın çalışmaların bir çoğunda sonuçlar yüz güldürücüdür. Gün geçtikçe yeni kohort çalışmalar da literatürde sunulmaktadır.

Hassas tıp uygulamaları geleneksel tedavi yöntemlerine göre çoğu zaman daha az yan etki ve daha kesin çözüm sunmaktadır. Yeni moleküler yollar tanımlandıkça immünolojik hastalıkların patogenezi daha iyi anlaşılacaktır. Önümüzdeki yıllarda hassas tıp uygulamalarının genişleyeceği ve gelecek kuşaklara büyük umutlar vaad edeceği açıktır.

Etik

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. https://tr.wikipedia.org/wiki/T%C4%B1p_tarihi#cite_note-1 (erişim tarihi 05.09.2020).
2. Tekpınar L, Erdem R. Kişiselleştirilmiş Tıp Ve Genom Araştırmalarının Sağlık Çıktıları Bağlamında Değerlendirilmesi. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi 2019;22;4:843-62.
3. http://archive.boston.com/news/globe/editorial_opinion/oped/articles/2005/07/17/personalized_medicine/ (erişim tarihi 05.09.2020)
4. <http://www.personalizedmedicinecoalition.org/> (erişim tarihi 05.09.2020).
5. Kleinke J, Christensen CM, Grossman JH, Hwang J. The Innovator's Prescription: A Disruptive Solution for Health Care. Project Hope 7500 Old Georgetown RD, STE 600, Bethesda, MD 20814-6133 USA;2009.
6. <https://ipm.pitt.edu/>(erişim tarihi 05.09.2020).
7. <https://blogs.cdc.gov/genomics/2016/04/21/shift/>.(erişim tarihi 05.09.2020).
8. Naylor S. What's in a Name? The Evolution of 'P-Medicine. The Journal of Precision Medicine 2015;2:15-29.
9. Kasztura M, Richard A, Bempong N-E, Loncar D, Flahault A. Cost-effectiveness of precision medicine: a scoping review. Int J Public Health 2019;15:1261-71.
10. <https://www.nih.gov/sites/default/files/research-training/initiatives/pmi/pmi-working-group-report-20150917-2.pdf> (erişim tarihi 05.09.2020).
11. <https://obamawhitehouse.archives.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>. (erişim tarihi 05.09.2020)
12. <http://www.cleanroomnews.org/dunya-genelinde-hassas-tip-pazar-buyuklugu-ve-gelecek-ongoruleri?page=1> (erişim tarihi 05.09.2020).
13. http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/HEM_DES_2007_1.pdf ((erişim tarihi 05.09.2020)
14. Camcıoğlu Y. İmmünoglobulin Tedavisi. Çocuk Enf Derg 2009;3:69-74.
15. Booth C, Gaspar HB. Pegademase bovine (PEG-ADA) for the treatment of infants and children with severe combined immunodeficiency (SCID). Biologics 2009;3:349-358.
16. Bülent Şekerel. Çocukluk Çağında Astım, Alerji ve İmmünoloji, Ada Basımevi, 2015
17. Hoyos-Bachiloglu R, Platt C. Precision Medicine as Treatment for Primary Immunodeficiency and Immune Dysregulation. Immunology and Genetics Journal 2019;2:153-72.
18. Gülbezer EE, Keser G. Biyolojik tedaviler. Ulus Romatol Derg 2017;9:11-31
19. Chellapandian D, Chitty-Lopez M, Leiding JW. Precision Therapy for the Treatment of Primary Immunodysregulatory Diseases. Immunol Allergy Clin North Am 2020;40:511-26.
20. Lee S, Moon JS, Lee C-R, Kim H-E, Baek S-M, Hwang S, et al. Abatacept alleviates severe autoimmune symptoms in a patient carrying a de novo variant in CTLA-4. J Allergy Clin Immunol 2016;137:327-30.
21. Van Leeuwen EM, Cuadrado E, Gerrits AM, Witteveen E, de Bree GJ. Treatment of intracerebral lesions with abatacept in a CTLA4-haploinsufficient patient. J Clin Immunol 2018;38:464-7.
22. Küçüköner M. Kanser tedavisinde mTOR sinyal yolağı ve mTOR inhibitörleri. Dicle Tıp Dergisi 2013;40:156-60.
23. <https://www.takeda.com/4a4276/siteassets/tr-tr/home/what-we-do/urun-listesi/kullanma-talimatlar/entyvio-kt-03.12.2019.pdf> (erişim tarihi 03.09.2020).
24. Navarini AA, Hruz P, Berger CT, Hou TZ, Schwab C, Gabrysch A, et al. Vedolizumab as a successful treatment of CTLA-4-associated autoimmune enterocolitis. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1043-6.
25. Bal SK, İkinçioğulları A. Dönüşümsel tıp ve primer immün yetmezlikler. Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics 2017;10:35-9.
26. Kiykim A, Ogulur I, Dursun E, Charbonnier LM, Nain E, Cekic S, et al. Abatacept as a long-term targeted therapy for LRBA deficiency. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:2790-800
27. <http://www.solunum.org.tr/solunum2011/poster/html/EP-139.pdf> (erişim tarihi 03.09.2020).
28. Nacaroğlu HT, Bahçeci Erdem S, Gülez N, Ünsal Karkiner CS, Devrim i, Genel F, et al. İmmünyetmezliğin arkasına gizlenen tüberküloz; kronik granülomatöz hastalık tanısı alan iki olgunun irdelenmesi. Tuberk Toraks 2017;65:56-59.
29. Filiz S, Kocacık Uygun D, Yeğin O. Kronik granülomatöz hastalık. Turk J Immunol 2013;1:22-31.

30. Marciano BE, Wesley R, De Carlo ES, Anderson VL, Barnhart LA, Darnell D, et al. Long-term interferon- γ therapy for patients with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 2004;39:692-9.
31. Filiz S, Kocacik DFU, Özden S, Camcioğlu Y, Somer A, Barlan I. Ülkemizde kronik granülatöz hastalık tanılı olguların demografik verileri ve interferon-gama tedavisi öncesi ve sonrası klinik verilerinin karşılaştırılması. 2013;22:27-44. <https://acikerisim.erbakan.edu.tr/xmliui/handle/20.500.12452/2402>
32. Tan ÇS, Ayvaz DÇ, Tezcan İ, Sanal Ö. Akım Sitometri ile IL-12RB1 Ekspresyon Analizinin IL-12RB1 Eksikliğinin Tanısındaki Rolü. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İmmünoloji Doktora Programı, (Doktora Tezi) Ankara; 2013.
33. <https://www.slideshare.net/BardiaFarivar/jak-stat-sinyal-yola> (erişim tarihi:01.09.2020)
34. Forbes LR, Vogel TP, Cooper MA, Castro-Wagner J, Schussler E, Weinacht KG, et al. Jakinibs for the treatment of immune dysregulation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) or STAT3 mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1665-9.
35. Meesilpavikkai K, Dik WA, Schrijver B, Nagtzaam NM, Posthumus-van Sluijs SJ, van Hagen PM, et al. Baricitinib treatment in a patient with a gain-of-function mutation in signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1). *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:328-30.
36. Vargas-Hernández A, Mace EM, Zimmerman O, Zerbe CS, Freeman AF, Rosenzweig S, et al. Ruxolitinib partially reverses functional natural killer cell deficiency in patients with signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:2142-55.
37. Weinacht KG, Charbonnier LM, Alroqi F, Plant A, Qiao Q, Wu H, et al. Ruxolitinib reverses dysregulated T helper cell responses and controls autoimmunity caused by a novel signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutation. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1629-40.
38. Palmer DC, Restifo NP. Suppressors of cytokine signaling (SOCS) in T cell differentiation, maturation, and function. *Trends Immunol* 2009;30:592-602.
39. Milner JD, Vogel TP, Forbes L, Ma CA, Stray-Pedersen A, Niemela JE, et al. Early-onset lymphoproliferation and autoimmunity caused by germline STAT3 gain-of-function mutations. *Blood* 2015;125:591-9.
40. <http://kaplanlab.com/nht/apds-pasli-hastaligi/>(erişim tarihi 04.09.2020).
41. Özgen Z, Seçkin D. Dermatolojik hastalıkların tedavisinde immunomodülasyon. *Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venereology* 2013;47(Suppl 1):46-51.
42. Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, Niemela JE, Deenick EK, Palendira U, et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI (3) K catalytic subunit p110 δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol* 2014;15:88-97.
43. Maccari ME, Abolhassani H, Aghamohammadi A, Aiuti A, Aleinikova O, Bangs C, et al. Disease evolution and response to rapamycin in activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: the european society for immunodeficiencies-activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome registry. *Front Immunol* 2018;9:543.
44. No authors listed. Plerixafor: AMD 3100, AMD3100, JM 3100, SDZ SID 791. *Drugs R D* 2007;8:113-9.
45. <https://en.wikipedia.org/wiki/Plerixafor> (erişim tarihi: 03.09.2020)
46. McDermott DH, Liu Q, Ulrick J, Kwatema N, Anaya-O'Brien S, Penzak SR, et al. The CXCR4 antagonist plerixafor corrects panleukopenia in patients with WHIM syndrome. *Blood* 2011;118:4957-62.
47. McDermott DH, Pastrana DV, Calvo KR, Pittaluga S, Velez D, Cho E, et al. Plerixafor for the treatment of WHIM syndrome. *N Engl J Med* 2019;380:163-70.
48. Aksentjevich I, Moura NS, Barron K. Adenosine Deaminase 2 Deficiency. *GeneReviews: University of Washington, Seattle*; 2019.
49. Aydın V, Akıcı A. Romatolojik hastalıklarda TNF-alfa inhibitörü kullanımına bağlı enfeksiyonlar. *Jour Turk Fam Phy* 2018;9:13-24.
50. Caorsi R, Penco F, Grossi A, Insalaco A, Omenetti A, Alessio M, et al. ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognised cause of early onset polyarteritis nodosa and stroke: a multicentre national study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1648-56.
51. Ombrello AK, Qin J, Hoffmann PM, Kumar P, Stone D, Jones A, et al. Treatment strategies for deficiency of adenosine deaminase 2. *N Engl J Med* 2019;380:1582-84.
52. [https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/TR/info/pdf/17/1/Kriyopirin-%C4%B0li%C5%9Fkili-Periyodik-Sendrom-\(CAPS\)](https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/TR/info/pdf/17/1/Kriyopirin-%C4%B0li%C5%9Fkili-Periyodik-Sendrom-(CAPS)) (erişim tarihi 04.09.2020).
53. Yıldız M, Adroviç A, Kasapçopur Ö. Kriyopirin ilişkili periyodik sendrom. İçinde: Ünsal Ş, Makay B, editörler. *Otoinflamatuvar Hastalıklar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. s. 37- 42.
54. <http://ichastaliklariromatoloji.medicine.ankara.edu.tr/wp-content/uploads/sites/680/2014/02/Biyolojik-Ajanlar.pdf>. (erişim tarihi 04.09.2020).
55. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 2008;58:2443-52.
56. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:2416-25.
57. Haskaloğlu ZŞ, Bal SK, İslamoğlu C, Baskin AK, Çelik DB, Aytekin C, ve ark. Lökosit Adezyon Defekti (Tip I ve Tip III) Tanısıyla İzlenen 14 Hastanın Klinik, İmmünolojik Özellikleri ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2020;14:286-94.
58. Moutsopoulos NM, Zerbe CS, Wild T, Dutzan N, Brenchley L, DiPasquale G, et al. Interleukin-12 and interleukin-23 blockade in leukocyte adhesion deficiency type 1. *N Engl J Med* 2017;376:1141-6.

Kronik Hastalığa Sahip Çocukların Psikososyal Sorunları: Pediatrik Sosyal Hizmet Müdahaleleri Odağında Bir Derleme

Psychosocial Problems of Children with Chronic Diseases: A Review Focusing on Pediatric Social Work Interventions

Ecren Aydın Engin (0000-0003-1378-0096), Filiz Yıldırım (0000-0002-6987-9485),
Eda Puruççuoğlu*(0000-0001-7160-2162)

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sosyal Hizmet Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sosyal Hizmet Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye



Bu çalışma, ikinci (danışman) ve üçüncü (ikinci danışman) yazarın danışmanlığında Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sosyal Hizmet Anabilim Dalı'nda yürütülen birinci yazarın doktora tez çalışmasının bir bölümünden derlenmiştir.

Anahtar kelimeler

Kronik hastalığa sahip çocuk, psikososyal sorunlar, pediatrik sosyal hizmet müdahaleleri

Keywords

Children with chronic diseases, psychosocial problems, pediatric social work interventions

Geliş Tarihi/Received : 23.04.2021

Kabul Tarihi/Accepted : 04.07.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0033

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:
Sosyal Hizmet Uzmanı Ecren Aydın Engin,
Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Fakültesi, Sosyal Hizmet Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
E-posta: ecrenaydin@gmail.com

Öz

Kronik hastalığın uzun süren tedavisi; bu hastalığı deneyimleyen çocuğun fiziksel, sosyal, duygusal açıdan pek çok sorun yaşamasına neden olmaktadır. Düşük benlik saygısı, yetersizlik hissi, kendine olan güvenin azalması fiziksel açıdan öne çıkan sorunlar arasındadır. Duygusal sorunlar arasında korku, kaygı, üzüntü, öfke gibi duygular daha belirgin olur. Arkadaşlar arasında, sosyal aktivitelerde ve okul hayatında sorun oluşturan riskler ise sosyal açıdan yaşanabilecek sorunlardır. Kronik hastalığa sahip çocuğun bu sorunlarla baş etmesinde bu sorunların biyopsikososyal yaklaşımla değerlendirilmesi önemlidir. Böyle bir yaklaşım bu hastalığı deneyimleyen çocuğun ve ailesinin sorunlarının bütüncül bir bakış açısıyla değerlendirilmesini sağlar. Bu çocukların benlik saygısı, duygusal ve davranışsal tepkileri, okul ve sosyal yaşamları, kontrol kaybı ve bilgi eksikliği, ailelerinin işlevselliği gibi pek çok açıdan yaşadığı psikososyal sorunlarla baş etmelerinde, bu yaklaşımı odağa alan pediatrik sosyal hizmet müdahalelerinin önemli bir potansiyele sahip olduğu bildirilmektedir. Bu derleme çalışmanın amacı, kronik hastalığa sahip çocukların ve ailelerinin psikososyal uyumuna etki eden sorunları odağındaki pediatrik sosyal hizmet müdahalelerinin önemini literatür ışığında açıklamaktır. Bu derleme çalışma, kronik hastalığa sahip çocukların sağlığı ve refahı alanında çalışan sosyal hizmet uzmanları başta olmak üzere bu konudaki ekip çalışmasının parçası olan sağlık profesyonellerinin kanıta dayalı uygulamalarına bilgi temeli sağlayabilir.

Abstract

Long-term treatment of chronic disease causes many physical, social, and emotional problems for children enduring such treatment. Low self-esteem, feelings of inadequacy and decrease in self-confidence become prominent experienced physical problems. Among emotional problems, sentiments of fear, anxiety, sadness, and anger are more evident. Social problems are among risks causing problems during interaction with friends, in social activities and at school. It is important to follow a biopsychosocial approach in evaluation of children coping with these problems. Such approach enables a holistic evaluation of difficulties of the family and child suffering from disease. It has been reported that pediatric social work interventions focusing on this approach have an important potential in dealing with psychosocial problems experienced by these children in many aspects such as self-esteem, emotional and behavioral reactions, school and social life, loss of control and lack of knowledge, and the functionality of their families. The purpose of this review is to put forth in the context of literature the importance of

pediatric social work interventions focusing on problems effecting psychosocial adaptation of children with chronic disease and their families. This study may provide information base mainly social workers working in the field of health and welfare of children with chronic diseases as well as to evidence-based practices of health professionals who are part of a team study.

Giriş

Kronik hastalık; tanı ile birlikte üç aydan uzun sürmesi öngörülen, çocuğun yaşamında sürekli bakım, gözetim ve denetim gerektiren bir sağlık durumudur (1). Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması'nda (2013) belirtildiği gibi kronik hastalıklar, dünyada olduğu gibi ülkemizde de hızla artmaktadır. Kronik hastalıklara bağlı morbidite ve mortalite daha çok yetişkinlerde görülsede bu duruma neden olan risk faktörlerine çocukluk döneminde de rastlanmaktadır (2).

Son kırk yılda çocuklarda kronik hastalık yaygınlığı dört katına çıkmıştır ve günümüzde bu durum çocukların %12-%16'sını kapsamaktadır (3). Çocukluk dönemi kronik hastalıkları çeşitlidir. Psikiyatrik hastalıklar, kalp ve dolaşım sistemi hastalıkları, epilepsi, kronik böbrek yetmezliği, kanser, karaciğer hastalıkları, diyabet, astım gibi hastalıklar kronik hastalıkları oluşturmaktadır (4).

Çocuğa kronik hastalık tanısı konulması ile birlikte çocuk ve ailesi için stresli bir sürecin başlaması muhtemeldir. Özellikle tıp alanındaki gelişmeler sayesinde pek çok kronik hastalığa sahip bireyin yaşam süresi uzamıştır. Bu durum çocuk ve ailesinin, tıbbi açıdan olduğu kadar psikososyal açıdan desteklenme ihtiyacını daha da önemli hale getirmiştir (5). Çocukluk döneminde kronik hastalık, her çocuk için zorlu bir süreci beraberinde getirir. Bu süreç sadece çocuğun kendisini değil tüm aile sistemini etkiler. Tripathi ve Agarwal'ın (2000) çalışması, kronik hastalığı deneyimleyen çocuğa sahip annelerin, fiziksel ve psikolojik belirtileri yoğun biçimde yaşadıklarını ve kaygı düzeylerinin yüksek olduğunu göstermiştir (6). Erdim ve arkadaşlarının araştırmasında (2005), çocukların hastaneye yatış sayısının artması ile aile ilişkilerinin olumsuz etkilendiği tespit edilmiştir (7). Özellikle hastalık sürecinin tüm aşamalarındaki zorlukları birlikte yaşayan ve çocuğun bakım yükünü üstlenen ebeveynler, bu çocuklarla birlikte kronik hastalığın neden olduğu psikososyal etkilere yoğun bir biçimde maruz kalmaktadırlar. Bu bağlamda çocukluk dönemi kronik hastalıklarında çocuk ve ailesinin birlikte değerlendirilmesi önemlidir.

Biyopsikososyal değişikliklerin yaşandığı çocukluk döneminde kronik bir hastalıkla yaşamak, değişen rutinleri öğrenmek, tedavinin gerektirdiği yaşam tarzını benimsemek, semptomları izlemek gibi süreçler çeşitli zorlukları da beraberinde getirir. Çocuk için birden fazla alandaki bu düzenlemeyi takip etmek zorlu bir deneyimdir (8). Bununla birlikte kronik hastalık, çocuğun etkileşim içinde olduğu aile, iş, okul ve toplum gibi pek çok sistemi etkileyebilir. Ortaya çıkardığı kriz ya da stres durumları ile çocuğun ve ailesinin psikososyal uyumu bozulabilir (9). Çocuğun, hastalık süreciyle sadece fiziksel açıdan değil aynı zamanda duygusal ve sosyal açıdan baş etmesi de gerekmektedir. Çocuğun biyopsikososyal iyilik hali için sağlık alanındaki tüm paydaşların sorumluluk alması önem arz eder. Hekim, hemşire, psikolog, sosyal hizmet uzmanı, çocuk gelişimcinin yer aldığı multidisipliner bir ekip çalışması yaklaşımı, çocuk ve aileye sunulan hizmette maksimum faydayı ve bütüncül bir değerlendirme olanağını sağlar. Her profesyonel paydaşın katkısının değeri; kendi uzmanlık eğitimi, uzman bilgisi ve profesyonel bakış açısından ileri gelir. Ekip çalışmasındaki uzmanların bazı rolleri iç içe geçmiş olsa da her biri kendi mesleki alanından sorumludur (10,11). Pediatrik sosyal hizmet alanı, kronik hastalıkların psikososyal destek çalışmalarında öne çıkmaktadır. Bu kapsamdaki sosyal hizmetler; hastanın sağaltımına engel olan psikolojik, sosyal ve ekonomik etmenleri tespit ederek bunların iyileştirilmesine destek olur. Bu süreçte sosyal hizmet uzmanlarının uyguladıkları mikro, mezo ve makro düzeydeki müdahale yöntemleri çocuk ve ailesinin sorun çözme kapasitelerinin geliştirilmesini sağlayabilir. Böylece onların güçlenmeleri odağa alınarak ihtiyaç duydukları koşulların sağlanması ya da iyileştirilmesi hedeflenir (12,13). Sosyal hizmette çocuk ve ailenin gelişimsel, tıbbi ve psikososyal ihtiyaçları bütüncül bir biçimde ele alınır. Çocuk ve ailenin güçlü yönlerinin yanı sıra hastalığa, tedaviye, taburcu planlamasına uyumu etkileyen zorluklar da belirlenir. Böylesine bütüncül bir yaklaşım, ekibe daha kapsamlı bir bakış açısı kazandırır (10). Bu noktada özellikle belirtilmelidir ki sosyal hizmet

uzmanları pek çok ülkede pediatrik ortamlardaki multidisipliner profesyonel ekibin parçası olarak sorumluluk üstlenirler. Ancak ülkemizde sosyal hizmet uzmanlarının bu ortamlarda yürütmesi gereken pediatrik sosyal hizmet müdahalelerine ilişkin farkındalık yetersizdir. Bu nedenle mevcut derleme çalışmanın temel amacı kronik hastalığın zorlu süreçleri ile baş etmeye çalışan çocukların ve ailelerinin yaşadıkları sorunların bütüncül biçimde değerlendirilmesinde ve psikososyal destek hizmetlerinde pediatrik sosyal hizmet uzmanlarının rol ve sorumluluklarını açıklamaktır. Özellikle ulusal literatürde bu konuda çalışmaya rastlanmadığı için bu çalışmanın, ulusal literatüre kazandırılarak bu konudaki farkındalığa katkıda bulunacağı öngörülmektedir.

Pediatrik Sosyal Hizmet

Sağlık, sosyal hizmetin en eski uygulama alanlarından biridir. Sosyal hizmet uzmanları tarafından sağlık alanında yürütülen mesleki uygulama alanı tıbbi sosyal hizmettir. Sağlık Bakanlığı Tıbbi Sosyal Hizmet Uygulama Yönergesi'nde tıbbi sosyal hizmet *“ayakta ya da yatarak tedavi gören hastaların tıbbi tedaviden etkili bir şekilde yararlanması, sosyal sağlığının korunması ve geliştirilmesi, tedavi sürecinde hastanın ailesi ve çevresi ile ilişkilerinin düzenlenmesi, tedavi sürecini etkileyen psikososyal ve sosyo-ekonomik sorunların zamanında çözülerek sosyal işlevselliğini yeniden kazanması amacıyla yürütülen sosyal hizmet uygulamalarıdır”* olarak tanımlanmıştır (14, s.1). Sağlıkın biyopsikososyal boyutuna verilen önemin artması ile birlikte sosyal hizmetin sağlık sistemi içindeki önemi de artmıştır. Böylece 2000'li yıllara kadar hastanelerde görev alan sosyal hizmet uzmanları genellikle yoksul ve tedavi giderlerini karşılayamayan hastalara yönelik hizmetler yürütürken günümüzde nefroloji, organ nakli ve transplantasyon, sosyal pediatri, onkoloji, gerontoloji, psikiyatri gibi tıbbin farklı alanlarında çalışarak uzmanlaşmaktadırlar (13). Sosyal hizmetin sağlık alanında etkinliğinin artması ile oluşan özel ve önemli bir alan da pediatrik sosyal hizmettir. Pediatrik sosyal hizmet, kronik ya da ağır tıbbi durumlar yaşayan çocukları ve ailelerini desteklemek amacıyla ayaktan ya da yatarak tedavi görülen tıbbi ortamlarda sunulan sosyal hizmet uygulamalarını içerir.

Çocuk ve ailenin tedavi sürecinde karşılaşılan psikolojik, sosyal ve ekonomik sorunlarla baş

edebilmesinde, yaşam kalitesinin ve psikososyal iyilik hallerinin artırılmasında ve sağlık ekibi ile etkili iletişimin sağlanmasında pediatrik sosyal hizmet müdahaleleri önemlidir. Pediatrik sosyal hizmet uzmanı için bu süreçte öncelik, çocuktur. Ancak sadece çocuğa ya da çocuğun ailesine odaklanarak müdahale etmek bu süreçte yeterli olmayabilir. Pediatrik sosyal hizmette, çocuk ve ailenin biyopsikososyal ihtiyaçlarının bütüncül bir biçimde ele alınması gerekir. Bununla birlikte çocuğa yönelik müdahale planı oluşturulurken sorunun anlaşılmasında ve çözümlenmesinde disiplinlerarası işbirliği önemlidir (10). Sosyal hizmet uzmanı; çocuk, aile ve sağlık personeli arasında sürekli ve açık bir iletişim sağlanmasında stratejik bir pozisyonda yer alır. Çocuğun psikososyal ihtiyaçları ile tedavi planı arasında bir iletişim süreci oluşmasına yardımcı olur (15). Ayrıca pediatrik alanda çalışan sosyal hizmet uzmanları; danışmanlık, eğitimci, kaynak geliştirici, savunucu, krize müdahale rol ve işlevlerini de üstlenerek çocuk ve ailesinin psikososyal iyilik haline katkıda bulunur (16).

Çocuklarla sosyal hizmet uygulaması, kapsamlı bilgi temeli isteyen bir uygulama alanıdır. Çocuğun kendine özgü durumuna yönelik etkili bir uygulama yapılabilmesi için sosyal hizmet uzmanlarının bu bilgi temeline sahip olması gerekir. Çocuğun gelişim evreleri ve özellikleri; aile dinamikleri; hastalığın çocuklar ve aileler üzerindeki etkisi; biyopsikososyal değerlendirme; baş etmeyi güçlendirme ve hastalığın olumsuz etkilerini iyileştirmeye yönelik müdahaleler bu bilgi temeli kapsamında yer alır. Ayrıca disiplinlerarası ekiple uyum içinde çalışma çabaları; çocuk ve aileyi kapsayan yasal düzenlemeler; çocuk ve ailenin ihtiyaç duyabileceği kaynakları sunan kurum, sivil toplum kuruluşları, yerel yönetimler; çocuk ihmal ve istismarı da bu çocuklarla çalışabilmek için sosyal hizmet uzmanlarının bilmesi gereken konular arasında sıralanabilir (11). Sosyal hizmet uzmanlarının müdahale sürecinde bu bilgileri pediatrik ortamlarda gerekli beceri ve değer temeli ile bütünleştirmeleri de önemlidir.

Kronik Hastalığa Sahip Çocukların Psikososyal Sorunları ve Pediatrik Sosyal Hizmet Müdahalesi

Literatür, kronik hastalıkları deneyimleyen çocukların duygusal ve davranışsal tepkiler, benlik saygısı, okul ve sosyal yaşam, kontrol kaybı ve bilgi eksikliği, aile işlevselliği gibi psikososyal

güçsüzlüklerle baş edebilmelerinde sosyal hizmet müdahalelerinin önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (17,18,19,20,21,22,23).

Duygusal Tepkiler

Kronik hastalığa sahip çocuklarda ruhsal sorunların oluşması önemli bir risk faktörüdür. Özellikle kronik hastalığa sahip olan ergenlerin, intihar eğilimi ve depresif duygu düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmektedir. Ayrıca hastanede yatarak tedavi gören kronik hastalığa sahip çocuklarda mutsuzluk, ağlama, çaresizlik, güçsüzlük, korku gibi depresif belirtiler gözlenmekte, bu çocuklarda depresyon sıklığı %20-%40 arasında değişmektedir (17,18). Kronik hastalığın yol açtığı çeşitli sınırlamalar ve duygusal semptomlar, çocuklarda sağlıklı bir psikolojik gelişim için risk oluşturabilir. Bu durum daha fazla uyum zorluğuna ve yaşam kalitesinin düşmesine yol açabilir (8,24). Bu etkenlerin yanında hastaneye sık yatma ya da hastanede kalma süresinin uzaması, aile desteğinin yeterince alınmaması gibi durumlar çocukta strese neden olabilir. Bu süreçte çocuk ve ailenin yaşadığı stres ve kaygının azaltılması ve ihtiyaç duyulan desteğin sağlanması önemlidir. Sosyal hizmet uzmanları; çocukların ve ebeveynlerinin duygularını ifade etmesi, kaygılarının azaltılması ve baş etme mekanizmalarının güçlendirilmesi için psikososyal destek ve danışmanlık hizmeti sağlamada etkin rol oynayabilirler (23).

Sosyal hizmet uzmanı çocuğun hastaneye geldiği ilk günden taburculuk planlamasına kadar tüm aşamalarda çocuk ve ailesinin psikososyal ihtiyaçlarını tanımlayabilmelidir. Psikososyal değerlendirme, bu ihtiyaçların tanımlanmasında ve müdahale planı geliştirilmesinde önemli bir destek mekanizmasıdır. Çocuk ve aile ile yapılan görüşmelerle oluşturulan kapsamlı bir psikososyal değerlendirme, hastalığın yol açtığı çeşitli sorunlarla baş etmede çocuk ve ailenin güçlü yönlerini belirlemek açısından önemlidir (11). Bu süreçte pediatrik sosyal hizmet uzmanlarının danışmanlık düzeyindeki hizmetleri, çocukların ve aile üyelerinin hastalığı ve hastalığın aile üyeleri üzerindeki etkisini anlamalarına yardımcı olabilir. Ayrıca çocuk ve ailenin hastalık sürecindeki sorunlarını (tanı, tedavi, taburcu olma, okula dönüş ile ilgili belirsizlikler, hastalık sürecinde yaşanan kaygı, korku vb. duygusal durumlar) tanımlamak ve sorunun çözümüne yönelik müdahale yöntemlerini uygulamak

bu hizmetler kapsamında yer alır. Bunun yanı sıra çocuk ve aile arasındaki iletişim sorunlarına destek olmak; benzer durumu yaşayan aileleri bir araya getirerek destek grupları oluşturmak; akut stresörlere kısa süreli danışmanlık ve kriz müdahalesi sağlamak pediatrik sosyal hizmet uzmanlarının sorumlulukları arasında yer alır. Çocuk ve ailenin tedavi sürecinin neden olduğu stres faktörleri ile baş etme ve uyum sağlamalarına; ulaşım, konaklama, yiyecek, giyim, ev eşyaları, tıbbi ekipman, ilaçlar ve diğer masraflar dahil olmak üzere finansal ihtiyaçlarla ilişkili sorunların giderilmesine yardımcı olmak; hastanede yatarak tedavi gören çocuğun ailesinden ya da eğitim yaşantısından uzak kalması ile ilişkili sorunların çözümüne yönelik müdahalede bulunmak da önemlidir (25).

Davranışsal Tepkiler

Uzun süren hastalıkların, çocuğun davranışsal gelişiminde farklı sorunlar oluşturduğu bildirilmektedir. Yıldız-Akkuş ve Bütün-Ayhan'ın (2018) araştırmasında kronik hastalığı olan çocukların davranış problemlerinin yüksek olduğu belirlenmiştir (17). Kronik hastalığa sahip çocuklar, sağlıklı akranlarına kıyasla daha fazla kısıtlama ve endişe yaşayabilmektedirler (26). Örneğin kronik böbrek yetmezliği ya da diyabet gibi kronik bir hastalığı olan çocuk; tekrarlanan tıbbi muayenesi, bir diyeti ya da diğer kısıtlamalar ona akranlarından farklı olduğunu düşündürdüğünde, bu durum onda sosyal faaliyetlerden uzaklaşmaya ve kendini yetersiz hissetmeye neden olabilir (27). Bu durum, örneğin diyabetli çocuğun öğün atlaması gibi, bazı ergenlerde hastalıkları için olumsuz etki oluşturabilecek risk alma davranışlarına neden olabilir (28).

Tedaviye uyumsuzluk ya da tedaviyi reddetme, çocuğun hastalığa karşı verdiği davranışsal bir tepkidir. Çocuğun bu tepkisinin altında yatan pek çok neden olabilir. Çocuk, hastalığı hakkında yeterli bilgiye sahip olmadığında; hastalığı anlamlandıramadığında; tedavinin yan etkileri ile baş edemediğinde ya da hastalığın yaşamında yaratacağı değişikliklere hazır olmadığında tedaviyi reddedebilir. Sosyal hizmet uzmanının, çocuğun bu davranışsal tepkilerinin altında yatan nedenleri belirlemesi ve bu nedenleri odağa alarak müdahale etmesi gerekir. Müdahale sürecinde çocuğun değerleri ve inançları göz önünde bulundurularak tedavi sürecinin gerekliliklerinin, önerilere uymanın önemini ve tedavinin faydalarının

anlaşılır bir biçimde çocuğa anlatılması önemlidir. Bununla birlikte çocuğun tedavi sürecine ilişkin motivasyonunu arttıracak sosyal destek kaynakları harekete geçirilebilir, tedavi ile ilgili kararlara çocuğun ve ailesinin katılımı ve işbirliği desteklenebilir (29). Sosyal hizmet uzmanı, çocuğun yaşadığı kronik hastalık ile ilgili çevresine rahatlıkla paylaşımında bulunmasını da destekleyecek danışmanlık hizmetini yürütebilir. Bu noktada uzmanın amacı, hastalığın psikososyal etkilerini azaltmak ve çocuğun olabildiğince arkadaşlarınıninkine benzer iyi bir yaşam sürmesine destek olmaktır (26).

Kronik hastalığa sahip çocuğun hastalığa uyum sağlaması için yaşamında bazı davranış değişiklikleri yapması da gerekebilir. Çocukta davranış değişikliğinin sağlanmasında ve böylece riskli davranışlarının azaltılarak sosyal becerilerinin artırılmasında öz-yeterlilik önemlidir (30). Uysal ve Yılmaz-Bingöl'ün (2014) araştırmasında, ergenlerde öz-yeterlilik ile risk alma davranışı arasında negatif bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır (31). Çocuğun öz-yeterlilik duygusunun yüksek olması, sağlığı konusunda sorumluluk almasını sağlar (32). Bu nedenle sosyal hizmet uzmanı, çocuğun davranışsal tepkilerine müdahale ederken öz-yeterlilik algısını anlaması, değişim için destekleyici bir yaklaşım sergilemesi ve çocuğun kendi başarısına ilişkin algısını güçlendirmesi gerekir.

Benlik Saygısı

Benlik saygısı; kronik hastalığı olan çocukların tedavi sürecine yön veren bilişsel, duygusal, sosyal ve akademik alanlarda yaşamını etkileyen önemli bir konudur (33). Özellikle ergenlik dönemindeki çocuklar için beden algısı, arkadaşları tarafından kabul görme ve karşı cinsle ilişkiler açısından önemlidir. Kronik hastalığa sahip çocuğun fiziksel görünüşündeki değişiklikler ve seksüel olgunluktaki gecikmenin yarattığı yetersizlik duygusu, sosyal uyum sorunlarına yol açarak sosyal izolasyon, özgüven eksikliği ve başarısızlık korkusuna neden olabilir. Bu durum, benlik saygısının azalmasını ve depresyonu tetikleyebilir (34).

Diğer yandan kronik hastalığı olan çocuklarda düşük benlik saygısı ile ilişkili zayıf benlik kavramı, sosyal ilişkiler kurmayı ve sürdürmeyi zorlaştırabilir (35). Bu durum, çocuğu yakın ilişkiler kurmada güçlük yaşamaya ve akran zorbalığına maruz bırakabilir (36). Öz ve arkadaşlarının araştırmasında (2009)

Tip 1 diyabetli çocukların benlik saygısının sağlıklı akranlarına kıyasla düşük olduğu, bu durumun okula devam durumunu olumsuz etkilediği tespit edilmiştir (20). Kronik hastalığın neden olduğu olumsuz benlik algısı karşısında onu güçlendirici destek sağlamak önemlidir. Bunu başarması için çocukların sosyal destek ağı geliştirmelerine yardımcı olmak, psikososyal uyumlarını ve öz saygılarını olumlu yönde etkileyebilir. Kronik hastalığın neden olduğu psikososyal sorunların çözümünde ve önlenmesinde sosyal destek önemli bir kaynaktır. Sosyal destek; bireyin ihtiyacına göre duygusal, sosyal, maddi ya da bilişsel olabilir. Kronik hastalıkla mücadelede, olası sorunlarla baş etmede ve fiziksel ve ruhsal sağlığa olumlu katkıları açısından sosyal destek önemlidir (37,38). Sacco ve Yanover'in araştırmasında (2006) sosyal desteğin kendi kendini yönetim becerilerini geliştirdiği ve daha az depresif belirtiyeye neden olduğu belirlenmiştir (39).

Özellikle aile ve arkadaşlardan alınan sosyal desteğin, hastaların psikososyal uyumunu olumlu etkilediği bildirilmektedir (40). Çocuğun ihtiyaç duyduğunda sosyal desteği alıyor olması, ona içinde bulunduğu zorlu koşullarla ya da süreçlerle baş etmesi için gereken gücü ve inancı sağlar (41). Çocuğun gelişim sürecinde arkadaş desteği, aile desteği kadar önemli olabilir. Burke ve Weir (1978) arkadaş desteği olan lise öğrencilerinin stres ve olumsuz duygu durumlarını daha az gösterdiklerini vurgulamaktadır. Bununla birlikte aile ve arkadaş desteğinin; benlik saygısının gelişimi, uyumlu davranışların ve baş etme stratejilerinin kazanılmasında etkili olduğu belirtilmektedir (37).

Tedavi süresince ve taburculuk sonrası süreçte, çocuğun psikososyal iyilik halinin sürekliliği için sunulan profesyonel sosyal destekte her meslek elemanının ayrı ayrı etkisi vardır. Güçlendirme odaklı bir müdahalede sosyal hizmet uzmanları; çocuğun ve ailesinin mevcut sosyal destek kaynaklarını harekete geçirmeli, sosyal destek ağını genişletmeye yardımcı olmalı ve çocuğa profesyonel sosyal destek sağlamalıdır. Bu durum kronik hastalığa sahip çocuk ve ailesinin psikososyal uyumunu ve özsaygısını olumlu yönde etkilemek için önemli bir potansiyel oluşturur (42). Sosyal destek sürecinin sürdürülmesi, kronik hastalığın neden olduğu risklere karşı koruyucu olabilir, benlik saygısını güçlendirebilir ve çocuğun

daha olumlu sağlık sonuçlarını deneyimlemesini sağlayabilir.

Okul ve Sosyal Yaşam

Okul, çocuklar için bilişsel ve davranışsal becerilerin, iletişim becerilerinin kazanıldığı ve sosyalizasyonun sağlandığı önemli bir ortamdır. Kronik hastalık nedeniyle okula düzenli devam edemeyen çocukların sınıfa uyum ve arkadaş ilişkisi kurma becerileri ve akademik başarıları daha düşük olabilir (21). Çocuğun yaşayabileceği reddedilme korkusu, özgüven eksikliği, akademik performans ile ilgili güvensizlik, sosyal aktivitelere katılamama, akran gruplarının hastalığa nasıl tepki vereceklerine ilişkin kaygılar gibi psikososyal sorunlarla müdahale edilmesi önemlidir (27). Sosyal hizmet uzmanı, çocuğun yaşadığı bu endişeleri gidermek ve hastalığı hakkında arkadaşları ile nasıl paylaşımında bulunabileceği konusunda iyileştirici ve destekleyici müdahalelerde bulunabilir. “Çevresi içinde birey” yaklaşımından hareketle aile, okul, toplum gibi çocuğun çevresindeki ağlarla bağlantı kurmada ve işbirliği yapmada sosyal hizmet uzmanları önemli roller üstlenirler. Bu süreçte hem eğitimci hem de savunucu olarak hareket edebilirler. Örneğin akranları tarafından zorbalığa uğrama gibi bir durumda sosyal hizmet uzmanları okul personeli ile işbirliği yapabilir. Çocuğun haklarını etkileyen durumlarda ilgili kurumlar ile iletişime geçerek savunuculuk rolünü üstlenebilir. Bu bağlamda gerçekleştirilecek müdahaleler, çocuğun yaşam kalitesini olumlu yönde etkileme potansiyeline sahiptir (43). Çocuğun okul ve sosyal yaşamına yönelik güçlendirme müdahalesi; sosyal becerilerinin desteklenerek sosyal çevre ile ilişkilerinin düzenlenmesini, özgüveninin artırılmasını, akademik sorunlarının olabildiğince azaltılmasını hedefler (32).

Kontrol Kaybı ve Bilgi Eksikliği

Güçsüzlük, bir bireyin belirli olaylar ya da kendisi üzerindeki kişisel kontrol eksikliğini ifade eder. Sağlık sisteminde hastalığa bağlı güçsüzlüğün genellikle iki nedeni üzerinde durulur: (i) kontrol kaybı ve (ii) bilgi eksikliği (29).

Çocuğun hastalık ve tedavisi hakkında bilgilendirilmesi, hastalığa psikososyal uyum açısından önemlidir. Kronik hastalık, çocuk ve ailesi için birçok belirsizlik içeren stresli bir durumdur. Bu

nedenle multidisipliner ekip tarafından hastalığın nedenleri, tedavi seçenekleri ve aşamaları, uyulması gereken kurallar, ihtiyaç duyulan kaynak ve hizmetler hakkında çocuk ve ailesinin bilgilendirilmesi gerekir. Bilgilendirme yapılırken çocuğun gelişimsel özellikleri, yaşı, kişiliği, aile ortamı, finansal ve fiziksel koşulları gibi dinamiklerin göz önünde bulundurulması önemlidir. Okul öncesi çocuklar için eğitim, çoğunlukla ebeveynlere ve birincil bakım verenlere yöneliktir. Ancak ergenlerin çoğu için (duygusal ve bilişsel gelişimleri değerlendirildikten sonra) eğitim, öncelikle kendilerine yönelik olmalıdır. Sosyal hizmet uzmanları bu farkındalık ile çocuğun bilgilendirilme ihtiyacına eğitici ve savunucu rolleri ile müdahale edebilirler. Çocuk ve ailesi ile çalışırken onlardan doğru bir öykü almak için iletişim becerilerine sahip olmaları gerekir. Çocuğa hastalığı hakkında ne bildiği ve nasıl hissettiği yönünde sorulan sorular, çocuğun kendisini özgürce ifade etmesini sağlar (26). Sosyal hizmet uzmanı; çocuğun ve ebeveynlerinin ihtiyaç duydukları bilgiye ulaşmalarında destek olabilir, yararlanabilecekleri sosyal hizmetler hakkında onları bilgilendirebilir, kendilerini rahatça ifade etmelerini ve soru sormalarını sağlayabilir. Hastanın tıbbi olarak bilgilendirilmesi öncelikle hekimin sorumluluğundadır. Sosyal hizmet uzmanları, ebeveynlerin okuryazar olmadığı ya da dili anlamada güçlük çektiği durumlarda, ayrıntılı bir sözlü açıklama ve tercüman desteğini sağlayabilirler (27).

Sosyal hizmet uzmanları, çocukların ve ailelerinin ihtiyaç duydukları bakım ve hizmetleri almaları ve haklarını kullanmaları için savunucu olarak çalışabilirler. Çocuklar her zaman yetişkinlerin desteğine ihtiyaç duymakla birlikte yaşları ilerledikçe kendi kararlarını alabilecek bilgi, deneyim ve yetişkinlerle eşit haklara sahip bireylerdir. Kronik hastalığa sahip çocukların haklarının korunması ve çocuklar için savunuculuk çalışmalarının yürütülmesi sosyal hizmet uzmanlarının görevlerindedir. Sosyal hizmet uzmanı; çocuğa yönelik müdahaleyi gerçekleştirirken “çocuğun yüksek yararı”nı dikkate almakla yükümlüdür. Çocuğun kendini ifade etmesi ve kendisi ile ilgili kararlarda katılım sağlamasına da destek olabilir. Ayrıca sosyal hizmet uzmanları mikro boyutta kronik hastalığa sahip çocuğun kendi haklarını savunabilmesi ve kontrol duygusu için güçlenmelerine yönelik çalışırken makro boyutta çocuklara yönelik politikaların güçlendirilmesinde görev almaları da beklenir (38, 44,45).

Aile İşlevselliği

Kronik hastalık, çocukla birlikte ailesini de etkileyen bir hastalık olduğu için müdahaleler ya da hizmetler planlanırken tüm aileyi içermelidir. Bu açıdan hasta ile ailesinin bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesi gerekir (19). Sosyal hizmet; bireylerin sorun çözme, başa çıkma ve gelişimsel kapasitelerini arttırmaya çalışırken birey ve bireyin etkileşimde olduğu sistemler arasındaki ilişkilere de odaklanır (16).

Kronik hastalık teşhisi; ebeveynler için şok, üzüntü, kaygı gibi duyguları da beraberinde getirir. Aile işlevselliğinde yaşanabilecek sorunların ise bu duyguları derinleştirebileceği, bununla birlikte çocuğun uyumunu güçleştirebileceği belirtilmektedir (22). Bu sorunlar eşler arasındaki çatışmalar, boşanma, maddi sorunlar, sosyal destek eksikliği, çocuklarla ebeveynler arasındaki iletişim sorunları gibi durumlarla ilişkili olabilir. Sosyal hizmet uzmanının aileler ile çalışırken psikososyal açıdan güçsüzlük yaşamalarına neden olan bu risk etmenlerini belirlemesi; muhtemel kriz durumları ile baş edebilmelerinde ve ailenin psikososyal uyumunda etkili olabilir.

Kronik hastalık, aile sisteminde uzun süre devam eden önemli değişiklikler yaratabilir. Bu süreçte özellikle ebeveynlerin bakım yükü sorumlulukları artmaktadır. Erdem ve arkadaşlarının çalışması (2013) kronik hastalığı olan 7-18 yaşları arasındaki çocukların annelerinin algıladıkları bakım yükününün oldukça yüksek olduğunu göstermiştir (46). Kronik hastalık aile üyeleri arasındaki ilişkiyi de etkileyebilir. Yapılan bir araştırmada (Ağkaya-Alağan, 2014), kronik hastalığı olan çocuğa bakım verenlerin %48,6'sının aile içindeki rol ve sorumluluklarının etkilendiği belirlenmiştir (47). Eşlerin birbirine zaman ayıramaması, maddi güçlükler, kardeşlerin anne baba ilgisinden yoksun kalması gibi sorunlar aile dinamiklerini olumsuz etkileyebilmektedir (19). Bu nedenle sosyal hizmet uzmanlarının kronik hastalığın, aile dinamiklerine nasıl yansıdığını değerlendirmesi de önemlidir. Çocuğun, hastalığı hakkında suçluluk duyması ve buna neden olan duygu karmaşası; ebeveynler için mücadelenin zorlayıcı bir yönüdür. "Çocuğun hastalığının teşhisi için çok mu bekledik? Bu hastalığı önlemek için geç mi kaldık? Bu hastalığa neden olacak bir şey mi yaptık? Çocuğa bu hastalığa neden olabilecek kötü genlerimizi mi aktardık" gibi sorular ebeveynler üzerinde stres oluşturarak onları olumsuz

etkileyebilir (15). Sosyal hizmet uzmanı, ebeveynlerin hastalığa ilişkin bu algıları ile mücadele etmelerinde ve yeni duruma uyum sağlamalarında destekleyici bir rol oynayabilir. Bireysel görüşmeler ile aile üyelerinin sorunlarla baş etmelerinde onları desteklerken, benzer sorunları yaşayan ebeveynlerle grup çalışmaları da yapılabilir. Böylece algılanan eksikliklerden ziyade güçlü yönler odaklanarak çocuk ve ailenin ihtiyaç duyduğu yaşam tarzı değişikliğini kolaylaştırmada önemli rol oynar.

Sonuç

Kronik hastalığın bütüncül bir değerlendirmeye bağlı olarak tedavisinde pediatrik sosyal hizmet uzmanı, multidisipliner ekibin önemli bir parçasını oluşturur. Pediatrik sosyal hizmet müdahalesinin, temelde çocuk ve ailesini de kapsayacak biçimde uygulanması önemlidir. Zira çocuğun deneyimlediği kronik hastalık, sadece çocuğu değil uzun yıllar ailelerini de psikososyal açıdan etkileyen zorlu bir süreçtir. Çocuk ve aileyi psikososyal açıdan değerlendirerek psikososyal uyumunu etkileyen çoklu risk faktörleri karşısında güçlü yönlerini belirlemek pediatrik müdahaleyi başlatma sürecinde önemli bir gerekliliktir. Bu müdahalelerde çocukları çevresi içinde değerlendiren, bu değerlendirmeyi yapabilmek için bilgi, beceri ve değer temeline sahip olan sosyal hizmet uzmanları müdahalelerin etkinliğini değerlendirmeyi de amaçlar. Multidisipliner ekip içinde sosyal hizmet uzmanının bu amacı, tedavinin etkinliğini arttırmaya ve dolayısıyla kronik hastalığı deneyimleyen çocukların ve ailelerinin hastalık sürecine psikososyal açıdan uyum sağlamalarına katkıda bulunabilir. Zira bu derleme çalışma da göstermiştir ki çocukların kronik hastalıkları nedeniyle deneyimledikleri duygusal ve davranışsal tepkiler, düşük benlik saygısı, okul ve sosyal ortamlardaki iletişim sorunları, kontrol kaybı ve bilgi eksikliği bakımından yaşadıkları sorunlarla baş etmelerinde pediatrik sosyal hizmet müdahaleleri önemlidir. Ülkemiz için yeni bir çalışma alanı olan pediatrik sosyal hizmet müdahaleleri, sadece çocukların iyilik halinin artırılması için değil ailelerinin işlevselliğinin sağlanması için de önemli bir potansiyele sahiptir. Bu potansiyel etkilerden hareketle ülkemizdeki pediatrik ortamlarda sosyal hizmet uzmanlarının görev alması, bu çocukların sağlıklı yaşam yıllarını artırmak için ailelerinin de desteğini alarak sağlık ve sosyal

hizmetlerden etkin bir biçimde yararlanmalarını sağlayabilir.

Etik

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Perrin JM. Health services research for children with disabilities. *Milbank Q* 2002;80:303-24.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı çalışması. <https://sbu.saglik.gov.tr/ekutuphane/kitaplar/khrfat.pdf>. Erişim tarihi: 20 Mart 2021.
- Raphael JL, Rueda A, Lion KC, Giordano TP. The role of lay health workers in pediatric chronic disease: A systematic review. *Acad Pediatr* 2013;13:408-20.
- Çavuşoğlu H. Çocuk sağlığı hemşireliği. Cilt 1. Ankara: Sistem Ofset Basımevi;2011. s. 71-90.
- Gökler I. Çocukluk dönemi kronik hastalıklarının psikososyal boyutlarına ilişkin çalışmaların yöntemsel açıdan gözden geçirilmesi: İleriye yönelik öneriler. *Turk J Child Adolesc Ment Health* 2004;11:16-30.
- Tripathi I, Agarwal A. Chronic illness, symptoms and efficacy in children as related to some psychological characteristics of mothers. *Psychology Developing Societies* 2000;12:31-42.
- Erdim L, Bozkurt G, İnal S. Annelerin çocuklarının hastaneye yatışından etkilenme durumlarının araştırılması. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2005;9:36-43.
- Santos T, de Matos MG, Marques A, Simões C, Leal I, Machado MDC. Psychosocial profile in Portuguese adolescents with chronic disease attending an outpatient department in a hospital setting. *Int J Pediatr* 2018;2018:9382648.
- Fazlıoğlu K, Hocaoğlu Ç, Sönmez FM. Çocukluk çağı epilepsisinin aileye etkisi. *Psikiyatr Güncel Yaklaşımlar* 2010;2:190-205.
- Boyd Webb N. Çocuklarla sosyal hizmet uygulaması. Erbay E (çev). Karabudak G (ed). 1. Baskı. Ankara: Nika Yayınevi; 2017.
- Power S, Gronen M. Pediatric healthcare social work practice. In: Allen KM, Spitzer WJ (eds). *Social Work Practice in Healthcare: Advanced Approaches and Emerging Trends*. London: SAGE Publications; 2016. p. 336.
- National Association of Social Workers. *Social work speaks:NASW policy statements, 2009-2012.(8th Ed.)*. Health Care Policy. Washington DC: National Association of Social Workers; 2008. p. 167-70.
- Özbesler C. Tıbbi sosyal hizmete giriş ve tıbbi sosyal hizmet uzmanının rolleri. İçinde: Attepe Özden S, Özcan E (eds). *Tıbbi Sosyal Hizmet*. 1. Baskı. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık; 2017.s. 4-12.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Tıbbi sosyal hizmet uygulama yönergesi. https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/1349_img071372pdf.pdf?0. Erişim tarihi: 12 Mart 2021.
- Beder J. *Hospital social work: The interface of medicine and caring*. New York: Routledge; 2006.
- Duyan V. Sosyal hizmet: temelleri, yaklaşımları, müdahale yöntemleri. 1. Baskı. Ankara: Sosyal Hizmet Uzmanları Derneği Genel Merkezi Yayınları;2010.
- Yıldız Akkuş S, Bütün Ayhan A. Kronik hastalığı olan çocukların davranışlarının ve yaşam kalitelerinin incelenmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2018;14:129-35.
- Liman T. Kronik Hastalığı Olan Ergenlerin Hastalığı Algılamaları ile Anksiyete ve Depresyon Düzeyleri Arasındaki İlişki (Yüksek Lisans Tezi). İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2011.
- Gökler I. Sistem Yaklaşımı ve Sosyal Ekolojik Yaklaşım Çerçevesinde Oluşturulan Kavramsal Model Temelinde Kronik Hastalığı Olan Çocuklar ve Ailelerinde Psikolojik Uyumun Yordanması (Doktora Tezi). Ankara: Ankara Üniversitesi;2008.
- Öz R, Yılmaz HB, Akçay N. Tip 1 Diyabetli çocuklarda benlik saygısını etkileyen faktörler. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi* 2009;6:330-8.
- Bell MF, Bayliss DM, Glauert R, Harrison A, Ohan JL. Chronic illness and developmental vulnerability at school entry. *Pediatrics* 2016;137:e20152475.
- Soliday E, Kool E, Lande MB. Psychosocial adjustment in children with kidney disease. *J Pediatr Psychol* 2000;25:93-103.
- İçağasıoğlu Çoban A. Çocukluk çağı diyabetinde sosyal hizmet. *Tıbbi Sosyal Hizmet Dergisi* 2016;8:19-24.
- Morawska A, Calam R, Fraser J. Parenting interventions for childhood chronic illness: A review and recommendations for intervention design and delivery. *J Child Health Care* 2015;19:5-17.
- Miller Scarnato J. Career spotlight: Pediatric social worker. <https://mswcareers.com/career-spotlight-pediatric-social-worker/>. Erişim tarihi: 5 Nisan 2021.
- Michaud PA, Suris JC, Viner R. The adolescent with a chronic condition. part ii: Healthcare provision. *Arch Dis Child* 2004;89:943-9.
- Theofanidis D. Chronic illness in childhood: psychosocial adaptation and nursing support for the child and family. *Health Science Journal* 2007;1:1-9.
- Worthington B. Diabetes management in young people - family matters. *Social Work Today* 2008;8:18.
- Kocaman N. Tıbbi hastalığa psikososyal tepkiler. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi* 2008;71:52-8.
- Şireci E, Yılmaz Karabulutlu E. Tip 2 diabetes mellituslu hastaların hastalıklarını kabullenme ve kendi bakımlarındaki öz yeterlilik düzeylerinin belirlenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2017;20:48-55.
- Uysal R, Yılmaz Bingöl T. Ergenlerde risk alma davranışının öz-yeterlilik ve farklı değişkenler açısından incelenmesi. *Akademik Sosyal Araştırmalar Dergisi* 2014;2:573-82.
- Koçak Uyaroğlu A. Ergenlere Yönelik Güçlendirme Programının Madde Bağımlılığından Korunmada Öz-Yeterlilik, Benlik Saygısı ve Atılganlık Düzeylerine Etkisi (Doktora Tezi). Konya: Selçuk Üniversitesi; 2017.
- Atak H. Ruh sağlığı çalışmalarında yeni bir psikososyal değişken: Eylemlilik. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2011;3:483-512.
- Gültekin G. 9-14 Yaş Grubundaki Akut ve Kronik Hastalığı Olan Çocukların Denetim Odağı ve Benlik Kavramı Düzeylerinin İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). Ankara: Ankara Üniversitesi;2003.
- Juth V, Smyth JM, Santuzzi AM. How do you feel? Self-Esteem predicts affect, stress, social interaction, and symptom severity

- during daily life in patients with chronic illness. *J Health Psychol* 2008;13:884-94.
36. Tural Hesapçioğlu S, Tural MK, Kandil S. Kronik tik bozukluğu bulunan çocuklarda yaşam kalitesi ve benlik saygısı. *Türk Ped Arş* 2014;49:323-32.
 37. Doğan T. Psikolojik belirtilerin yordayıcısı olarak sosyal destek ve iyilik hali. *Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi* 2008;3:30-44.
 38. Puruçuoğlu E. Hasta Çocuk hakları, hasta çocuğa ve ailesine yönelik sosyal destek. İçinde: Bütün Ayhan A (ed). *Hasta Çocukların Gelişimi ve Eğitimi*. 1. Baskı. Eskişehir: T.C. Anadolu Üniversitesi Yayını; 2015.
 39. Sacco WP, Yanover T. Diabetes and depression: the role of social support and medical symptoms. *J Behav Med* 2006;29:523-31.
 40. Topbaş E, Bingöl G. Psikososyal boyutu ile diyaliz tedavisi ve uyum sürecine yönelik hemşirelik girişimleri. *Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Hemşireleri Derneği Nefroloji Hemşireliği Dergisi* 2017;1:36-42.
 41. Silva MEA, Moura FM, Albuquerque TM, Reichert APS, Collet N. Network and social support in children with chronic disease: Understanding the child's perception. *Texto Contexto Enferm* 2017;26:1-10.
 42. John Smith E. *Strengths-based therapy: Connecting theory, practice and skills*. 1 st edition. London: Sage Publications; 2014.
 43. Boyd Webb N, Bartone RA. Social work with children and adolescents with medical conditions. In: Gehlert S, Browne T, (eds). *Handbook of Health Social Work*. 2nd Edition. John Wiley & Sons; 2012.
 44. Hagger L. The Child as vulnerable patient: protection and empowerment. In: McLean S, (ed). 1st edition. England: Ashgate Publishing Limited; Routledge; 2009.
 45. Erbay E. Türkiye'de Çocuk Haklarını Tanıtma, Yaygınlaştırma ve İzlemeye Yönelik Uygulamaların Eleştirel Analizi ve Bir Model Önerisi (Doktora Tezi). Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2011.
 46. Erdem E, Korkmaz Z, Tosun Ö, Avcı Ö, Uslu N, Bayat M. Kronik hastalığı olan çocukların annelerinin bakım yükü. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2013;22:150-7.
 47. Ağyaka Alahan N. Kronik Hastalığı Olan Çocuğa Sahip Ailelerin Bakım Verme Yükünün İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). Malatya: İnönü Üniversitesi;2014.