



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Cilt/Volume: 19 Sayı/Issue: 3 Aralık/December 2021

Baş Editör / Editor-in-Chief

Ömer Tarım

Editörler / Editors

Biröl Baytan

Hilal Özkan

Erdal Eren

Özgün Araştırmalar / Original Articles

Demographic and Laboratory Findings of Symptomatic and Asymptomatic COVID-19 in Children

Çocuklarda Semptomatik ve Asemptomatik COVID-19'un Demografik ve Klinik Bulguları

Çelik et al.

Are Indications and Findings of Upper Gastrointestinal System Endoscopy Changing in Children Over the Years?

Çocuklarda Yıllar İçinde Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopi Endikasyonları ve Bulguları Değişiyor Mu?

Arslan et al.

The Effect of Obesogenic Environment and Socio-demographic Characteristics on Obesity Awareness Levels of Children

Obezogenik Çevre ve Sosyo-demografik Özelliklerin Çocukların Obezite Farkındalık Düzeylerine Etkisi

Sarralioğlu et al.

İlköğretim Çocuklarında Uyku Bozukluğu Sıklığı ve Obezite ile İlişkisi

Prevalence of Sleep Disorders in Primary School Children and its Relationship with Obesity

Durmuş ve ark.

Analysis of New Biomarkers for the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents

Ergenlerde Polikistik Over Sendromu Tanısı için Yeni Biyobelirteçlerin Analizi

Tunç and Özkan.

Patterns of Myocardial Involvement During COVID-19 Pandemic; From Newborn to Adolescents

Yenidoğandan Adolesana COVID-19 Pandemisinde Çocuklarda Kardiyak Tutulum Şekilleri

Tunçer et al.

Atopik Çocuklarda *Blattella germanica* Duyarlılığının Araştırılması

Investigation of *Blattella germanica* Sensitivity in Atopic Children

Canitez ve Çiçek.

Okul Öncesi Dönem Çocuklarının Diş Sağlığı Durumu ve Etkileyen Faktörler: Pilot Çalışma

Dental Health Status and Affecting Factors of Preschool Children: A Pilot Study

Çiğdem Elbek Çubukçu.

Spor Aktivitelerine Katılım Öncesinde Çocukların Kardiyak Değerlendirmesi

Cardiac Evaluation of the Children Before Participation of Sports Activities

Yılmaz ve Şap.

Evaluation of Thyroid Nodules in Children And Adolescents: Multicenter Study in Turkey

Çocuk ve Adolesanlarda Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesi: Türkiye'de Çok Merkezli Çalışma

Aytaç Kaplan et al.

Psychometric and Psychosocial Evaluation of Adolescents with Turner Syndrome in a Multidisciplinary Approach: A Preliminary Study

Turner Sendromlu Ergenlerin Multidisipliner Yaklaşımla Psikometrik ve Psikososyal Açından Değerlendirilmesi: Ön Çalışma

Karakök et al.

Çocuklarda Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi: Tek Merkez Deneyimi

Endoscopic Retrograd Colangiopancreatography in Children: A Single Center Experience

Şimşek Onat ve ark.



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

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



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Baş Editör / Editor in Chief

Prof. Dr. Ömer Faruk Tarım

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology, Bursa, Turkey
Email: drotarim@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-5322-5508

Yardımcı Editörler / Associate Editors

Prof. Dr. Birol Baytan

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Hematology, Bursa, Turkey
E-mail: birol@uludag.edu.tr
ORCID ID: 0000-0002-9375-2855

Prof. Dr. Hilal Özkan

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Bursa, Turkey
Email: hiozkan@hotmail.com
ORCID ID: 0000-0001-5454-5119

Doç. Dr. Erdal Eren

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Endocrinology, Bursa, Turkey
Email: dreeren@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-1684-1053

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
Swiss Institute, Allergy and Asthma Research Division, Davos, Switzerland

• Prof. Dr. Mübeccel Akdiş

Swiss Enstitüsü, Alerji ve Astım Araştırma Bölümü, Davos, İsviçre
Swiss Institute, Allergy and Asthma Research Division, Davos, Switzerland

• Prof. Dr. Cem Akın

Harvard Tıp Fakültesi, Alerji ve İmmünoloji Anabilim Dalı, Amerika Birleşik Devletleri
Department of Allergy and Immunology, Harvard Medical School, United States

• Prof. Dr. Birol Baytan

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Hematology, Bursa, Turkey

• Prof. Dr. Abdullah Bereket

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Marmara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Endocrinology, İstanbul, Turkey

• Prof. Dr. Özlem M. Bostan

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Cardiology, Bursa, Turkey

• Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Infectious Diseases, İstanbul, Turkey

• Doç. Dr. Yakup Canitez

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy, Bursa, Turkey

• Prof. Dr. Solmaz Çelebi

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Infection, Bursa, Turkey

• Prof. Dr. Feyzullah Çetinkaya

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Maltepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Allergy Branch, İstanbul, Turkey

• Prof. Dr. Agop Çıtak

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Acıbadem University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Intensive Care, İstanbul, Turkey

• Prof. Dr. Ergün Çil

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Cardiology, Bursa, Turkey

• Prof. Dr. Haluk Çokuğraş

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Department of Pediatric Allergy Branch, İstanbul, Turkey



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

• **Prof. Dr. Marco Danon**

Miami Çocuk Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Bölümü, Florida, Amerika Birleşik Devletleri
Miami Children's Hospital, Department of Pediatric Endocrinology, Florida, United States

• **Prof. Dr. Feyza Darendeliler**

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Pediatric Department of Endocrinology, Istanbul, Turkey

• **Prof. Dr. Osman Dönmez**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Pediatric Department of Nephrology, Bursa, Turkey

• **Doç. Dr. Thomas Eiwegger**

Toronto Üniversitesi Tıp Fakültesi, Alerji ve İmmünoloji Anabilim Dalı, Davos, İsviçre
Department of Allergy and Immunology, University of Toronto Medical School, Davos, Switzerland

• **Prof. Dr. Sevinç Emre**

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Pediatric Nephrology Department, Istanbul, Turkey

• **Doç. Dr. Şahin Erdöl**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Metabolism, Bursa, Turkey

• **Doç. Dr. Erdal Eren**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Endocrinology, Bursa, Turkey

• **Doç. Dr. Melike Sezgin Evim**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Hematology, Bursa, Turkey

• **Prof. Dr. Nermin Güler**

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Allergy, Istanbul, Turkey

• **Prof. Dr. Adalet Meral Güneş**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Hematology, Bursa, Turkey

• **Prof. Dr. Mustafa Hacimustafaoğlu**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Infection, Bursa, Turkey

• **Prof. Dr. Şükrü Hatun**

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Koç University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Endocrinology, Istanbul, Turkey

• **Prof. Dr. Marek Jutel**

Wrocław Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Wrocław, Polonya
Wroclaw University Medical School, Department of Immunology, Wroclaw, Poland

• **Prof. Dr. Bülent Karadağ**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Marmara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Chest Diseases, Istanbul, Turkey

• **Prof. Dr. Şebnem S. Kılıç**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Immunology, Bursa, Turkey

• **Prof. Dr. Nilgün Köksal**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Bursa, Turkey

• **Prof. Dr. Fima Lifszit**

Santa Barbara Sansum Diyabet Araştırma Enstitüsü, California, Amerika Birleşik Devletleri
Santa Barbara Sansum Diabetes Research Institute, California, United States

• **Prof. Dr. Sevgi Mir**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Nephrology, Izmir, Turkey

• **Prof. Dr. Mehmet S. Okan**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Neurology, Bursa, Turkey

• **Doç. Dr. Çağlar Ödek**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Intensive Care, Bursa, Turkey

• **Prof. Dr. Cevdet Özdemir**

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy, Istanbul, Turkey

• **Prof. Dr. Hasan Özen**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hepatoloji ve Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Hepatology and Gastroenterology, Ankara, Turkey

• **Prof. Dr. Hilal Özkan**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Bursa, Turkey

• **Prof. Dr. Tanju B. Özkan**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hepatoloji ve Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Hepatology and Gastroenterology, Bursa, Turkey



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

• **Prof. Dr. İsmail Reisli**

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Allergy, Konya, Turkey

• **Doç. Dr. Steven Ringler**

Boston Çocuk Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Boston, Amerika Birleşik Devletleri
Boston Children's Hospital, Department of Neurology, Boston, USA

• **Prof. Dr. Halil Sağlam**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, Bursa, Turkey

• **Prof. Dr. Nihat Sapan**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy, Bursa, Turkey

• **Prof. Dr. Michael S. Schaffer**

Aurora Çocuk Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Bölümü, Colorado, Amerika Birleşik Devletleri
Aurora Children's Hospital, Department of Pediatric Cardiology, Colorado, United States

• **Prof. Dr. Betül Sevinir**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Oncology, Bursa, Turkey

• **Prof. Dr. Semra Sökücü**

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Istanbul, Turkey

• **Prof. Dr. Bülent E. Şekere**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Allergy, Ankara, Turkey

• **Prof. Dr. Zeynep Tamay**

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Allergy, Istanbul, Turkey

• **Prof. Dr. Ömer Tarım**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Endocrinology, Bursa, Turkey

• **Prof. Dr. İlhan Tezcan**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Immunology, Ankara, Turkey

• **Prof. Dr. Magdi Tofeig**

Sheikh Khalifa Sağlık Şehri, Çocuk Kalp Cerrahisi Bölümü, Abu Dhabi, Birleşik Arap Emirlikleri
Sheikh Khalifa Health City, Department of Pediatric Cardiac Surgery, Abu Dhabi, United Arab Emirates

• **Prof. Dr. Mehmet Vural**

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Neonatology, Istanbul, Turkey

• **Prof. Dr. Bilgehan Yalçın**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Oncology, Ankara, Turkey

• **Prof. Dr. Fatoş Yalçınkaya**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Nephrology, Ankara, Turkey

• **Prof. Dr. Mehtap Yazıcıoğlu**

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye
Trakya University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Allergy, Edirne, Turkey

• **Prof. Dr. Dinçer Yıldızdaş**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Adana, Türkiye
Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Intensive Care, Adana, Turkey

Türkçe Dil Editörü

Nilgün Köksal

İngilizce Dil Editörü

Hilal Özkan

©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 İlkeleri'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: Aralık 2021 / December 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 bilimsel çift-kör hakemlik (peer-review) ilkelerine dayanan uluslararası, periyodik olarak yayınlanan bir dergidir. Dergi Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında, yılda 3 sayı olmak üzere elektronik olarak yayınlanır.

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'nde makale başvuru ücreti veya makale işlem ücreti uygulamamaktadır.

Yayın politikaları, Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Komitesi (2013, <http://www.icmje.org/> adresinde arşivlenmiştir) ve "Tıp Dergilerinde Bilimsel Çalışmalarda Bilimsel Çalışmaların Yapılması, Raporlanması, Düzenlenmesi ve Yayınlanması için Tavsiyeler" e dayanmaktadır.

Güncel Pediatri Dergisi, **Emerging Sources Citation Index (ESCI), Scopus, EBSCO, CINAHL, Embase, Gale, Proquest, Türk Medline ve Türkiye Atf Dizini** tarafından indekslenmektedir.

Açık Erişim Politikası

Bu dergi, kamuoyunda serbestçe araştırma yapmanın daha büyük bir küresel bilgi alışverişini desteklediği ilkesi ile içeriğine anında erişim sağlar.

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır. Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dinlenebilir, 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.

İzin Talepleri

Bu dergi, araştırmaların kamuoyuna ücretsiz olarak sunulmasının daha büyük bir küresel bilgi alışverişini desteklediği ilkesine dayanarak içeriğine anında açık erişim sağlar.

Açık Erişim Politikası, Budapeşte Açık Erişim Girişimi (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kurallarına dayanmaktadır.

[Hakem denetimli araştırma literatürüne] "açık erişim" ile, herhangi bir kullanıcının bu makalelerin tam metinlerini okumasına, indirmesine, kopyalamasına, dağıtmasına, yazdırmasına, aramasına veya bağlantı vermesine izin veren, kamuya açık internette ücretsiz olarak erişilebilirliğini kastediyoruz, bunları dizine eklemek için tarayın, yazılıma veri olarak iletin veya internete erişiminin ayrılmaz bir parçası olmayanlar dışında finansal, yasal veya teknik engeller olmaksızın başka herhangi bir yasal amaç için kullanın. Çoğaltma

ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama ve bu alandaki telif hakkının tek rolü, yazarlara çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol ve uygun şekilde tanınma ve alıntılanma hakkı vermek olmalıdır.

Bu çalışma, Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

CC BY-NC-ND: Bu lisans, yeniden kullanıcıların materyali herhangi bir ortamda veya formatta yalnızca uyarlanmamış biçimde, yalnızca ticari olmayan amaçlarla ve yalnızca sahibine atıfta bulunduğu süreçte kopyalamasına ve dağıtmasına izin verir.

Telif Hakkı

Yazar(lar) makalesinin telif hakkını, makalenin yayına kabul edilmediği durumlarda geçerli olacak şekilde Güncel Pediatri Dergisi'ne devreder. Telif hakkı, herhangi bir çoğaltma biçiminde (baskı, elektronik ortam veya başka herhangi bir şekilde) makalenin çoğaltılması ve dağıtılması için münhasır ve sınırsız hakları kapsar; ayrıca tüm diller ve ülkeler için çeviri haklarını da kapsar. ABD yazarları için telif hakkı devredilebilecek ölçüde devredilmiştir.

Yayın kararını aldıktan ve kabul ettikten sonra, başvurulara "Telif Hakkı Devir Bildirimi" eşlik etmelidir. Form, derginin makale gönderme ve değerlendirme sitesinden indirilebilir. Telif hakkı devir formu katkıda bulunan tüm yazarlar tarafından imzalanmalı ve ıslak imzalı belgenin taranmış bir sürümü sunulmalıdır.

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.

Dergi İletişim

Ömer Faruk Tarım

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

E-posta: drotarim@gmail.com

Yayınevi Yazışma Adresi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1, 34093 İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25

Faks: +90 212 621 99 27

E-posta: info@galenos.com.tr





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 pediatrics. It is published electronically in April, August, December.

The Journal of Current Pediatrics aims to publish a perpetual, original journal of international standing with original research articles of the highest standard in the field of both clinical and scientific pediatrics. The journal's content 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 particular feature articles in the field of social pediatrics.

The Journal of Current Pediatrics does not charge any fee for article submission or processing.

The editorial policies are based on the "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" by the International Committee of Medical Journal Editors (2013, archived at <http://www.icmje.org/>) rules.

The Journal of Current Pediatrics is indexed in **Emerging Sources Citation Index (ESCI), Scopus, EBSCO, CINAHL, Embase, Gale, Proquest, Türk Medline and Turkish Citation Index.**

Open Access Policy

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

Open Access Policy is based on the 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 appropriately acknowledged and cited.

Permission Requests

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.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 (CC BY-NC-ND) International License.

CC BY-NC-ND: This license allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format in unadapted form only, for noncommercial purposes only, and only so long as attribution is given to the creator.

CC BY-NC-ND includes the following elements:

BY – Credit must be given to the creator

NC – Only noncommercial uses of the work are permitted

ND – No derivatives or adaptations of the work are permitted.

Copyright

The author(s) transfer(s) the copyright to his/her article to Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health effective if and when the article is accepted for publication. The copyright covers the exclusive and unlimited rights to reproduce and distribute the article in any form of reproduction (printing, electronic media or any other form); it also covers translation rights for all languages and countries. For U.S. authors, the copyright is transferred to the extent transferable.

After receiving and accepting the publication decision, submissions must be accompanied by the "Copyright Transfer Statement". The form is available for download on the journal's manuscript submission and evaluation site. All contributing authors should sign the copyright transfer form, and a scanned version of the wet signed document should be submitted.

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 the Journal of Current Pediatrics. Editor, Editorial Board or Publisher don't share the responsibility.

Journal Contact

Ömer Faruk Tarım

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

E-mail: drotarim@gmail.com

Publisher Corresponding Address

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 621 99 25

Fax: +90 212 621 99 27

Web page: www.galenos.com.tr

E-mail: info@galenos.com.tr





The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

YAZARLARA BİLGİ

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. Yazarlardan, başvuru ve yayın aşamalarında herhangi bir ücret talep edilmemektedir.
 3. Yayınlanmak üzere gönderilen bütün makalelerin dergimizin yazım kurallarına titizlikle uyularak hazırlanmış olması gerekir. Yayınlanmak üzere gönderilen yazılar en az iki 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 gerektiğinde 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 okundukları 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. Kısaltmalar, özet ve/veya ana metin içerisinde ilk geçtiğinde ve açıklandığında 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 online makale sistemine yüklenmelidir.
 7. Özet, tablolar ve kaynaklar hariç, araştırma makaleleri ve derlemeler 5000 kelimeyi, olgu bildirimleri 3500 ve editöre mektuplar 2000 kelimeyi geçmemelidir.
 8. Derginin bir sayısında, ilk isim olarak bir yazarın ikiden fazla eseri basılamaz.
 9. Deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara uygun etik kurul kararı alınmalıdır. Ayrıca birey veya velisinden izin alınmış olduğu belirtilmelidir. Araştırmalara yapılan kısmi de olsa nakdi ya da aynı yardımların hangi kurum, kuruluş veya ilaç-gereç firmalarının yapıldığı dip not olarak belirtilmelidir. (Genişletilecek)
 10. Deneysel ve klinik çalışmalar, ilaç araştırmaları ve bazı olgu sunumları için WMA Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects ve Guide for the Care and Use of Laboratory Animals çerçevesinde hazırlanmış etik komisyon raporu gerekmektedir. Gerekli görülmesi halinde etik komisyon raporu veya eşdeğeri olan resmi bir yazı da yazarlardan talep edilebilir. Deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, çalışmanın yapıldığı kişilere uygulanan prosedürlerin niteliği tümüyle açıklandıktan sonra, onaylarının alındığına ilişkin bir açıklamaya metin içinde yer verilmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılanlar açık bir şekilde belirtilmelidir. Hasta onamları, etik kurulun adı, onay belgesinin numarası ve tarihi tam metin dosyasında yer alan Yöntemler başlığı altına yazılmalıdır.
- Etik Kurul Raporu veya Aydınlatılmış Onam Formu eklenmelidir.

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 ve elektronik posta adresi yazılmalıdır.
- Gerek duyuluyorsa teşekkür yazısı bu kısımda verilmelidir.
- Tüm yazarların ORCID ID bilgileri Başlık sayfasında bulunmalıdır.

B. Türkçe ve İngilizce Özet Sayfası

Özgün araştırma, olgu sunumu ve derleme yazılarında 300 kelimeyi geçmeyen Türkçe ve İngilizce özet yazılmalıdır. Türkçe ve İngilizce başlık 150 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.

Araştırma Makaleleri

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 gerektiğinde kullanılan istatistiksel yöntemler belirtilmelidir. Metin içinde tablonun tamamının aynen tekrarı yazılmamalıdır. Tablo veya şekiller (çizim,



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

YAZARLARA BİLGİ

grafik ve fotoğraflar), başlık ve dipnotları ile birlikte her biri ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Metin içinde geçtikleri sıraya göre numaralanmalıdır. Standart olmayan kısaltmalar dipnotlarla açıklanmalıdır. Bir başka yazarın daha önceki yayınından aynen alındı ise kaynak belirtilmeli ve yazılı baskı izni birlikte yollanmalıdır.

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

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

6- Sonuç: Çalışmadan elde edilen sonuç vurgulanmalıdır.

D. 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 et al. ilave edilir. Yazar isimlerinden sonra, o yazının tam başlığı, dergi ismi (kısaltma kurallarına uygun olarak), yıl, cilt ve sayfalar sıralanır.

Örnek 1: Meszaros A, Orosz M, Mesko A, Vincze Z. Evaluation of asthma knowledge and quality of life in Hungarian asthmatics. Allergy 2003;58:624-8.

Örnek 2: Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. Allergy 2009;64(2):183-93.

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.

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

Tek yazarlı kitap için özgün sayfa numarası kullanılır.

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

Kongre bildirileri; aşağıdaki örnekte olduğu gibi verilmelidir:

İldırım İ, Köksal N, Canitez Y: Yenidoğan döneminde Salmonella typhimurium enfeksiyonu. XXXV. Milli

Pediatri Kongresi, 12-15 Kasım 1991, Adana, Bildiri Özet Kitabı, s.38, 1991.

Tez: Kanpolat Y. Trigeminal Gangliona Deneysel Perikütan 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. Tablo, şekil ve grafikler tasarım ve çizim olarak anlaşılır olmalı, fotoğraflar uygun baskı kalitesi için yeterli olmalıdır. Tablo içinde geçen kısaltmalar, tablo altında dipnot olarak açıklanmalıdır.

EK KURALLAR

1- Derlemeler: En son yenilikleri kapsayacak şekilde ve/veya literatür bilgilerine dayalı olarak yazılmalıdır. Türkçe ve İngilizce özet 300 kelimeyi geçmemeli, İngilizce başlık ve özet, Türkçe başlık ve özetle eş anlamlı olmalıdır.

2- Olgu Sunumları: Özellikli ve eğitici olmalıdır. Türkçe ve İngilizce özet 300 kelimeyi geçmemeli, İngilizce başlık ve özet, Türkçe başlık ve özetle eş anlamlı olmalıdır.

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.

6- TR dizin 2020 yılı kurallarına göre, çalışmalardan Etik Kurul İzin Formu istenmektedir.

7- 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 çalışmalar,

Ayrıca;

Olgu sunumlarında "Aydınlatılmış Onam Formu" nun alındığının belirtilmesi,

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

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



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

GENERAL RULES

- 1- For the articles to be accepted for publication in the journal, the article should be original, scientific, and at a high academic level.
 - 2- The contents of all published articles indicate that the views of the authors. Editors, editorial board members or publishers are not responsible. No copyright is paid to the articles submitted to the journal.
 - 3- All articles submitted for publication must be prepared meticulously, complying with our journal's spelling rules. Manuscripts submitted for publication are published in the journal if considered appropriate after evaluation by at least two reviewers. When the editor considers it necessary according to the sort of the subject, can send the article to the reviewers other than the reviewers in the editorial board.
 - 4- The Editorial Board has the authority not to publish the articles that do not comply with the publication provisions, convey them to the authors for revision or editing, and edit the articles in construction. The authors are considered to have accepted that the revisions are executed by the editors if required, provided that they do not change the meaning of the text in terms of Turkish and English language.
 - 5- The publication languages of the journal are both Turkish and English. It is essential to adhere to the Turkish Language Association "spelling guide" rules in all Turkish writing content (www.tdk.gov.tr). Fractions in numbers are ordered by commas (e.g. 15.2 or 5.26). Anatomical terms should be used in the Latin language. Terms that are settled in the standard medical language should be written according to the Turkish spelling rules as they are spelt. Terms that are requested by the author to be written as in a foreign language should be specified in quotation marks. Abbreviations can be presented as abbreviations after they are first explained in the text.
 - 6- Manuscripts should be written in a Word file, in a standard A4 size, 11 font size, Times News Roman, double-spaced; There should be a space of 2.5 cm on both sides of the page, and the pages should be numbered in order, starting from the title page. The number of the page should be written at the bottom of each page. The file should be sent by e-mail, along with tables, graphics and images.
 - 7- Except for abstracts, tables and references, original articles and reviews should not exceed 5000 words, case reports should not exceed 3500 and letters to the editor should not exceed 2000 words.
 - 8- In an issue of the journal, more than two works of an author cannot be published as the first name.
 - 9- Ethics committee decisions should be taken for experimental, clinical, and drug research according to international agreements. In addition, it should be stated that permission has been obtained from the individuals or their parents. It should be stated as a footnote by which institutions, organizations or pharmaceutical equipment companies, albeit partial, in cash or in-kind aids to research.
 - 10- If the study includes human experimentation, the authors should state in the manuscript that it complies with the ethical standards (institutional and national) for human experimentation and the 1964 Helsinki Declaration, which was revised in 2013, and the consent of the patients was obtained. In experimental animal research, the authors should declare that the practices (procedures) comply with animal rights (Guide for the care and use of laboratory animals; www.nap.edu/catalog/5140.html), ethics committee approval should be obtained.
- Ethics Committee Form or Informed Consent Form should be attached.

11- When sending an article to the journal for publication, it should be stated in the application letter to the editor that the article has not been published or sent for publication elsewhere before. Before the articles accepted for publication are published in the journal, a Copyright Transfer Form (preserving the authors' rights) will be sent to all authors for signature from the journal secretariat.

MANUSCRIPT ORGANIZATION

A. Title Page

- The Turkish and English titles of the article should be appropriate and brief.
- In addition, a short Turkish title that is not exceeding 40 characters should be written.
- All authors' full names and surnames should be noted, and their academic titles should be indicated in footnotes, with an asterisk if required.
- The name and address of the clinic, institute or institution where the scientific research was done should be defined.
- It should be stated if the study has been presented as a paper in a congress or symposium before.
- All authors' ORCID ID information must be available on the Title page.

B. Turkish and English Abstract Page

Turkish and English abstracts not exceeding 300 words should be written in original research, case reports and reviews. Turkish and English titles should not exceed 150 characters. The English title and abstract must be synonymous with the Turkish title and abstract. The abstract should briefly state the purpose of the study and research and the methods used, and the main findings should be stated in detail to support the result obtained. The Turkish summary of the original research should include the subheadings of "giriş, gereç ve yöntem, bulgular, sonuç" and "Introduction, materials and methods, results, conclusions" in English abstracts. Case reports should include an "giriş, olgu sunumu, tartışma sub-titles."

The English summary of the case reports should include the subtitles "Introduction, case report, conclusions". In Reviews, the abstract should be explanatory about the content of the subject.

Keywords: There should be a maximum of five in accordance with the "Medical Subject Headings" (MeSH) under the Turkish and English abstract. If there are no new terms in the MeSH content, existing terms can be accepted.

C. Main Text

Original studies should include an introduction, material and method(s), findings, discussion, and references. In case reports, introduction, case(s) presentation, discussion, references sections should be involved.

Compilations should include appropriate subtitles and resources.

Original Research

1- Introduction: The purpose of the article, the aim of the study or observation should be stated, the data or conclusions of the study should not be stated in this section.

2- Materials and Methods: For experimental and clinical research, the ethics committee decision should be indicated. References should be presented for established methods, and a short explanation should be provided for new methods.

Statistical Analysis: In the last paragraph of the Method section, the statistical analysis should be detailed.



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

3- Result: The findings should be stated clearly in the text, and the statistical methods used should be stated if necessary. The full repetition of the table should not be written in the text. Tables or figures (drawings, graphics and images) should be represented on a separate page with headings and footnotes. They should be numbered according to the order in which they appear in the text. Non-standard abbreviations should be explained with footnotes. If taken precisely from a previously published publication of another author, the source should be indicated and sent with written permission to print.

4- Discussion: Obtained findings should be compared and interpreted by emphasizing their relevance with previous literature, study results or original hypotheses.

5- Study of Limitations: In this section, what could not be done during the study process and the study's limits should be stated, and suggestions for future studies should be presented.

6- Conclusion: The results achieved from the study should be emphasized.

D. References

The references used should be given in parentheses according to the order in the article, and the references should be arranged in the language of the article as follows. The abbreviations to be used should be in accordance with the Index Medicus and the Science Citation Index.

Periodical Publications

Periodic abbreviations are made according to the January issue of Index Medicus of each year. In articles with six or fewer authors, all authors are listed. If the number of authors is seven or more, the first six are written, and et al. is added. After the authors' names, the full title of the article, the journal name (according to the abbreviation rules), year, volume and pages are listed.

Example 1: Meszaros A, Orosz M, Mesko A, Vincze Z. Evaluation of asthma knowledge and quality of life in Hungarian asthmatics. *Allergy* 2003;58:624-8.

Example 2: Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009;64(2):183-93.

Books

Book Sections: References should follow the following order: Names of the first three authors, chapter title, editors, book title, volume and edition number, city, publisher, year and relevant pages.

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

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

For a single-authored book, the original page number is used.

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

Congress papers; It should be given as in the example below:

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.

Thesis: Kanpolat Y. Trigeminal Ganglion Deneysel Perkütan Giriş ve Radyofrekans Termik

Lezyonun Histopatolojik Değerlendirilmesi (Doçentlik Tezi). Ankara: Ankara Üniversitesi;

1978. Unpublished observations and personal interviews are not used as sources. Articles accepted for publication but not yet published can be included in the references by specifying the word "in the press". Extensive information on various other manuscripts can be obtained from the "International Committee of Medical Journal Editors" website (www.icmje.org).

E-Tables, Figures and Photos

Tables should be prepared with the aim of making the text descriptive and clear. Tables, figures and graphics should be evident as design and drawing, photographs should be sufficient for appropriate print quality. The abbreviations used must be explained below as footnotes.

ADDITIONAL TERMS

1- Reviews: It should be written to cover the latest innovations and/ or based on literature information. The Turkish and English titles and abstracts should not exceed 300 words. The English title and abstract must be synonymous.

2- Case Reports: They should be specific and educational. The Turkish and English abstract should not exceed 300 words. The English title and abstract must be synonymous with the Turkish title and abstract. The text should include introduction, case(s) presentation, discussion subheadings.

3- Letter to the Editor: Discusses the significance, matters not provided or deficiency of a published article. There are no titles and chapters, and more than five sources are not shown. At the end are the author's name and complete address. The authors of the original article and/ or the editor decide the evaluation of the response to the letters.

4- All authors' contact information and ORCID numbers should be included on the title page.

5- All submitted works are sent to the reviewers after being checked by the plagiarism checker.

6- According to the TR index 2020 rules, an Ethics Committee Permission Form is requested from the studies.

7- Studies that require the approval of the Ethics Committee are as follows.

All kinds of research are conducted with qualitative or quantitative approaches that require data collection from the participants using survey, interview, focus group work, observation, experiment, and interview techniques.

Use of humans and animals (including material/data) for experimental or other scientific purposes,

Clinical studies on humans,

research on animals,

Retrospective studies by the personal data protection law,

Also;

Indicating that an "informed consent form" has been received in case reports,

Obtaining and specifying permission from the owners for the use of scales, questionnaires, images belonging to others,

Indication of compliance with copyright regulations for the intellectual and artistic works used.



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

HAKEM DEĞERLENDİRMESİ VE ETİK

Hakem Değerlendirmesi

Derginin Yayın ilkeleri "Council of Science Editors (Bilim Editörleri Konseyi)" ve "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication" (<http://www.icmje.org/>) tarafından önerilen kurallara göre yürütülür.

Güncel Pediatri Dergisi çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli yayın bir organıdır. Hakemler, yazının konusuyla ilgili uluslararası literatürde yayınları ve atıfları olan bağımsız uzmanlar arasından seçilmektedir. Makale baş editöre ulaşınca değerlendirilir ve bölüm editörüne gönderilir. Bölüm editörü makaleyi 2 hakeme gönderir. Hakemler 21 gün içinde kararlarını belirtmelidirler. Yardımcı editör hakem kararlarına kendi değerlendirme ve önerisini ekleyerek baş editöre gönderir. Hakemlerin kararları çatışyorsa dergi editörü yeni hakem atayabilir. Dergide yayınlanacak yazıları değerlendiren hakemler dergide belirtilen bilimsel kurul ve gerekirse yurt içi/dışı konu ile ilgili uzmanlar arasından seçilir. Tüm yazılar, baş editör, editörler ve hakemler tarafından incelenir.

Gönderilen yazılar, iThenticate tarafından intihal, tekrarlanan yayın olup olmadığı taramasına tabi tutulur. Yazarlar tam çalışma sonuçlarını veya bir kısmının özeti şeklinde teslim etmek zorundadırlar.

Kabul edilen makalelerin yazarları, editör ve yardımcı editörlerin metinde temel anlam değişikliği yapmadan, yazım kurallarına değişiklik yapmamak kaydı ile düzeltmeler yapabileceğini kabul etmelidir.

Format Biyomedikal Dergilere Gönderilen makaleler "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication" (<http://www.icmje.org/>) yazma ve düzenleme kurallarına uygun olmalıdır.

Etik

Dergiye yayınlanmak amacıyla gönderilen ve etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara ve 2008'de gözden geçirilmiş Helsinki Bildirisi'ne uygun etik kurul onay raporu gereklidir (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>). Etik kurul onayı ve "bilgilendirilmiş gönüllü onam formu" alındığı araştırmanın "Gereç ve Yöntem" bölümünde belirtilmelidir. Deneysel hayvan çalışmalarında ise yazarlar, "Guide for the care and use of laboratory animals" (<http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>) doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurumlarından etik kurul onay raporu almalıdır.

Yazarlar, kurum, finansal veya maddi destek bildirim, yardım arasında çıkar çatışması beyanı yazması zorunludur ve beyan yazının sonunda görünmelidir. Hakemler olası çıkar çatışmasını, hakem, yazarlar ve kurumların arasında olup olmadığını raporla bildirilmek zorundadır.

Toplanan hiçbir veri üçüncü parti şahıslarla veya organizasyonlarla paylaşılmayacaktır. Yazarların kişisel bilgileri (sorumlu yazar hariç; bilgiler makalenin ilk sayfasında belirtilecektir) korunacaktır. Hastaların kişisel bilgileri açıklanmayacaktır.

İntihal: Başka bir yazarın yayınının içeriğini tamamen veya kısmen, bir referans vermeden, kendi yayını gibi yeniden yayımlamak.

Fabrikasyon: Mevcut olmayan veri ve bulguları/sonuçları yayımlamak.

Duplikasyon/Teksir: Herhangi başka bir yayından veri tekrarı yapmak, yayın dilini değiştirerek atıf yapılmayan makaleler yayımlamak.

Salamisation/Yaniltma: Doğal olmayan yollarla yapılmış bir çalışmanın sonuçlarını bölerek birden fazla yayın oluşturmak.

İntihal kontrolü için makale yayınlanmadan önce Crossref Smilarity Check powered by "iThenticate" kullanılmaktadır. İntihal, uydurma, teksir ve yaniltma gibi etik olmayan uygulamalar ve makale inceleme sürecini etkileme çabası ile hediye yazarlık katkıları gibi uygunsuz teşekkür bildirim ve kaynak gösterimler onaylanmamaktadır. Şüphe durumunda yazarlardan ek açıklamalar istenecektir. Tüm eylemler COPE Flowchart'lara göre yapılacaktır.

Ayrıca, yazarlar çalışmaya katkıda bulunanların gizlilik haklarına saygı duymalıdır. Diğer taraftan, kongre kitaplarında yayınlanan ve 400 kelimeyi aşmayan kısa özetler ve elektronik ortamda önceden yayınlanmış ön araştırma ve mevcut veriler işlem için kabul edilmez. Bu durumda yazarların, makalenin ilk sayfası ve kapak mektubunda bu durumu bildirmeleri gerekir (COPE: <http://publicationethics.org>)

İntihal Tespiti

İntihal tıbbi yazıyı etkileyen en yaygın etik sorundur. Güncel Pediatri Dergisi hiçbir şekilde intihale izin vermemektedir. Dergi politikamıza uygun olarak, gönderilen makaleler en az iki kez (değerlendirme sürecinde ve kabul sonrasında) çakışan ve benzeri metin (iThenticate) durumlarını tespit etmek için intihal yazılımı ile taranmaktadır.



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

PEER REVIEW AND ETHICS

Peer-review

Editorial policies of the journal are conducted according to the rules advised by the Council of Science Editors and reflected in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (<http://www.icmje.org/>).

The Journal of Current Pediatrics is a periodical that publishes within the framework of double-blind peer-review principles. Reviewers are selected from among independent experts who have publications and citations in the international literature on the relevant field of the article. When the editor-in-chief receives the article, it is evaluated and sent to the section editor. The section editor sends the article to 2 reviewers. Reviewers must state their decision within 21 days. The assistant editor adds his comment and suggestion to the reviewer's decisions and sends them to the editor-in-chief. And the reviewer makes the final decision. If the reviewers' decisions conflict, the journal editor may assign a new reviewer. The reviewers who evaluate the articles published in the journal are selected from the scientific committee specified in the journal and, if necessary, among the national or international experts related to the subject. All manuscripts are reviewed by the editor, associate editors and internal and external reviewers.

Submitted manuscripts are also subjected to evaluate plagiarism, duplicate publication by Crossref Similarity Check powered by iThenticate. Authors are obliged to acknowledge if they published study results in whole or in part in the form of abstracts.

The authors of the accepted manuscripts should consent that the editor and associate editors could make corrections without changing the paper's main text. The manuscript format should be by Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (<http://www.icmje.org/>).

Ethics

For the experimental, clinical and drug human studies, approval by ethical committee and a statement on the adherence of the study protocol to the international agreements (Helsinki Declaration revised 2008 (www.wma.net/e/policy/b3.html)) are required. In experimental animal studies, the authors should indicate that the procedures followed were in accordance with animal rights (Guide for the care and use of laboratory animals, www.nap.edu/catalog/5140.html), and they should obtain animal ethics committee approval.

The declaration of the conflict of interest between authors, institutions, acknowledgement of any financial or material support, aid is mandatory for authors submitting a manuscript, and the statement should appear at the end

of the manuscript. Reviewers are required to report if any potential conflict of interest exists between the reviewer and authors, institutions.

The collected data will not be shared with third parties or organizations. The authors' personal information (excluding the responsible author; information will be stated on the first page of the article) will be protected. Personal information of patients will not be exposed.

Plagiarism: To re-publish whole or in part the contents of another author's publication as one's own without providing a reference. Fabrication: To publish data and findings/results that do not exist.

Fabrication: Publish data and findings/results that are not available.

Duplication: Use of data from another publication, which includes re-publishing a manuscript in different languages.

Salamisation: To create more than one publication by dividing the results of a study preternaturally. We disapprove of such unethical practices as plagiarism, fabrication, duplication, and salamisation and efforts to influence the review process with such practices as gifting authorship, inappropriate acknowledgements, and references.

Crossref Similarity Check is used powered by "iThenticate" to screen all submissions for plagiarism before publication. We disapprove of such unethical practices as plagiarism, fabrication, duplication, and salamisation and efforts to influence the review process with such practices as gifting authorship, inappropriate acknowledgements, and references. In case of suspicion, the authors will be asked for additional explanation. Further actions will be made according to the COPE Flowcharts.

Additionally, authors must respect participants right to privacy. On the other hand, short abstracts published in congress books that do not exceed 400 words and present preliminary research data and those presented in an electronic environment are not accepted pre-published work. Authors in such a situation must declare this status on the first page of the manuscript and the cover letter. (The COPE flowchart is available at: <http://publicationethics.org>)

Plagiarism Detection

Plagiarism is a severe problem and the most common ethical issue afflicting medical writing. The Journal of Current Pediatrics does not allow any form of plagiarism. Under our journal policy, submitted manuscripts are screened with plagiarism software to detect instances of overlapping and similar text (iThenticate) at least two times (during the evaluation process and after acceptance).



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

İçindekiler / Contents

Özgün Araştırmalar / Original Articles

280

Demographic and Laboratory Findings of Symptomatic and Asymptomatic COVID-19 in Children

Çocuklarda Semptomatik ve Asemptomatik COVID-19'un Demografik ve Klinik Bulguları
Binnaz Çelik, Murat Doğan, Doğan Bahadır İnan, Süleyman Sunkak, Esmâ Saatçi, Filiz Tubaş; Kayseri, Türkiye

285

Are Indications and Findings of Upper Gastrointestinal System Endoscopy Changing in Children Over the Years?

Çocuklarda Yıllar İçinde Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopi Endikasyonları ve Bulguları Değişiyor Mu?
Melike Arslan, Hilal Işık, Necati Balamtekin; Ankara, Turkey

292

The Effect of Obesogenic Environment and Socio-demographic Characteristics on Obesity Awareness Levels of Children

Obezogenik Çevre ve Sosyo-demografik Özelliklerin Çocukların Obezite Farkındalık Düzeylerine Etkisi
Arzu Saralioğlu, Sibel Küçüköğlü, Aynur Aytekin Özdemir, Semra Köse, Ayda Çelebioğlu; Erzurum, Konya, İstanbul, Mersin, Turkey

303

İlköğretim Çocuklarında Uyku Bozukluğu Sıklığı ve Obezite ile İlişkisi

Prevalence of Sleep Disorders in Primary School Children and its Relationship with Obesity
Hasan Durmuş, Yavuzalp Solak, Erhan Kaya, Halil Canbolat; Kayseri, Hatay, Osmaniye, Türkiye

311

Analysis of New Biomarkers for the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents

Ergenlerde Polikistik Over Sendromu Tanısı için Yeni Biyobelirteçlerin Analizi
Selma Tunç, Behzat Özkan; Diyarbakır, İzmir, Turkey

319

Patterns of Myocardial Involvement During COVID-19 Pandemic; From Newborn to Adolescents

Yenidoğandan Adolesana COVID-19 Pandemisinde Çocuklarda Kardiyak Tutulum Şekilleri
Tunç Tunçer, Fatih Varol, Şenay Coşkun, Bülent Güzel, Şirin Güven, Halit Çam; İstanbul, Türkiye

328

Atopik Çocuklarda *Blattella germanica* Duyarlılığının Araştırılması

Investigation of *Blattella germanica* Sensitivity in Atopic Children
Yakup Canitez, Fatih Çiçek; Bursa, Türkiye

338

Okul Öncesi Dönem Çocuklarının Dış Sağlığı Durumu ve Etkileyen Faktörler: Pilot Çalışma

Dental Health Status and Affecting Factors of Preschool Children: A Pilot Study
Çiğdem Elbek Çubukçu; Bursa, Türkiye

344

Spor Aktivitelerine Katılım Öncesinde Çocukların Kardiyak Değerlendirmesi

Cardiac Evaluation of the Children Before Participation of Sports Activities
Hüseyin Yılmaz, Fatih Şap; Konya, Türkiye



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

İçindekiler / Contents

354

Evaluation of Thyroid Nodules in Children and Adolescents: Multicenter Study in Turkey

Çocuk ve Adolesanlarda Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesi: Türkiye'de Çok Merkezli Çalışma

Emel Hatun Aytaç Kaplan, Aydılek Dağdeviren Çakır, İhsan Esen, Emine Demet Akbaş, Eda Çelebi Bitkin, Nesibe Akyürek, Bahar Özcabı, Suna Kılınc, Birgül Kirel, Deniz Okdemir, Olcay Evliyaoğlu, Mehmet Keskin; Gaziantep, İstanbul, Elazığ, Adana, Van, Konya, Eskişehir, Turkey

363

Psychometric and Psychosocial Evaluation of Adolescents with Turner Syndrome in a Multidisciplinary Approach: A Preliminary Study

Turner Sendromlu Ergenlerin Multidisipliner Yaklaşımla Psikometrik ve Psikososyal Açından Değerlendirilmesi: Ön Çalışma

Burak Karakök, Devrim Akdemir, Sıddıka Yalçın, Hacer Seniz Özusta, Gülen Eda Utine, Özlem Doğan, Pelin Özlem Şimşek Kiper, Gizem Ürel Demir; Ankara, Turkey

373

Çocuklarda Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi: Tek Merkez Deneyimi

Endoscopic Retrograd Colangiopancreatography in Children: A Single Center Experience

Pınar Şimşek Onat, Duygu Demirtaş, Hayriye Hızarcıoğlu Gülşen, Ersin Gümüş, İnci Nur Saltık Temizel, Hasan Özen, Hülya Demir, Erkan Parlak; Ankara, Türkiye

379

Retrospective Evaluation of Cases with Cow's Milk Allergy

İnek Sütü Alerjisi Olan Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Hülya Poyraz Efe, Yakup Canitez, Nihat Sapan; Bursa, Turkey

Olgu Sunumu / Case Report

387

İntrauterin Başlangıçlı Ulnar Arter Tromboembolisi: Olgu Sunumu

Intrauterine Onset Ulnar Artery Thromboembolism: A Case Report

Mehmet Yücel, Adviye Çakıl Sağlık, Özge Sürmeli Onay, Zeynep Canan Özdemir, Özcan Bör, Ayşe Neslihan Tekin; Eskişehir, Türkiye

Derleme / Review

393

Çocukluk Çağı Hipertansiyon Kılavuzlarının Karşılaştırılması

Comparison of Childhood Hypertension Guidelines

Cemaliye Başaran, Belde Kasap Demir, İzmir, Türkiye

İndeks / Index

2021 HAKEM İNDEKS / 2021 REFEREE INDEX

2021 YAZAR İNDEKS / 2021 AUTHOR INDEX

2021 KONU İNDEKS / 2021 SUBJECT INDEX

Demographic and Laboratory Findings of Symptomatic and Asymptomatic COVID-19 in Children

Çocuklarda Semptomatik ve Asemptomatik COVID-19'un Demografik ve Klinik Bulguları

Binnaz Çelik* (0000-0001-8852-0067), Murat Doğan** (0000-0003-2954-3845), Doğan Bahadır İnan* (0000-0001-9785-3939), Süleyman Sunkak*** (0000-0002-6191-9403), Esmâ Saatçi**** (0000-0002-6521-2077), Filiz Tubaş* (0000-0002-5405-937X)

*Kayseri City Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, Kayseri, Türkiye

**Kayseri City Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Emergency Service, Kayseri, Türkiye

***Kayseri City Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Cardiology, Kayseri, Türkiye

****Kayseri City Training and Research Hospital, Clinic of Clinical Microbiology, Kayseri, Türkiye



Abstract

Introduction: Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) is a newly described pathogen that is usually transmitted by droplets between person to person. Although the clinical spectrum of COVID-19 ranges from asymptomatic disease to the development of severe acute respiratory distress, children are generally milder than adults. It was aimed to compare the clinical and laboratory values of symptomatic and asymptomatic children followed up with a diagnosis of COVID-19 in this study.

Materials and Methods: The records of children with nasopharyngeal swab SARS-CoV-2 Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction test positive were analyzed retrospectively. Children with symptoms such as fever, cough, shortness of breath, diarrhea and/or vomiting were accepted as symptomatic, and children with positive SARS-CoV-2 PCR in a nasopharyngeal swab taken only due to contact history and have no symptoms were considered asymptomatic.

Results: A total of 197 patients, 47 (23.8%) symptomatic and 150 (76.2%) asymptomatic, were included in the study. The mean age of the children was 9.1 ± 5.2 years (range, 1 month-17 years). Cough (8.6%) was the most common symptom at admission. When the symptomatic and asymptomatic children were compared in terms of white blood cell (WBC), WBC subgroups, C-reactive protein there was no statistically significant difference. No significant increase was found in the CRP values of symptomatic patients. Ground-glass opacities compatible with COVID-19 was detected in only 10 (30%) of 33 symptomatic patients who underwent thoracic tomography.

Conclusion: COVID-19 is usually mild in children. At the same time, a significant change in laboratory parameters and imaging findings may not be observed in symptomatic and/or asymptomatic children with positive SARS-CoV-2 PCR.

Öz

Giriş: Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2), genellikle kişiden kişiye damlacık yoluyla bulaşan yeni tanımlanan bir patojendir. COVID-19'un klinik spektrumu asemptomatik hastalıktan şiddetli akut solunum sıkıntısı gelişimine kadar değişse de, çocuklar genellikle yetişkinlerden daha hafif klinik gidiş gösterir. Bu çalışmada COVID-19 tanısı ile izlenen semptomatik ve asemptomatik çocukların klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Keywords

COVID-19, child, laboratory parameters

Anahtar kelimeler

COVID-19, çocuk, laboratuvar parametreler

Received/Geliş Tarihi : 26.04.2021

Accepted/Kabul Tarihi : 21.10.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.47640

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Binnaz Çelik MD, Kayseri City Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, Kayseri, Türkiye

Phone: +90 505 489 75 54

E-mail: btekatli2003@gmail.com

Gereç ve Yöntem: Nazofaringeal sürüntü materyalinde SARS-CoV-2 Ters Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyon testi pozitif olan çocukların hastane kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Ateş, öksürük, nefes darlığı, ishal ve/veya kusma gibi semptomları olanlar semptomatik, herhangi bir semptomu olmayıp yalnızca temas öyküsü nedeniyle alınan sürüntüde SARS-CoV-2 PCR pozitif saptanan çocuklar asemptomatik kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 150 (%76.2) asemptomatik, 47 (%23.8) semptomatik olmak üzere toplam 197 çocuk dahil edildi. Çocukların ortalama yaşı 9.1 ± 5.2 yaş (1 ay-17 yaş) idi. Başvuruda en sık görülen şikayet öksürüktü (%8.6). Semptomatik ve asemptomatik çocuklar arasında beyaz küre ve alt grupları sayısı açısından anlamlı fark bulunamadı. Semptomatik hastaların C-reaktif protein değerinde de anlamlı yükseklik belirlenmedi. Toraks tomografisi çekilen 33 semptomatik hastanın yalnızca 10'unda (%30) COVID-19 ile uyumlu buzlu cam manzarası saptandı.

Sonuç: COVID-19, çocuklarda genellikle hafif seyirlidir. Aynı zamanda SARS-CoV-2 PCR pozitif saptanan semptomatik ve/veya asemptomatik çocuklarda laboratuvar parametreleri ve görüntüleme bulgularında önemli bir değişiklik görülmemektedir.

Introduction

In December 2019, cases of pneumonia with an unknown cause began to be reported in Wuhan city, China. The virus, which rapidly spread throughout the world, was isolated from the lower respiratory tract of patients and determined to be a new type of coronavirus (2019 novel coronavirus (2019-nCoV), severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)) by genome sequencing (1). The virus is thought to be transmitted by close contact from person to person. Virus transmission from asymptomatic or mildly symptomatic patients usually continues for up to 14 days (2).

The clinical spectrum of COVID-19 ranges from asymptomatic illness to the development of severe acute respiratory distress. Younger children especially less than 1 year are more susceptible to severe or fatal disease than older children; the majority of children who are infected with SARS-CoV-2 experience milder symptoms than for adult, and do not require hospitalization (2,3). It is not clear why children have milder illness. This may be related to well care and protection of children. Angiotensin-converting enzyme II (ACE2) was known as the receptor required for COVID-19 bind to cells. Less developed ACE2 receptor maturity and function in children may also be the reason for mild disease. Since the disease is generally asymptomatic or mild in children, they pose a risk in terms of the disease's spread (4).

In children affected by COVID-19, the white blood cell (WBC) count may be normal or decreased, lymphocyte count also increased or decreased. However, their C-reactive protein (CRP) may be normal or increased. Muscle and liver enzymes may also increase in severe cases (5). In the initial period of the disease, pneumonia is usually found in the

chest radiography. In severe cases, ground-glass opacity and consolidation may be seen. Bilateral lobar consolidation may also be seen in children with severe infection (6).

However, knowledge of the disease in pediatric patients is limited since they usually experience asymptomatic or mild infections. We aimed to compare the epidemiological and laboratory findings of asymptomatic children who were screened for close contact with COVID-19 positive patients and symptomatic patients presenting with symptoms such as cough and/or fever in this study.

Materials and Methods

A total of 197 children were included in this retrospective study who presented to our hospital from March 11 to June 30, 2020. All children were tested with COVID-19 real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) tests from the nasopharyngeal specimen and were found to be positive. Nasal or nasopharyngeal swab specimens tested positive for 2019-nCoV nucleic acid using RT-PCR assay. These RT-PCR tests were performed in pediatric pandemic outpatient clinics due to household and social close contact with a confirmed COVID-19 case or with someone presenting with symptoms of COVID-19, such as fever, cough, diarrhea, and/or vomiting.

The patients' epidemiologic, demographic, laboratory, and radiologic imaging results were recorded from electronic medical report. The patients were divided into two groups, symptomatic and asymptomatic, according to the presence or absence of fever, cough, shortness of breath, diarrhea, and/or vomiting. If the patients had no symptoms at the

time of RT-PCR test and the test was performed due to the patient's contact history, they were included in the asymptomatic group. Patients who presented with fever, cough, diarrhea, vomiting, and/or shortness of breath and whose RT-PCR test was positive were included in the symptomatic group. All patients who tested positive using a COVID-19 RT-PCR test performed for any reason were closely followed. Laboratory tests (complete blood count, C-reactive protein) and when necessary, radiological imaging were also performed on the patients.

Statistical Analysis

The epidemiological and clinical data were obtained from the COVID-19 positive pediatric patients, and were transferred to the electronic environment. All analyzes were conducted with SPSS 24.0 statistics program. Descriptive values of the data were given as frequency (number and percent), mean and standard deviation (SD). The Shapiro-Wilk test was used to determine whether the data had a normal distribution. Normally distributed data were compared with the t test. Mann-Whitney U test was used for of data that were not normally distributed, and Chi-square test was used for analysis of categorical variables. P-value below 0.05 was considered statistically significant.

Results

Between March 11 and June 30, 2020, a total of 197 COVID-19 positive children (98 girls [49.7%] and 99 boys [50.3%]) were admitted to our hospital's pandemic outpatient clinics. The mean age of the children was 9.1 ± 5.2 years (range, 1 month-17 years). While all of the children had a history of contact, 182 (92.3%) had household contact and 15 (7.6%) had a history of contact from the social environment.

While 150 (76.1%) patients were asymptomatic, 47 (23.8%) were symptomatic (Table 1). The most common symptoms were cough in 17 patients (8.6%) and fever in 13 patients (6.6%) at admission. Six patients (3%) have both fever and cough complaints. Seven patients (3.6%) have gastroenteritis, and four (2%) have myalgia. Only two patients had underlying diseases, including prematurity-chronic lung disease and spinal muscular atrophy (SMA)-chronic lung disease. These two patients were followed and treated in the pediatric intensive care unit.

Table 1. Demographic characteristics of the COVID-19 children

	Symptomatic cases	Asymptomatic cases	Total
Sex			
Girls n (%)	18 (38.3)	69 (46)	98 (49.7)
Boys n (%)	29 (61.7)	81 (54)	99 (50.3)
Age years			
<1 years n (%)	3 (6.4)	2 (1.3)	5 (2.5)
1-5 years n (%)	9 (19.1)	45 (30)	54 (27.4)
6-10 years n (%)	12 (25.5)	42 (28)	54 (27.4)
>10 years n (%)	23 (48.9)	61 (40.7)	84 (42.6)

The number of cases in children over 10 years old was higher than in the other age groups. But this difference was not statistically significant ($p > 0.05$). The mean age of patients with any symptoms such as fever, cough, and diarrhea was 10.2 ± 5.2 years, while the mean age of asymptomatic patients was 8.2 ± 5.1 years ($p > 0.05$).

The mean values of the patients' WBC count and its subgroups are shown in Table 2 according to age group.

While the mean WBC was $6.98 \pm 2.63 \times 10^9 / \text{mm}^3$ in 150 asymptomatic patients, it was $7.07 \pm 3.61 \times 10^9 / \text{mm}^3$ in 47 patients with symptoms. The mean PMNL was $3.57 \pm 2.71 \times 10^9 / \text{mm}^3$ in symptomatic patients and $3.00 \pm 1.66 \times 10^9 / \text{mm}^3$ in asymptomatic patients.

The mean lymphocyte count in the symptomatic group was $2.47 \pm 1.42 \times 10^9 / \text{mm}^3$ and $3.19 \pm 2.05 \times 10^9 / \text{mm}^3$ in the asymptomatic group. No statistically significant difference was found in the mean WBC count and its subgroups between symptomatic and asymptomatic COVID-19 cases ($p > 0.05$).

The C-reactive protein (CRP) value was < 10 mg/L in 170 cases (86.2%). In 19 cases (9.6%), the CRP-value was between 10 and 30 mg/L, and 8 cases (4%) had a CRP-value > 30 mg/L. All patients with a CRP-value > 10 mg/L were symptomatic patients. Although symptomatic, the CRP-value of 20 patients was < 10 mg/L. CRP-value of all asymptomatic patients was < 10 mg/L.

Chest X-rays were taken in 173 (90.4%) of all cases due to physician concern, and 165 (95.3%) of them were normal. Ground-glass opacity compatible with COVID-19 was observed in four of the patients, and the X-ray findings of four patients were nonspecific. All patients with X-ray abnormalities were from the

Table 2. Median values of WBC and its subgroups by age in symptomatic and asymptomatic cases

Age groups	<1 years	1-5 years	6-10 years	>10 years
WBC*				
Symptomatic cases	12930/mm ³	5770/mm ³	6485/mm ³	5640/mm ³
Asymptomatic cases	10320/mm ³	7300/mm ³	6770/mm ³	5760/mm ³
Lymphocyte				
Symptomatic cases	4890/mm ³	2340/mm ³	2940/mm ³	1940/mm ³
Asymptomatic cases	6235/mm ³	3810/mm ³	2830/mm ³	2210/mm ³
PMNL**				
Symptomatic cases	6530/mm ³	2720/mm ³	3945/mm ³	3060/mm ³
Asymptomatic cases	3050/mm ³	2180/mm ³	2630/mm ³	3260/mm ³
Eosinophil				
Symptomatic cases	310/mm ³	30/mm ³	55/mm ³	40/mm ³
Asymptomatic cases	180/mm ³	120/mm ³	105/mm ³	50/mm ³

*WBC: White blood cell **PMNL: Polymorphonuclear leukocyte

symptomatic group. Additionally, thoracic tomography was performed in 44 of the symptomatic cases, and ground-glass opacities consistent with COVID-19 were found in 10 of them. Thoracic CT findings were normal in 31 cases, and the findings of 3 cases were non-specific.

Symptomatic patients were admitted to pandemic wards and were closely followed until PCR results became negative. Non-specific antibiotic therapy was initiated in these patients with suspected secondary bacterial infection. In addition, broad-spectrum antibiotic therapy and supportive treatments were added to two patients who were followed up in pediatric intensive care unit. All patients hospitalized in pediatric pandemic wards were discharged with full recovery. The patient with a history of prematurity died on the 5th day of her admission to the pediatric intensive care unit. Another patient with a history of SMA and chronic lung disease recovered from COVID-19.

Discussion

All over the world, the mortality of COVID-19 is much higher in adults than in children. It is still unclear why mortality and morbidity in children are so low compared to adults (6). Consistent with the literature, only one of the 197 cases followed up died, and 150 of all cases were asymptomatic. Although there was no statistically significant difference between the mean age of symptomatic and asymptomatic children, the mean age of symptomatic children was slightly higher. There was no significant change in WBC, neutrophil,

lymphocyte counts, and CRP levels of children with SARS-CoV-2 positivity.

Previously published studies in the pediatric age group, the number of boys was slightly higher than that of girls, but this difference was not statistically significant (4,7,8). No significant sex difference was also found in our cases.

It is known that COVID-19 can affect children of all age groups. In some studies, the median age of cases was determined between 6 and 11 years (4,7,9). More than 1.2 million SARS-CoV-2 positive children under 18 years of age have been identified in the USA. Children between the ages of 14-17 were 38.3% of all cases, while the proportion of children aged 0-4 was 17.4% (10). Most of our cases with SARS-CoV-2 PCR positivity were over 10 years old.

Children with positive COVID-19 RT-PCR tests usually have a history of household and/or social environmental contact. This clearly shows the person-to-person transmission (4,11). All of our patients had a history of contact with a COVID-19 patients.

Clinical symptoms in children are usually mild, the most common symptoms have been reported as cough, fever and runny nose. Fever and cough are generally reported as the most common symptom (8,12,13). While the most common symptom in our cases was cough, the second was fever. Other symptoms, such as myalgia, headache, and nausea were not common in our pediatric cases.

Laboratory findings of children are generally normal range. However, leukopenia and lymphopenia, have been reported in most adult patients (7-9,13,14). The mean WBC, PMNL, and lymphocyte counts

were found in the normal range. No statistically significant difference was found WBC, PMNL and lymphocyte counts between of these symptomatic and asymptomatic patients. However, our two patients who required intensive care had lymphopenia and their inflammatory markers were very high in accordance with the literature.

The CT manifestations of COVID-19 in children are diverse. It also varies according to the clinical condition and severity of the disease (8,9,11). In previous studies, thoracic CT findings in children were generally reported as normal (8). While 31 of our 44 patients with thorax CT, had no findings, 10 patients had ground-glass densities compatible with COVID-19. Therefore, the role of toracic CT use in the diagnosis of COVID-19 in children is not clear yet.

According to WHO, 2.5% of pediatric cases in China showed signs of severe and critical illness (15). This rate was found to be 5-6% in other studies (6,8). It has been reported that the disease has a more severe course under one year old compared to other age groups (8). The rate of severe illness had reported as being lowest in the aged 16 years or older (6). Two of our patients needed intensive care. A patient who died due to severe illness was a 5-month-old baby with a history of prematurity.

Study Limitations

The limitation of our study is that it contains the small number of patients and single-center data. Another limitation is that it has a retrospective character. Future studies are needed with a multicenter and larger number of patients.

Conclusions

COVID-19 affects of all age-groups in children. The common presenting symptom with COVID-19 is nonspecific. The number of children with severe illness is very limited. There is no significant difference in laboratory parameters such as leukocyte and lymphocyte counts. C-reactive protein levels are also normal of children presenting with symptoms when compared with asymptomatic patients.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethical approval was obtained from the local ethics committee (176/03.09.2020).

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. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol* 2020;92:747-54.
2. Carlotti ACP, Carvalho WB, Johnston C, Rodriguez IS, Delgado AF. COVID-19 Diagnostic and Management Protocol for Pediatric Patients. *Clinics* 2020;17;75:e1894.
3. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med* 2020; 25:58:1135-8
4. Fang F, Lu X. Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2020;58(0):E001.
5. Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS, Hsieh WC, Benoit J, Ballout RA, et al. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. *Clin Biochem* 2020;81:1-8.
6. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* 2020;145:e20200702.
7. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020;382:1663-5.
8. Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J, A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol* 2021;93:1057-69.
9. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, Ahn D, Sen AI, Fischer A, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr* 2020;174:e202430.
10. Leidman E, Duca LM, Omura JD, Proia K, W. Stephens J, Sauber-Schatz EK, et al. COVID-19 Trends Among Persons Aged 0-24 years-United States, March 1-December 12,2020, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:88-94.
11. The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; The Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Recommendation for the diagnosis, prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection in children (first interim edition). *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2020;58:169-74.
12. Wu Q, Xing Y, Shi L, Li W, Gao Y, Pan S, et al. Coinfection and Other Clinical Characteristics of COVID-19 in Children. *Pediatrics* 2020;146:e20200961
13. Ke Bai, Wenjun Liu, Chengjun Liu, Yueqiang Fu, Jun Hu, Yanran Qin, et al. Clinical Analysis of 25 COVID-19 Infections in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:e100-e103.
14. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus- Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-9.
15. WHO Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). World Health Organization. Available at [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)). Access date; 2020, Feb 28.

Are Indications and Findings of Upper Gastrointestinal System Endoscopy Changing in Children Over the Years?

Çocuklarda Yıllar İçinde Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopi Endikasyonları ve Bulguları Değişiyor Mu?

Melike Arslan* (0000-0002-0107-4699), Hilal Işık** (0000-0002-9383-2257), Necati Balamtekin* (0000-0001-8665-5611)

*University of Health Sciences Turkey, Gülhane Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, Division of Pediatric Gastroenterology, Ankara, Turkey

**University of Health Sciences Turkey, Gülhane Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Ankara, Turkey



Abstract

Introduction: There are few studies of diagnostic endoscopy indications in children, despite the fact that it is a commonly performed procedure. The aim of the present study was to determine the relation between indications for upper gastrointestinal system (GIS) endoscopy and endoscopic and histopathologic findings in children in an effort to minimize unnecessary procedures.

Materials and Methods: The hospital files of 501 children and adolescents 1-18 years of age who underwent diagnostic upper GIS endoscopy examinations between June 2017 and June 2020 were evaluated retrospectively.

Results: The mean age of the 501 patients was 14.5±3.1 years and 311 (62.0%) were female. The most common indications for esophagogastroduodenoscopy (EGD) were epigastric pain (38.7%) and abdominal pain (29.3%) with abnormal endoscopic and histopathologic findings of 88.6% and 92.6%, respectively. The co-detection rates of endoscopic and histologic abnormalities for the esophagus, stomach, and duodenum were 71.8%, 97.6%, and 55.8%, respectively. The most commonly detected endoscopic findings were antral gastritis (66.4%), pangastritis (18.0%), bile reflux (12.6%), and duodenitis (9.4%). The most commonly detected histopathologic findings were chronic gastritis (45.3%), chronic Helicobacter pylori gastritis (37.3%), edematous gastric mucosa (5.4%), coeliac disease (4.4%), and esophagitis (4.4%). No complications were associated with the procedure itself or the required sedation.

Conclusion: Diagnostic endoscopy indications may vary between countries and centers. It has been established by many studies that the rates of negative endoscopic procedures and complications associated with EGD are high; therefore, the determination of accurate indications for this procedure is important.

Keywords

Upper gastrointestinal system endoscopy, abdominal pain, epigastric pain, children

Anahtar kelimeler

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi, karın ağrısı, epigastrik ağrı, çocuklar

Received/Geliş Tarihi : 25.07.2021

Accepted/Kabul Tarihi : 03.09.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.02359

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Melike Arslan MD, University of Health Sciences Turkey, Gülhane Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, Division of Pediatric Gastroenterology, Ankara, Turkey

Phone: +90 505 287 89 00

E-mail: melikearslan190@gmail.com

Öz

Giriş: Sık uygulanan bir işlem olmasına rağmen çocuklarda tanısal endoskopi endikasyonları ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, çocuklarda üst gastrointestinal sistem (GIS) endoskopisi endikasyonları ile endoskopik ve histopatolojik bulgular arasındaki ilişkiyi belirlemek ve gereksiz işlemleri en aza indirmektir.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2017-Haziran 2020 tarihleri arasında tanısal üst GIS endoskopisi yapılan 1-18 yaş arası 501 çocuk ve adolesan hastane dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: 501 hastanın yaş ortalaması 14,5±3,1 yıl idi ve 311'i (%62,0) kızdı. Özofagogastroduodenoskopi (EGD) için en yaygın endikasyonlar epigastrik ağrı (%38.7) ve karın ağrısı (%29.3) olup anormal endoskopik ve histopatolojik bulgular sırasıyla %88.6 ve %92.6 idi. Özofagus, mide ve duodenum için endoskopik ve histolojik anormalliklerin birlikte tespit oranları sırasıyla %71.8, %97.6 ve %55.8 idi. En sık saptanan endoskopik bulgular antral gastrit (%66.4), pangastrit (%18.0), safra reflüsü (%12.6) ve duodenit (%9.4) idi. En sık saptanan histopatolojik bulgular kronik gastrit (%45.3), kronik *Helicobacter pylori* gastriti (%37.3), ödemli mide mukozası (%5.4), çölyak hastalığı (%4.4) ve özofajit (%4.4) idi. İşlemin kendisi veya uygulanan sedasyon ile ilgili herhangi bir komplikasyon görülmedi.

Sonuç: Tanısal endoskopik endikasyonları ülkerler ve merkezler arasında farklılık gösterebilir. EGD ile ilişkili negatif endoskopik işlem ve komplikasyon oranlarının yüksek olduğu birçok çalışma ile tespit edilmiştir; bu nedenle, bu prosedür için doğru endikasyonların belirlenmesi önemlidir.

Introduction

Esophagogastroduodenoscopy (EGD) is an invasive intervention used commonly for the diagnosis and treatment of upper gastrointestinal system (GIS) diseases (1). In parallel to the development of pediatric gastroenterology, the use of EGD for the diagnosis and treatment of upper GIS diseases has become common in children (2). Despite the rapid increase in diagnostic and therapeutic procedures in children, normal (negative) endoscopic results are still surprisingly high (1,3,4). As upper GIS endoscopy is an invasive procedure performed under general anesthesia or deep sedation, serious complications may occur in association with both anesthesia and the procedure itself. Therefore, it is very important that the decision to perform EGD be made based on judicious indications (3).

The aim of the present study was to determine the indications for EGD in children and evaluate the relationship between these indications and endoscopic and histopathologic findings in an effort to reduce the rate of unnecessary procedures.

Materials and Methods

A total of 501 patients, 1-18 years of age, who underwent upper GIS endoscopy at the Pediatric Gastroenterology Unit of the Gülhane Training and Research Hospital affiliated with the Health Sciences University between June 2017 and June 2020 were included in the study. Demographic characteristics, complaints, clinical findings, indications for diagnostic upper GIS endoscopy, and endoscopic and histopathologic findings were retrieved from the hospital data system and patient files. Indications for diagnostic EGD included the following: abdominal pain, epigastric pain, nausea/vomiting, dyspepsia, weight loss, failure to thrive, chronic diarrhea,

unexplained anemia, hematemesis, dysphagia, positive coeliac serology, and miscellaneous causes (e.g. pica history and esophageal varices due to portal hypertension).

Under deep sedation induced by an anesthetist, upper GIS endoscopy was performed by the same pediatric gastroenterologist using an Olympus X260 scope (Olympus Optical Corporation, Japan).

Positive endoscopic findings included changes in mucosa (erythema, edema, erosion, nodularity, biliary residue, duodenal scalloping, fissures), superficial and deep ulcers, polyps, and varices. Biopsies were obtained as recommended by guidelines according to underlying indication and endoscopic findings (5). Biopsy samples to evaluate eosinophilic esophagitis, were taken from the proximal, middle, and distal esophagus, for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, two from the antrum and two from the corpus, for rapid urease test (Campylobacter-like organism (CLO) test) one from the antrum, and for coeliac disease one from the duodenal bulb and four from the second portion of duodenum. If there was no specific clinical suspicion, depending on indication or endoscopic findings, two duodenal biopsy samples (bulb+second portion of the duodenum), two gastric biopsy samples (antrum+corpus), and two esophageal biopsy samples (proximal+distal esophagus) were obtained. Histopathological investigations were carried out by the same pathologist unaware of the clinical and endoscopic findings. Acute or chronic tissue inflammation, the presence of *H. pylori* and other infectious agents, polyps, intraepithelial lymphocytes, villus atrophy, crypt hyperplasia, and lymphangiectasia were considered positive histologic findings.

Biopsies were classified according to a histological score as follows: For the esophagus, mild inflammation=minor abnormalities (scanty

intraepithelial polymorphs, or submucosal vascular dilatation, or basal epithelial cell thickening), and moderate-severe inflammation= prominent intraepithelial polymorphs, ulcer slough present (6). For the stomach, superficial (mild) inflammation= limited to lamina propria in the foveolar region, moderate inflammation =extending to involve gastric glands, and deep (severe) inflammation= involving the full mucosal thickness (7). For the duodenum, mild inflammation= increased cellularity of lamina propria, moderate inflammation =intraepithelial polymorphonuclear cells present +/- increased cellularity of lamina propria, and severe inflammation= erosion or ulceration present (7).

The ethics committee of the study was taken with the date and decision number of 2020- 386/ 24.09.2020.

Statistical evaluation of the data was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows, version 20.0. Descriptive statistics were expressed with numbers and percentages for categorical variables and with mean±standard deviation for numerical variables. For the comparison of categorical variables with each other, chi-square or Fisher's exact test was used. A confidence interval of 95% was set and a p-value <0.05 was considered significant.

Results

Overall, 501 EGD procedures carried out within three years were evaluated. The mean age of the patients was 14.5±3.1 years and 311 (62.0%) were female.

The most common indications for diagnostic EGD were epigastric pain (38.7%), abdominal pain (29.3%), nausea/vomiting (28.7%), dyspepsia (20.8%), and positive coeliac serology (5.0%) (Table 1).

Positive endoscopic and histopathologic results were found in 88.6% and 92.6% of the patients, respectively. Histopathologic findings were abnormal in 442 of 444 (99.5%) patients with abnormal endoscopic findings and in 22 of 57 (38.6%) patients whose endoscopic findings were normal (p<0.0001). The co-detection rates of endoscopic and histologic abnormalities for the esophagus, stomach, and duodenum were 71.8%, 97.6%, and 55.8%, respectively. Abnormal endoscopic findings were detected in the stomach, duodenum and esophagus in 84.4%, 11.9%, and 6.2% of the patients (patients may exhibit > 1 finding). The most

Table 1. Demographic characteristics of the study population

Sex	Number (n)	Percentage (%)
Female	311	62.0
Male	190	38.0
Age (years)		
1-6	31	6.2
7-14	164	32.7
15-18	306	61.1
Indications for endoscopy		
Epigastric pain	194	38.7
Abdominal pain	147	29.3
Nausea /vomiting	144	28.7
Dyspepsia	104	20.8
Positive coeliac serology	25	5.0
Failure to thrive	23	4.6
Weight loss	14	2.8
Chronic diarrhea	17	3.4
Hematemesis	13	2.6
Unexplained anemia	13	2.6
Dysphagia	3	0.6
Other indications (portal hypertension, history of pica)	3	0.6
*The number of indications		
1	262	52.3
2	223	44.5
3	14	2.8
4	2	0.4
Overall	501	100

*47.7% of patients had more than one indication

common endoscopic findings were antral gastritis (66.4%), pangastritis (18.0%), bile reflux (12.6%), and duodenitis (9.4%), (Table 2).

Abnormal histopathologic findings were detected in the stomach, duodenum, and esophagus in 88.4%, 9.6%, and 4.6% of the patients, respectively (patients may have > 1 finding). The most common histopathologic findings were chronic gastritis (45.3%), chronic *H pylori* gastritis (37.3%), edematous gastric mucosa (5.4%), coeliac disease (4.4%), and esophagitis (4.4%), (Table 3). No complications occurred in association with the procedure itself or the required sedation. In many patients, more than one indication was recorded. While no significant relationship was found between

Table 2. Upper GI system endoscopy results

Endoscopy results	Number (n)	Percentage (%)
Normal	57	11.4
Esophagitis	27	5.4
Lower esophageal sphincter insufficiency	4	0.8
Esophageal ulcer	5	1.0
Esophageal varices, portal gastropathy	2	0.4
Antral gastritis	333	66.4
Antral ulcer	27	5.4
Pangastritis	90	18.0
Gastric polyp	2	0.4
Pyloric dysfunction	5	1.0
Bile reflux	63	12.6
Bulbitis	5	1.0
Bulbar ulcer	6	1.2
Duodenitis	47	9.4
Endoscopic findings suggestive of coeliac (duodenal scalloping)	26	5.2
Intestinal lymphangiectasia	2	0.4
Overall	501	100

*29.1% of patients had more than one abnormal finding

the number of indications and the rate of endoscopic abnormalities ($p=0.13$), a significant relationship was found between the number of indications and histopathologic abnormalities ($p=0.02$). No significant relationship was found between gender and endoscopic and histopathologic abnormalities ($p=0.51$, $p=0.70$); however, there was a relationship between age groups and the rate of duodenitis ($p=0.01$). In detailed analyses, a significant difference was found between the 1 to 6 year group and the >15 year group. While the probability of duodenitis was 14.3% in the younger group, it dropped to 1.7% in those > 15 years of age. In addition, age was found to also affect the rate of edematous mucosa ($p<0.001$). A significant difference was found between the 1 to 6 year group (31.8%) and the > 15 year group (3.2%). No significant relationship was found between endoscopic and histopathologic abnormalities and the most common indications of epigastric pain ($p=0.63$, $p=0.80$), abdominal pain ($p=0.16$, $p=0.51$), and nausea/vomiting ($p=0.08$, $p=0.06$).

Discussion

GIS endoscopy has been used since the 1970s in children and the incidence of diseases requiring its use for diagnosis has risen with its increased usage. Franciosi et al. (2) reported that there was a 12-fold increase in the number of EGDs per 100,000 children between 1985 and 2005 in the Philadelphia, PA region of the United States and that this increase was due to the increase in the number of diagnostic procedures, rather than the increase in the incidence of disease (2).

There are a limited number of studies investigating the indications for diagnostic endoscopy in children. Reports indicate that until the mid-1990s, the most common indication for diagnostic endoscopy was GIS bleeding, while in subsequent years, epigastric pain and abdominal pain became more preponderant (2). Actually, at present, the most common cause for consultation with a pediatric gastroenterologist by a primary physician is abdominal pain (1). Recent investigations have revealed that abdominal pain is also the most common indication in children for diagnostic upper GI endoscopy (1,8). This change may be associated with the definition of *H pylori*, the causative agent for peptic ulcers, and development of effective treatment protocols, including widespread clinical use of strong acid-suppressing drugs, and developments in the management of diseases producing susceptibility to GI bleeding such as variceal bleeding due to portal hypertension (2). In the present study, the most common indications for EGD were epigastric pain (38.7%) and abdominal pain (29.3%). Our results are consistent with the literature and strongly support the idea that pediatric EGD indications have changed within the last 20 years, with abdominal pain being the predominant indication.

Performing endoscopy, which is an invasive procedure, for proper indications is the best approach for preventing probable complications. Studies demonstrated that there are no positive endoscopic findings in a sizable proportion of EGD procedures performed in children (4). Noble et al. (4) reported the rate of endoscopic and histological abnormalities to be 55% in 346 EGD procedures conducted in 2008. In another study, O'Loughlin et al. detected no abnormal endoscopic findings in 48% of 1055 diagnostic EGD procedure (9). In the present study, abnormal endoscopic findings were found in 88.6% of patients, indicating that normal endoscopy results (negative

Table 3. Upper GI system endoscopic and histopathologic findings

Endoscopic findings	Number (n)	Percentage (%)	
Esophagus	Erythema, edema, erosion	27	5.4
	Ulcer	5	1.0
	Lower esophageal sphincter insufficiency	4	0.8
Stomach	Erythema, erosion, edema, nodularity	423	84.4
	Ulcer	27	5.4
	Gastric polyp	2	0.4
	Biliary residue	63	12.6
	Pyloric dysfunction	5	1.0
Duodenum	Erythema, erosion, edema	54	10.8
	Ulcer	6	1.2
	Scalloping	20	4.0
	Fissures	6	1.2
Portal hypertension	Varices, gastropathy	2	0.4
Histopathologic findings	Number (n)	Percentage (%)	
Esophagus	Mild inflammation	6	1.2
	Moderate- severe inflammation	15	3.0
	Edematous mucosa	1	0.2
	Candida esophagitis	1	0.2
	Eosinophilic esophagitis	1	0.2
Stomach	Mild inflammation	263	52.4
	Moderate-severe inflammation	151	30.1
	Edematous mucosa	27	5.4
	<i>Helicobacter pylori</i> infection	187	37.3
	Hyperplastic polyp	2	0.4
Duodenum	Mild inflammation	4	0.8
	Moderate-severe inflammation	6	1.2
	Edematous mucosa	4	0.8
	Intraepithelial lymphocytes	32	6.4
	Villus atrophy	22	4.4
	Crypt hyperplasia	22	4.4
	Lymphangiectasia	2	0.4

results) were at lower rates compared to the literature. This may be attributed to the development of devices offering higher quality endoscopic imaging and evaluation opportunities and the increasing awareness of health professionals to the issue in parallel to the advances in technology.

In upper GIS endoscopy procedures, the correlation between endoscopic abnormalities and histologic abnormalities is another important issue. Sheiko et

al. reported that in 1000 EGD procedures they found endoscopic abnormalities and histologic abnormalities in 34.7% and 40.4%, respectively (3). In another study, it was stated that in conditions in which a biopsy is obtained only from mucosal areas appearing pathological, histopathological abnormalities were missed at the rate of 48.5% by EGD and that co-detection rates between endoscopic and histologic abnormalities were 82.6%, 73.2%, and 89.3% for

esophagus, stomach, and duodenum, respectively (10). Therefore, recent European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)/ European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) guidelines have recommended that, even if the mucosa has a normal appearance, biopsies should be obtained from the esophagus, stomach, and duodenum (5). In the present study, histopathologic findings were abnormal in 22 of 57 patients whose endoscopic findings were normal. Co-detection rates between endoscopic and histopathologic abnormalities were 71.8%, 97.6%, and 55.8%, for the esophagus, stomach, and duodenum, respectively.

The leading cause of gastritis in children is *H pylori* infection, which also accounts for the majority of duodenal ulcers (11,12). *H pylori* prevalence varies largely with the geographical region, with a prevalence in Turkey of 82.5% (13). Although there are no specific symptoms of *H pylori* infection in children, recurrent abdominal pain is the main sign suggesting *H pylori* infections to clinicians and is a common indication for EGD (12). In the present study, among patients undergoing EGD, chronic gastritis was identified in 45.3% and *H pylori* gastritis in 37.3%. According to endoscopic investigation, 66.4% of patients had antral gastritis, 18.0% pangastritis, 5.4% an antral ulcer, and 1.2% a bulbar ulcer. Antral gastritis was founded in 76% of the patients with *H pylori* gastritis.

The diagnosis of functional dyspepsia is made in the presence of postprandial fullness, early satiation, epigastric pain, and burning for at least two months according to Rome IV criteria (14). Robin et al. reported the prevalence of functional dyspepsia to be 7.6% in a recent study (15). In a study carried out on children with dyspepsia symptoms, EGD was performed in 44% of the cases 39 days after the first examination and 62% were found to be normal (16). In the present study, 20.8% of the patients had complaints of dyspepsia and 37.8% epigastric pain. EGD yielded normal results in 26.3% of these patients with functional dyspepsia. We believe that the lower rate of normal EGD results in our study compared to those reported in the literature maybe due to the fact that our patient group had chronic symptoms refractory to treatment.

It was reported that reflux and heartburn symptoms occur weekly in ~2% of children 3-9 years of age, and 5%-8% of those between the ages of 10-17 years.

In reflux esophagitis, sensitivity, specificity and the positive predictive value of EGD vary between 29%-86%, 21%-83%, and 80%-82%, respectively (16). In the study by Noble et al. (4) esophagitis was detected endoscopically at the rate of 18%, esophageal ulcer at 1%, lower esophageal sphincter insufficiency at 3%, and histologically esophagitis was found at the rate of 9% (4). In the study by O'Loughlin et al. (9) esophagitis was found at the rate of 16% in 1172 EGD procedures. In the present study, endoscopic findings were as follows: esophagitis 5.4%, ulcer 1% and lower sphincter insufficiency 0.8%. As to histopathologic findings, reflux esophagitis was found at the rate of 4.2% and eosinophilic and candida esophagitis at 0.2%.

ESPGHAN guidelines recommend that in children with anti-tTG IgA positivity at low titers (<10 x upper limit of normal), at least five biopsy samples should be obtained (one from the duodenal bulb, and four from the second portion of the duodenum) to decrease false-negative results (17). In the study of Sheiko et al. (3) coeliac disease was detected histologically in 94.2% of patients with positive coeliac autoantibodies, while in the study by Aydın et al. (8) the corresponding rate was 78%. In the present study, 25 patients with positive coeliac antibodies detected serologically underwent EGD investigation and 22 (88%) were diagnosed with coeliac disease following histopathologic examination.

As far as we know, there is no study in the literature investigating the relationship between age groups and duodenitis and edematous mucosa. In the present study, an effect of age on duodenitis and edematous mucosa rates found by endoscopy was observed ($p=0.01$, $p<0.001$). In a detailed analysis, a significant difference was found between those 1-6 years of age and those > 15 years of age. While in the younger group the probability of duodenitis was 14.3%, and that of edematous mucosa 31.8%, in those > 15 years of age, the corresponding figures were found to be 1.7% and 3.2%, respectively. The absence of made other studies and results on this subject is one of the limitations of our study.

Conclusion

In conclusion, genetic background, nutritional habits, and socioeconomic status of communities are the most important factors determining the prevalence and type of GIS diseases. Thus, diagnostic endoscopy

indications may differ from country to country. As a high rate of negative endoscopic procedures and complications due to EGD have been reported in many published studies, determining accurate indications for the procedure is important. Diagnostic EGD indications should be determined after a thorough evaluation of abdominal pain, dyspepsia, reflux complaints, positive coeliac serology and failure to thrive, which are considered the most common indications for diagnostic endoscopy. The correct determination of indications for diagnostic endoscopy will help to increase the correlation of indications with endoscopic findings and histopathologic results.

Acknowledgement

We are grateful for Prof. Dr. Hasan Özen valuable contribution to our study.

Ethics

Ethics Committee Approval: Local ethics committee approval was obtained from Gülhane Training and Research Hospital by decision number 2020/386 on Sep 24, 2020.

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

Financial Disclosure: The authors declare that they have no conflicts of interest. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

1. Alabd Alrazzak B, Husien T, Preston DL, Elitsur Y. Upper endoscopy in children: do symptoms predict positive findings? *Clin Pediatr (Phila)* 2014;53(5):474-8.
2. Franciosi JP, Fiorino K, Ruchelli E, Shults J, Spergel J, Liacouras CA, et al. Changing indications for upper endoscopy in children during a 20-year period. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:443-7.
3. Sheiko MA, Feinstein JA, Capocelli KE, Kramer RE. Diagnostic yield of EGD in children: a retrospective single-center study of 1000 cases. *Gastrointest Endosc* 2013;78:47-54.e1.
4. Noble AJ, Drouin E, Tamblyn R. Design of predictive models for positive outcomes of upper and lower gastrointestinal endoscopies in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 46: 409-13.
5. Thomson M, Tringali A, Dumonceau JM, Tavares M, Tabbers MM, Furlano R, et al. Pediatric Gastrointestinal Endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Guideline Executive Summary. *Endoscopy* 2017;49(1):83-91.
6. Bate CM, Keeling PW, O'Morain C, Wilkinson SP, Foster DN, Mountford RA, et al. Comparison of omeprazole and cimetidine in reflux oesophagitis: symptomatic, endoscopic, and histological evaluations. *Gut* 1990;31(9):968-72.
7. Black D.D, Haggitt R.C, Whittington P.F. Gastroduodenal Endoscopic-Histologic Correlation in Pediatric Patients. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1988;7(3):353-8.
8. Aydin M, Niggeschmidt J, Ballauff A, Wirth S, Hensel KO, et al. Common Indications and The Diagnostic Yield of Esophagogastroduodenoscopy in Children with Gastrointestinal Distress. *Klin Padiatr* 2019;231(1):21-7.
9. O'Loughlin E.W, Dutt S, Kamath R, Gaskin K, Dorney S, et al. Prospective peer-review audit of paediatric upper gastrointestinal endoscopy. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2007;43(7-8):551-4.
10. Sheiko M.A, Feinstein J.A, Capocelli K.E, Kremer RE. The concordance of endoscopic and histologic findings of 1000 pediatric EGDs. *Gastrointest Endosc* 2015;81:1385-91.
11. Glickman JN, Antonioli DA. Gastritis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001;11(4):717-40.
12. Marco M, Federica G, Stefano K, Bizzarri B, Iuliano S, Minelli R et al. How and when investigating and treating *Helicobacter pylori* infection in children. *Acta Biomed* 2018;89(8):65-71.
13. Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the ¹³C-Urea breath test. *BMC Public Health*. 2013;13:1215.
14. Browne P.D, Nagelkerke S.C.J, van Etten-Jamaludin F.S et al. Pharmacological treatments for functional nausea and functional dyspepsia in children: a systematic review. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11(12):1195-208.
15. Robin SG, Keller C, Zwiener R, Hyman PE, Nurko S, Saps M et al. Prevalence of Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders Utilizing the Rome IV Criteria. *The Journal of pediatrics* 2018;195:134-39.
16. Adamiak T, Plati K.F. Pediatric Esophageal Disorders: Diagnosis and Treatment of Reflux and Eosinophilic Esophagitis. *Pediatr Rev* 2018;39(8):392-402.
17. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2020;70(1):141-56.

The Effect of Obesogenic Environment and Socio-demographic Characteristics on Obesity Awareness Levels of Children

Obezojenik Çevre ve Sosyo-demografik Özelliklerin Çocukların Obezite Farkındalık Düzeylerine Etkisi

Arzu Sarılioğlu* (0000-0003-3047-8008), Sibel Küçükoğlu** (0000-0003-3269-445X), Aynur Aytekin Özdemir*** (0000-0002-4738-0747), Semra Köse**** (0000-0003-3828-8874), Ayda Çelebioğlu***** (0000-0002-5610-9801)

*Atatürk University Faculty of Nursing, Department of Child Health and Diseases Nursing, Erzurum, Turkey

**Selçuk University Faculty of Nursing, Department of Child Health and Diseases Nursing, Konya, Turkey

***İstanbul Medeniyet University Faculty of Health Sciences, Department of Child Health and Diseases Nursing İstanbul, Turkey

****Necmettin Erbakan University, Faculty of Nursing, Department of Child Health and Diseases Nursing, Konya, Turkey

*****Mersin University Faculty of Nursing, Department of Child Health and Diseases Nursing, Mersin, Turkey



Abstract

Introduction: The purpose of the study is to determine the effect of obesogenic environment and sociodemographic characteristics on children's obesity awareness levels.

Materials and Methods: The sample of the study was composed of a total of 540 children studying at the 5th grade (63), 6th grade (73), and 7th grade (79) in the private school and at the 5th grade (131), 6th grade (108), and 7th grade (86) in the public school specified between the dates when the study was conducted. "Descriptive Information Form", "Obesogenic Environmental Evaluation Form (OEEF)" and "Obesity Awareness Scale (OAS)" were used to collect the data.

Results: It was determined that OEEF mean score was higher in children studying in the public school (10.50±2.23) than those studying in the private school (7.77±2.36) and the difference between them was significant. OAS "physical activity" subscale mean score was significantly higher in children studying in the public school.

Conclusion: When OEEF and OAS mean scores were examined according to sociodemographic variables, it was found that there was a significant difference between the groups in terms of some variables. It was determined in the study that the children studying in the public school were affected more by the obesogenic environmental conditions and gender increased the obesity awareness level of the children. Within the scope of the fight against obesity, it is recommended to conduct consciousness-raising and awareness programs related to obesogenic environment in all educational institutions primarily in public schools.

Öz

Giriş: Araştırmanın amacı, obezogenik çevre ve sosyodemografik özelliklerin çocukların obezite farkındalık düzeylerine etkisini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Araştırmanın örneklemini çalışmanın yapıldığı tarihlerde belirtilen özel okulda 5. sınıf (63), 6. sınıf (73), 7. sınıfta (79); devlet okulunda 5. sınıf (131), 6. sınıf (108), 7. sınıfta (86) eğitim gören toplam 540 çocuk oluşturdu. Araştırma verilerinin toplanmasında "Tanıtıcı Bilgi Formu", "Obezogenik Çevre Değerlendirme Formu (OÇDF)" ve "Obezite Farkındalık Ölçeği (OFÖ)" kullanıldı.

Keywords

Child, nurse, obesity awareness, obesogenic environment

Anahtar kelimeler

Çocuk, hemşire, obezite farkındalığı, obezogenik çevre

Received/Geliş Tarihi : 01.07.2021

Accepted/Kabul Tarihi : 31.08.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.34603

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:
Arzu Sarılioğlu, Atatürk University Faculty of Nursing, Department of Child Health and Diseases Nursing, Erzurum, Turkey
Phone: +90 442 231 57 92
E-mail: arzu.celebi@atauni.edu.tr

Bulgular: OÇDF puan ortalamasının devlet okulunda öğrenim gören çocuklarda (10.50 ± 2.23) özel okulda öğrenim görenlere göre (7.77 ± 2.36) daha yüksek ve aradaki farkın anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0.05$). OFÖ “fiziksel aktivite” alt boyutu puan ortalaması devlet okulunda öğrenim gören çocuklarda anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Sonuç: OÇDF ve OFÖ puan ortalamaları sosyodemografik değişkenlere göre incelendiğinde bazı değişkenler açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğu belirlendi. Çalışmada obezitenin çevre koşullarından devlet okulunda öğrenim gören çocukların daha fazla etkilendiği, cinsiyetin çocukların obezite farkındalık düzeyini artırdığı saptandı. Obezite ile mücadele kapsamında öncelikli olarak devlet okulları olmak üzere, tüm eğitim kurumlarında obezitenin çevre ile ilgili bilinçlendirme ve farkındalık oluşturma programlarının yürütülmesi önerilir.

Introduction

Obesity is an important health problem that can cause social, psychological and many medical problems arising from the pathological increase of adipose tissue in proportion to body weight in the cases where the energy intake is more than energy consumption (1). Obesity is not only a chronic disease that negatively affects quality of life and life expectancy but it is also an important health problem of the developing world (2). Obesity is a serious public health problem with an increasing prevalence worldwide. According to the data of the World Health Organization, 6% of girls and 8% of boys in age group of 5-19 years were obese in 2016 (3). The childhood obesity starts frequently in the first year of life, the ages of 5-6 years, and adolescence period (1).

In the development of obesity, heredity, intrauterine factors, diet, culture, environmental factors and psychological factors play a role (1). There are many factors that are responsible for the etiology of obesity. One of these factors is the “obesogenic environment” (causing obesity, gaining weight) supported by overeating and immobility (4,5). The studies conducted about increasing childhood obesity have showed that obesogenic environment and behaviors are an important factor for obesity (4,6). Although dietary options and nutrition environment supporting obesity are regarded as an environmental contribution to obesity, the rapid increase in global obesity rates is associated with the obesogenic environment (7,8).

It is important that people have high awareness against factors causing obesity such as obesogenic environment. In terms of social psychology, “Awareness is a term used to indicate how much people are aware of their attitudes and behaviors”. As awareness increases, behaviors appropriate to attitudes increase. It is used in various ways in daily life such as psychological awareness, political awareness, legal awareness, awareness about environmental issues,

obesity awareness, and women’s rights awareness. In this way, problems are handled by raising both individual and mass awareness from general areas to specific and certain issues, measurements are performed and briefly, the society is tried to be changed (9). In recent years, the number of studies investigating the obesity awareness has increased. In their study, Murphy and Polivka (10) reported the awareness of parents of school-age children about obesity and body mass index and more than 80% of the participants reported immobility, malnutrition, lack of control in the children’s diet and overeating as the main causes of obesity. In their study, Fahlman et al. (11) assessed the effect of Michigan Model, an education program about nutrition applied to secondary school students, on their eating habits and awareness and found that it caused significant positive changes in both eating knowledge and behaviors of children. Lee et al. (12) investigated the physical activity perception of students by applying a physical activity program to obese students and found results helping them to better understand their exercise perception. Washington et al. (13) investigated the effect of ecological factors and family in normal and overweight children in preschool period and found that they were effective. In their study, Atlı et al. (14) investigated obesity awareness of secondary school students and they found a significant difference between body mass index and gender. In their study, Sözen and Bebek (15) examined the obesity awareness of university students and found that women had more obesity awareness than men.

In terms of community health, children’s body weight and weight gain tendency should be carefully monitored by healthcare professionals in routine health checks, families should be informed about this issue and necessary measures should be taken (1). In this regard, nurses have an important position in the management of childhood obesity. Nursing approach in obesity management is multidimensional and

includes physical, social, and emotional evaluation of the child and his/her family such as health promotion, increasing physical activity, measuring body mass index, height and weight follow up, determining family practices affecting the food intake of the child, being sensitive to family needs, and collaborating with family (16-18).

In the studies on obesity, physical aspect of obesity is generally focused and psychosocial factors are ignored. Number of studies examining the obesogenic environment and obesity awareness levels is still insufficient today. In this respect, the study was designed to determine the effect of obesogenic environment and sociodemographic characteristics on the obesity awareness levels of children.

Material and Methods

Setting and Sample

This descriptive study was conducted in a public primary school and a private primary school in Erzurum city between May and June 2017. The population of the study was composed of children studying in primary schools in Erzurum city. The primary schools in city center of Erzurum were stratified as public and private schools in terms of socioeconomic aspect. Selecting a school from each stratum and including it in the study were conducted by using simple random sampling method. The sample of the study was composed of all of 5th, 6th and 7th graders (n=550) studying in the public and private schools determined. Since institution and parent permissions could not be obtained for participation of 8th grade students due to their preparation for high school exam in Turkey, the study was conducted with 5th, 6th and 7th grade students. As a result of the power analysis conducted in the study, when 535 students were included in the study, it was determined that its size effect was 0.141, power was 95% and α type error estimation was 0.05. By predicting that there would be losses, 550 students were included in the study and the study was completed with 540 students. This number pointed out that the sample size was adequate (19).

Measurement

The “Descriptive Information Form”, “Obesogenic Environmental Evaluation Form”, and “Obesity Awareness Scale” were used to collect the data of the study.

Introductory Information Form

This form, prepared by the researchers based on literature (20-22), is composed of questions about the children’s age, gender, height, weight, school, grade, family type, socioeconomic level, mothers’ age, educational background and occupation, and fathers’ age, educational background and occupation

Obesogenic Environmental Evaluation Form

Obesogenic Environmental Evaluation Form is a questionnaire prepared by Yayan and Çelebioğlu (22) in order to determine obesogenic properties of the environment where the child lives. The form includes 20 questions evaluating the child’s school, neighborhood and home environments in terms of obesogenic properties. In the form, all responses including obesogenic environment properties get 1 point. Accordingly, some questions are reversely scored. While the highest score that can be taken from the form is 20, the lowest score is 0. High score signifies that the child lives in an obesogenic environment (22).

Obesity Awareness Scale

Obesity Awareness Scale was developed by Allen in 2011 to measure obesity awareness in children. The original version of the scale has 23 items and three subscales. The subscales of the scale are obesity awareness, nutrition, and physical activity. The scale has a 4-point Likert type scale from negative to positive (23). Turkish validity and reliability study of OAS was conducted by Kafkas and Özen in 2014. The Turkish version of the scale consists of 20 items and three subscales. The highest score to be taken from the scale is 80; whereas, its lowest score is 20. High score indicates obesity awareness. Cronbach’s Alpha reliability coefficient of the scale was determined as 0.87 (20). In this study, the Cronbach’s alpha coefficient of the scale was found as 0.82. This value shows that the scale has a high reliability.

Data Collection

The data were collected in accordance with the work schedule prepared by the school management by considering the syllabus of all 5th, 6th, and 7th grades in both schools between May and June 2017. According to this schedule, the data collection forms were applied to the students in the classroom environment

at the time determined for each class after making the necessary explanations about the forms. It took about 20-30 minutes to complete this process.

Ethical Considerations

Before starting the study, ethical approval from Ethics Committee (2017/3-11), official permission from the Ministry of National Education, written consents from the parents of the children and verbal consents from the children were obtained. "Informed Consent Form" which was prepared for the purpose of obtaining written consents of the parents of the children were distributed in closed envelopes to the parents through their children and their written consents were obtained. Before applying the data collection forms, the children were informed about purpose and benefits of the study and their verbal consents were obtained so that their participation in the study was ensured.

Data Analysis

The data was assessed in the computer environment with SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20.0 package program. Number, percentages, minimum and maximum values and mean and standard deviation were used in the data analysis, and Kurtosis and skewness coefficients were used to determine the compatibility of data to normal distribution. Independent samples t-test and Anova (for normally distributed data) and Mann Whitney-U test and Kruskal-Wallis test (for non-normally distributed data) were used. Cronbach's alpha coefficient calculation, power analysis and Tukey and Dunnett's-C analysis as advanced analysis were used. Significance level was accepted as $p < 0.05$.

Results

When the descriptive characteristics of the children were examined, it was determined that 59.1% of the children studying in the private school were in the age group of 10-12 years, 58.1% were boy, 36.7% were 7th graders, 90.2% were the members of a nuclear family, 87.4% expressed their socioeconomic status as high, 70.7% of their mothers had a bachelor's degree and 52.1% of them were employed, 86.5% of their fathers had a bachelor's degree and 63.2% were involved in the civil servant/worker group. For the children studying in the public school, it was determined that

68.6% of the children were in the age group of 10-12 years, 51.7% were girl, 40.3% were 5th graders, 78.8% were the members of a nuclear family, 65.8% expressed their socioeconomic status as high, 51.1% of their mothers had primary school degree and 89.5% of them were unemployed, 45.5% of their fathers had secondary school degree and 54.5% of them were involved in the civil servant/worker group (Table 1).

In the study, it was found that obesogenic environmental evaluation form mean score was higher in the children studying in the public school and the difference between them was statistically significant ($p < 0.05$). Although OAS mean scores were higher in children studying in the private school, the result was not statistically significant ($p > 0.05$). OAS physical activity subscale mean score was significantly higher in children studying in the public school ($p < 0.05$, Table 2).

When OEEF mean scores of the children were compared according to age groups, a significant difference was determined between the groups ($p < 0.05$). As a result of the advanced analyses, the significance was found between the children in both age groups studying in the private school and the children in both age groups studying in the public school (Table 3).

When OEEF mean scores of the children were compared in terms of gender in the study, a significant difference was found between the groups ($p < 0.05$). As a result of the advanced analyses, the significant difference between the groups was determined between the girls studying in the private school and the boys and girls studying in the public school (Table 3).

It was found in the study that OEEF mean scores of children in all grade levels of the public school were higher than those in the private school and this difference between the groups was statistically significant ($p < 0.05$). As a result of the advanced analyses, the significant difference between the groups was determined between children studying at all grade levels in the private school and the children studying at all grade levels in the public school (Table 3).

When OEEF mean scores were compared in terms of family types, it was found that there was a significant difference between the groups ($p < 0.05$). As a result of the advanced analyses, it was determined that the significance between the groups was present between the children, who were studying in the private school

Table 1. Distribution according to descriptive characteristics of the children

Descriptive characteristics	Private school (n=215)		Public school (n=325)	
	n	%	n	%
Age				
10-12 age	127	59.1	223	68.6
13-15 age	88	40.9	102	31.4
Gender				
Girl	90	41.9	168	51.7
Boy	125	58.1	157	48.3
Class				
5th graders	63	29.3	131	40.3
6th graders	73	34.0	108	33.2
7th graders	79	36.7	86	26.5
Family type				
Nuclear family	194	90.2	256	78.8
Extended family	21	9.8	69	21.2
Socio-economic situation				
High	188	87.4	214	65.8
Middle	27	12.6	111	34.2
Mother's educational background				
Primary school	11	5.2	166	51.1
Secondary school	52	24.1	119	36.6
Faculty	152	70.7	40	12.3
Mother's employment status				
Employed	112	52.1	34	10.5
Unemployed	103	47.9	291	89.5
Father's educational background				
Primary school	5	2.3	54	16.6
Secondary school	24	11.2	148	45.5
Faculty	186	86.5	123	37.9
Father's occupation				
Unemployed	4	1.8	11	3.4
Civil servant/worker	136	63.2	177	54.5
Self-employment	70	32.5	117	36.0
Retired	5	1.5	20	6.1

Table 2. Comparison of children's OEEF and OAS mean scores

Scales	Private School Mean ± SD	Public School Mean ± SD	t	p
OEEF	7.77±2.36	10.50±2.23	-13.566	0.000
Obesity awareness total grade	57.38±10.49	55.89±9.45	1.711	0.088
Obesity awareness sub-dimension	21.95±4.77	21.22±4.41	1.828	0.068
Nutrition sub-dimension	21.63±4.40	21.50±3.90	0.367	0.714
Physical sub-dimension	13.10±5.50	14.25±5.85	-2.252	0.025

OEEF: Obesogenic Environmental Evaluation Form

and living in the nuclear and extended families, and the children who were studying in public school

and living in nuclear and extended families (Table 3).

Table 3. Comparison of OEEF mean scores according to descriptive characteristics of the children

Descriptive characteristics	Private school (n=215) Mean ± SD	Public school (n=325) Mean ± SD	Test and p
Age			
10-12 age	7.45±2.25	10.26±2.21	F=67.397 p=0.000
13-15 age	8.23±2.45	11.01±2.18	
Test and p	t=-2.410 / p=0.017	t=-2.864 / p=0.004	
Gender			
Girl	7.76±2.27	10.67±2.26	F=62.052 p=0.000
Boy	7.78±2.43	10.31±2.18	
Test and p	t=-0.053 / p=0.958	t=1.483 / p=0.139	
Class			
5 th graders	7.00±2.01	10.01±2.13	F=43.314 p=0.000
6 th graders	7.76±2.33	10.67±2.37	
7 th graders	8.40±2.49	11.02±2.05	
Test and p	F=6.503 / p=0.002	F=5.976 / p=0.003	
Family type			
Nuclear family	7.80±2.34	10.46±2.21	KW=134.971 p=0.000
Extended family	7.52±2.56	10.65±2.28	
Test and p	U=1868.000 / p=0.529	t=-0.632 / p=0.474	
Socio-economic situation			
High	7.77±2.31	10.56±2.22	KW=116.336 p=0.000
Middle	7.81±2.76	10.37±2.23	
Test and p	t=1.173 / p=0.556	t=0.717 / p=0.543	
Mother's educational background			
Primary school	7.81±1.94	10.36±2.16	KW=113.467 p=0.000
Secondary school	7.96±2.46	10.67±2.34	
Faculty	7.71±2.36	10.57±2.19	
Test and p	KW=1.302 / p=0.729	KW=0.922 / p=0.820	
Mother's employment status			
Employed	7.66±2.49	10.67±1.75	F=60.501 p=0.000
Unemployed	7.89±2.22	10.47±2.29	
Test and p	t=-0.691 / p=0.490	t=0.598 / p=0.552	
Father's educational background			
Primary school	7.20±2.28	10.03±2.20	KW=134.602 p=0.000
Secondary school	8.58±2.33	10.50±2.22	
Faculty	7.68±2.36	10.70±2.22	
Test and p	KW=3.730 / p=0.155	KW=3.768 / p=0.288	
Father's occupation			
Unemployed	10.00±0.00	10.16±1.72	KW=145.578 p=0.000
Civil servant/worker	7.44±2.42	10.22±2.26	
Self-employment	8.50±2.16	10.78±2.20	
Retired	6.60±0.50	11.40±2.13	
Test and p	KW=13.805 / p=0.303	KW=7.318 / p=0.062	

OEEF: Obesogenic Environmental Evaluation Form

When OEEF mean scores were compared in terms of socioeconomic status, it was determined that there was a significant difference between the groups and the difference

was observed between the children in both groups studying in the private school and the children in both groups studying in the public school ($p < 0.05$, Table 3).

Mothers' educational background was found to be effective on OEEF mean scores ($p < 0.05$). As a result of the advanced analyses, the significant difference between the groups was found to be between the children in all three groups studying in the private school and the children in all three groups studying in the public school (Table 3).

When OEEF mean scores were compared in terms of mothers' employment status, it was found that there was a significant difference between the groups ($p < 0.05$). As a result of the advanced analyses, the significant difference between the groups was found between the children, who were studying in the private school and had employed and unemployed mothers, and the children, who were studying in the public school and had employed and unemployed mothers (Table 3).

Similarly, when OEEF mean scores were compared in terms of fathers' educational background, it was determined that there was a significant difference between the groups ($p < 0.05$). As a result of the advanced analyses, the significant difference between the groups was determined between the children, who were studying in the private school and had father with secondary school degree and bachelor's degree, and the children, who were studying in the public school and had fathers with primary, secondary school and bachelor's degree, (Table 3).

When OEEF mean scores were compared according to the fathers' occupation, a significant difference was determined between the groups ($p < 0.05$). As a result of the advanced analysis, the significant difference between the groups was found between the children in all groups studying in the private school and the children who were studying in the public school and had civil servant, self-employed and retired fathers (Table 3).

When OAS mean scores were compared in terms of descriptive characteristics of the children, it was revealed that variables such as age, grade, family type, socioeconomic status, mothers' education level and employment status, and fathers' education level and profession were not effective on OAS mean scores of the children ($p > 0.05$). When OAS mean scores were compared in terms of the gender of children, it was determined that there was a significant difference between the groups and the difference between the

groups was determined between the boys in the private school and public school and the boys and girls in the public school ($p < 0.05$, Table 4).

Discussion

Obesity is an important health problem that can result in social, psychological and many medical problems (1). The studies conducted on increasing childhood obesity have showed that obesogenic environment and behaviors is an important factor for obesity (4,6).

In the study, obesogenic environmental characteristics of the children studying in the private and public schools were evaluated with OEEF and the mean score of the children studying in the private school (7.77 ± 2.36) was lower than the mean score of the children studying in the public school (10.50 ± 2.23) (Table 2). This result showed that the living spaces of children studying in the public school had more obesogenic properties. When the literature was examined, no study was found investigating the environments of the children in the public and private schools from an obesogenic perspective. In the study conducted by Yayan and Çelebioğlu (22) to investigate the "effect of obesogenic environment and social support for health behaviors on body mass index and body image of adolescents", they determined that obesogenic environment mean score (13.10 ± 2.75) was higher than the mean score obtained in this study. When the items of OEEF were examined, it can be asserted that there was a difference between the private schools and public schools in the city center of Erzurum in terms of sportive activity areas. In terms of the areas of sports activities and opportunities for activities in the school campus, private schools provided more advantages to children. In relation to this, it can be thought that the school environment of the children in the public school had more obesogenic properties. Sedentary lifestyle and low physical activity level cause overweight and obesity in childhood (24). Overweight in children and adolescents is generally caused by low physical activity and unhealthy diet resulting in excessive energy intake (25). The result of the study is a striking finding, especially in terms of showing that the environments of children studying in the public school should be examined more from obesogenic aspect.

In the study, it was found that OAS mean score of children in the private school was higher than the

Table 4. Comparison of OAS mean scores according to descriptive characteristics of the children

Descriptive characteristics	Private school (n=215) Mean ± SD	Public school (n=325) Mean ± SD	Test and p
Age			
10-12 age	57.89±9.90	55.75±9.23	F=1.305 p=0.272
13-15 age	56.63±11.30	56.20±9.95	
Test and p	t=0.866 / p=0.387	t=-0.400 / p=0.689	
Gender			
Girl	57.11±8.84	57.32±9.00	F=3.465 p=0.016
Boy	57.57±11.56	54.36±9.70	
Test and p	t=-0.320 / p=0.749	t=2.844 / p=0.005	
Class			
5 th graders	57.12±9.89	55.30±8.47	F=0.766 p=0.574
6 th graders	57.71±10.41	56.23±10.39	
7 th graders	57.27±11.13	56.37±9.68	
Test and p	F=0.058 / p=0.944	F=0.431 / p=0.650	
Family type			
Nuclear family	57.37±10.56	55.93±8.95	KW=6.251 p=0.100
Extended family	57.42±10.05	55.73±11.18	
Test and p	U=1938.000 / p=0.714	t=0.154 / p=0.892	
Socio-economic situation			
High	57.33±10.81	56.44±9.79	KW=2.474 p=0.290
Middle	57.70±8.05	54.83±8.70	
Test and p	t=0.377 / p=0.828	t=1.455 / p=0.147	
Mother's educational background			
Primary school	50.18±13.03	56.25±9.68	KW=7.314 p=0.063
Secondary school	57.57±10.72	54.89±9.45	
Faculty	57.83±10.09	57.35±8.33	
Test and p	KW=4.523 / p=0.210	KW=3.838 / p=0.279	
Mother's employment status			
Employed	58.44±9.12	54.64±11.49	F=2.068 p=0.103
Unemployed	56.22±11.73	58.06±9.14	
Test and p	t=1.557 / p=0.121	t=-0.833 / p=0.406	
Father's educational background			
Primary school	60.60±4.44	53.33±9.53	KW=10.358 p=0.160
Secondary school	57.70±5.78	56.33±9.42	
Faculty	57.25±11.06	56.48±9.33	
Test and p	KW=0.435 / p=0.805	KW=2.999 / p=0.392	
Father's occupation			
Unemployed	58.50±6.36	55.33±5.04	KW=13.219 p=0.067
Civil servant/worker	58.11±10.42	56.84±9.53	
Self-employment	56.15±10.32	55.66±8.75	
Retired	52.80±17.12	50.20±11.85	
Test and p	KW=1.596 / p=0.660	KW=6.550 / p=0.088	

mean score of the children studying in the public school (Table 2). There are a limited number of studies in literature investigating the obesogenic awareness levels of students studying in private and public schools.

Among these studies, the Obesogenic Awareness Scale general mean score determined in the study by Atlı et al. (14) is similar to the score received by the students studying in the private school in the present study

(58.28±8.66). The fact that the children studying in the private school had higher obesity awareness may be associated with their living standards, school facilities and awareness of their parents.

When OEEF mean scores of the children studying in the public and private schools were examined in terms of age groups and grade levels in the study, it was found that there was a significant difference between the groups and as the age of children increased, their mean scores increased (Table 3). In the study by Yayan and Çelebioğlu (22), it was found that age affected OEEF mean score and as the age of adolescents increased, their mean scores increased. The result of the study showed that as the age of the children increased, their tendency to obesogenic environment increased.

When OEEF and OAS mean scores of the children studying in the public and private schools were examined in terms of gender in the study, it was determined that there was a significant difference between the groups (Table 3,4). The significant difference for OEEF was caused by the lower mean score of girls studying in the private school. In their study, Çınar and Çavuşoğlu (26) examined the obesity condition according to gender and found that male students had a higher rate of obesity than female students and the difference between male and female students in terms of obesity was statistically significant. Likewise, in another study, Özilbey et al. (27) examined obesity prevalence and eating habits in primary school students in two private and two public schools. As a result of the regression analysis, the obesity rate was found to be higher in boys with high income level. This result in the study suggest that girls paid more attention to body image caused by the fact that girls paid more attention to obesogenic environmental conditions and obesity was seen less. The significant difference for OAS was caused by higher mean score of boys studying in the private school. Atlı et al. (14) found in their study that girls had higher subscales and scale mean scores compared to boys but there was no significant difference. This difference in the study suggested that boys studying in the private school had high obesity awareness.

When OEEF mean scores were examined in terms of family types in the study, a significant difference was determined between the groups and this difference was due to the higher mean score of children studying in the public school (Table 3). In their study, Yayan and

Çelebioğlu (22) found that obesogenic environmental mean score of adolescents living in the nuclear family was higher but the difference was not found to be statistically significant. Different results of the study may be due to the reasons such as decreased control of families on their children because of high number of individuals in extended family and failure to monitor where, when and what type of food the children eat.

In the study, when OEEF mean scores were examined in terms of socioeconomic status, a significant difference was determined between the groups and this difference was caused by higher mean score of the children in the public school (Table 3). When the literature is reviewed, there is an inverse correlation between socioeconomic status and obesity (28). It is known that in the countries with low national income per capita, children do not eat healthy and measures to protect children from obesity are not taken sufficiently in schools and family (29). Likewise, it is stated that while environmental factors of children living in neighborhoods with low-income support their energy intake, there is insufficient or little opportunities for their expenses (30). In a study investigating “the effect of eating behaviors of primary school students and the eating style of parents on childhood obesity”, more obesity was observed in the school with a moderate and high socio-economic level compared to the school with low socio-economic level (21). In a study conducted by Alphan et al. (31) in 2002 to compare eating habits of adolescents studying in the private and public schools, malnutrition was determined to be higher in students with low socioeconomic status. In 299 children aged between 6-15 years at a primary school with high socio-economic level in 2003 in Bakırköy, Istanbul, it was determined that the obesity prevalence was 8.4% and overweight prevalence was 26.7% (32). In the study by Atlı et al. (31) obesity increase was found to be higher in schools with high socioeconomic level. Different study results may be associated with the fact that the opportunities provided to children studying in private schools are better (health eating conditions, high number of sportive activities, etc.), families with high income level generally have high education level and are aware of the obesogenic environment.

In the study, when OEEF mean scores were examined in terms of education level and employment status of parents, it was found that there was a significant difference between the groups and this

difference was due to the higher mean scores of children studying in the public school (Table 3). When the literature is examined, the status and education of mothers is an effective factor on conscious and correct behavior of children in food consumption. It was found out that there was a positive correlation between the education level of mothers and the importance of nutrition and the growth and development of the child (33). Likewise, in the study by Alphan et al. (31), they detected that education levels of mothers of students studying in a private school were high and these children had balanced diet. Since parents who have insufficient knowledge about nutrition education have no idea how children should be fed, body composition of the child deteriorates (34). In the study by Yayan and Çelebioğlu (22), it was found that mothers' education level and working status had an effect on OEEF mean score but fathers' education level and working status did not affect OEEF mean score. The study result may be caused by higher awareness levels of parents of children studying in the private school since their education level and working status were generally higher compared to the parents of children studying in the public school.

Study Limitations

At the time of the survey as they prepare for the high school exams in Turkey lack of 8th grade students to participate in research studies is limited.

Conclusions

It was determined in the study that children studying in the public school were more affected by obesogenic environment conditions and gender increased the obesity awareness level of children. Within the scope of the fight with obesity, it is recommended to carry out consciousness-raising and awareness programs related to obesogenic environment in all educational institutions, primarily in public schools.

Providing holistic education and awareness efforts including family, school, children and the people who interact with children about healthy nutrition and importance of physical activity, strengthening the policies related to this issue, monitoring the growth including weight and height follow-up from birth and maintaining and evaluating the growth until the end of adolescence period are important approaches.

Ethics

*6th National 1st International Pediatrics Nursing Congress, 29 November-2 December 2017, Antalya
Ethics Committee Approval: This study received 17/04/2017 dated and 2017-3/11 numbered approval was taken from Erzurum Atatürk University Faculty of Health Sciences Ethical Board.

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. Yılmaz HB, Bolışık B. Nutrition in children. In: Conk Z, Başbakkal Z, Yılmaz Bal H, Bolışık B (eds). *Pediatric Nursing*. 1st edition. Ankara: Academician Medical Bookstore; 2018. p. 186-216.
2. Seidell JC. The current epidemic of obesity. In: Bouchard C. (ed). *Physical Activity and Obesity*. 1st edition. Champaign, IL: Human Kinetics; 2000. p. 21-30.
3. The Global Health Observatory (GHO) is WHO's Portal Providing Access to Data and Analyses for Monitoring The Global Health Situation. 2016. [cited 19 February 2021]. Available from: <http://www.who.int/gho/en/2016>.
4. Corsica JA, Hood MM. Eating disorders in an obesogenic environment. *Journal of the American Dietetic Association* 2011;111:996-1000.
5. Johnson R, Welk G, Maurice PFS, Ihmels M. Parenting styles and home obesogenic environments. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2012;9:1411-26.
6. Patrick H, Hennessy E, Mcspadden K, Oh A. Parenting styles and practices in children's obesogenic behaviors: Scientific gaps and future research directions. *Childhood Obesity* 2013; 9:73-86.
7. Menon V, Demeray MK. Child and adolescent social support scale for healthy behaviors: Scale development and assessment of the relation between targeted social support and body size dissatisfaction. *Children's Health Care* 2013;42:45-66.
8. Kapinos KA, Yakusheva O, Eisenberg D. Obesogenic environmental influences on young adults: Evidence from college dormitory assignments. *Economics and Human Biology* 2014;12:98-109.
9. Kağıtçıbaşı Ç. *People and People from Past to Present: Introduction to Social Psychology*. 22nd edition. İstanbul: Evrim Publisher; 2019. p. 139.
10. Murphy M, Polivka B. Parental perceptions of the school's role in addressing childhood obesity. *The Journal of School Nursing* 2007;23:40-6.
11. Fahlman M, Dake J, McCaughtry N, Martin J. A pilot study to examine the effects of a nutrition intervention on nutrition knowledge, behaviors, and efficacy expectations in middle school children. *Journal of School Health* 2008;78:216-22.
12. Lee P, Lai H, Chou Y, Chang L, Chang W. Perceptions of exercise in obese school-aged children. *Journal of Nursing Research* 2009;17:170-6.

13. Washington P, Reifsnider E, Bishop S, Ethington M, Ruffin R. Changes in family variables among normal and overweight preschoolers. *Issues in Comprehensive Pediatric Nursing* 2010;33:20-38.
14. Atlı M, Özkan Z, Uyar B. Assessment of obesity awareness stage of secondary school students. *ERPA International Congresses on Education, 2-4 June 2016, Bosna-Hersek, Proceedings Abstract Book*, s.200, 2016.
15. Sözen H, Bebek G. Determining the obesity awareness of university students. *International Congress on Politic, Economic and Social Studies, 28-30 June 2018, Italy, Proceedings Abstract Book*, 2018.
16. Yıldız D, Fidancı BE, Suluhan D. Childhood obesity and prevention approaches. *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2015;14:338-45.
17. Erdim L, Ergun A, Kuđuođlu S. The role of nurses in the prevention and management of obesity in children. *Journal of Health Science and Profession* 2014;1:115-26.
18. Barbaros H, Balcı S. The growing problem of children in globalized world: Obesity. *Yıldırım Beyazıt University Journal of Nursing* 2015;3:38-46.
19. Çapık C. Statistical power analysis and it's use in nursing studies: Basic information. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences* 2014;17:268-74.
20. Kafkas ME, Özen G. The Turkish adaptation of the obesity awareness scale: a validity and reliability study. *Inonu University, Journal of Physical Education and Sport Sciences* 2014;1:1-15.
21. Demir D, Bektaş M. The effect of childrens' eating behaviors and parental feeding style on childhood obesity. *Eating Behaviors* 2017;26:137-42.
22. Yayan EH, Çelebioğlu A. Effect of an obesogenic environment and health behaviour-related social support on body mass index and body image of adolescents. *Global Health Promotion* 2017;25:33-42.
23. Allen A. Effects of Educational Intervention on Children's Knowledge of Obesity Risk Factors (Ph.D. Thesis). Carroll College; 2011.
24. Yılmazbaş P, Gökçay G. Childhood obesity and its prevention. *Journal of Child* 2018;18:103-12.
25. Deleş B. Childhood obesity. *Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal* 2019;6:17-31.
26. Çınar S, Çavuşoğlu H. Research on obesity for children between the ages of 7-14 and from different socio-economic status. *Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Science* 2016;8:112-21.
27. Özlübey P, Ergör G. Determining the prevalence of obesity in primary school students and eating habits in Izmir. *Turkish Journal of Public Health* 2015;13:30-9.
28. Drewnowski A. The economics of food choice behavior: why poverty and obesity are linked. *Nestlé Nutrition Institute Workshop Series* 2012;73:95-112.
29. Ludwig DS. Childhood obesity--the shape of things to come. *New England Journal of Medicine* 2007;357:2325-7.
30. Karaçıl MŞ, Şanlıer N. Obesogenic environment and effects on the health. *Gümüşhane University Journal of Health Sciences* 2014;3:786-803.
31. Alphan E, Keskin Y, Tatlı F. Comparison of nutritional behaviour of adolescents in private and public school. *Journal of Nutrition and Diet* 2002;31:9-17.
32. Öztora S, Hatipođlu S, Barutçugil B, Salihođlu B, Yıldırım R, Şevketoğlu E. Estimating the prevalence of obesity and related risk factors for the primary school children. *Medicine Journal of Bakirkoy* 2006;2:11-4.
33. Kaşıkçı S. A Research on The Nutrition Habits of 6th,7th Ve 8th Grade Students in The Central Primary Schools of Edirne. (Master Thesis). Tekirdađ: Tekirdađ Namık Kemal University; 2010.
34. Drewnowski A, Rehm CD, Solet D. Disparities in obesity rates: analysis by zip code area. *Social Science & Medicine* 2007;65:2458-63.

İlköğretim Çocuklarında Uyku Bozukluğu Sıklığı ve Obezite ile İlişkisi

Prevalence of Sleep Disorders in Primary School Children and its Relationship with Obesity

Hasan Durmuş* (0000-0001-5719-1475), Yavuzalp Solak** (0000-0001-5274-7606), Erhan Kaya*** (0000-0001-7458-3024), Halil Canbolat** (0000-0001-5669-0651)

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

**Dörtyol İlçe Sağlık Müdürlüğü, Hatay, Türkiye

***Kadirli İlçe Sağlık Müdürlüğü, Osmaniye, Türkiye



Öz

Giriş: Obezite sadece erişkinlerde değil çocuklarda da tüm dünyada giderek yaygınlaşan bir sağlık sorunudur. Türkiye’de obezite oranları bölgelere göre %4,5 ile %15,9 arasında değişmektedir. Düzenli ve yeterli uyku, sağlıklı yaşamın devam ettirilmesinin yanı sıra fiziksel, bilişsel ve duygusal gelişim için de önemlidir. Çalışmanın amacı ilköğretim çağındaki çocuklarda uyku sorunları düzeyinin, nedenlerinin ve obezite ile ilişkisinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma tanımlayıcı niteliktedir. Katılımcıların sosyodemografik bilgilerini içeren sorular ile çocukların uyku bozukluğunu değerlendirmek için Bruni tarafından geliştirilen ve Akçay tarafından Türkçe geçerlilik güvenilirliği yapılan çocuklarda uyku bozukluğu ölçeği ilköğretim çağındaki çocukların ebeveynleri tarafından cevaplanmıştır. Veriler SPSS programında değerlendirilmiş, $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 6 ile 14 yaş arasındaki 519 öğrenci katılmıştır. Öğrencilerin %12,5’i (65 kişi) ise obez olarak tespit edilmiştir. Uyku bozukluğu olan öğrenci oranı %59,0 (306 kişi) olarak bulunmuştur. Ekonomik durumu kötü olan, anne babasıyla aynı yatağı paylaşan, kronik bir rahatsızlığı bulunan, cep telefonu olan ve babasının eğitim düzeyi düşük olan çocuklarda uyku bozukluğu oranı daha yüksek görülürken obezite durumu ile uyku bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

Sonuç: Uyku bozukluğu olan çocuk oranı bir hayli yüksektir. Çocuk gelişimi ve çocuğun kognitif fonksiyonları göz önüne alındığından uyku bozukluğunun ve yol açan faktörlerin giderilmesi önem arz etmektedir. Çalışmamızda uyku bozukluğu ile obezite arasında ilişki gösterilemese de, ulusal düzeyde yapılacak daha büyük ölçekli çalışmalarla obezite ve uyku bozukluğu arasındaki ilişki daha net bir şekilde ortaya konularak konuya politika yapıcıların dikkati çekilmelidir.

Abstract

Introduction: Obesity is an increasingly common health problem not only in adults but also in children all over the world. Obesity rates in Turkey vary between 4.5% and 15.9% according to regions. Regular and adequate sleep is important for maintaining a healthy life as well as for physical, cognitive and emotional development. The aim of the study is to determine the level of sleep problems in primary school children, their causes and their relationship with obesity.

Materials and Methods: The study is descriptive. The sleep disorder scale in children, which was developed by Bruni to evaluate the sleep disorder of the children and whose Turkish validity was verified by Akçay, was answered by the parents of children of primary school age with questions containing the socio-

Anahtar kelimeler

Uyku bozukluğu, obezite, adolesan, uyku

Keywords

Sleep disorder, obesity, adolescent, sleep

Geliş Tarihi/Received : 28.05.2021

Kabul Tarihi/Accepted : 08.09.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.38980

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Yavuzalp Solak , Dörtyol İlçe Sağlık

Müdürlüğü, Hatay, Türkiye

E-posta: yavuzalp80@gmail.com

demographic information of the participants. The data were evaluated in the SPSS program, $p < 0.05$ was considered significant.

Results: 519 students between the ages of 6 and 14 participated in the study. 12.5% of the students (65 people) were found to be obese. The rate of students with sleep disorders was found to be 59.0% (306 people). While the rate of sleep disorders was higher in children with poor economic status, sharing the same bed with their parents, having chronic illness, having mobile phone, and low education level of their father, no significant relationship was found between obesity and sleep disorders.

Conclusion: The rate of children with sleep disorders is quite high. Since child development and cognitive functions of the child are taken into consideration, it is important to eliminate sleep disorder and the factors that cause it. Although our study could not show a relationship between sleep disorder and obesity, policy makers' attention should be drawn to the issue by revealing the relationship between obesity and sleep disorder more clearly with larger-scale studies to be conducted at the national level.

Giriş

Erişkinlerde olduğu gibi çocukluk çağında da obezite tüm dünyada giderek artarak önemli bir sağlık riski haline almıştır. Çocukluk çağında (5-19 yaş) 1975 yılında %4 olan fazla kilolu ve obez oranı 2016 yılında %18'e yükselmiş olup dünyada 340 milyon obez çocuk bulunmaktadır (1-3). Türkiye'de yapılan araştırmalarda çocukluk çağı obezite sıklığı %8,2 ile %9,9 arasında değişmektedir (4). Avrupa bölgesi çocukluk çağı obezitesinin izlendiği (COSI çalışması) araştırmada Avrupa'da en yüksek obezite oranı İspanya (%17,7), Malta (%17,2) ve İtalya'da (%16,8) izlenmiş ve anne sütünün obeziteyle olan ilişkisi; anne sütü alma süresi arttıkça, obezite oranının azaldığı gösterilmiştir (5). COSI Türkiye çalışmasının sonuçlarına göre Türkiye genelinde obezite oranı %9,9, Akdeniz Bölgesinde obezite oranı %9,2 iken %15,9 ile en yüksek obezite oranı Ege Bölgesindedir. Obezite oranının en düşük olduğu bölgeler Güneydoğu, Kuzeydoğu ve Ortadoğu Anadolu Bölgeleri olup oranları sırasıyla %4,5, %5,4 ve %5,5'tir (6). Obezite gelişimi endojen nedenler olarak kabul edilen; genetik nedenler, sendromik hastalıklar ve endokrin nedenlerden kaynaklanabildiği gibi, aşırı gıda alımı, sedanter yaşam, dengesiz beslenme gibi eksojen nedenler olarak kabul edilen nedenlere de bağlı olabilir (7,8).

Uyku, çocukluk çağında sadece normal fiziksel gelişim için değil normal duygusal gelişim, dikkat ve kognitif fonksiyonlar için de gerekli görülmektedir (9). Sağlıklı bir yaşamın devam ettirilebilmesi için düzenli ve yeterli uyku gerekliliği bilinmekle birlikte uyku sorunlarının obezite ile ilişkisini gösteren çalışmalar giderek artmaktadır (10,11). Çocuklarda uyku bozukluğu %25-%50 arasında değişmektedir (12). Uyku sorunları, yeme alışkanlığında değişiklikler, gün içinde uyku hali ve hormonal değişimler meydana getirebilmekte, vücut metabolizmasını olumsuz yönde etkileyerek obeziteye neden olabilmektedir (10,13). Uyku bozuklukları içerisinde; uykusuzluk

bozukluğu, aşırı uyuma, narkolepsi, solunum ile ilgili problemler, sirkadiyen ritimle ilgili problemler, parasomniler ve diğer türler bulunmaktadır (14). Bu kapsamda çeşitlilik gösteren uyku bozukluğunun belirlenmesinde basit yöntemler ile aile gözlemi, bazen çocuğunun kendi gözlemi önem arz etmektedir (15). Daha sonra bu uyku bozukluğunun belirlenmesi için klinik değerlendirme ve nedene yönelik tedavi süreci yürütülmesi gerekmektedir (16). Tarama niteliğinde olan ölçekler kullanılarak çocuklarda uyku problemlerinin belirlenmesi genel olarak kabul görmüş ve yaygın olarak kullanılmaktadır (17).

Bu çalışmada amaç ilköğretim döneminde bulunan çocuklarda uyku sorunları düzeyinin belirlenmesi, nedenleri ve obezite ile ilişkisinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem

Tanımlayıcı nitelikteki bu çalışma 2021 yılı Şubat-Mart aylarında Hatay Dörtüol Milli Eğitim Müdürlüğü'ne bağlı okullarda velilerle yüz yüze görüşerek yapılmıştır. Örneklem büyüklüğü G power programı ile, düşük etki büyüklüğü alınarak $\alpha: 0.05$, güç %99 ve toplumda uyku bozukluğunun %50 olduğu varsayılarak 455 olarak hesaplanmıştır. Örneklem büyüklüğüne ulaşmak için 550 çocuğa ulaşılmış olup, 17 çocuğun velisine ulaşılamamış, 14 veli çalışmaya katılmayı kabul etmemiş ve nihayet çalışma 519 kişi ile tamamlanmıştır. Çalışmaya katılan çocukların ailelerinden yazılı aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Araştırma öncesi Hatay Dörtüol İlçe Milli Eğitim Müdürlüğü'nden gerekli izinler ve Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14.01.2021 tarih ve 17 numaralı karar ile etik onay alınmıştır.

Çalışmada literatür taranarak hazırlanan anket formu kullanılmış olup birinci bölümde sosyodemografik bilgiler ile çocuğun sağlık durumu ve ailenin eğitim durumu ile ilgili sorular ayrıca çocuğun

boy-kilo ölçümleri bulunmaktadır. Çocukların boy ve kilo değerleri araştırmacı tarafından ölçülerek kayıt altına alınmıştır. İkinci bölümde ise ilk olarak Bruni tarafından uygulanan Çocuklarda Uyku Bozukluk Ölçeğinin (ÇUBÖ) Akçay tarafından 2020’de geçerlilik güvenilirliği yapılan ve Türkçe’ye uyarlanan anket uygulanmıştır (17). Beşli Likert tipi ölçekte 1 ‘hiçbir zaman’, 5 ise ‘her zaman’ ile anlamına gelmekte olup “Uykuya dalma ve uykuyu devam ettirme problemleri (UDUDEP) (7 Soru), Uykuda solunum bozuklukları (USB) (3 Soru), Uyanma bozuklukları (UB) (3 Soru), Uyku-uyanma geçiş bozuklukları (UUGB) (4 Soru), Aşırı uyku eğilimi bozuklukları (AUEB) (5 Soru), Uykuda aşırı terleme (UAT) (2 Soru)” olmak üzere 6 alt ölçekten oluşmaktadır. Alt ölçeklerden alınan puanların toplamı ÇUBÖ puanını vermektedir. Yüksek puanlar uyku bozukluğunun daha fazla olduğunu göstermektedir. Kesme değeri olarak 34 puan kabul edilmiş olup 34 ve üzeri puanlar uyku bozukluğu olan çocukları göstermektedir.

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 19 for Windows paket programı kullanılarak istatistiksel analiz olarak frekans tabloları, ÇUBÖ ölçeğinden alınan puan ortalamaları, ki-kare testi, t-testi, normal dağılıma uygunluk testleri, anova, Post-hoc analizler, Mann-Whitney U testi yapılmıştır. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. Araştırmanın bağımsız değişkenleri; Demografik bilgiler, boy- kilo değerleri ve kronik hastalığa sahip olma ve ameliyat olma durumu, bağımlı değişkeni ise, ÇUBÖ ölçeğinden alınacak puanlardır.

Çocukların persentil değerleri hesaplanırken Neyzi O ve ark. (18) yapmış olduğu Türk çocukları için belirlenen değerler kullanılmış olup çocukların cinsiyetlerine ve yaşlarına göre 5 percentil değeri altı zayıf, 5-85 percentil değerleri arası normal, 85-95 percentil değerleri arası fazla kilolu, 95 percentil değeri üzeri ise obez olarak sınıflandırılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya yaşları 6 ile 14 arasında değişmekte olan 519 öğrenci katılmış olup yaş ortalamaları $9,68 \pm 2,11$ ’dir. Öğrencilerin %53,6’sı (278 kişi) kızdır. Öğrencilerin %74,0’ının (384 kişi) anketini annesi, %23,7’sinin anketini (123 kişi) babası doldurmuştur. Katılımcılara ait genel özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Katılımcıların genel özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Kız	278	53,6
Erkek	241	46,4
Anketi dolduran		
Annesi	384	74,0
Babası	123	23,7
Diğer	12	2,3
Kendisine ait oda		
Var	382	73,6
Yok	137	26,4
Kardeşi var mı?		
Kardeşi yok	25	4,8
Kendinden büyük kardeşi var	178	34,3
Kendinden küçük kardeşi var	183	35,3
Hem büyük hem küçük kardeşi var	133	25,6
Uyuduğu yer		
Odada tek başına	144	27,7
Kardeşi ile aynı odada farklı yatakta	336	64,7
Anne babasıyla aynı odada farklı yatakta	23	4,4
Anne babasıyla aynı yatakta	16	3,1
Cep telefonu var mı?		
Evet	38	7,3
Hayır	481	92,7
Kablosuz internet var mı?		
Evet	306	59,0
Hayır	213	41,0
Cerrahi bir operasyon geçirdi mi?		
Evet	84	16,2
Hayır	435	83,8
Kronik bir rahatsızlığı var mı?		
Evet	53	10,2
Hayır	466	89,8
Percentil değeri		
Zayıf	31	6,0
Normal	353	68,0
Fazla kilolu	70	13,5
Obez	65	12,5
Uyku bozukluğu		
Var	306	59,0
Yok	213	41,0
Toplam	519	100

Öğrenciler uyumadan ortalama $2,05 \pm 1,10$ saat önce bir şeyler yiyip içmektedirler. Gün içerisinde hiç çay tüketmeyen çocuk oranı %26,8 (139 kişi), 1 bardak çay tüketen öğrenci oranı %48,0 (249 kişi), 2 bardak çay tüketen öğrenci oranı %17,3 (90 kişi), 3 ve daha fazla bardak çay tüketen çocuk oranı ise %7,9’dur (41 kişi). Çocukların %91,7’si (476 kişi) hiç kahve

tüketmemektedir. 1 bardak tüketenlerin oranı %7,7 (40 kişi), 2 bardak tüketenlerin oranı ise %0,6 (3 kişi) olarak bulunmuştur. Hiç kola tüketmeyen çocuk oranı %76,3 (396 kişi) günde 1 bardak tüketenlerin oranı %14,1 (73 kişi), 2 ve daha fazla tüketenlerin oranı ise %9,6'dır (50 kişi).

Çalışmaya dahil edilen çocukların en sık geçirdiği cerrahi operasyon %25,0 (21 kişi) ile geniz eti operasyonu olurken bunu %22,6 (19 kişi) ile bademcik operasyonu, %14,3 (12 kişi) ile fitik operasyonu, %10,7 (9 kişi) ile kemik kırıkları takip etmektedir. Çocuklarda en sık görülen kronik hastalık %24,5 (13 kişi) ile alerji olurken bunu %22,6 (12 kişi) ile astım ve %9,4 (5 kişi) ile bronşit takip etmektedir.

Öğrencilerin %13,5'si (70 kişi) fazla kilolu, %12,5'si (65 kişi) ise obez olarak tespit edilmiştir. Öğrencilerin %59,0'ı (306 kişi) uyku bozukluğuna sahip olarak tespit edilmiştir.

Kız öğrencilerde uyku bozukluğu oranı %56,8 (158 kişi) erkek öğrencilerde ise %61,4 (148 kişi) olarak bulunmuştur. ÇÜBO alt gruplarına ait dağılım Tablo 2'de gösterilmiştir.

Baba eğitim düzeyi ilköğretim, ekonomik durumu kötü, anne-babasıyla beraber yatan, cep telefonu ve kronik hastalığı olanlarda ÇÜBO puanı daha yüksek bulunmuş olup sırasıyla; 39,09±11,38, 44,78±15,47, 45,13±12,29, 41,55±12,50, 42,58±13,63 olarak bulunmuştur. ÇÜBO puanı ile değişkenlerin karşılaştırması Tablo 3'de sunulmuştur.

Uyku bozukluğu ile obezite durumu karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmamış olmakla birlikte zayıf ve normalin üstünde olan çocuklarda daha yüksek oranda uyku bozukluğu görülmüştür.

Tartışma

Çalışmamızda 6 ile 14 yaşları arasında öğrenciler bulunmakta olup yaş ortalamaları 9,68±2,11'dir. Öğrencilerin %53,6'sı kızdır. Öğrencilerin sosyodemografik bilgileri, antropometrik ölçümleri ve uyku bozukluğu için ÇÜBO skoru bilgileri ile veriler değerlendirilmiştir. Çalışmamızda obezite prevalansı %12,5 olarak tespit edilmiştir (Tablo 1). Ayrıca öğrencilerin %13,5'i fazla kiloludur. Türkiye Sağlık Bakanlığı Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırmasında tüm bölgelerde ilkokul ikinci sınıf öğrencilerinde obez ve fazla kilolu öğrenci oranları sırayla 9,9 ve 14,6 iken, 11-14 yaş arasında Türkiye'de yapılan başka

Tablo 2. ÇÜBO ve alt ölçekleri puan dağılımı

Ölçek	Soru sayısı	Alınan en düşük puan	Alınan en yüksek puan	Alınan ortalama Toplam puan ± SS
ÇÜBO	24	24	83	36,99±9,13
UDUDEP	7	7	27	12,29±3,49
USB	3	3	15	3,89±1,54
UB	3	3	13	4,13±1,60
UUGB	4	4	18	5,84±2,28
AUEB	5	5	23	7,93±3,07
UAT	2	2	10	2,92±1,64

ÇÜBO: Çocuklarda Uyku Bozukluğu Ölçeği, UDUDEP: Uykuya dalma ve Uykuya devam etme problemleri, USB: Uyku Solunum Bozuklukları, UB: Uyanma Bozuklukları, AUEB: Aşırı Uyku Eğilimi Bozuklukları, UAT: Uykuda Aşırı Terleme, SS:Standart sapma

bir çalışmada obezite prevalansı %10,3'tür.(6,19) Avrupa ülkelerinde %17,7 ye ulaşan çocukluk çağı obezite oranları rapor edilmiştir (5). Obezite prevalansı çalışmamızda yüksektir. Çocuk ve ergenlerde obezite hem Türkiye'de hem de dünyada son yıllarda önemli ölçülerde artış göstermiş, içinde bulunduğumuz yüzyıl içerisinde en ciddi küresel sağlık sorunlarından biri olmuştur (20,21). Çocukluk çağında artan obezite yükü ile komorbid durumlar daha yaygın hale gelmektedir (22). Obezite, kardiyovasküler hastalıklar, solunum yolu hastalıkları, kanserler, diyabet ve osteoartrit gibi birçok hastalık ve erken ölüm için önemli bir risk faktörüdür (21,23).

Çalışmamızda öğrencilerde uyku bozukluğu prevalansı ise %59,0 bulundu (Tablo 1). Uyku bozukluğu erkeklerde (%61,4) kızlara (%56,8) göre biraz daha yüksekti. Erkeklerin ÇÜBO puan ortalamaları da anlamlı olmamakla beraber kızlardan biraz daha yüksek olarak bulunmuştur (Tablo 3). Literatürde çocuklarda uyku bozukluğu oranının %22-32 arasında olduğu çalışmalar izlenmiştir. Kabel ve ark. (24) çalışmasında uyku bozukluğu genel olarak kızlarda yüksek, Lewien ve ark. çalışmasında ise çocukluk döneminde uyku bozukluğu erkeklerde, ergen dönemde ise kızlarda daha yüksektir (24-26). Cinsiyete göre uyku süre ve düzenindeki farklılıklar cinsiyet hormonları ile ilişkilendirilmiştir (27). Uyku bozukluğunun kız ve erkeklerde farklı oranlarda görülmesinin sebebi biyolojik nedenler ile olabildiği gibi kültürel farklılıklardan da kaynaklanabilir (28). Çalışmamızda uyku üzerinde etki gösteren bu çevresel ve genetik faktörler, bu farklılığı açıklayabilir. Sağlıklı

Tablo 3. Katılımcıların bazı özellikleri ile uyku bozukluğu arasındaki ilişki

Özellikler	ÇÜBO		
	n	Mean ± SD	p*
Cinsiyet			
Kız	278	36,55±8,87	0,241
Erkek	241	37,50±9,41	
Anne Eğitimi?			
İlköğretim	213	37,71±10,2	0,255
Lise	136	36,08±8,76	
Üniversite ve üzeri	170	36,82±7,91	
Baba Eğitim			
İlköğretim	161	39,09±11,38^a	0,001
Lise	140	35,42±7,87 ^b	
Üniversite ve üzeri	218	36,46±7,67 ^b	
Ekonomik Durum			
Kötü	27	44,78±15,47^a	0,000
Orta	279	37,08±8,78 ^b	
İyi	213	35,90±8,03 ^b	
Kendisine ait oda olma durumu?			
Var	382	37,04±9,03	0,863
Yok	137	36,88±9,43	
Uyumudan önce 2 saat içinde yeme-içme?			
Var	373	37,05±8,75	0,840
Yok	146	36,85±10,065	
Uyuduğu Yer			
Odada tek başına			0,007
Kardeşi ile aynı odada farklı yatakta	144	37,65±9,16 ^b	
	336	36,37±8,83 ^b	
Anne babasıyla aynı odada farklı yatakta	23	36,39±8,32 ^b	
Anne babasıyla beraber	16	45,13±12,29^a	
Kablosuz İnternet			
Var	306	37,01±8,72	0,956
Yok	213	36,97±9,71	
Cep Telefonu			
Var	38	41,55±12,50	0,011
Yok	481	36,63±8,73	
Ameliyat Öyküsü?			
Var	84	38,48±10,77	0,104
Yok	435	36,71±8,77	
Kronik Rahatsızlık			
Evet	53	42,58±13,63	0,003
Hayır	466	36,36±8,26	

*2'li gruplarda Student t testi, daha fazla olanlarda Oneway ANOVA, post hoc Tukey HSD kullanılmıştır. ^{a,b}: aynı harfi taşıyanlar arasında anlamlı fark yoktur

ergenlerde 20 farklı ülkede uyku düzenine ilişkin otuz çalışmanın gözden geçirildiği bir metaanaliz, uyku süresinin cinsiyete, yaşa ve coğrafi bölgeye göre

değiştiğini doğruluyordu. Bu çalışmaya göre; kızlar erkeklerden daha fazla uyuyor (okul zamanında günde 11 dk, okul dışı günlerde 29 dk fazla), uyku süresi yaşla birlikte azalıyor (her yaş için günde 14 dakika) ve ülkeler arasında ergenlerin uyku süresinde büyük farklılıklar gösteriyor (Asya ülkelerindeki ergenler her gece Amerikalılardan 40-60 dakika Avrupalılardan 60-120 dakika daha az uyumaktadır) (29). Bizim araştırmamızda uyku bozukluğu yaşayan çocuk oranının çok fazla olması üzerinde ciddiyle düşünülmesi gereken bir konudur. Çünkü uyku, çocukların sağlığı ve iyiliği için çok önemlidir (30). Sadece fiziksel ve duygusal gelişimde değil, bilişsel işlevlerde ve kardiyovasküler sağlığı geliştirmede de etkilidir (9,31). Bu bağlamda çalışmamızda uyku bozukluğu nedenlerini saptamak ve önlemek için etken faktörlerin değerlendirilmesi yapılmıştır.

Çalışmamızda baba eğitim düzeyi düşük, ekonomik durumu kötü, anne-babasıyla beraber yatan, cep telefonu sahibi olan ve kronik hastalığı olan çocuklarda ÇÜBO puanı daha yüksek bulunmuştur. Cinsiyet, anne eğitim seviyesi, çocuğun kendine ait odası olması, uyumadan iki saat kadar önce yiyecek ve içecek tüketimi, internet bağlantısı olması, ameliyat öyküsü olması çocuklarda uyku bozukluğuna anlamlı etki etmemiştir (Tablo 3). Düşük sosyoekonomik düzeyi olan aile çocuklarında uyku bozukluğu olabilir (32,33). Baba eğitim seviyesi düşüklüğü ve anne baba ile beraber yatma ekonomik durumun kötü olmasına sıklıkla eşlik edebilecek faktörler olduğu için bu gruplarda çocuklarda daha fazla uyku bozukluğu görülmüş olabilir. Ebeveynle aynı odada uyuyan çocuklarda daha fazla uyku bozukluğu olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Ebeveynin çocuğa uykuda eşlik etmesi, çocukların uykuya başlama ve sürdürmedeki rahatsızlıklarından kaynaklanabilir (25). Çalışmamızda bu nedensel ayırım yapılamamıştır.

Çalışmamızda cep telefonu sahibi çocuklar ÇÜBO'den istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek puan almışlardır (Tablo 3). Televizyon, sosyal medya, film ve video oyun içeren ekran medya aygıtlarını kullanmak uyku sorunları görülme olasılığını artırır. Bu durum ekran için ayrılan zamanın uykunun yerini almasından, ekrandaki mavi ışığın melatonin üretimini baskılamasından ve uykuyu geciktirmesinden, ekran medyasındaki içeriklerin uykuyu engellemesinden kaynaklanabilir (34,35). Çalışmamızın bulguları ve literatür bilgileri bu konuda

Tablo 4. Obezite ile uyku bozukluğu arasındaki ilişki

Percentil dağılımı	Uyku bozukluğu		X ² , p
	Yok	Var	
	n-%	n-%	
Zayıf	11-35,5	20-64,5	
Normal	151-42,8	202-57,2	1,429 0,489
Fazla kilolu ve obez	51-37,8	84-62,2	

örtüşmektedir.

Çalışmamızda çocukların %10,2'sinde kronik hastalık bulunmaktadır (Tablo 1). Görülen bu kronik hastalıklar ağırlıklı olarak solunum sistemi hastalıklarıdır (alerji: %24,5 astım: %22,6 bronşit: %9,4). Ayrıca çocukların %16,2'si daha önce cerrahi operasyon geçirmiştir (geniz eti op: %25,0 bademcik op. : %22,6 fitik op.: %14,3 kemik kırık op.: %10,7). Çocuklarda kronik hastalıklar genellikle astım ve allerji gibi solunum yolu hastalıklarıdır ve bu hastalıkların uyku bozukluğunu artırıcı ilişkisi bulunmaktadır (16,36,37). Çalışmamızda da kronik hastalığı olan çocuklarda daha yüksek ÇUBÖ puanları saptanmıştır (Tablo 3).

Uykuyu etkileyebilecek bir faktör olarak uyumadan önce yiyecek ve içecek tüketimi sorguladık ve uyku ile ilişkisini çalışmamızda inceledik. Hafif bir santral sinir sistemi uyarıcısı olan kafein, uyku düzenini bozar. Yatmadan hemen önce alınan orta düzeyde kafein dozunun uyku bozukluğu üzerinde önemli etkileri vardır (38,39). Çocuklar arasında birincil kafein kaynakları kahve, çay ve gazlı içeceklerdir (40). Araştırmamızdaki katılımcı öğrencilerden gün içerisinde hiç çay tüketmeyen çocuk oranı %26,8, hiç kahve tüketmeyen çocuk oranı %91,7, hiç kola tüketmeyen çocuk oranı %76,3' tür. Öğrenciler uyumadan ortalama 2 saat önce bir şeyler yiyip içmektedirler. Çalışmamızda uyumadan önce yiyecek ve içecek tüketimi ile uyku bozukluğu arasında ilişki bulunmamıştır (Tablo 3). Brambilla ve ark. (41) da yaptığı çalışmada yatmadan önce yiyecek ve içecek tüketiminin uykuya etkisini saptayamamıştır.

Uyku bozukluğu ile obezite arasındaki ilişki bilim dünyasında önemli bir ilgi odağı olmuştur (10,42). Birçok çalışmada uyku bozukluğunun obeziteyi artırdığı görülse de (42-46) obez olan çocuk ve ergenlerde uyku süresinin daha uzun olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (47). Çalışmamızda zayıf ve normalin üstü percentil değerine sahip olan

çocuklarda uyku bozukluğu oranı, normal percentil değerine sahip çocukların uyku bozukluğu oranından daha yüksek tespit edilmiş olmakla birlikte aralarındaki ilişki anlamlı değildir. İyi dinlenmiş bireylerin aksine yeterli uyku almayanlarda, iştah düzenleyen anahtar hormonlardan leptin seviyesi azalırken, ghrelin seviyeleri artarak açlık hissine neden olur. Yetersiz uyku süresi, kötü beslenme, azalmış insülin duyarlılığı, hiperglisemi ve yaygın kardiyometabolik risk faktörleri ile de ilişkilidir (13). Uyku, çocukluk çağı obezitesinin önlenmesinde dikkate alınması gereken önemli bir faktördür. Uyku süresi uzatılarak çocukluk çağı obezitesi prevalansı azaltılabilir. Bu nedenle uyku müdahaleleri küresel bir sağlık sorunu haline gelmiş çocukluk çağı obezitesi için potansiyel önleyici olabilir (10).

Uyku, yaş, kültürel değişiklikler ve coğrafi bölgeler ile farklılık gösterdiği için tek bir bölgede belli bir kültürel benzerlikte olan çocuklarda yapılan bu çalışma sonuçları tüm çocuk ve ergenlere genellenemez. Ancak çalışmanın beslenme tipi açısından Hatay ili içerisinde yapılmış olması önemlidir. Ayrıca uyku ve obezite arasındaki çift yönlü ilişkiden dolayı nedensel faktörleri belirlemek güç olsa da sonuçlar bize çocukluk çağına uyku bozukluğunun yüksek prevalansa sahip olduğunu göstermiştir.

Sonuç

Uyku bozukluğu yaşayan önemli bir yüzdede çocuk ve ergen vardır. Uyku bozukluğunun, çocuk gelişimi, bilişsel aktivasyonlar ve diğer hastalıklar için etkisi göz önüne alındığında, çocuklarda uyku problemlerinin ve nedenlerinin tanınarak uyku düzeni sağlanması çok önemlidir. Bu amaçla ekran medya aygıtları ile yiyecek ve içecek konusunda özenli davranılmalıdır. Çocuklar mümkün olduğu kadar anne ve babasının yanında uyumamalı, hayatın ilk anlarından itibaren çocuk ve ergenlere iyi bir uyku sağlanmalıdır. Sağlıklı uykunun obeziteyi engellediğini gösteren çalışmalar mevcuttur, bununla birlikte çalışmamızda uyku bozukluğu ve obezite arasında ilişki saptanmamıştır. Fazla kilolu ve obez çocuklar üzerinde yapılacak ulusal düzeyde daha büyük ölçekli çalışmalar ile obezite ve uyku bozukluğu arasındaki ilişki daha açık bir şekilde ortaya konularak, politika yapıcıların dikkati bu konuya çekilebilir ve bu sayede uyku bozukluğunu önleyecek müdahaleler ile çocukluk çağı obezitesinin önüne geçilebilir

Etik

Etik Kurul Onayı: Araştırma öncesi Hatay Dörtüyl İlçe Milli Eğitim Müdürlüğü'nden gerekli izinler ve Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14.01.2021 tarih ve 17 numaralı karar ile etik onay alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Ash T, Agaronov A, Young TL, Aftosmes-Tobio A, Davison KK. Family-based childhood obesity prevention interventions: a systematic review and quantitative content analysis. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 2017;14:113.
- Heslehurst N, Vieira R, Akhter Z, Bailey H, Slack E, Ngongalah L, et al. The association between maternal body mass index and child obesity: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Medicine* 2019;16:e1002817.
- Organization WH. Overweight and obesity. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2021 28 April].
- Erkuran H, Karadeniz H. Çocukluk Çağında Obezite. *Sağlık ve Toplum* 2019;29:12-9.
- Rito AI, Buoncristiano M, Spinelli A, Salanave B, Kunešová M, Hejgaard T, et al. Association between Characteristics at Birth, Breastfeeding and Obesity in 22 Countries: The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative-COSI 2015/2017. *Obesity Facts* 2019;12:226-43.
- Sağlık Bakanlığı HSGM, Milli Eğitim Bakanlığı, Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölge Ofisi. Türkiye Çocukluk Çağı (İlkokul 2. Sınıf Öğrencileri) Şişmanlık Araştırması Cosi-Tur 2016. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları Yayın No:1080;2017.
- Esen İ, Ökdemir D. Çocukluk çağı obezitesi: tanım, etiyoloji ve klinik değerlendirme. *Fırat Tıp Dergisi/Fırat Med J* 2018;23:92-9.
- Yılmaz M, Kundakçı GA, Dereli F, Oztornacı BO, Cetişli NE. İlköğretim öğrencilerinde yaş ve cinsiyete göre obezite ve ilişkili özellikler obezite ve ilişkili faktörler. *Güncel Pediatri* 2019;17:127-40.
- Liu X, Liu L, Owens JA, Kaplan DL. Sleep Patterns and Sleep Problems Among Schoolchildren in the United States and China. *Pediatrics* 2005;115:241.
- Chen X, Beydoun MA, Wang Y. Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis. *Obesity* 2008;16:265.
- Felső R, Lohner S, Hollódy K, Erhardt É, Molnár D. Relationship between sleep duration and childhood obesity: Systematic review including the potential underlying mechanisms. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2017;27:751-61.
- Bhargava S. Diagnosis and management of common sleep problems in children. *Pediatrics in Review-Elk Grove* 2011;32:91.
- Gohil A, Hannon TS. Poor Sleep and Obesity: Concurrent Epidemics in Adolescent Youth. *Frontiers in Endocrinology* 2018;9.
- Association AP, Association AP. DSM 5. American Psychiatric Association 2013;70.
- Short MA, Gradisar M, Gill J, Camfferman D. Identifying Adolescent Sleep Problems. *PLOS ONE* 2013;8:e75301.
- Lewandowski AS, Ward TM, Palermo TM. Sleep problems in children and adolescents with common medical conditions. *Pediatric Clinics* 2011;58:699-713.
- Akçay D, Akçay BD, Bozkurt ÖH. Reliability and validity of Turkish Sleep Disturbance Scale for Children. *Anatolian Journal of Psychiatry* 2020;21:70-7.
- Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:1-14.
- Dündar C, Öz H. Obesity-related factors in Turkish school children. *The Scientific World Journal*. 2012.
- Erem C (2015). Prevalence of overweight and obesity in Turkey. *IJC Metabolic & Endocrine* 2015;8:38-41.
- World Health Organization. Taking action on childhood obesity (No. WHO/NMH/PND/ECHO/18.1). World Health Organization 2018.
- Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, Freedman DS, Ogden CL. Trends in obesity and severe obesity prevalence in US youth and adults by sex and age, 2007-2008 to 2015-2016. *JAMA* 2018;319:1723-25.
- Ekström S, Hallberg J, Kull I, Protudjer JLP, Thunqvist P, Bottai M, et al. Body mass index status and peripheral airway obstruction in school-age children: a population-based cohort study. *Thorax* 2018;73:538-45.
- Kabel AM, Al Thumali AM, Aldowiala KA, Habib RD, Aljuaid SS. Sleep disorders in a sample of students in Taif University, Saudi Arabia: The role of obesity, insulin resistance, anemia and high altitude. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2018;12:549-54.
- Roberts CM, Harper KL, Bistricky SL, Short MB. Bedtime behaviors: Parental mental health, parental sleep, parental accommodation, and children's sleep disturbance. *Children's Health Car* 2020;49:115-33.
- Lewien C, Genuneit J, Meigen C, Kiess W, Poulain T. Sleep-related difficulties in healthy children and adolescents. *BMC Pediatr* 2001;1:11.
- Mong JA, Cusmano DM. Sex differences in sleep: impact of biological sex and sex steroids. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2016;371:20150110.
- Wang G, Zhang J, Lam SP, L SX, Jiang Y, Sun W, Wing YK. Ten-year secular trends in sleep/wake patterns in Shanghai and Hong Kong school-aged children: a tale of two cities. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2019;15:1495-502
- Olds T, Blunden S, Petkov J, Forchino F. The relationships between sex, age, geography and time in bed in adolescents: a meta-analysis of data from 23 countries. *Sleep medicine reviews* 2010;14:371-8.
- Matricciani L, Paquet C, Galland B, Short M, Olds T. Children's sleep and health: a meta review. *Sleep medicine reviews* 2019;46:136-50.
- Sun J, Wang M, Yang L, Zhao M, Bovet P, Xi B. Sleep duration and cardiovascular risk factors in children and adolescents: A systematic review. *Sleep medicine reviews* 2020;101338.

32. El-Sheikh M, Bagley EJ, Keiley M, Elmore-Staton L, Chen E, Buckhalt JA. Economic adversity and children's sleep problems: multiple indicators and moderation of effects. *Health Psychol* 2013;32:849-59.
33. Muller D, Paine SJ, Wu LJ, Signal TL. How long do preschoolers in Aotearoa/ New Zealand sleep? Associations with ethnicity and socioeconomic position. *Sleep Health* 2019;5:452-8.
34. Hisler GC, Hasler BP, Franzen P, Clark DB, Twenge JM. Screen media use and sleep disturbance symptom severity in children. *Sleep Health* 2020;6:731-42.
35. Guerrero MD, Barnes JD, Chaput JP, Tremblay MS. Screen time and problem behaviors in children: exploring the mediating role of sleep duration. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 2019;16:1-10.
36. Yuksel H, Sogut A, Yilmaz O, Demet M, Ergin D, Kirmaz C. Evaluation of sleep quality and anxietydepression parameters in asthmatic children and their mothers. *Respir Med* 2007;101:2550-4.
37. Sivertsen B, Hysing M, Elgen I, Stormark KM, Lundervold AJ. Chronicity of sleep problems in children with chronic illness: a longitudinal population-based study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2009;3:22.
38. Hindmarch I, Rigney U, Stanley N, Quinlan P, Rycroft J, Lane J. A naturalistic investigation of the effects of day-long consumption of tea, coffee and water on alertness, sleep onset and sleep quality. *Psychopharmacology* 2000;149:203-16.
39. Drake C, Roehrs T, Shambroom J, Roth T. Caffeine effects on sleep taken 0, 3, or 6 hours before going to bed. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2013;9:1195-200.
40. Watson EJ, Banks S, Coates AM, Kohler MJ. The relationship between caffeine, sleep, and behavior in children. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2017;13:533-43.
41. Brambilla P, Giussani M, Pasinato A, Venturelli L, Privitera F, Miraglia Del Giudice EM, Chiappini E. Sleep habits and pattern in 1-14 years old children and relationship with video devices use and evening and night child activities. *Ital J Pediatr* 2017;43:7.
42. Locard E, Mamelle N, Billette A, Miginiac M, Munoz F, Rey S. Risk factors of obesity in a five year old population. Parental versus environmental factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:721-9.
43. Snell EK, Adam EK, Duncan GJ. Sleep and the body mass index and overweight status of children and adolescents. *Child Dev* 2007;78:309-23.
44. Liu X, Forbes EE, Ryan ND, Rofey D, Hannon TS, Dahl RE. Rapid eye movement sleep in relation to overweight in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:924-32. doi: 10.1001/archpsyc.65.8.924
45. Miller MA, Kruisbrink M, Wallace J, Ji C, Cappuccio FP. Sleep duration and incidence of obesity in infants, children, and adolescents: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep* 2018;41: zsy018.
46. Hui LL, Nelson EA, Yu LM, Li AM, Fok TF. Risk factors for childhood overweight in 6- to 7-y-old Hong Kong children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1411-8.
47. Ulutaş A, Atla P, Say Z, Sarı E. Okul çağındaki 6-18 yaş arası obez çocuklarda obezite oluşumunu etkileyen faktörlerin araştırılması. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2014;45:192-6.

Analysis of New Biomarkers for the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents

Ergenlerde Polikistik Over Sendromu Tanısı için Yeni Biyobelirteçlerin Analizi

Selma Tunç* (0000-0001-8466-9104), Behzat Özkan** (0000-0002-9153-8409)

*Diyarbakır Children Hospital, Clinic of Pediatric Endocrinology Diyarbakır, Turkey

**Dr. Behçet Uz Children's Hospital, Clinic of Pediatric Endocrinology, İzmir, Turkey



Abstract

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine problem with complex diagnosis in adolescents. Therefore, it is important to identify reliable biomarkers that can be used in the diagnosis of PCOS in adolescents. To investigate the diagnostic value of anti-Müllerian hormone (AMH) and inhibin-A (INH-A) and insulin-like peptide-3 (INSL3) in adolescents with PCOS, and to explain the relationship between these hormones and the clinical / laboratory findings of hyperandrogenism.

Materials and Methods: Fifty-five girls aged 15-20 years who were diagnosed with PCOS were included in the present study. The control group consisted of healthy adolescents who had regular menstrual cycles for at least two years and were compatible with the study group according to age and body mass index (BMI). The hormonal profile was assessed in the PCOS and control group. Transabdominal pelvic ultrasonography was performed only in the PCOS group.

Results: AMH and INH-A levels were found to be significantly higher in the PCOS group than control group. While the INSL3 did not correlate with anthropometric or laboratory parameters, AMH level showed a positive correlation with the WC SDS, waist / hip ratio, FAI, LH, fT and INH-A. Moreover, INH-A level showed a positive correlation with WC SDS, LH, LH / FSH ratio, SHBG and AMH. In receiver-operating characteristic analysis, the cut-off value for AMH for the diagnosis of PCOS in adolescents was 5.8 ng / mL that for INH-A was 9.3 pg/mL (the specificity and sensitivity were 86% and 70% and 66% and 82% respectively). When AMH and INH-A were used in combination, the specificity and sensitivity were 74% and 88%, respectively.

Conclusion: INH-A and AMH can be used as new biomarkers for the diagnosis of PCOS in adolescents, while INSL3 has no diagnostic value in this regard.

Öz

Giriş: Polikistik over sendromu (PKOS), ergenlerde tanısı karmaşık olan yaygın bir endokrin problemdir. Bu nedenle ergenlerde PKOS tanısında kullanılacak güvenilir biyobelirteçlerin saptanması önemlidir. Polikistik over sendromlu ergenlerde Anti-Müllerian Hormon (AMH) ve İnhibin-A (INH-A) ve insulin-like peptide-3 (INSL3)'ün tanısallık değerini araştırmayı, bu hormonlar ile hiperandrojenizmin klinik / laboratuvar bulguları arasındaki varsa ilişkiyi açıklamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Rotterdam kriterlerine göre Polikistik over sendromu tanısı alan 15-20 yaş arasında 55 kız dahil edildi. Kontrol grubunu en az iki yıl boyunca düzenli adet siklusu olan ve yaş ve vücut kitle indeksine (VKİ) göre çalışma grubu ile uyumlu sağlıklı ergenler oluşturdu. Hormonal profil için açlık kan örnekleri [luteinizan hormon (LH), folikül stimulan hormon (FSH),

Keywords

Adolescent, polycystic ovary syndrome, anti-müllerian hormone, inhibin-A, insulin-like peptide-3

Anahtar kelimeler

Ergen, polikistik over sendromu, anti-müllerian hormon, inhibin-A, insulin-like peptide-3

Received/Geliş Tarihi : 01.09.2021

Accepted/Kabul Tarihi : 28.10.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.22599

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:
Selma Tunç MD, Diyarbakır Children Hospital, Clinic of Pediatric Endocrinology Diyarbakır, Turkey
Phone: +90 412 2245751
E-mail: selma_2365@hotmail.com

dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEAS), androstenedion (D4-A), total testosteron (tT), serbest testosteron (sT), seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), AMH, INSL3, INH-A) alındı. Transabdominal pelvik ultrasonografi sadece hasta grubuna yapıldı.

Bulgular: AMH ve INH-A düzeyleri PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. INSL3, antropometrik veya laboratuvar hiçbir parametreleriyle korelasyon göstermezken, AMH seviyesi bel çevresi (BÇ) standart deviasyon skoru (SDS), bel / kalça oranı, FAI (serbest androjen indeksi), LH, sT ve INH-A ile pozitif bir korelasyon gösterdi. Dahası, INH-A seviyesi BÇ SDS, LH, LH / FSH oranı, SHBG ve AMH ile pozitif korelasyon göstermiştir. ROC analizinde, ergenlerde PCOS tanısında AMH için cut-off değeri 5,8 ng / mL iken INH-A için cut-off değeri 9,3 pg / mL olarak hesaplandı (sırasıyla özgüllük ve duyarlılık %86 ve %70 ve %66 ve %82 idi). AMH ve INH-A birlikte kullanıldığında, özgüllük ve duyarlılık sırasıyla %74 ve %88 idi.

Sonuç: Ergenlerde PCOS tanısında INH-A ve AMH'nın yeni biyobelirteçler olarak kullanılabileceği buna karşı INSL3'ün tanılal değerinin olmadığı gösterilmiştir.

Introduction

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a syndrome, not a disease; it is associated with various symptoms and clinical findings and is one of the most common endocrine disorders in females of reproductive age. While the prevalence of PCOS is around 5%-10% in adult women, increase up to 30% in adolescents. It has been reported that this rate was increased up to 50% in obese adolescents (1,2).

Two of the three criteria specified in the 2003 Rotterdam consensus report must be met for the diagnosis of PCOS; oligo and / or anovulation, clinical and / or laboratory findings of hyperandrogenism, and ultrasonographic polycystic ovaries (3).

When diagnosing PCOS in adolescent girls and young women, other causes of hyperandrogenism should be ruled out. In healthy adolescent girls, the ovaries may normally have a multicystic / polycystic appearance. Moreover anovulation cycles can continue for a while after menarche. Hyperandrogenism findings, such as acne, are more common in adolescents. Moreover, the reference range for androgen levels in adolescents differs from that in adults. Therefore, it is not easy to diagnose PCOS in adolescents (4). Although, numerous studies have been conducted on adult women with PCOS, there are no approved diagnostic criteria and threshold values for hormonal parameters in adolescents with PCOS. Hence, it is important to identify new and effective laboratory markers to confirm the diagnosis of PCOS in adolescents and to manage the treatment process.

The anti-Müllerian hormone (AMH) is an important biomarker currently used for the diagnosis of PCOS in adult women. AMH is produced in the granulosa cells of early developing follicles. The AMH level is too low to be detected at birth; it increases after puberty, possibly as a result of follicular growth, and can be detected until the end of ovarian activity. The

AMH level is not affected by fluctuations in other reproductive hormones. Moreover, the level does not change throughout the menstrual cycle. This makes AMH a promising biomarker (5). Various studies have shown that serum AMH levels in adult women with PCOS are higher than those in adult women with normal menstrual cycles. It is thought that this hormone reflects the continuous and off-cycle growth of small ovarian follicles (6,7).

Inhibin-A (INH-A), the bioactive form of inhibin, is synthesized in follicular granulosa cells (8). In healthy women, an increase in the LH level in the middle of the menstrual cycle stimulates the release of INH-A, mostly from the dominant follicles before ovulation. As the follicle grows, the INH-A level increases (8,9). Hence, it can be expected that the INH-A level remains normal or decreases in patients with PCOS with multiple small antral follicles. However, studies on adult women have reported conflicting results. While some studies on adult women with PCOS have reported no change in the INH-A level (10), some have reported an increase (11,12) or a decrease (13,14).

Few studies have investigated AMH and INH-A in the adolescent age group to date.

Another biomarker is insulin-like peptide-3 (INSL3), a member of the insulin family. INSL3 is particularly synthesized by the interna cells of the antral follicles as well as the corpus luteum and ovarian stroma in women. INSL3 levels are reflective of gonadal function (15,16) INSL3 levels, which are similar in prepubertal and postpubertal periods, significantly increase after the onset of puberty (17) Conflicting results have been reported in studies involving adult women. Some studies have reported that INSL3 expression change with follicular development, with higher expression being noted in small antral follicles and lower expression being noted as the follicles become preovulatory. This indicates

that INSL3 levels are negatively correlated with follicular maturation (18). In contrast, Hagen et al. (17) reported that large follicles are better reflective of INSL3 levels than small follicles and that INSL3 is a specific marker for theca cells surrounding larger follicles. Moreover, INSL3 levels have been found to significantly increase in women with PCOS (19,20). INSL3 levels have also been investigated in healthy adolescents (17,21); however, limited studies have investigated the diagnostic value of INSL3 in adolescents with PCOS to date.

In the present study, we aimed to investigate the diagnostic value of AMH, INH-A, and INSL3 in adolescents with PCOS; to explain the relationship between these hormones and clinical/laboratory findings associated with hyperandrogenism; and to determine the age-specific threshold values of these hormones.

Materials and Methods

Fifty-five girls aged 15-20 years who were presented to the pediatric endocrinology outpatient clinic between 2017-2020 with hirsutism and / or menstrual irregularity and were diagnosed with PCOS according to Rotterdam criteria were included in the present study. Adolescents who had other endocrine disorders (thyroid hormone dysfunction, cushing syndrome, congenital adrenal hyperplasia, etc.), chronic disease, tumor, genetic syndrome and using drug that may affect laboratory findings were not included in the study. The control group consisted of 25 healthy adolescents who had a regular menstrual cycle for at least two years and were compatible with the study group participants in terms of their age and body mass index (BMI). The menstrual cycle interval longer than 45 days was defined as oligomenorrhea and longer than 3 months as amenorrhea. From the data in the files were recorded participants' birth weight, first menstrual age, family history for type 2 DM and PCOS, and their mother's first menstrual age. Written consent was obtained from all parents and participants. Ethics Committee approval was obtained for this study. (Ethics committee decision number 353).

Body weight and height of all participants were measured by the same physician (S.T.) using a digital scale with automatic height measurement (Densi GL 150). BMI was calculated according to the weight (kg) / height (m²) formula. Waist circumference (WC)

was measured at the midpoint between the lower margin of the last palpable rib and the upper part of the iliac crest using an unstretched tape and the hip circumference (HR) was measured from around the widest part of the leg, parallel to the floor (22). The waist/hip ratio (WHR) was calculated. The standard deviation scores (SDS) of these measurements were calculated using national data (23,24). The Ferriman-Gallwey (FG) scoring method was used to define clinical hyperandrogenism (25). In the early morning, fasting blood samples were collected for assessing glucose, insulin, LH, FSH, DHEA-S, D4-A, total testosterone (tT), free testosterone (fT), SHBG, AMH and inhibin-A. Basal 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) and cortisol were measured to exclude an adrenal enzyme defect, free T4 (fT4) and thyroid stimulating hormone (TSH) were measured to exclude a thyroid hormone defect and prolactin were measured to exclude intracranial pathologies. The free androgen index (FAI) was calculated using this formula; $100 \times (tT / SHBG)$. Serum LH, FSH, DHEA-S, total T and cortisol concentrations were measured using an electrochemiluminescence (ECL) method (Cobas 6000, Roche). Free testosterone and 17OHP levels were measured using the radio immunoassay (RIA) method. SHBG levels were determined with the chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) method. Serum INH-A, AMH and INSL3 levels were measured using the enzyme linked immunosorbent test (ELISA) method. Transabdominal Pelvic ultrasonography (USG) examination was performed by the same experienced pediatric radiologist who blinded to clinical and laboratory findings of patients. Pelvic US was performed on the same day as hormonal tests and only in the PCOS group. Three dimensions of the uterus (total uterine length, anteroposterior (AP) and transverse diameters of the corpus), endometrial thickness and three dimensions of each ovary (longitudinal, transverse and AP diameters) were measured by ultrasound. Uterus and ovarian volumes were calculated according to the formula=longitudinal diameter x AP diameter x transverse diameter x 0.52. Each ovary was defined as polycystic, when it contained 12 or more follicles with a diameter of 2-9 mm (26).

Statistical Analysis

SPSS 22.0 package program was used for all statistical analyzes. Results are given as mean±SD

(standart deviation) or median [minimum-maximum]. Chi-square test for categorical variables, independent sample t-test for continuous variables in independent groups, and Pearson correlation analysis for the relationship between variables were used. Mann Whitney U test was used for continuous variables that did not show normal distribution. AMH and INH-A were analyzed using the Receiver Operating Characteristics (ROC) curve analysis and their diagnostic values (sensitivity and specificity) were calculated. When the type-1 error level in the area under the curve (AUC) evaluation was below 5%, the diagnostic value of the test was considered statistically significant. The net sensitivity and specificity rates of the combined use of AMH and INH-A in the diagnosis of PCOS were calculated. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

In the PCOS group, 58% (n=32) of the participants had hirsutism and 85% had oligomenorrhea / amenorrhea, 31% (n=17) had acne, 1.8% (n=1) had alopecia, 43% (n=24) had acanthosis nigricans. Amenorrhea was found in 27% (n=15), and oligomenorrhea was found in 58% (n=32) of the patients with menstrual irregularity. 14.5% (n=8) of the cases with PCOS had normal menstrual cycle. 34.5% (n=19) of the participants had a family history for PCOS and 58.2% (n=32) had a family history for type 2 diabetes mellitus. The distribution of individuals in terms of BMI SDS, mean age, first menarche age and birth weight was similar in the both groups ($p > 0.05$).

The waist circumference standard deviation score (WC SDS) and waist / hip ratio were significantly higher in the PCOS group than in the control group ($p=0.001$). Anthropometric measurements in the PCOS and control groups are shown in Table 1. Moreover, the LH level, LH / FSH ratio, fT level, FT level, DHEAS level and free androgen index (FAI) were significantly higher in the PCOS group than in the control group ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, respectively). The SHBG level was lower in the PCOS group than in the control group ($p<0.001$) while INSL3 levels were similar between the two groups ($p=0.174$). AMH and INH-A levels were found to be significantly higher in the PCOS group than in the control group ($p<0.001$, $p=0.009$, respectively). The hormone levels in the PCOS and control groups are presented in Table 2.

The FG score showed a positive correlation with the waist / hip ratio, AMH level and FAI ($r=0.428$, $p=0.001$, $r=0.268$, $p=0.016$; $r=0.479$, $p=0.001$, respectively). While the INSL3 level did not correlate with anthropometric or laboratory parameters, the AMH level showed a positive correlation with the WC SDS, waist / hip ratio, FAI, LH level, FT level and INH-A level ($r=0.331$, $p=0.003$; $r=0.329$, $p=0.038$; $r=0.331$, $p=0.003$; $r=0.255$, $p=0.032$; $r=0.309$, $p=0.022$ and $r=0.347$, $p=0.009$, respectively). Moreover, the INH-A level showed a positive correlation with the WC SDS, LH level, LH / FSH ratio, SHBG level and AMH level ($r=0.397$, $p=0.001$, $r=0.269$, $p=0.047$; $r=0.421$, $p=0.002$; $r=0.339$, $p=0.002$ and $r=0.347$, $p=0.009$, respectively). FAI level correlated positively with FG score, WC SDS, waist / hip ratio and AMH

Table 1. Comparison of clinical and anthropometric characteristics in PCOS and control groups

	PCOS group n=55	Control group n=25	p
Age (years)	15.54±2.37	15.88±1.34	0.771
Menarcheal age (median years)	12 (11-14)	12 (10.5-14)	0.629
Birth weight (gr)	2932±550	2962±539	0.641
BMI SDS	1.44±0.89	1.34±0.67	0.458
WC SDS	2.90±1.66	1.72±0.67	0.001
WHR	0.81±0.06	0.53±0.09	0.001
FG score	15.98±9.48 (4-32)	6.44±3.29 (4-16)	0.001
Familial history of PCOS (%)	%34.5 (n=19)	%16 (n=4)	<0.023
Family history of Diabetes (%)	%58.2 (n=32)	%24 (n=6)	<0.012

PCOS: Polycystic ovary syndrome, SDS: Standard deviation score, BMI: Body mass index, WC: Waist circumference, WHR: Waist to hip ratio, FG: Ferriman-Gallwey

Table 2. Comparison of laboratory findings in PCOS and control groups

	PCOS group n=55	Control group n=30	p
FSH (mIU/mL)	5.07±1.53	5.24±2.17	0.689
LH (mIU/mL)	9.55±4.99 (2-23)	4.58±1.41	<0.001
LH/FSH oranı	2.40±1.52 (0.37-8.7)	1.13±0.68	<0.001
tT (ng/mL)	1.55 ±0.6 (0.3-3.6)	0.43±0.21 (0.01-1.2)	<0.001
fT (pg/mL)	2.61±1.53 (0.89-6.1)	0.78±0.66 (0.1-2.4)	<0.001
DHEA-S (µg/dL)	364±135.7	172±48.3	<0.001
FAI	14.38 (2.12-30.65)	2.43 (0.08-11.93)	<0.001
17-OHP (ng/mL)	1.64±0.72	not measured	-
Androstenedion (ng/mL)	4.10 (0.91-9.5)	not measured	-
SHBG (ng/dL)	9.69 (3.65-35.5)	18.74 (6.8-34.7)	<0.001
INH- A (pg/mL)	27.55 (2.3-213)	6.64 (1.2- 21.4)	0.009
AMH (ng/mL)	10.12±7.58	4.50 ±1.71	0.001
INSL3 (pg/mL)	1197±310.5	1286±276.8	0.174

PCOS: Polycystic ovary syndrome, LH: Luteinizing hormone, FSH: Follicle-stimulating hormone, tT: Total testosterone, fT: Free testosterone, FAI: Free androgen index, DHEA-S: Dehydroepiandrosterone sulfate, SHBG: Sex hormone binding globulin, 17OHP: 17-hydroxyprogesterone, AMH: Anti-Müllerian hormone, INH-A: Inhibin-A, INSL3: Insulin-like peptide-3

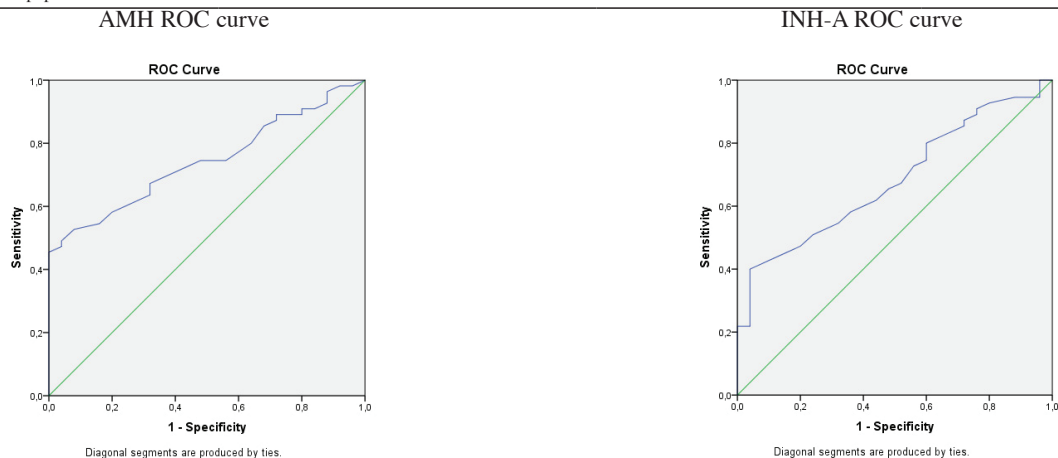


Figure 1. Receiver operating characteristics (ROC) curves of anti-Müllerian hormone (left)

level ($r=0.479$, $p<0.001$; $r=0.248$, $p<0.027$; $r=0.633$, $p<0.001$; $r=0.331$, $p=0.003$, respectively).

In receiver-operating characteristic (ROC) analysis was performed to determine the ability of AMH and INH-A to distinguish between adolescents with PCOS and healthy adolescents (Figure 1,2). The cut-off value for AMH for the diagnosis of PCOS in adolescents was 5.8 ng / mL, while that for INH-A was 9.3 pg/ mL. Based on these cut-off values, the specificity and sensitivity of AMH in the diagnosis of PCOS were

Figure 2. Receiver operating characteristics (ROC) curves of inhibin-A (right)

86% and 70%, respectively, while the specificity and sensitivity of INH-A were 66% and 82%, respectively. When AMH and INH-A were used together, the specificity and sensitivity were 74% and 88%, respectively.

Discussion

To date, very few studies have investigated the diagnostic value of INH-A, INSL3, and AMH in adolescents with PCOS.

Increased WC SDS and WHR are important findings indicative of visceral adiposity. Visceral adiposity causes hyperandrogenemia through insulin resistance. A positive correlation has been reported between the FAI and WC SDS (27,28). In the present study, the WC SDS and WHR were found to be higher in the PCOS group than in the control group. In addition, a positive correlation was noted between the WC SDS and WHR (indicative of visceral adiposity) and the FAI, FG score, AMH level, and INH-A level.

In many studies, AMH levels have been found to increase in patients with PCOS (27,29-31). However, some studies have reported that the increase in AMH levels is not significant (32).

In the present study, AMH levels were found to be significantly higher in the PCOS group than in the control group. Studies involving adolescents with PCOS reported that for AMH, cut-off values of 6.6 ng/mL, 6.1 ng/mL and 7.2 ng/mL have high sensitivity and specificity (27,33,34). However, in another study, ≥ 7.03 ng/mL AMH showed only 50% specificity and 70.8% sensitivity in the diagnosis of PCOS in adolescents (35). In our study, a cut-off value of 5.8 ng/mL for AMH was found to have 86% specificity and 70% sensitivity in the diagnosis of PCOS.

Regarding the relationship between AMH and other androgens, some studies have revealed that the AMH level correlates with the testosterone level, while some have revealed that the AMH level correlates with the D4-A level and FAI (36,37). In their study involving adolescents with PCOS, Yetim et al. (27) reported that the AMH level is significantly associated with DHEAS, fT, and D4-A levels. In the present study, the AMH level was found to be significantly correlated with the WC SDS, WHR, FG score, fT level, FAI, and INH-A level.

Many studies have reported that INSL3 levels significantly increase in adult women with PCOS (19,20,38). INSL3 levels have also been investigated in healthy adolescents (17,21). To date, very few studies have investigated the diagnostic value of INSL3 in adolescents with PCOS (27). In the present study, INSL3 levels did not correlate with any anthropometric or laboratory parameter in adolescents with PCOS. In a study conducted on 53 adolescents with PCOS, no significant difference was reported between the PCOS and control groups, in accordance with the present findings. In the same study, a weak positive correlation

was noted between INSL3 and testosterone levels and a negative correlation was noted between INSL3 and INH-A levels (27).

As the INH-A level is associated with an increase in the LH level and the LH level and LH/FSH ratio increase independently of the cycle in patients with PCOS, the INH-A level is also expected to increase in these patients. However, studies conducted on adult patients with PCOS have reported contradictory results. While some studies have reported no change in the INH-A level (9,10), some have reported an increase (11,12) or a decrease (13,14).

Very few studies have been conducted on INH-A in adolescents with PCOS. Yetim et al. (27) found that the INH-A level significantly increased and its sensitivity was high in adolescents with PCOS. In the present study, the INH-A level was significantly higher in the PCOS group than in the control group ($p=0.009$).

A study on the relationship of INH-A with other androgens in adolescents with PCOS reported that the INH-A level is positively correlated with the WC SDS, LH level, LH/FSH ratio, SHBG level, and DHEAS level (26). Another study reported a positive correlation between the INH-A level and the LH level and LH/FSH ratio in adults (10). In the present study, the INH-A level was found to be positively correlated with the WC SDS, LH/FSH ratio, and AMH level.

To date, only one study has reported the cut-off value for INH-A in adolescents with PCOS. That study revealed that a cut-off value of 12.8 pg/mL for INH-A has high sensitivity and specificity (86.8% and 69.2%, respectively) (27). In our study a cut-off value of 9.3 pg/mL for INH-A was found to have 82% sensitivity and 66% specificity in the diagnosis of PCOS.

The similarity of age, BMI, and menarche age in the PCOS and control groups is the strength of the present study, as it is important to select compatible groups to accurately evaluate the effects of these parameters on hormone levels.

Study Limitations

One of the limitations of our study was the fact that number of cases were low in the patient and control groups. However, the similarity of age, BMI SDS values and menarche age in both groups, partially eliminates this limitation.

Conclusions

INH-A can be used as a new biomarker in addition to AMH for the diagnosis of PCOS in adolescents. We believe that the cut-off values for AMH and INH-A, which have high sensitivity and specificity, should also be taken notice. Given the insufficient number of studies, larger studies are needed to identify biomarkers and thresholds that can help in the diagnosis of PCOS in adolescents.

Acknowledgments

We sincerely thank the study participants and the staff members of the pediatric endocrinology outpatient clinic in the study facility.

Ethics

Ethics Committee Approval: The Ethics Committee of Diyarbakır Gazi Yasargil Training and Research Hospital (no: 353).

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

- Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014;171:1-29.
- Isabel-Bouzas IC, Cader SA, Leao L, Maria Cristina Kuschnir, Claudia Braga. Menstrual cycle alterations during adolescence: early expression of metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014;27:335-41.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reprod* 2004;19:41-7.
- Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Kathleen M Hoeger, M Hassan Murad, Renato Pasquali, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4565-92.
- Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update* 2014;20:688-701.
- Chao-Yan Yue, Lou-Kai-Yi Lu, Meng Li, Qian-Lan Zhang, Chun-Mei Ying. Threshold value of anti-Müllerian hormone for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in Chinese women. 2018;13(8):e0203129.
- Sahmay S, Atakul N, Aydoğan B, Aydın Y, Imamoglu M, Seyisoglu H. Elevated serum levels of anti-Müllerian hormone can be introduced as a new diagnostic marker for polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92:1369-74.
- de Kretser DM, Hedger MP, Loveland KL, Phillips DJ. Inhibins, activins and follistatin in reproduction. *Hum Reprod Update* 2002;8:529-41.
- Welt CK, Smith ZA, Pauler DK, J E Hall. Differential regulation of inhibin A and inhibin B by luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and stage of follicle development. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2531-37.
- Torgac M, Kokcu A, Cetinkaya MB, Tayfun Alper, Erdal Malatyalioglu. Do basal inhibin A and inhibin B levels have value in the diagnosis of polycystic ovary syndrome? *Gynecological Endocrinology* 2005;20:322-6.
- Anderson RA, Groome NP, Baird DT. Inhibin A and inhibin B in women with polycystic ovarian syndrome during treatment with FSH to induce mono-ovulation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:577-84.
- Pigny P, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Deroubaix D, Soudan B, Duhamel A, et al. Serum levels of inhibins are differentially altered in patients with polycystic ovary syndrome: effects of being overweight and relevance to hyperandrogenism. *Fertil Steril* 2000;73:972-7.
- Segal S, Elmadjian M, Takeshiqe T, Steven Karp, Ray Mercado, Benjamin Rivnay. Serum inhibin A concentration in women with polycystic ovarian syndrome and the correlation to ethnicity, androgens and insulin resistance. *Reprod Biomed Online* 2010;20:675-80.
- Magoffin DA, Jakimiuk AJ. Inhibin A, inhibin B and activin A concentrations in follicular fluid from women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 1998;13:2693-8.
- Foresta C, Bettella A, Vinanzi C, Paolo Dabrilili, Maria Cristina Meriggiola, et al. A novel circulating hormone of testis origin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5952-8.
- Nichols N, Binta H, Fields PA, Maarten Drost, Shou-Mei Chang, Richard Ivell, et al. Immunohistochemical localization of relaxin-like factor/insulin-like peptide-3 in the bovine corpus luteum. *Ann NY Acad Sci*. 2005;1041:506-9.
- Hagen CP, Mieritz MG, Nielsen JE, Anand-Ivell R, Ivell R, Juul A. Longitudinal assessment of circulating insulin-like peptide 3 levels in healthy peripubertal girls. *Fertil Steril* 2015;103:780-6.
- Satchell L, Glistler C, Bleach EC, Richard G Glencross, Andrew B Bicknell, Yanzhenzi Dai, et al. Ovarian expression of Insulin-Like Peptide 3 (INSL3) and its receptor (RXFP2) during development of bovine antral follicles and corpora lutea and measurement of circulating INSL3 levels during synchronized estrous cycles. *Endocrinology* 2013;154:1897-906.
- Gambineri A, Patton L, Prontera O, F Fanelli, W Ciampaglia, GE Cognigni, et al. Basal insulin-like factor 3 levels predict functional ovarian hyperandrogenism in the polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2011;34:685-91.
- Pelusi C, Fanelli F, Pariali M, Zanotti L, Gambineri A, Pasquali R. Parallel variations of insulin-like peptide 3 (INSL3) and anti-Müllerian hormone (AMH) in women with the polycystic ovary syndrome according to menstrual cycle pattern. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1575-82.
- Pelusi C, Stancampiano M, Fanelli F, Milena Pariali, Alessandra Gambineri, Renato Pasquali. Anti-Müllerian hormone and insulin-like 3 levels in healthy normal-weight ovulatory and anovulatory eumenorrheic late adolescent females: potential early biomarkers of ovarian dysfunction? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;195:188-92.

22. World Health Organisation. Physical status: The use and interpretation of anthropometry: A report of a WHO Expert Committee. Geneva:WHO;1995.
23. Neyzi O, Bundak R, Gokcay G, Hülya Günöz, Andrzej Furman, Feyza Darendeliler, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7:280-93.
24. Unalan D, Senol V, Bayat M, Mazicioglu MM, Ozturk A, Kurtoglu S, et al. Change in waist circumference over 3 years in Turkish children and adolescents. *Ann Hum Biol* 2013;40:419-25.
25. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21:1440-7.
26. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:779-86.
27. Yetim A, Yetim Ç, Bas F, Oğuz Bülent Erol, Gülnaz Çığ, Ahmet Uçar, et al. Anti-Müllerian Hormone and Inhibin-A, but not Inhibin-B or Insulin-Like Peptide-3, may be Used as Surrogates in the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents: Preliminary Results. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016;8:288-97.
28. Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Leroy M, Maunoury-Lefebvre C, Thomas-Desrousseaux P, et al. Obesity and serum luteinizing hormone level have an independent and opposite effect on the serum inhibin B level in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77:281-7.
29. Dursun F, Güven A, Yıldız M. Assessment of Anti-Müllerian Hormone Level in Management of Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016;8:55-60.
30. Pawelczak M, Kenigsberg L, Milla S, Ying-Hua Liu, Bina Shah. Elevated serum anti-Müllerian hormone in adolescents with polycystic ovary syndrome:relationship toultrasound features. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:983-9.
31. Asanidze E, Kristesashvili J, Pkhaladze L, Khomasuridze A. The value of anti Mullerian hormone in the management of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35:974-7.
32. Hart R, Doherty DA, Norman RJ, Franks S, Dickinson JE, Hickey M, et al. Serum antimullerian hormone (AMH) levels are elevated in adolescent girls with polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Fertil Steril.* 2010;94:1118-21.
33. Deveer M, Deveer R, Basaran O, Ozel Turkcü U, Akbaba E, Cullu N, et al. Serum Copeptin, Pentraxin 3, Anti-Mullerian Hormone Levels With Echocardiography and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Adolescents With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Med Res.* 2015;7:989-94.
34. Khashchenko E, Uvarova E, Vysokikh M, Ivanets T, Krechetova L, Tarasova N, et al. The Relevant Hormonal Levels and Diagnostic Features of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *J Clin Med.* 2020;9:1831.
35. Merino P.M, Villarroel C, Jesam C, López P, Codner E. New Diagnostic Criteria of Polycystic Ovarian Morphology for Adolescents:Impact on Prevalence and Hormonal Profile. *Horm. Res. Paediatr.* 2017;88:401-7.
36. Pinola P, Morin-Papunen LC, Bloiqu A, K Puukka, A Ruokonen, M-R Järvelin, et al. Anti- Müllerian hormone:correlation with testosterone and oligoor amenorrhoea in female adolescence in a populationbased cohort study. *Hum Reprod* 2014;29:2317-25.
37. Piouka A, Farmakiotis D, Katsikis I, Macut D, Gerou S, Panidis D. Anti-Mullerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296:238-43.
38. Anand-Ivell R, Tremellen K, Dai Y, K Heng, M Yoshida, P G Knight, et al. Circulating insulin-like factor 3 (INSL3) in healthy and infertile women. *Hum Reprod* 2013;28:3093-102.

Patterns of Myocardial Involvement During COVID-19 Pandemic; From Newborn to Adolescents

Yenidoğandan Adolesana COVID-19 Pandemisinde Çocuklarda Kardiyak Tutulum Şekilleri

Tunç Tunçer* (0000-0003-2558-8851), Fatih Varol** (0000-0002-2424-6887), Şenay Coşkun*** (0000-0001-8801-6100), Bülent Güzel*** (0000-0002-8485-5422), Şirin Güven**** (0000-0001-8727-5805), Halit Çam** (0000-0002-2611-9515)

*University of Health Sciences Turkey, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital Clinic of Pediatrics, Division of Pediatric Cardiology, İstanbul, Türkiye

**University of Health Sciences Turkey, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital Clinic of Pediatrics, Division of Pediatric Intensive Care, İstanbul, Türkiye

***University of Health Sciences Turkey, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital Clinic of Pediatrics, Division of Neonatology, İstanbul, Türkiye

****University of Health Sciences Turkey, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital Clinic of Pediatrics, İstanbul, Türkiye



Abstract

Introduction: Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has infected people of all ages all across the world, with children accounting for 1.7 percent of cases. Despite the fact that over 90% of children with COVID-19 had asymptomatic, mild, or moderate disease, new worries about hyperinflammatory states or Kawasaki-like disease have surfaced.

Materials and Methods: We would like to present 17 patients with different patterns of myocardial involvement. They were selected from our database of 214 patients (19 newborns) hospitalized for SARS-CoV-2 infection treatment in our pediatrics clinic from March 2020 to October 2020. Selection criteria involved cardiac involvement in terms of positive laboratory findings (elevated troponin I) electrocardiographic and echocardiographic findings.

Results: Cardiac involvement was detected in only 17 (7.9%) of the 214 hospitalized patients. Patients were grouped into three categories according to their hospitalization units which were neonatal intensive care, pediatric intensive care and pediatric inpatient clinic. Most of our patients (88.2%) had elevated troponin I levels whereas 12 patients (70.5%) had abnormal electrocardiograms and echocardiographic exams. Fourteen (82.3%) of patients with high troponin I levels had also abnormal electrocardiograms whereas 13 (76.4%) of them had abnormal echocardiographic exams.

Conclusion: Although we did not observe cardiac involvement in most of the patients (92.1%) hospitalized for SARS-CoV-2 infection treatment in our pediatrics clinic, subjects with involvement had quite diverse patterns ranging from only troponin I elevation to the multisystem inflammatory syndrome in children needing arteriovenous extracorporeal membrane oxygenation therapy.

Öz

Giriş: COVID-19 çocuklarda hafif seyirli bir hastalık olmakla beraber, Kawasaki benzeri hastalık ya da hiperinflamatuar durumlar ile kendini gösterebilmektedir. Biz çalışmamızda COVID-19 pandemisinde çocuklarda kardiyak tutulum sıklığı ve şekillerini ortaya koymayı amaçladık.

Keywords

Myocardial involvement, COVID-19, newborn, children

Anahtar kelimeler

Kardiyak tutulum, COVID-19, yenidoğan, çocuklar

Received/Geliş Tarihi : 22.06.2021

Accepted/Kabul Tarihi : 11.11.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.83798

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:
Tunç Tunçer MD, Sağlık Bilimleri University
Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank
Training and Research Hospital Clinic of
Pediatrics, Division Of Pediatric Cardiology,
İstanbul, Türkiye
Phone: +90 505 831 16 11
E-mail: volgatunc@hotmail.com

Gereç ve Yöntem: Mart 2020 ile Ekim 2020 arasında SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeni ile pediatri kliniğimizde tedavi gören 214 hastamızdan değişik şekillerde kardiyak tutulum gözlediğimiz 17 hastayı sunmak istiyoruz. Hastaların seçilme kriterleri laboratuvar (artmış troponin I), elektrokardiyografik ve ekokardiyografik bulgulara dayanmaktadır. Hastalar tedavi gördükleri birimler olan pediatri servisi, yenidoğan yoğun bakım ünitesi ve çocuk yoğun bakım ünitesi olarak üç ayrı gruba ayrılmışlardır.

Bulgular: Kardiyak tutulum 214 hastanın %7,9'unda gözlenmiş olup bunların %88,2'sinde troponin I yüksekliği, %70,5'inde anormal elektrokardiyografi bulguları ve yine %70,5'inde anormal elektrokardiyografi bulguları saptadık. Troponin I yüksekliği saptanan hastaların %82,3'ünde beraberinde anormal elektrokardiyografi bulguları saptanırken, yine bu hastaların %76,4'ünde anormal ekokardiyografi bulguları saptadık. Yedi hasta çoklu sistem inflamatuvar sendromu olarak değerlendirildi.

Sonuç: SARS-CoV-2 enfeksiyonu tedavisi alan hastalarımızın büyük bir kısmında kardiyak tutulum tespit etmedik. Tutulum saptadığımız hastalarda ise tutulum şekli oldukça değişiklik göstermekte idi. Lakin bu yelpazenin bir ucunda sadece troponin I yüksekliği olan hastalarımız var iken diğer ucunda ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu tedavisine ihtiyaç duyan sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarımız mevcuttu.

Introduction

Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has infected people of all ages all across the world, with children accounting for 1.7 percent of cases (1). Despite the fact that over 90% of children with COVID-19 had asymptomatic, mild, or moderate disease, new worries about hyperinflammatory states or Kawasaki-like disease have surfaced (2,3) COVID-19 patients, including those who were previously healthy and had no cardiac problems, show signs of cardiac muscle inflammation (4). We would like to present 17 patients with different patterns of myocardial involvement which were selected from our database of 214 pediatric patients (19 newborns) hospitalized for SARS-CoV-2 infection treatment in our pediatrics inpatient clinic. Patients of all ages from newborns to adolescents were included in the study and that they all had symptoms and signs of cardiac involvement as well as laboratory, electrocardiographic and echocardiographic findings. However, we observed that disease course and duration of troponin level normalization were highly variable in subjects. Although newborns had high levels of troponin levels and some subjects had a prolonged course of elevated troponins for more than two months, none of them had any serious complications and they were just followed up and recovered well. On the opposite end of the spectrum, we had adolescents with the multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) who needed arteriovenous extracorporeal membrane oxygenation therapy (ECMO) and fortunately recovered and discharged.

Materials and Methods

Seventeen patients were included in this retrospective study. They were selected from our database of 214 pediatric patients who were

hospitalized for SARS-CoV-2 infection in our pediatrics inpatient clinic from March 2020 to October 2020. COVID-19 was diagnosed based on a history of infection, nasal polymerase chain reaction testing, and/or SARS-CoV-2 serology, as well as chest X-ray and computed tomography. One hundred sixty patients (74.7%) tested positive with nasal polymerase-chain-reaction testing, and/or SARS-CoV-2 serology. Clinical evaluation included physical examination, signs, electrocardiogram, chest X-ray, and echocardiographic examination. Selection criteria involved cardiac involvement in terms of positive laboratory findings (elevated high-sensitivity troponin I), electrocardiographic and echocardiographic findings. Selected patients were divided into three groups regarding their hospitalization clinics which were neonatal intensive care unit (group A), pediatric intensive care unit (group B) and, pediatric inpatient clinic (group C). Usual etiologies of acute myocarditis were systematically screened including the testing of a large panel of non-SARS-CoV-2 viruses in blood, feces, and nasopharyngeal swabs in all groups.

As the study was retrospective and also the patients' routine data was obtained from the hospital records we did not get informed consent from the subjects.

Statistical Analysis

Proportions were used to describe nominal data. Means and medians were used to depict normally distributed discrete data, whereas minimums and maximums were employed to represent data that were not normally distributed. SPSS version 25.0 was used for statistical analysis (IBM, Armonk, New York, USA).

Results

Group A had four newborns, three (75%) of which were female. The median age of the newborns was 15.8 days (max: 20, min: 10). All the newborns were tested positive for SARS-CoV-2 reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) and were interned in the neonatal intensive care unit. The parents of the newborns either one or both were tested positive before the newborns. Case four had bradycardia and the other three of the newborns had tachycardia at admission. Whole blood count, C - reactive protein and procalcitonine values were unremarkable in all cases as well as liver enzymes and serum electrolytes. However, cases one and two had very high troponin I levels, 2500 picogram/mL (The 99th percentile for Troponin I is 117 picogram/mL for newborns after vaginal delivery) and 2410 picogram/mL respectively. The one with the highest troponin level had minimal pericardial effusion (6 mm at the apex of the heart) detected by echocardiographic examination that did not need any intervention. The Troponin level of this baby dropped to normal with a fluctuating pattern after 70 days. The other newborn's troponin level dropped to normal with a fluctuating pattern after 30 days. Echocardiographic examination revealed minimal aortic insufficiency in case three. Case four in this group had a slightly elevated troponin I value of 500 picogram/mL returning to normal in a week but she had also negative T waves in precordial leads of V5 and V6. Chest X-rays of group A did not reveal any kind of involvement regarding SARS-CoV-2 infection. Echocardiographic examinations of the group revealed nothing special apart from the aforementioned findings. Ejection fractions were all in normal ranges in all patients of group A as well as coronary arteries' calibrations. Group A was monitored in isolation for a week and no specific treatment for COVID-19 was given. They were all nursed by their mothers, did not have a worsening course, on the contrary, full recovery was achieved. They all tested negative for SARS-CoV-2 after an average of ten days (min: 5, max: 22) after the first positive result.

Group B consisted of nine patients five (55%) of which were male. The median age of patients was 142 months (max: 212, min: 9). All the subjects had documented fever $>38.0^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) for ≥ 24 hours with/without other symptoms. Symptoms, signs, initial laboratory values, echocardiographic findings,

and special treatment modalities of the patients are depicted in Table 1. Electrocardiograms revealed low voltage in Case 1, 4, and 7, first-degree atrioventricular block in case 6, and ST-segment elevation in precordial leads of V3 and V4 in case nine. Ground-glass opacifications were detected on chest X-rays and chest computed tomography images of all patients of group B. Bilateral, predominantly peripheral, somewhat asymmetrical consolidation with air bronchograms were also detected on chest X-rays of patients who needed extracorporeal membrane oxygenation support. Except for cases three and seven, all the cases of this group were regarded as MIS-C. Case 3, 4, and 7 had concomitant diseases of epilepsy, Crohn's disease, and chronic kidney disease respectively. Subjects' systolic function returned to normal at an average of 6.4 days. Patients of this group were transferred from the pediatric intensive care unit to the pediatric inpatient clinic and were all discharged without any residual cardiac damage except for mild mitral regurgitation in cases one and four.

Group C had four patients, three (75%) of which were male. The median ages of patients were 182 months (max 195, min: 147). They were all tested positive for SARS-CoV-2 RT-PCR. Whole blood count, C - reactive protein and procalcitonine values were unremarkable in all cases as well as liver enzymes and serum electrolytes. Case one of this group was 180 months old and had fever and chest pain at admission. He had a troponin I value of 178 picogram/mL. His electrocardiogram had few monomorphic ventricular extrasystoles. Case two of this group was 184 months old and had chest pain, abdominal pain, and vomiting at admission. His troponin I was 27778 picogram / mL. Case three was 195 months old. He had chest pain at admission and had a troponin I value of 1878 picogram/mL. Case four was 147 months old female. She had fever and cough at admission and her troponin I value was in normal ranges. Electrocardiograms of cases two and four had negative T waves in precordial leads of V5 and V6 whereas electrocardiogram of case three revealed T segment elevation in precordial leads of V3 and V4. Echocardiographic exam of case three revealed mild mitral regurgitation. Except for case one, all other cases' X-ray and chest computed tomography images revealed ground-glass opacifications. The standard treatment regimen of this group was 400 mg of hydroxychloroquine twice on day 1, then 400 mg

Table 1. Symptoms, signs, laboratory values, echocardiographic findings and special treatment modalities of the patients of group B

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7	Case 8	Case 9
Symptoms	Fever, vomiting, diarrhea	Fever	Fever	Fever, vomiting, diarrhea	Fever, vomiting, diarrhea	Fever, vomiting, abdominal pain	Fever, Vomiting, fatigue	Fever, fatigue	Fever, cough
Signs at admission	Hypotension	Tachycardia+ tachypnea	tachypnea	Shock	Thrombocytopenia + Hypotension	Hypotension	Tachycardia+ tachypnea	Hypotension	Hypotension
SARS-CoV-2 testing	Positive Ig G for SARS-CoV-2	Positive RT-PCR	Positive RT-PCR	Negative Ig G and Ig M for SARS-CoV-2	Negative Ig G and Ig M for SARS-CoV-2	Negative RT-PCR	Negative Ig G and Ig M for SARS-CoV-2	Positive Ig G for SARS-CoV-2	Negative RT-PCR
White blood cells	9650	7600	6190	31100	6200	7700	4800	6900	10600
Neutrophil ratio %	94	88	39	81.7	84.8	80	88	65	90
Hemoglobin (g/dl)	11.4	11.9	15.4	9.6	11.8	8.8	7	10.1	11.6
Platelets (μ L)	80000	231000	249000	73000	239000	374000	144000	428000	405000
C-reactive protein (mg/dl) (0-0.5)	31	14	1.5	10	25	16	5.9	12.6	25
ALT (U/L) (0-55)	22	10	63	381	14	17	20	38	31
Albumin (g/L) (38 - 54)	28,7	40	48	11	32	28	30	29	29
Procalcitonin (ng/ml) (0- 0.05)	38	0.24	0.01	16.8	13.5	7.61	0.1	0.29	2.59
Ferritin (ng/ml) (4 - 207)	2504	229	44	721	454	1143	1022	194	1031
IL-6 (pg/ml) (0- 5.9)	356	12	14.6	663	222	620	8.6	2.46	10
Fibrinogen (mg/dl) (200 - 400)	432	657	178	177	522	568	585	594	658

D-Dimer (µg/ml) (0 - 0.5)	2.3	1.8	0.59	2	2.8	2.7	2.02	3.2	2.01
Troponin (pg/ml) (0 - 13.8)	1218	146	1404	106695	308	46	86	761	143
Antibiotic and antiviral treatment	Ceftriaxone, azithromycin, oseltamivir	Cefotaxime, teicoplanin, lopinavir	Amphicillin, cefotaxime, azithromycin	Vancomycin meropenem favipiravir, azithromycin	Vancomycin meropenem favipiravir	Meropenem, teicoplanin, amikacin, lopinavir	Teicoplanin, meropenem, favipiravir	Vancomycin, cefotaxime, lopinavir	Cefotaxime, teicoplanin, favipiravir
IVIG	+	-	+	+	+	+	-	+	+
IL-6R	+	-	-	+	-	-	-	-	-
Corticosteroids	+	-	-	+	+	+	+	-	+
Plasmapheresis	+	-	-	+	-	+	-	-	+
IL-1Ra	-	-	-	+	-	-	-	-	-
ECMO support	+	-	-	+	-	-	-	-	-
Lowest LVEF (%)	31			20	37			54	56
Inotropic support	+	-	-	+	+	+	-	+	+
Echocardiographic findings	Mild to moderate mitral regurgitation + increased perivascular echogenicity in the left coronary artery	Mild mitral regurgitation	normal	Mild to moderate mitral regurgitation+ increased perivascular echogenicity in the left coronary artery	Mild mitral regurgitation	Mild mitral regurgitation+ increased perivascular echogenicity in the right coronary artery	Pericardial effusion	Mild mitral regurgitation + increased perivascular echogenicity in the left coronary artery	Mild mitral regurgitation + increased perivascular echogenicity in the left coronary artery
Systolic function normalization (days)	15			8	4			3	2
Non-invasive ventilation	+	+	+	+	-	+	-	+	-
Invasive ventilation	+	-	-	+	-	-	+	-	-
High-flow nasal oxygen	+	+	+	+	-	+	-	+	-
Picu stay (days)	28	7	9	29	6	7	15	7	5

RT-PCR: Reverse transcriptase polymerase chain reaction, IL-6R: Anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, IL-1Ra: Interleukin-1 receptor antagonist, IVIG: Intravenous immunoglobulin, Plasmapheresis therapeutic plasma exchange, PICU: Pediatric intensive care

daily on days 2 through 5. Azithromycin was given once 500 mg on the first day and 250 mg once a daily for the other four days. Patients of group C were all discharged without any residual cardiac damage.

We did not detect typical clinical features of the COVID-19-linked myocarditis with Kawasaki clinical features in our cohort.

To summarize, cardiac involvement was detected in only 17 (7.9%) of the entire hospitalized patients. Most of our patients (88.2%) had elevated troponin I levels whereas 12 patients (70.5%) had abnormal electrocardiograms and echocardiographic exams. Fourteen (82.3%) of patients with high troponin I levels had also abnormal electrocardiograms whereas 13 (76.4%) of them had abnormal echocardiographic exams.

Discussion

Troponin levels that are elevated may be a significant prognostic factor in COVID-19. Those with cardiovascular disease and elevated troponins have the highest mortality, followed by those with elevated troponins but no cardiovascular disease (4). Because few research have been conducted on this topic, the role of troponin in children is significantly less defined than in adults. However, data on a troponin I rise as a marker of myocardial damage in children is being gathered as well (5-7). We found that most of our patients (88.2%) had elevated troponin levels albeit 11.7% were slightly high. We attributed this to the myocardial injury inflicted by the SARS-CoV-2 infection. We assumed that cardiac involvement may manifest itself as myocarditis ranging from mild to severe. Myocarditis diagnosis has mainly become clinical in the current era, with supportive ancillary tests. D'Ambrosio et al. (8) underlined that this condition has a positive prognosis because in around 80% of the patients, complete healing is seen. This fact is supported by our findings that mild forms of myocarditis of our group A and C patients albeit having high troponin levels, recovered completely without any complications. However, it is also evident that for some of our patients with normal electrocardiograms and normal echocardiographic examination, we as the authors need to acknowledge that this can be "possible myocarditis" at the best. However, there is also another fact in this conundrum. Although abnormal electrocardiograms have been detected in 93 percent

to 100 percent of pediatric patients with myocarditis in retrospective studies, a normal ECG does not rule out the potential of myocarditis (9-11) An ECG has a sensitivity of just 47% for diagnosing myocarditis in patients, despite its widespread usage as a screening tool (12,13) We would also like to point out that the troponin level of our patients did not correlate with the severity of the disease process as some of the group B patients with hyperinflammatory states or Kawasaki-like disease did not have very high values compared to other patients with the same clinical status. Case four, one, eight, five, and nine of group B had all diminished left ventricular function as well as mild to moderate mitral regurgitation plus perivascular echo brightness of coronary arteries. Case one and four also needed ECMO support. However their troponin I values were 106695, 1218, 761, 308, 143 picogram/mL respectively presenting a large gap and inconsistency between them. Another gap exists between the two cases who needed ECMO support in terms of their troponin I values which are 1218 and 106695 picogram/mL respectively.

In terms of electrocardiographic findings of our study, four (23.5%) patients had normal electrocardiograms although they had elevated troponin I levels and various abnormal echocardiographic findings. Our finding is in line with Xia et al. (14) as they also reported that supraventricular tachycardia, premature atrial and ventricular complexes, first-degree atrioventricular blocks, and incomplete right bundle branch blocks are less common in children with COVID-19. The echocardiography is crucial for myocarditis diagnosis and monitoring. Myocardial function is assessed at the time of diagnosis and serves as a baseline for evaluating disease progression and therapy response in the future (15). Echocardiographic examinations of our study did not include an analysis performed like Speckle tracking echocardiography that has been proven to be a valuable method in detecting subclinical contractility abnormalities in various clinical situations like myocarditis. This shortcoming of our study may explain the discrepancy between high troponin I levels and normal echocardiographic exams as well as normal electrocardiograms. There is another shortfall in our study as we did not perform cardiac resonance imaging in our patients which is the most comprehensive and accurate diagnostic tool in patients with suspected myocarditis. In the quantitative

assessment of systolic ventricular function, cardiac resonance imaging is regarded the gold standard. In addition, cardiac resonance imaging is the only imaging modality that can detect myocardial edema, a common sign of inflammation. Verification of myocarditis in patients with acute cardiac syndromes but normal coronary arteries or with atypical symptoms is one of its major capabilities in clinical practice (16).

None of the group B patients had the findings related with the complete Kawasaki disease based on the American Heart Association criteria which are bilateral non-exudative conjunctival injection, unilateral cervical lymphadenopathy, changes within the lips and oral cavity, skin rash, and changes in extremities, including indurative angioedema and desquamation. However, most of the patients (77.7%) in this group meet the criteria for multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). The criteria used for the case definition of MIS-C change slightly between different health agencies (17-19). The case definitions indicated by the United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and also the World Health Organization (WHO) need fever (though they differ with regard to duration), elevated inflammatory markers, a minimum of two signs of multisystem involvement, evidence of SARS-CoV-2 infection or exposure, and exclusion of other potential causes. All of the patients in this group had documented fever, at least two organ systems involved and laboratory evidence of inflammation. Though we failed to detect Ig G and Ig M for SARS-CoV-2 in three patients of this group, two of them admitted with hypotension and shock respectively and had diminished left ventricular function, one of them needing ECMO support. All of those three children had findings compatible with SARS-CoV-2 infection on their chest X-rays and chest computed tomography images. There also are three other patients in this group who tested negative RT-PCR for SARS-CoV-2. Both of those patients were also admitted with hypotension, had positive chest X-rays and chest computed tomography findings related to SARS-CoV-2 as well as positive cardiac findings. There were 783 children in the known case series of MIS-C in the literature who had both PCR and serology conducted (20-25) Of those, 60 percent had positive serology with negative PCR, 34 percent were positive on both tests, and 5 percent were negative on both tests which can explain our negative serology and

PCR testing results in group B of our study. Natasha et al. (26) made a review about MIS-C following SARS-CoV-2 Infection. 26 In their review of case series from three countries including total 70 children, the majority of patients had reduced cardiac ventricular function on echocardiography, but they were less likely to have valvular regurgitation or dilated coronary arteries (11/70 = 16%). Troponin levels were elevated in many patients (57/70, 81%). The majority of recorded patients have had positive serologic tests for SARS-CoV-2, indicating that this illness could be post-infectious rather than related to acute early infection (60/69, 87%) and fewer commonly positive RT-PCR testing from nasopharyngeal testing (23/70, 32%). Following SARS-CoV-2 infection, Grimaud et al. (27) reported 20 children with acute myocarditis and multisystem inflammatory after the illness. Although the patients' coronary arteries were not dilated, they showed acute myocardial systolic dysfunction. None of the individuals fit the classic Kawasaki illness profile. Nineteen of the 20 patients had tested positive for SARS-CoV-2 infection on PCR and/or by serology. Data revealed in these aforementioned two works of literature are compatible with our findings in terms of cardiac involvement which show the variety of types of involvement as well as SARS-CoV-2 infection detection rates.

Another issue to address is ongoing controversy about the normal serum troponin levels in newborns. The cut-off value for serum troponin levels in newborns is somehow troublesome. Troponin T and Troponin I reference ranges for term and preterm newborns have been issued by several authors (28). The largest study to date was published by Baum et al. (29) who examined both Troponin T and Troponin I values in cord blood samples of 869 healthy term infants. We accepted 117 picogram/mL for the cut-off value of Troponin I according to the data published by Baum et al. (29). According to the research, the top limit of serum troponin levels in children is significantly higher than in adults (30,31). COVID-19 is anticipated to be less dangerous to newborns and children due to factors such as the reduced function of angiotensin converting enzyme type 2 receptors (32). This fact may explain the benign course of the disease in our newborn patients though they had prolonged high troponin levels. The patients of group C had also mild symptoms and signs as well as benign findings.

Another significant element to consider is patient critical care management. Early recognition of shock (vasoplegic vs. cardiogenic), proper and judicious fluid resuscitation, early establishment of invasive monitoring, intubation and mechanical ventilation, oxygen delivery optimization, oxygen consumption minimization, and appropriate initiation of inotropes and vasopressors are all important factors in achieving a successful and favorable outcome (33). We suppose that the explanation for the favorable outcome for children in group B is related to the special treatments like anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, interleukin-1 receptor antagonist, plasmapheresis (therapeutic plasma exchange), and ECMO. A study conducted by Belhadjer et al. (24) supports our findings. They described the experience of thirty-five critically ill children with MIS-C presenting with cardiogenic shock, left ventricular dysfunction, and severe inflammatory state. All of the patients lived, and those who were given extracorporeal membrane oxygenation were weaned satisfactorily. Our study consists of 17 patients which limits its ability to indicate the extent of cardiac involvement during this pandemic. However, they were selected from our database of 214 patients (19 newborns) and they only constitute 7.9% of all the patients. This factor may show that degree of cardiac involvement is not high in children. As most of our patients (88.2%) had elevated troponin I levels and 70.5% had abnormal electrocardiograms and echocardiographic exams, we may state that from newborn to adolescents regardless of clinical status there are different patterns of cardiac involvement during the COVID-19 pandemic.

Conclusion

Newborns seem to have a mild disease process with possible myocarditis or clinically suspected myocarditis lingering on without any complications and recovering well. On the opposite hand, children may experience a devastating course with diminished cardiac function but fortunately recovering with appropriate treatment modalities and complete recovery may also be observed. Some of the children can cope with the disease very well with mild symptoms and signs as well as mild involvement of the heart only detected by diagnostic tools like laboratory, electrocardiographic and echocardiographic exams. Our results confirm the low morbi-mortality of COVID-19 in children as all of

our patients had a positive outcome, with no mortality when appropriate treatment is available.

Ethics

Ethics Committee Approval: The local ethical committee of Sağlık Bilimleri University Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital approved this retrospective study on 16.12.2020 with a 2020/52 report number. As the study was retrospective and the patients' routine data was obtained from the hospital records we did not get informed consent from the subjects.

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. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 10;69:422-426.
2. Choi S-H, Kim HW, Kang J-M, Kim DH, Cho EY. (2020) Epidemiology and clinical features of coronavirus disease 2019 in children. *Clin Exp Pediatr* 63:125.
3. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. (2020) Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *J Emerg Med* 58:712-3.
4. R. S. Soumya T. Govindan Unn i& K. G. Raghu. Impact of COVID-19 on the Cardiovascular System: A Review of Available Reports. *Cardiovascular Drugs and Therapy.*
5. Cui Y, Tian M, Huang D, Wang X, Huang Y, Fan L, et al. A 55-day-old female infant infected with COVID 19 presenting with pneumonia, liver injury, and heart damage. *J Infect Dis.*
6. Li Y, Guo F, Cao Y, Li L, Guo Y Insight into COVID-2019 for pediatricians. *Pediatr Pulmonol* 2020;55:E1-E4.
7. Su L, Ma X, Yu H, Zhang Z, Bian P, Han Y, et al. The different clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China-the character of children with COVID-19. *Emerg Microbes* 2020.
8. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, Sinagra G, Di Lenarda A, Silvestri F, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart* 2001;85: 499-504.
9. Durani, Y, Egan, M, Baffa, J, Selbst, S.M, Nager, A.L. Pediatric myocarditis: Presenting clinical characteristics. *Am. J. Emerg. Med* 2009;27:942-7.
10. Freedman, S.B, Haladyn, J.K, Floh, A, Kirsh, J.A, Taylor, G, Thull-Freedman, J. Pediatric myocarditis: Emergency department clinical findings and diagnostic evaluation. *Pediatrics* 2007;120: 1278-85.
11. Chang YJ, Chao HC, Hsia SH, Yan DC. Myocarditis presenting as gastritis in children. *Pediatr Emerg Care* 2006;22:439-40.
12. Fung, G, Luo, H, Qiu, Y, Yang, D, McManus, B. Myocarditis. *Circ Res* 2016;118:496-514.

13. Morgera, T, Di Lenarda, A, Dreas, L, Pinamonti, B, Humar, F, Bussani, R, Silvestri, F, Chersevani, D, Camerini, F. Electrocardiography of myocarditis revisited: Clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *Am Heart J* 1992;124:455-67.
14. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D (2020) Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. *Pediatr Pulmonol* 55:1169-74.
15. Adrian Bogdan Dancea. Myocarditis in infants and children: A review for the paediatrician. *Paediatr Child Health* 2001;6:8.
16. Matthias G Friedrich, François Marcotte. Cardiac magnetic resonance assessment of myocarditis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013 Sep;6(5):833-9. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000416.
17. Health Alert Network (HAN): Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).
18. World Health Organization Scientific Brief: Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Available at: World Health Organization Scientific Brief: Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19.
19. Royal College of Paediatrics and Child Health Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Available at: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
20. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020;395:1771.
21. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;324:259.
22. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2020;383:334.
23. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1074.
24. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation* 2020;142:429.
25. Center for Disease Control and Prevention, Center for Preparedness and Response: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Clinician Outreach and Communication (COCA) Webinar. Available at: https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/callinfo_051920.asp?deliveryName=USCDC_1052-DM28623.
26. Natasha A. Nakra, Dean A. Blumberg, Angel Herrera-Guerra and Satyan Lakshminrusimha. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis and Proposed Management. *Children (Basel)* 2020;1;7:69.
27. Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care* 2020;1;10:69.
28. Afif F. EL-Khuffash, Eleanor J. Molloy. Serum Troponin in Neonatal Intensive Care. *Neonatology* 2008;94:1-7.
29. Baum H, Hinze A, Bartels P, Neumeier D. Reference values for cardiac troponins T and I in healthy neonates. *Clin Biochem* 2004;37:1079-82.
30. D Bader I, A Kugelman, A Lanir, A Tamir, E Mula, A Riskin. Cardiac troponin I serum concentrations in newborns: a study and review of the literature. *Clin Chim Acta* 2006;371(1-2):61-5.
31. Caselli C, Ragusa R, Prontera C, Cabiati M, Cantinotti M, Federico G, et al. Distribution of circulating cardiac biomarkers in healthy children: from birth through adulthood. *Biomark Med* 2016;10:357-65.
32. Sanna G, Serrau G, Bassareo PP, Neroni P, Fanos V, Marcialis MA. Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. *Eur J Pediatr* 2020;179:1079-87.
33. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol* 2020;23:101232.

Atopik Çocuklarda *Blattella germanica* Duyarlılığının Araştırılması

Investigation of *Blattella germanica* Sensitivity in Atopic Children

Yakup Canitez (0000-0001-8929-679X), Fatih Çiçek (0000-0001-7348-7081)

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



Öz

Giriş: Hamam böceği duyarlılığı çocukluk çağı astımının ve alerjik solunum yolu hastalıklarının patogeneğinde önemli rol oynar. Bu çalışmada Bursa ve çevresindeki atopik çocuklarda, *Blattella germanica* (alman hamam böceği) duyarlılığının görülme sıklığını ve *Blattella germanica* duyarlılık varlığı ile ilişkili olabilecek olası faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya herhangi bir alerjik hastalık tanısıyla takip edilen ve inhalan alerjenlerle deri prik testlerinde en az bir alerjene duyarlılık saptanarak atopik olarak tanımlanmış 0-12 yaş arası 1382 çocuk olgu alındı. Olguların verileri (inhalan alerjenlerle deri prik test sonuçları, serum total IgE düzeyleri ve total eozinofil sayıları, alerjik hastalık tanıları, vd. özellikleri) retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma grubunda yer alan atopik olgularda (n=1382) *Blattella germanica*'ya karşı genel duyarlılık oranı %2,7 (n=38) olarak saptandı. *Blattella germanica* duyarlılığı astımlılarda %3,6, alerjik rinitlilerde %3, astım ve alerjik rinit birlikte olan olgularda ise %4,9 oranlarında saptandı. *Blattella germanica* duyarlılığı olanlarda astım sıklığı (%69,4), *Blattella germanica* duyarlılığı olmayanlara göre (%49,2) göre anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldü (p=0,017). *Blattella germanica* monosensitizasyonu hiçbir hastada saptanmadı. Tüm inhalan alerjen grupları içinde en yüksek oranda (%57,7) akar alerjenlerine, ikinci sırada çimen polenlerine (%28,5) duyarlılık saptandığı gözlemlendi. *Blattella germanica* duyarlılık oranlarının 0-3 yaş grubunda (%2), 4-7 yaş grubunda (%2,2), 8-12 yaş grubunda (%4,1) oranında bulunduğu saptandı (p=0,129). Köpek duyarlılığı varlığının *Blattella germanica* duyarlılığını azaltıcı yönde ilişkili olduğu görüldü.

Sonuç: Bursa bölgesinde geniş bir atopik çocuk popülasyonunda ilk kez yapılan bu çalışmada, *Blattella germanica* duyarlılığı sıklığı tüm çalışma popülasyonunda %2,7 bulunurken, 8-12 yaş grubunda ise daha yüksek oranda (%4,1) bulunmuştur. Ek olarak *Blattella germanica* duyarlılığı astım ve alerjik rinit birlikteliğinde daha yüksek oranda (%4,9) görülmektedir.

Abstract

Introduction: Cockroach sensitivity plays an important role in the pathogenesis of childhood asthma and allergic respiratory diseases. It was aimed to investigate the incidence of *Blattella germanica* (German cockroach) sensitivity in atopic children in Bursa and its surroundings and possible risk factors that may be associated with the presence of *Blattella germanica* sensitivity.

Materials and Methods: 1382 children aged 0-12 years, who were followed up with a diagnosis of any allergic disease and defined as atopic by detecting

Anahtar kelimeler

Çocuk, atopi, hamam böceği, *Blattella germanica*

Keywords

Childhood, atopy, cockroach, *Blattella germanica*

Geliş Tarihi/Received : 27.10.2021

Kabul Tarihi/Accepted : 06.12.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.94546

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Doç. Dr. Yakup Canitez, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Tel.: +90 224 295 00 00
E-posta: canitez@uludag.edu.tr

sensitivity to at least one allergen in skin prick tests with inhalant allergens, were included in the study. The data of the cases (skin prick test results with inhalant allergens, serum total IgE levels and total eosinophil counts, allergic disease diagnoses, et al. characteristics) were evaluated retrospectively.

Results: The overall sensitivity rate to *Blattella germanica* was found to be 2.7% (n=38) in atopic cases (n=1382) in the study group. *Blattella germanica* sensitivity was found in 3.6% of asthmatics, 3% of allergic rhinitis and 4.9% of patients with asthma and allergic rhinitis. Asthma prevalence (69.4%) in those with *Blattella germanica* sensitivity was significantly higher than those without *Blattella germanica* sensitivity (49.2%) (p=0.017). *Blattella germanica* monosensitization was not detected in any of the patients. It was observed that sensitivity to mite allergens was the highest among all inhalant allergen groups (57.7%), and grass pollen (28.5%) was the second rank. *Blattella germanica* sensitivity rates were found to be 2% in the 0-3 age group, 2.2% in the 4-7 age group, and 4.1% in the 8-12 age group (p=0.129). It was observed that the presence of canine sensitization was negatively correlated with *Blattella germanica* sensitivity.

Conclusions: In this study, which was conducted for the first time in a large population of atopic children in the Bursa region, the incidence of *Blattella germanica* sensitivity was found to be 2.7% in the entire study population, while it was found to be higher (4.1%) in the 8-12 age group. In addition, *Blattella germanica* sensitivity is seen at a higher rate (4.9%) in the coexistence of asthma and allergic rhinitis.

Giriş

Çocukluk çağı astımının ve alerjik solunum yolu hastalıklarının patogeneğinde hamam böceği alerjisinin önemli bir yeri vardır (1). Hamam böceği alerjenleri, özellikle astım ve alerjik rinitte semptomlardan sorumlu alerjenler arasında yer alır (2-4). Hamam böceği duyarlılık sıklıkları çevresel koşullarla ilişkili olarak bölge ve ülkelere göre oldukça değişkenlik göstermektedir. Amerika'da astımlı çocuk hastalar arasında yapılan araştırmalarda duyarlılık oranları %17-41 arasında değişmektedir (5,6). Ülkemizden yapılan çalışmalarda ise astımlı çocuklarda %8-25'e dek ulaşabilen duyarlılık oranları bildirilirken, erişkin astımlı hastalarda ise genel olarak daha yüksek olarak %12,2-%39,2 arasında bildirilmiştir (7-11).

Dünya çapında yaklaşık 4000 hamam böceği çeşidi olmasına rağmen, yalnızca birkaç türü insanların yaşam alanlarında bulunmaktadır (12). En sık görülen ev içi hamam böceği türleri Alman (*Blattella germanica*) ve Amerikan (*Periplaneta americana*) hamam böcekleridir ve sırasıyla ılıman ve tropikal bölgelerde yaygın olarak bulunmaktadır (12). Dünyanın ılıman bölgelerinde ve Avrupa ülkelerinde alerji ile en sık ilişkilendirilen türdür (2,3). Türkiye'de de ılıman iklim nedeniyle en sık karşılaşılan hamam böceği tipi *Blattella germanica*'dır (8,9). Hamam böcekleri özellikle eski binalarda, sıcak, rutubetli ve besin bulunan ortamlarda bulunmaktadır. Duvar araları, çatlaklar, kalorifer petekleri, havalandırma boşlukları, banyo ve mutfak en çok yuva yaptıkları yerlerdir (12-14). Bernton ve Brown 1964'te, New York'ta yaşayan hastalar arasında hamam böceği alerjenine karşı pozitif deri testlerinin varlığını bildiren ilk araştırmacılarıdır (13). Hamam böceği alerjisinin

astımdaki nedensel ilişkisi ise ilk kez 1979'da Kang ve ark. tarafından hamam böceği ekstratları kullanılarak astımlı hastalarda bronkokonstriksiyon yapıcı etkisi gösterilerek kurulmuştur (14). *Blattella germanica* alerjenlerinin ana kaynakları hamam böceği tükürüğü, dışkı, yumurta ve toz bileşenleri oluşturabilen dökülen derilerdir. Ev tozundaki hamam böceği alerjenlerinin solunması, maruz kalmanın ana yoludur ve astım ve alerjik rinit gelişimine veya semptomların tetiklenmesine yol açabilir (1,12).

Alerjenler için bölgesel epidemiyolojik veriler, o bölgedeki alerjik hastalıkların yönetilmesine ve önlenmesine yardımcı olabilir. Alerjik hastalıkların etiolojisinde çevresel alerjenlerin önemli yer tutması nedeniyle, bu alerjenlerin çeşitliliğinin ve sıklığının belirlenmesi önemlidir. Türkiye'de çocukluk çağına hamam böceği duyarlılığı sıklığı ve hamam böceği duyarlılığı olan hastaların klinik özellikleri hakkında yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenlerle bu çalışmada, Bursa ve çevresinde atopik çocuklarda solunum yolu alerjenlerinden *Blattella germanica* (Alman hamam böceği) alerjen duyarlılığı görülme sıklığı ve *Blattella germanica* duyarlılık varlığı ile ilişkili olabilecek olası risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Bilim Dalı Polikliniği'ne 01.01.2016-30.12.2020 tarihleri arasında ilk kez başvurmuş, klinik olarak değerlendirilerek herhangi bir alerjik hastalık tanısı almış olan ve inhalan alerjenlerle yapılmış deri prik testlerinde en az bir alerjene karşı duyarlılık

saptanarak atopik olarak tanımlanmış olan, 0-12 yaş arası 1382 olgu çalışmaya alındı.

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, alerjik hastalık tanıları, tanı yaşı, semptom başlangıç yaşı, inhalan alerjenlerle deri prik test, serum total eozinofil ve total IgE düzeyi sonuçlarına ait bilgiler elektronik hasta dosya kayıtlarından elde edilerek retrospektif olarak değerlendirmeye alındı. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır.

Alerjenlerle Deri Prik Testleri

Hastalara uygulanan inhalan alerjen ekstreleri ile deri prik (epidermal) testlerinde, ALK-Abello (Horsholm, Denmark) standart inhalan alerjen ekstreleri ve tek kullanımlık Stallerpoint plastik lansetler (Stallergenes, Antony, France) kullanılmıştır. Testlerde pozitif kontrol olarak histamin %0,1 (1 mg/ml) ve negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanılmıştır. Test sonuçları değerlendirilmesinde negatif kontrole göre 3 mm veya daha fazla kabartı tespit edildiğinde deri testi sonuçları pozitif kabul edilmiştir (15).

Çocuk Alerji Bilim Dalı laboratuvarındaki rutin deri prik testi panelinde uygulanmış olan, çalışmaya alınan tüm hastalarda tek olarak çalışılmış olan inhalan alerjenler aşağıda belirtilmiştir.

- Hamam böceği; *Blattella germanica* (German cochroach-Alman hamam böceği).
- Akarlar; *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*,
- Çimen polenleri; *Cynodon dactylon*, *Lolium perenne*, *Phleum pratense*
- Tahıl polenleri; *Secale cereale*, *Triticum sativum*,
- Ağaç polenleri; *Olea europeae*, *Betula verrucosa*,
- Yabani ot polenleri; *Artemisia vulgaris*, *Plantago lanceolata*,
- Mantar sporları; *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*,
- Evcil hayvanlar; Kedi (*Felis domesticus*), Köpek (*Canis familiaris*).

Hastalara uygulanan deri prik testi sonuçlarına göre en az bir inhalan alerjene karşı duyarlılık saptanan olgular alerjik (atopik) olarak kabul edildi. Deri prik testi sonuçları analiz edilirken ek olarak deri prik testi sonuçları alerjen gruplarına göre de gruplandırıldı. Böylece her bir alerjen grubu için o grupta yer alan en az bir alerjene karşı duyarlılık saptanması durumu o

gruba ait genel duyarlılık varlığı olarak da belirlendi (akar genel duyarlılığı, çimen polenleri genel duyarlılığı, tahıl polenleri genel duyarlılığı, yabani ot polenleri genel duyarlılığı, mantar alerjenleri genel duyarlılığı gibi).

Tüm olgulara yapılan serum total IgE ölçümleri için Immulite 2000-XPİ (DPC-Diagnostik Products Corporation, Los Angeles, U.S.A.) test kitleri kullanıldı, sonuçları IU/mL olarak tayin edildi. Total eozinofil düzeyleri tayininde ise Cell-Dyn Ruby hematolojik analizör cihazı (Abbott, Illinois, U.S.A.) ile optik analiz yöntemi ile ölçüldü ve sayı/mm³ olarak sonuçlar alındı.

İstatistiksel Analiz

Değişkenler ortalama ± standart sapma değerleriyle ifade edilmiştir. Kolmogorov-Smirnov testi ile sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu incelenmiştir. Normallik testi sonucuna göre nicel verilerin karşılaştırılmasında bağımsız çift örneklem T testi veya Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler n (%) olarak ifade edilmiş olup bağımsız değişkenler için Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Analizler SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programında yapılmış olup, p<0,05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışma grubunda yer alan olguların (n=1382) %64,1' si erkek ve %35,9'u kız, ortalama yaşları 6,9±2,8 yıldır (1-11,9 yıl). Olguların genel özellikleri ve alerjik hastalık tanıları Tablo 1'de verilmiştir. Olguların %49,7'sinde astım, %34,5' inde alerjik rinit tanısı mevcuttu.

Tüm atopik olgularda (n=1382) çeşitli inhalan alerjenlere karşı saptanan duyarlılık oranları Tablo 2'de verilmiştir. Hamam böceği alerjenine (*Blattella germanica*) genel duyarlılık oranı %2,7 (n=38) olarak saptandı (Tablo 2). Çalışma grubundaki olgularda *Blattella germanica* monosensitizasyonu hiçbir hastada saptanmadı. Tüm inhalan alerjen grupları içinde en yüksek oranda akar alerjenlerine (%57,7) (*Dermatophagoides pteronyssinus* ve/veya *Dermatophagoides farinae*) ve ikinci sırada ise çimen polenlerine (%28,5) duyarlılık saptandığı gözlemlendi (Tablo 2).

Tablo 1. Çalışmaya alınan tüm atopik olguların (n=1382) özellikleri

	Olgu sayısı (n)	%
Cinsiyet		
Erkek	886	64,1
Kız	496	35,9
Yaş grupları		
0-3 yaş	254	18,4
4-7 yaş	684	49,5
8-12 yaş	444	32,1
Astım	685	49,7
Alerjik rinit	472	34,5
Astım+Alerjik rinit	225	16,3
Alerjik rinit+Alerjik konjonktivit	100	7,3
Alerjik konjonktivit	105	7,7
Atopik dermatit	307	22,3

Tablo 2. Atopik olgularda (n=1382) çeşitli alerjenlere karşı saptanan duyarlılık oranları

Alerjenler	Test yapılan olgu sayısı (n)	Duyarlılık saptanan n	%
<i>Blattella germanica</i>	1382	38	2,7
Akar genel*	1382	798	57,7
Çimen polenleri genel*	1382	394	28,5
Tahıl polenleri genel*	1382	302	21,9
Yabani ot polenleri genel*	1382	100	7,2
Ağaç polenleri genel*	1382	158	11,4
Mantarlar genel*	1382	145	10,5
Kedi	1382	93	6,9
Köpek	1382	40	3,2

Genel*: Bu gruptaki alerjenlerden en az birine karşı duyarlılık varlığı

Tüm atopik olgularda (n=1382) inhalan alerjen gruplarına karşı saptanan duyarlılık oranları, yaş gruplarına göre ayrı ayrı incelendiğinde (Tablo 3); *Blattella germanica* duyarlılık oranlarının 0-3 yaş grubunda %2, 4-7 yaş grubunda %2,2, 8-12 yaş grubunda %4,1 oranında bulunduğu ve yaş artışı ile paralel istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir artış gösterdiği saptandı (p=0,129) (Tablo 3). Akar alerjenleri, çimen polenleri, tahıl polenleri, yabani ot polenleri, ağaç polenleri, mantar alerjenleri, kedi ve

köpek alerjenleri duyarlılık oranlarının ise istatistiksel anlamlı olarak yaş ile paralel artış gösterdiği saptandı.

Atopik olgularda *Blattella germanica* duyarlılığı olan ve olmayan olguların çeşitli özellikleri karşılaştırıldığında (Tablo 4); *Blattella germanica* duyarlılığı olanlarda astım sıklığı (%69,4), *Blattella germanica* duyarlılığı olmayanlara (%49,2) göre, anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldü (p=0,017). *Blattella germanica* duyarlılığı varlığında; sırasıyla çimen polenleri genel, tahıl polenleri genel, yabani ot polenleri genel, ağaç polenleri genel, mantar genel, kedi, köpek alerjen duyarlılıkları istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek oranlarda saptandı (Tablo 4).

Blattella germanica duyarlılığı olan olgularda, alerjik hastalık tanılarına göre alerjen duyarlılıklarının dağılımı Tablo 5'de gösterilmiştir. *Blattella germanica* duyarlılığı astımlılarda %3,6, alerjik rinitlilerde %3, astım ve alerjik rinit birlikte olan olgularda ise %4,9 oranlarında saptandı. Alerjik rinit ve alerjik konjonktivit birlikte olan hastalarda ise %4 oranında, atopik dermatitli olgularda ise %1,3 oranında saptanmıştır.

Blattella germanica duyarlılığı varlığını etkileyebilecek olası faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri Tablo 6'da verilmiştir. Çalışmaya alınan atopik olgularda cinsiyet, tanı yaşı, semptom başlangıç yaşı, serum total eozinofil ve total IgE düzeyi, alerjik hastalık tanıları, diğer inhalan alerjen duyarlılıklarının *Blattella germanica* duyarlılığı üzerindeki olası etkileri incelendiğinde; çok değişkenli (multivariate) analizde köpek duyarlılığının (OR=0,016, %95GA=0,016-0,54, p=0,008) *Blattella germanica* duyarlılığını azaltıcı yönde ilişkili olduğu saptandı.

Tartışma

Atopik bireylerde ve astım, alerjik rinit, alerjik konjonktivit gibi alerjik hastalıklarda duyarlanmaya neden olan alerjenler sıklıkla inhalan alerjenlerdir. Astım ve alerjik rinitte, ev tozu akarları, polenler, küf mantar sporları, evcil hayvanlar ve hamam böceği alerjenleri semptomlardan sorumlu alerjenler olarak görülmektedir (2,16). En sık görülen iç ortam alerjenleri ev tozu akarları, mantar sporları, evcil hayvanlar ve hamam böceğidir (5,16). Dış ortamda ise en sık polenler ve mantar sporları, atopik bireylerin semptomlarını en çok tetikleyen başlıca etkenlerdir. Bitki polenleri içinde ise çimen, ağaç ve yabani

Tablo 3. Çalışma grubundaki tüm olgularda (n=1382), yaş gruplarına göre deri prik testi ile çeşitli alerjen gruplarına karşı saptanan duyarlılık oranları

Alerjenler	0-3 yaş (n=254)		4-7 yaş (n=684)		8-12 yaş (n=444)		p ^a
	n	%	n	%	n	%	
<i>Blattella germanica</i>	5	2	15	2,2	18	4,1	0,129
Akar genel*	77	30,3	402	58,8	319	71,8	<0,001
Çimen polenleri genel*	14	5,5	182	26,6	198	44,6	<0,001
Tahıl polenleri genel*	9	3,5	123	18	170	38,3	<0,001
Yabani ot polenleri genel*	4	1,6	26	3,8	70	15,8	<0,001
Ağaç polenleri genel*	8	3,1	63	9,2	87	19,6	<0,001
Mantarlar genel*	10	3,9	76	11,1	59	13,3	<0,001
Kedi	3	1,2	40	6	50	11,5	<0,001
Köpek	1	0,4	18	2,9	21	4,8	0,004

: Ki-kare testi, Genel: Bu gruptaki alerjenlerden en az birine karşı duyarlılık varlığı

Tablo 4. *Blattella germanica* duyarlılığı olan ve olmayan olguların çeşitli özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	<i>Blattella germanica</i> duyarlılığı (+)		<i>Blattella germanica</i> duyarlılığı (-)		p
	n	%	n	%	
Astım tanısı varlığı	25	69,4	660	49,2	0,017
Alerjik rinit tanısı varlığı	14	38,9	458	34,4	0,573
Alerjik konjonktivit tanısı varlığı	4	11,1	101	7,6	0,432
Atopik dermatit tanısı varlığı	4	10,8	303	22,6	0,089
Ürtiker tanısı varlığı	5	13,5	118	8,8	0,324
Akar genel*	20	52,6	778	57,9	0,518
Çimen polenleri genel*	17	44,7	377	28,1	0,029
Tahıl polenleri genel*	16	42,1	286	21,3	0,004
Yabani ot polenleri genel*	13	34,2	87	6,5	<0,001
Ağaç polenleri genel*	12	31,6	146	10,9	<0,001
Mantarlar genel*	11	28,9	134	10	<0,001
Kedi	15	40,5	78	5,9	<0,001
Köpek	9	28,1	31	2,5	<0,001

Genel*: Bu gruptaki alerjenlerden en az birine karşı duyarlılık varlığı

ot polenleri başlıca sorumlu alerjenlerdir (16,17). Bu çevresel alerjenlere duyarlılıkların belirlenerek bunlara yönelik gerekli tedbirlerin alınması ve uygun tedavilerinin verilmesi alerjik hastalıkların tedavisinde önemli yer tutmaktadır.

Hamam böceği gibi iç ortam alerjenlerine karşı duyarlılık, dünya çapında düşük sosyoekonomik seviyedeki kentsel popülasyonlarda astım ve diğer alerjik hastalıkların gelişimi için önemli risk faktörlerinden biridir (18,19). Az havalandırılan ılık ve nemli alanlar, iç ortam alerjenleri için uygun

bir ortam oluşturmaktadır (20). Türkiye'de ve dünyada yapılan farklı çalışmalarda hamam böceği duyarlılık prevalansı ve duyarlılıktan sorumlu olan hamam böceği cinsi bölgeden bölgeye farklılıklar gösterebilmektedir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gibi ılıman, serin ve kuru iklimlerin yaşandığı bölgelerde Alman hamam böceği (*Blattella germanica*) sık görülürken, daha büyük boyutlarda olan Amerikan hamam böceği (*Periplaneta americana*) tropikal sıcak ve nemli iklimlerde (örneğin Tayvan, Brezilya ve Tayland vb.) yaygındır (21). Sıklıkla

Tablo 5. Alerjik hastalık tanılarına göre *Blattella germanica* duyarlılığı olan olguların dağılımı

Alerjik hastalık tanıları	<i>Blattella germanica</i> duyarlılığı	
	n	%
Astım (n=685)	25	3,6
Alerjik rinit (n=472)	14	3
Astım ve alerjik rinit (n=225)	11	4,9
Alerjik konjonktivit (n=105)	4	3,8
Alerjik rinit ve alerjik konjonktivit (n=100)	4	4
Atopik dermatit (n=307)	4	1,3

Tablo 6. *Blattella germanica* duyarlılığını etkileyebilecek olası faktörlerin tek değişkenli (univariate) ve çok değişkenli (multivariate) lojistik regresyon analizleri

	Tek değişkenli model			Çok değişkenli model			
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p	
	(en az-en çok)			(en az-en çok)			
Cinsiyet	2,32	0,195	27,577	0,505	-	-	-
Astım	0,35	0,039	3,125	0,347	-	-	-
Alerjik rinit	7,808	0,265	230,199	0,234	-	-	-
Alerjik konjonktivit	0,222	0,006	8,502	0,418	-	-	-
Semptom başlangıç yaşı	1,134	0,693	1,855	0,617	-	-	-
Tanı yaşı	0,894	0,524	1,526	0,682	-	-	-
Ailede alerjik hastalık	0	0	.	0,995	-	-	-
Total eozinofil sayısı	1	0,999	1,002	0,665	-	-	-
Total IgE	1	0,999	1,002	0,66	-	-	-
Akar genel*	3,762	0,288	49,182	0,312	-	-	-
Çimen polenleri genel*	17,13	0,185	1588,86	0,219	-	-	-
Tahıl polenleri genel*	0,04	0	3,446	0,157	-	-	-
Ağaç polenleri genel*	0,455	0,034	6,157	0,554	-	-	-
Yabani ot polenleri genel*	1,449	0,047	44,733	0,832	-	-	-
Mantarlar genel*	1,055	0,081	13,772	0,967	-	-	-
Kedi duyarlılığı	0,17	0,005	5,736	0,324	-	-	-
Köpek duyarlılığı	0,05	0,001	1,818	0,102	0,09	0,016	0,54
							0,008

Genel*: Bu gruptaki alerjenlerden en az birine karşı duyarlılık varlığı

OR: Odds ratio %95 GA: %95 Güven aralığı

bu iki tür, özellikle de *Blattella germanica*, hamam böceği alerjisi araştırmalarının büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Hamam böceği türlerinden *Blattella germanica* ve *Periplaneta americana* alerjenleri arasında dikkate değer yüksek oranlarda çapraz duyarlılık mevcut olduğu bilinmektedir (3,4,9,22,23). *Blattella germanica* ve *Periplaneta americana* alerjenlerinde bazı homolog gruplar arasında önemli

derecede homoloji ve değişken IgE çapraz reaktivitesi olduğu tespit edilmiş, örnek olarak *Periplaneta americana* major alerjeni olan Per a 1 ile, *Blattella germanica* alerjeni Bla g 1 arasında çapraz reaktivitenin mevcut olduğu gösterilmiştir (3,4).

Hamam böceği alerjenlerine karşı duyarlılık saptanma oranlarının ülke ve bölgelere göre büyük farklılıklar gösterdiği bildirilmektedir. Amerika

Birleşik Devletlerinde, 1286 astım tanılı çocukta Alman hamam böceği duyarlılığı %36 olarak saptanmıştır (5). Güney Doğu Asya bölgesinde 3 ayrı ülkeden hamam böceği duyarlılığı sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, ortaokul çağındaki astımlı olgularda ülkelere göre %25,7-35,9 arasında değişen oranlarda hamam böcekleri (*Blattella germanica*, *Periplaneta americana* ve *Blattella orientalis* karışımı ile deri testleri yapılmış) duyarlılığı bulunmuştur (24). Japonya'da astımlı çocukların katıldığı bir çalışmada *Blattella germanica*'ya %29,4, *Periplaneta japonica*'ya %15,7 oranında duyarlılık saptanmıştır (25). Avrupa kıtasında ve ülkemizde ise duyarlılık oranları daha düşük saptanmıştır. İtalya'da atopik çocuklar arasında duyarlılık oranı %13 iken Norveç'te bu oran %7,5 bulunmuştur (26,27). Türkiye'de çocukluk çağındaki hamam böceği duyarlılığı sıklığı ve hamam böceği duyarlılığı olan hastaların klinik özelliklerine odaklanarak yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır, mevcut verilerin çoğunluğu alerjik hastalıklarda çeşitli alerjen duyarlılıkları araştırılırken hamam böceği sonuçlarının da bildirilmesi şeklindedir. Türkiye'de en sık karşılaşılan hamam böceği tipi *Blattella germanica* olması nedeni ile çalışmalarda daha çok *Blattella germanica* duyarlılığı üzerinde durulmuştur (17). Türkiye'de ülkenin farklı şehirlerinden yapılan çalışmalarda genel olarak erişkin yaş grubunda daha yüksek oranlarda hamam böceği duyarlılığı bildirilmiştir. Mungan ve ark. tarafından Ankara'da erişkinlerde yapılan bir çalışmada astımlı olgular arasında ev tozu akarı duyarlılığının ardından ikinci sıklıkta %25,7 oranında *Blattella germanica* duyarlılığı saptanırken, çalışmada tüm atopik olgular içinde ise %41 gibi yüksek oranda *Blattella germanica*'ya karşı duyarlılık tespit edilmiştir (28). Yine ülkemizden erişkin astımlı olguların değerlendirildiği İzmir'de yapılan bir çalışmada olguların %39,2' sinde *Blattella germanica*'ya duyarlılık saptanmıştır (11). Çocukluk çağındaki yapılan çalışmalarda ise; Bursa iline yakın coğrafik bölge ve benzer iklim koşullarına sahip İstanbul'da *Blattella germanica*, *Periplaneta americana* ve *Blattella orientalis* karışımı ve Eskişehir'de *Blattella germanica* ile yapılan çalışmalarda hamam böceği duyarlılıkları sırasıyla %7,4 ve %4,7 olarak saptanmıştır (29,30). İstanbul'da alerjik rinitli (%49,2'sinde ek olarak astım mevcut) 2-18 yaş arası 2822 olguda yapılmış alerjen duyarlılığı tarama çalışmasında ise *Blattella germanica*

duyarlılığı %5,6 saptanmıştır (31). Literatürdeki çalışmalarda bölge, yaş grubu, seçilen populasyon ve popülasyondaki olguların alerjik hastalık tanılarının dağılımı (astım, alerjik rinit veya atopik olgular vb.) gibi farklılıklar; değişik oranlarda sonuçlar bulunmasıyla ilişkili görünmektedir. Elazığ'da alerjik astımlı (%55,8'inde alerjik rinit eşlik eden) 5-18 yaş arasındaki 786 çocukta *Blattella germanica* duyarlılığı %8,3 oranında bildirilmiştir (10). Edirne'de 4-17 yaş arası 539 atopik çocuk hastada duyarlılık %2,2 oranında ve çalışmamızla çok benzer oranda saptanmıştır (32). Ankara'da hamam böceği duyarlılığına odaklı olarak yapılan bir çalışmada 7,5-13,5 yaşlarında toplam 1513 atopik çocuk hastada %25,4 oranında *Blattella germanica* duyarlılığı bulunmuş, ayrıca çalışmamız sonuçlarına benzer şekilde, astım ve alerjik riniti birlikte var olan daha büyük yaştaki çocuklarda daha yüksek oranda hamamböceği duyarlılığı tespit edildiği bildirilmiştir (9). Sunulan çalışmamıza benzer şekilde hamam böceği duyarlılığı olanlarda astım görülme oranı %73,2, olmayanlarda astım oranı ise %64,4 olarak bildirilmiştir (9). Ankara'da aynı merkezde yapılan başka bir çalışmada ise tekrar eden alerjik solunum semptomları şüphesi olan 2-18 yaş arası 2547 çocukta inhalan alerjenlerle yapılan deri testleri ile %35,1'inde atopi saptanmış, *Blattella germanica* duyarlılığı %1,6 oranında bulunmuş, 2-5 yaş grubunda %0,7, 6-11 yaş grubunda %2,1, 12-18 yaş grubunda ise %2,4 bulunmuştur. Atopik olgularda ise %4,6 oranında *Blattella germanica* duyarlılığı saptanmıştır (33). Ankara'da yapılan başka bir çalışmada ise astım tanısı ile takip edilen 7,4-12,2 yaşlarında 236 çocukta *Blattella germanica* duyarlılığı sunulan çalışma sonuçlarımıza çok benzer şekilde %2,5 oranında bulunmuş, astımlılarda %4,2, astım+alerjik rinitlilerde ise %1,9 oranlarında bildirilmiştir (34). Bursa bölgesinde bu konuda geniş bir atopik çocuk popülasyonunda yapılan bu çalışmamızda ise atopik çocuklarda *Blattella germanica* duyarlılığı %2,7 oranında bulunmuştur. Çalışmalardaki hamam böceği duyarlılık oranlarındaki heterojenitenin ve bizim çalışmamızdaki duyarlılık oranının biraz daha düşük olmasının muhtemel nedenlerinin; seçilen çalışma popülasyonu, olguların yaş grubu, çalışmanın yapıldığı bölgenin coğrafi yapısı, iklim koşulları ve bireylerin sosyoekonomik düzeyleri veya ev içi yaşam koşullarının etkileri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (23).

Çalışmamızda hamam böceği duyarlılığı dışında diğer sık rastlanan alerjenlere karşı duyarlılık oranları deri prik testleri ile araştırılmıştır (Tablo 2). Olgularda saptanan en sık iç ortam alerjeni ev tozu akarı (%57,7) iken en sık saptanan dış ortam alerjeni ise çimen polenleri (%28,5) olmuştur. Çalışmamızda *Blattella germanica* duyarlılığı değerlendirmeye aldığımız akar, çimen polen, tahıl polen, ağaç polen, mantar, yabani ot polen, kedi ve köpek alerjenlerinden sonra daha az sıklıkta saptanan alerjen türü olmuştur. İstanbul'da 2-18 yaş arası 2822 olguda yapılmış alerjen duyarlılığı tarama çalışmasında da çalışmamıza benzer inhalan alerjen duyarlılıkları bildirilmiştir (31). Kalyoncu ve ark.'larının Türkiye'de yaptıkları çok merkezli çalışmada erişkin atopik hastalarda hamam böceği duyarlılığının sıklığı ev tozu akarı ve polen duyarlılığından sonra üçüncü sıklıkta bulunmuştur (7). İnhalan alerjenlere duyarlılık oranları ile ilgili çalışmaların yapıldığı yaş grubu, bölge ve çevresel farklılıklara (coğrafya, iklim koşulları, bitki örtüsü, bireylerin yaşam koşulları vb.) bağlı olarak farklı sonuçlar görülebileceği bilinmektedir. İnhalan alerjenler ve hamam böceği duyarlılıklarının çocukluk çağında yaş ile birlikte artış gösterdiği bildirilmektedir (33). Hamam böceği (*Blattella germanica*, *Periplaneta americana* karışımı) duyarlılaşması için risk faktörlerinin değerlendirildiği ABD'de yapılan bir çalışmada da 11 yaş ve üzeri hastalarda duyarlanmanın daha sık olduğu tespit edilmiştir (35). Çalışma grubumuzdaki tüm olgularda yaşın ilerlemesi ile birlikte *Blattella germanica* ve diğer tüm inhalan alerjenlere karşı duyarlılık oranlarında artış saptanmıştır, ancak muhtemelen *Blattella germanica* duyarlı olguların toplam sayısı az olduğu için hamam böceği duyarlılığındaki yaş artışına paralel artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Hamam böceği alerjisi, duyarlı bireylerde düşük yoğunlukta alerjene kronik maruz kalmanın bir sonucu olarak astım gelişimi için önemli bir sağlık sorunu olabilmektedir (12). Hamam böceği duyarlılığı olan özellikle astımlı hastalarda hastalığın daha ağır seyredebileceği ve steroid bağımlılığının daha sık oluşabileceği bilinmektedir (2,36-38). Çalışmamız verilerinde de *Blattella germanica* duyarlılığı olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında; *Blattella germanica* duyarlılığı olanlarda astım (%69,4) istatistiksel olarak daha yüksek oranda saptanmıştır. Ülkemizde solunum yolu alerjileri olan çocuklarda

hamam böceği duyarlılığının %15 oranında tespit edildiği bir çalışmada astımlı çocukların %14,7'sinde, alerjik riniti olanların %9,6'sında, astım ve alerjik rinit birlikteliği olan hastaların %19,7'sinde hamam böceği (*Blattella germanica* ve *Periplaneta americana*) duyarlılığı saptanmıştır (39). Bu çalışma sonuçları ile benzer bir eğilim sunulan çalışmamızda da görülmüş olup; astım ve alerjik rinitli olgularda, astım ve alerjik rinit birlikte olan olgularda *Blattella germanica* duyarlılığı daha yüksek oranlarda saptanmıştır (Tablo 5). Hamam böceği duyarlılık görülme sıklığı oranları iklim, çevresel, sosyoekonomik koşullarla ilişkili olarak bölgelere göre oldukça değişkenlik gösterebilmektedir.

Alman hamam böceğinin (*Blattella germanica*) ve Amerikan hamam böceğinin (*Periplaneta americana*) bugün için bilinen 12 farklı yapı ve işleve sahip alerjeni (*Bla g 1-12*) (*Per a 1-12*) bulunmaktadır (38). Tropomyosin (*Per a 7*, *Bla g 7*) alerjeni akar, karides, kabuklular, yumuşakçalar ve parazitlerin yapısında bulunan bir alerjen bileşenidir ve aynı zamanda Alman hamam böceğindeki major alerjenlerden (*Bla g 7*) biridir (12). *Ascaris lumbricoides* gibi parazitlerin de yapısında bulunan tropomyosinin akar ya da hamam böceği tropomyosinine benzerliğinden dolayı *Ascaris* enfeksiyonunun astım gelişme riskini artırabileceği gösterilmiştir (12,40). Yapılan çalışmalar ve meta-analizler benzer çapraz reaksiyon ile akar duyarlılığının hamam böceği duyarlılığı olan bireylerde anlamlı oranda yüksek olduğunu göstermektedir (1,28,38,39). Aynı zamanda *Blattella germanica* grup-4 (*Bla g 4*) alerjeni kedi, köpek, fare, inek, at gibi memelerin yapısında bulunan lipokalin alerjeni ile %10-20 oranında benzerlik göstermektedir (1,22). Çalışmamızda ise alerjen duyarlılıklarının *Blattella germanica* duyarlılığı üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde köpek duyarlılığının *Blattella germanica* duyarlılığı riskini azalttığı tespit edilmiştir. Akar duyarlılığı varlığı ile *Blattella germanica* duyarlılığı varlığı arasında bir ilişki saptanmaması çalışma popülasyonumuzda *Blattella germanica* duyarlılığı saptanan oranın görece düşük olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Hamam böceği duyarlılığı gelişimine etki eden olası risk faktörlerinin belirlenmesi için daha fazla sayıda duyarlı hasta içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

İç ortam alerjenlerine düşük seviyelerde kronik maruz kalma, duyarlı bireylerde alerjik semptomların gelişmesine ve ardından hastalık alevlenmelerine yol açabilir. Hamam böceği alerjenlerine maruz kalmayı azaltmaya yönelik önlemler, alerjik semptomların kontrol altında tutulabilmesine katkıda bulunabilse de, özellikle düşük sosyoekonomik koşullarda şehir içi bölgelerde bunların sürdürülmesi zor olabilmektedir. Astım, alerjik rinit, alerjik konjonktivit gibi solunum yolu alerjik hastalıkları tablosu olan ve özellikle yıl boyu yakınmaları olan hastalarda deri prik testleri esnasında, hamam böceği alerjen ekstraktlarının standart test paneline eklenmesinin gerekli olduğu düşünülmüştür.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Geniş bir atopik çocuk popülasyonunda yapılan bu çalışmada hamam böceği duyarlılığı araştırılırken, ülkemizde yaygın tür olarak görüldüğü bildirilen ve bu nedenle çocukluk yaş grubunda en sık alerjen duyarlılığına yol açtığı bildirilen *Blattella germanica* alerjeni kullanılmıştır. Bu çalışmanın tek bir merkeze başvurmuş olan hastalar arasında yapılmış olması bir kısıtlılık olarak belirtilebilir.

Sonuç

Bursa bölgesinde geniş bir atopik çocuk popülasyonunda ilk kez yapılan bu çalışmada, *Blattella germanica* duyarlılığı sıklığı tüm çalışma popülasyonunda %2,7 bulunurken, 8-12 yaş grubunda ise %4,1 bulunmuştur. *Blattella germanica* duyarlılığı oranlarının çocuklarda yaş artışı ile paralel genel bir artış eğilimi göstermiştir ($p=0,129$). Ek olarak *Blattella germanica* duyarlılığı astım ve alerjik rinit birlikteliğinde daha yüksek oranda (%4,9) görülmektedir. *Blattella germanica* duyarlılığı olan hastalarda astım görülme oranı, duyarlılık olmayanlara göre daha sık bulunmuştur. Köpek duyarlılığı varlığının *Blattella germanica* duyarlılığı görülme riskini azaltıcı yönde etki ettiği görülmüştür. *Blattella germanica* monosensitizasyonu hiçbir hastada görülmez iken, *Blattella germanica* duyarlılığı olan hastalarda diğer alerjen duyarlılıklarının hamam böceği duyarlılığı olmayanlardan daha sık görülmesi, *Blattella germanica* duyarlılığının polisensitize hastalarda daha yaygın görüldüğünü düşündürmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Pomés A, Mueller GA, Randall TA, Chapman MD, Arruda LK. New insights into cockroach allergens. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(4):25.
2. Do DC, Zhao Y, P Gao. Cockroach allergen exposure and risk of asthma. *Allergy* 2016;71:463-74.
3. Pomes A, Schulten V, Glesner J, da Silva Antunes R, Sutherland A, Bacharier LB, et al. IgE and T cell reactivity to a comprehensive panel of cockroach allergens in relation to disease. *Front Immunol* 2021;11:621700.
4. Wangorsch A, Jamin A, Eichhorn S, Pablos I, Sharma S, Schweidler B, et al. Component-resolved diagnosis of American cockroach (*Periplaneta americana*) allergy in patients from different geographical areas. *Front Allergy* 2021;2:691627.
5. Eggleston PA, Rosenstreich D, Lynn H, Gergen P, Baker D, Kattan M, et al. Relationship of indoor allergen exposure to skin test sensitivity in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4 Pt 1):563-70.
6. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997;336:1356-63.
7. Kalyoncu AF, Cöplü L, Selçuk ZT, Emri AS, Kolaçan B, Kocabaş A, et al. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. *Allergy* 1995;50(5):451-5.
8. Uzel A, Capan N, Canbakan S, Yurdakul AS, Dursun B. Evaluation of the relationship between cockroach sensitivity and house-dust-mite sensitivity in Turkish asthmatic patients. *Respir Med* 2005;99:1032-37.
9. Celmeli F, Yavuz ST, Turkkahraman D, Simsek O, Kılınç A, Sekerel BE. Cockroach (*Blattella Germanica*) sensitization is associated with coexistence of asthma and allergic rhinitis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2016;29:38-43.
10. Kılıç M, Taşkın E. Alerjik astımlı çocukların klinik özelliklerinin ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Fırat Tıp Derg* 2015;20(4):199-205.
11. Gülbahar O, Mete N, Ardeniz O, Kokuludag A, Sin A, Sebik F. Characteristic of sensitization to cockroaches in patients with respiratory allergy in Izmir, Turkey. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2004;44:620-24.
12. Pomés A, Arruda LK. Investigating cockroach allergens: aiming to improve diagnosis and treatment of cockroach allergic patients. *Methods* 2014;66:75-85.
13. Bernton HS, Brown H. Cockroach allergy II: The relation of infestation to sensitization. *South Med J* 1967;60:852-5.
14. Kang B, Vellody D, Homburger H, Yunginger JW. Cockroach cause of allergic asthma. its specificity and immunologic profile. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63:80-6.

15. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:S1-148.
16. Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy* 2009;64:1507-1515.
17. Çelik GE. Astma ve Alerji. In: Kalyoncu AF, editör. *Bronş Astması*. Ankara: Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti., 2001. s.21-49.
18. Gruchalla RS, Pongracic J, Plaut M, Evans R 3rd, Visness CM, Walter M, et al. Inner City Asthma Study: relationships among sensitivity, allergen exposure, and asthma morbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:478-85.
19. Ramsey CD, Celedón JC, Sredl DL, Weiss ST, Cloutier MM. Predictors of disease severity in children with asthma in Hartford, Connecticut. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:268-75.
20. Lewis AS, Weiss ST, Platts-Mills TA, Burge H, Gold DR. The role of indoor allergen sensitization and exposure in causing morbidity in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:961-6.
21. Sookrung N, Chaicumpa W. A revisit to cockroach allergens. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2010;28(2-3):95-106.
22. Tan YW, Chan SL, Ong TC, Le Yit Y, Tiong YS, Chew FT, et al. Structures of two major allergens, *Bla g 4* and *Per a 4*, from cockroaches and their IgE binding epitopes. *J Biol Chem* 2009;284:3148-57.
23. Pomes A, Vailes LD, Helm RM, Chapman MD. IgE reactivity of tandem repeats derived from cockroach allergen, *Bla g 1*. *Eur J Biochem* 2002;269:3086-92.
24. Leung R, Ho P. Asthma, allergy and atopy in three South-East Asian populations. *Thorax* 1994;49:1205-10.
25. Onoue Y, Murakami G, Takayanagi M, Iwaya M, Kayahara M, Adachi Y, et al. Study of cockroach allergy in asthmatic children. The positive rates and antigenicity of cockroach allergen. *Alerugi* 1995;44:1207-15.
26. Peruzzi M, de Luca M, Novembre E, de Martino M, Vierucci A. Incidence of cockroach allergy in atopic Italian children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83:167-71.
27. Lødrup Carlsen KC, Carlsen KH, Buchmann MS, Wikstrøm J, Mehl R. GAIN. Cockroach sensitivity in Norway: A previously unidentified problem? *Allergy* 2002; 57:529-33.
28. Mungan D, Celik G, Sin B, Bavbek S, Demirel Y, Misirligil Z. Characteristic features of cockroach hypersensitivity in Turkish asthmatic patients. *Allergy* 1998;53:870-3.
29. Akçay T, Akçay A, Pınar O, Şiraneci R, Teker K. Bronşial astım ve alerjik rinitli Türk çocuklarında hamamböceği alerjisi sıklığı. *Medeniyet Medical Journal* 2004;19:69-72.
30. Harmanci E, Metintas M, Alatas F, Erginel S, Mutlu S. Low prevalence of allergy to cockroach and latex in asthmatic patients in Eskişehir (Anatolia), Turkey. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000;10:162-5.
31. Özceker D, Kardelen AD, Sapmaz S, Uysal O, Guler N, Tamay Z. Allergy skin tests in inner-city children with allergic rhinitis living in İstanbul. *Eur Arch Med Res* 2018;34:258-61.
32. Yazicioglu M, Oner N, Celtik C, Okutan O, Pala O. Sensitization to common allergens, especially pollens, among children with respiratory allergy in the Trakya region of Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2004;22:183-90.
33. Şahiner UM, Civelek E, Yavuz ST, Büyüktiryaki AB, Tuncer A, Şekerel BE. Skin prick testing to aeroallergen extracts: what is the optimal panel in children and adolescents in Turkey? *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:391-8.
34. Ay S, Civelek E, Kınık Kaya E, Güvenir H, Mısırlıoğlu ED, Toyran M, ve ark. Astımlı ve astım-alerjik rinit birlikteliği olan çocuklarda deri testi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2017;3:153-8.
35. Sarpong SB, Hamilton RG, Eggleston PA, Adkinson NF Jr. Socioeconomic status and race as risk factors for cockroach allergen exposure and sensitization in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1393-401.
36. Wang J, Visness CM, Calatroni A, Gergen PJ, Mitchell HE, Sampson HA. Effect of environmental allergen sensitization on asthma morbidity in inner-city asthmatic children. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1381-9.
37. Kanchongkittiphon W, Gaffin JM, Phipatanakul W. The indoor environment and inner-city childhood asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2014;32:103-10.
38. Arruda LK, Vailes L, Ferriani VPL, Santos ABR, Pomes A, Chapman M. Cockroaches allergens and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:419-28.
39. Yılmaz A, Tuncer A, Sekerel BE, Adalıoğlu G, Saraçlar Y. Cockroach allergy in a group of Turkish children with respiratory allergies. *Turk J Pediatr* 2004;46:344-9.
40. Takeuchi H, Zaman K, Takahashi J, Yunus M, Chowdhury HR, Arifeen SE, et al. High titre of anti-*Ascaris* immunoglobulin E associated with bronchial asthma symptoms in 5-year-old rural Bangladeshi children. *Clin Exp Allergy* 2008;38:276-82.

Okul Öncesi Dönem Çocuklarının Diş Sağlığı Durumu ve Etkileyen Faktörler: Pilot Çalışma

Dental Health Status and Affecting Factors of Preschool Children: A Pilot Study

Çiğdem Elbek Çubukçu (0000-0002-1480-2907)

Bursa Uludağ Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye



Öz

Giriş: Diş çürükleri birçok ülkede olduğu gibi Türkiye’de de önemli bir halk sağlığı sorunudur. Okul öncesi çocuklarda diş çürüğü görülme sıklığı da yüksektir. Bu çalışmanın amacı Bursa’daki anaokulu öğrencilerinin diş çürüğü deneyimlerini ve diş çürüğü düzeylerini etkileyen faktörleri tartışmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bursa’da 2021 yılında özel bir anaokulundaki öğrencilerden tabakalı rastgele bir örneklem oluşturuldu. Çocuklarda ağız içi muayeneleri tek kullanımlık aynalar ve kafa lambası kullanılarak yapıldı. Diş çürüğü düzeyini etkileyen olası faktörleri incelemek için hazırlanan valide edilmiş anket, çocukların ebeveynleri tarafından dolduruldu. Diş çürüğü deneyimi çürük, eksik ve dolgulu, diş (DMFT) indeksi ile kaydedildi. Diş çürüğü deneyimi ile ağız sağlığı ile ilgili geçmiş davranışlar arasındaki ilişkiyi incelemek için çok değişkenli ANOVA kullanıldı.

Bulgular: Yaş ortalaması 4,7±0,5 yıl olan 150 çocuk (%49 erkek) değerlendirildi. Değerlendirilen çocukların ortalama dmft puanı 5,3±0,7’dir. Çocukların %35’inin dmft puanının 0,87 olduğu tespit edildi. Çürük dişlerin %87’si tedavi görmemiştir. Diş çürüğü deneyimi ile ağız sağlığına ilişkin alışkanlıklar, ebeveynlerin eğitim düzeyi ve diş sağlığı bilgi düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Ancak aile geliri ile diş çürüğü deneyimi arasındaki ilişki önemsizdir.

Sonuç: Bu çalışmada erken çocukluk çağı çürüklerinin insidansı yüksekti. Diş çürüğü deneyimleri, ağız sağlığı davranışları ve ebeveyn eğitim düzeyi ve diş bilgi düzeyi ile bağlantılı bulundu.

Anahtar kelimeler

Diş çürüğü, ağız sağlığı, diş sağlığı, diş fırçalama, okul öncesi çağ, çocuklar

Keywords

Dental caries, oral health, dental health, tooth brushing, preschool, children

Geliş Tarihi/Received : 23.10.2021

Kabul Tarihi/Accepted : 09.11.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.48243

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Çiğdem Elbek Çubukçu, Bursa Uludağ
Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Pedodonti Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
Tel.: +90 533 556 41 37
E-posta: cubukcu@uludag.edu.tr

Abstract

Introduction: Dental caries is an important public health problem in Turkey as in many countries. The incidence of dental caries is also high in preschool children. The aim of this study is to discuss the dental caries experiences of kindergarten students in Bursa and the factors affecting their level of dental caries.

Materials and Methods: A stratified random sample was composed from students in a private kindergarten in Bursa in 2021. Intraoral examinations in children were performed using disposable mirrors and a head lamp. The validated questionnaire, which was prepared to examine the possible factors affecting the level of dental caries, was filled by the parents(s) of the children. Dental caries experience was recorded with the dmft index. Multivariate ANOVA was used to study the relationship between dental caries experience and past oral health-related behaviors.

Results: One hundred and fifty children (49% male) with a mean age of 4.7±0.5 years were evaluated. The mean decayed, missing and filled teeth (DMFT) score of the evaluated children was 5.3±0.7. The dmft score of 35% of the children was found to be 0.87% of decayed teeth are untreated. A significant relationship was found between dental caries experience and oral health-related habits, parents’ education level and their knowledge levels on dental health. However, the relationship between family income and dental caries experience is insignificant.

Conclusion: The incidence of early childhood caries was high in this study. Dental caries experiences are linked to oral health behaviors and parental education level and dental knowledge level.

Giriş

Süt dişi çürükleri, pek çok ülkede önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (1). Toplum ağız-diş sağlığı uygulamalarının başarılı olabilmesi için bu hastalıkların dağılımını ve risk faktörlerini ortaya çıkararak önleme hedeflerini tespit etmek ve bu belirlemede de standart uluslar arası kullanımı olan ölçütleri kullanmak gerekmektedir. Bu amaçla okul öncesi çağ için önerilen yaş ölçütü 5 yaş (2). Türkiye’de 5 yaş grubuna (n= 1539) ait çürük prevalansı erkek çocuklarda % 73,1 iken kızlarda % 66,2’dir. Ortalama çürük, eksik ve dolgulu, diş (DMFT) indeksi $3,7\pm 3,9$ ’dur ve indekse ait diş çürüğü parametresi (d) yüksektir (3). Endüstrileşmiş ülkelerdeki çocuklar arasında diş çürüğü görülme sıklığında bir düşüş meydana geldiği bilinmekle birlikte (4), farklı çocuk popülasyonlarında değişimin farklı büyüklüklerde olduğu tespit edilmiştir (5). Tedavi edilmemiş diş çürükleri ağrıya, diş apselerine ve ciddi lokal ve sistemik enfeksiyonlara neden olabilmekte ve bu nedenle çocuğun okula devam etme süresini kısaltmaktadır. Bununla birlikte, okul öncesi dönemde çocuklara anaokullarında uygulanan düzenli bir ağız-diş sağlığı eğitim programı bulunmamaktadır (6). Türkiye’de okul öncesi dönemdeki çocuklarda diş çürüğü deneyimini ve görülme sıklığını araştıran son 10 yıla ait klinik çalışma tespit edilememiştir. Bu nedenle, bu çalışmada okul öncesi dönemdeki bir grup çocukta diş çürüğü düzeyinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Örneklemin Seçimi

Bu çalışma, Üniversite Etik Kurulu tarafından kabul edilmiştir (sayı: 2011-KAEK-26/6-24). Çalışmanın gerçekleştirilme zamanı Nisan-Eylül 2021’dir. Çalışmanın gerçekleştirildiği Bursa ilindeki bir özel anaokulunda eğitim gören çocuklara ait izinli listeden tabakalı rastgele örneklem oluşturulmuştur. Çalışmanın gerçekleştirildiği anaokulu çalışmaya katılmayı kabul etmiştir. Araştırmadan önce çocuklara diş sağlığı eğitimi verilmiştir. 2021 yılındaki 4 yaş, 5

yaş ve 6 yaş grubu sınıflardaki tüm öğrenciler çalışmaya dâhil edilmiştir. Ailelere mektupla çalışma hakkında bilgilendirme yapılmış ve onamları alınmıştır.

Anket Araştırması

Çalışmadan önce boş anket formları okula teslim edilmiş ve öğretmenler çalışma protokolü hakkında bilgilendirilmiştir.

Ebeveynlere gönderilecek anketler 4 kısımdan oluşmaktadır:

- Çocuğun cinsiyeti, yaşı ve doğum yeri,
- Çocuğun sosyoekonomik geçmişi (ailenin eğitim düzeyi ve aile geliri),
- Çocuğun ağız-diş sağlığı ile ilgili davranışları (atıştırma alışkanlıkları, diş fırçalama sıklığı, yalnız başına diş fırçalama/yardım alarak diş fırçalama, diş hekimine gitme sıklığı),
- Ebeveynin ağız-diş sağlığı bilgi düzeyi.

Ebeveynin ağız-diş sağlığı düzeyinin belirlenmesi için diş hastalıklarının nedenlerine ve önlenmesine ilişkin çoktan seçmeli 16 soru soruldu. Hazırlanan anketteki sorular geçerlilik testine tabi tutuldu.

Ağız İçi Muayene

Öğrencilerin ağız içi muayeneleri bir uzman çocuk diş hekimi tarafından yapıldı (CEC). Muayene eden uzman çocuk diş hekimi kalibre edilmiştir. Muayenede, tek kullanımlık ayna, kafa lambası ve dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) CPI sondu kullanılmıştır. Diş çürüğü deneyimi DSÖ kriterlerine göre dmft indeksi kullanılarak konmuştur (7): d, çürük dişi f ise çürük nedeniyle restoratif tedavi uygulanmış dişi işaret etmektedir. Tekrarlayan muayeneler çalışma süresince çocukların her bir %10’undan sonra gerçekleştirilmiştir.

İstatistik Analizi

Veriler, sosyal Bilimler istatistik Paketi (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) 23.0 versiyonu ile analiz edildi. Diş çürüğü deneyimleri (dmft değeri) arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklar T-testi ve ANOVA (tek yönlü ve çoklu seçenekli) kullanılarak belirlendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p) tüm testler için 0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Toplam 150 çocuk çalışmaya dâhil edildi. Tüm ebeveynlerden onam formları elde edildi. Kapa istatistik tanı değeri 0.95 oldu.

Tablo 1’de araştırılan çocuklarda yaş ve cinsiyete göre diş çürüğü deneyimleri ifade edilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen 150 çocuğun ortalama yaşı 4.7 ± 0.5 (yıl)’dır. Çocukların % 49’u erkektir. Değerlendirilen çocukların ortalama dmft skoru 5.3 ± 0.7 ’dir. Diş çürüğü deneyimi olmayan (dmft=0) çocukların oranı %39 iken çocukların % 6’sında dmft değeri ≥ 9 ’dur. Çürük dişlerin % 87’si tedavi edilmemiştir. Çürük, eksik ve dolgulu, diş değerlerinin %92’sinde tedavi edilmemiş diş çürüğü bileşeni (d değeri) indeks değerine yakın değerdedir (dt=4.9). Çürük nedeniyle restoratif tedavi uygulanmış diş (ft) değerine ait ortalama değer sıfıra yakındır (ft=0.4).

Ortalama dmft değeri bakımından erkek ve kız öğrenciler arasında istatistiksel farklılık yoktur ($p > 0.05$). Diş çürüğü deneyimi yaş ilerledikçe azalmaktadır: 4 yaşında % 68, 5 yaşında % 51 ve 6 yaşında ise % 38. Çürük prevalansı % 52,3’tür.

Diş çürüğü görülme sıklığı maksiller kesici dişlerde

mandibüler kesicilere göre daha yüksektir (% 34 vs % 1,7; $p=0.002$). Bununla birlikte süt azı dişlerde diş çürüğü görülme sıklığı her iki çene için benzerdir ($p > 0.05$).

Günde 2 ve daha fazla atıştırma tüketen çocukların ortalama dmft değeri (3,8) atıştırma tüketmeyen çocukların ortalama dmft değerinden (1,7) daha yüksektir ($p < 0.05$). Çocukların ağız bakım alışkanlıkları değerlendirildiğinde, doğumdan sonraki 6. aydan itibaren dişleri temizlenen ve/veya fırçalanan çocukların ortalama dmft değeri, alışkanlığı olmayanlara oranla anlamlı düzeyde düşüktür ($p=0.01$). Ebeveyn gözetiminde diş fırçalayan çocukların ortalama diş çürüğü deneyimi ile yalnız başına dişlerini fırçalayanların ortalama dmft değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Ancak, diş fırçalama sıklığı ve zamanı ile ortalama dmft değerleri arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.01$).

Ağız-diş sağlığı bilgi düzeyi daha yüksek olan ebeveynlerin çocuklarının diş çürüğü deneyimi, olmayanlara göre anlamlı düzeyde düşüktür ($p < 0.05$). Ailenin gelir düzeyi ile diş çürüğü deneyimi arasındaki fark anlamlı değildir ($p > 0.05$). Tablo 2’de araştırılan

Tablo 1. Araştırılan çocuklarda yaş ve cinsiyete göre diş çürüğü deneyimleri

Bağımsız değişkenler	Grup	N (150)	dmft \pm SS	% dmft > 0	Anlamlılık
Cinsiyet	Kız	78	5,2 \pm 3,7	54	p>0,05
	Erkek	72	6,1 \pm 3,1	51	
Yaş	4	57	6,1 \pm 3,4	41	p>0,05
	5	48	5,3 \pm 3,1	34	
	6	45	5,5 \pm 2,1	36	

Tablo 2. Araştırılan çocuklarda beslenme, oral hijyen, ebeveyn bilgi düzeyi ve sosyoekonomik düzeye göre ortalama dmft değerleri

	Grup	N (%)	dmft \pm SS	Anlamlılık
Atıştırma sıklığı	≤ 2	49	5,5 \pm 4,2	p<0,01
	>2	101	5,7 \pm 3,8	
Diş fırçalama başlama yaşı (ay)	1-12	10	3,2 \pm 2,5	p=0,01
	12-24	29	4,8 \pm 4,1	
	>24	111	6,3 \pm 3,7	
Diş fırçalama sıklığı	<2	102	5,9 \pm 3,9	p<0,01
	≥ 2	48	4,3 \pm 4,1	
Diş fırçalama sırasında ebeveyn gözetimi	Evet	30	4,7 \pm 2,1	p>0,05
	Hayır	120	5,2 \pm 3,7	
Ebeveynin bilgi düzeyi	Yüksek	65	4,1 \pm 2,8	p<0,05
	Düşük	85	5,1 \pm 4,6	
Aile geliri	≤ 5000	15	5,3 \pm 4,0	p>0,05
	>5000	135	4,9 \pm 3,6	

çocuklarda beslenme, oral hijyen, ebeveyn bilgi düzeyi ve sosyoekonomik düzeye göre ortalama dmft değerleri gösterilmiştir.

Çok değişkenli analizler (ANOVA), çocuğun atıştırma sıklığı, diş fırçalama alışkanlığı ve ebeveynin ağız-diş sağlığı bilgi düzeyi ile diş çürüğü deneyimi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermiştir.

Tartışma

Bu çalışmada çocuklar, okul öncesi eğitim veren bir özel anaokulundan seçilerek tabakalı rastgele örneklem oluşturulmuştur. Örneklem oluşturulurken mümkün olduğunca heterojen olmasına dikkat edilmiş ve popülasyonu temsil edebilir düzeyde olması sağlanmıştır. Bununla birlikte yaş grupları içindeki çocuklar homojen iken gruplar arasındaki ilişki birbirinden farklıdır. Bu nedenle, çalışmanın sonuçlarının kesinliği genel popülasyona göre daha az olacaktır.

Çalışmada ortalama dmft değeri 5.3 ± 0.7 bulunmuştur. Diğer bir anlatımla, her bir çocukta 5 adetten fazla süt dişi çürüğü bulunmaktadır. 2004 yılı Türkiye ağız-diş sağlığı profili raporuna göre, 5 yaş grubundaki erkek çocuklara ait ortalama dmft değeri 4.2 ve kızlara ait değer ise 3.3'tür (3). Çalışmada tespit edilen ortalama dmft değeri 2004 yılındaki Türkiye raporunda belirtilen ortalama dmft değerinden yüksektir. Bir başka söyleyişle, 2004 yılında 5 yaşındaki bir çocuğun yaklaşık 4 adet süt dişi çürük iken, 2021 yılında gerçekleştirilen bu çalışmaya dâhil olan çocukların diş çürüğü sayısı >5 'tir (her iki çalışmada da d değeri neredeyse tüm indekste en baskın değerdir). Çalışmanın bulguları göstermektedir ki incelenen örneklemde tedavi edilen diş çürüğü sayısı anlamlı düzeyde düşüktür.

Çalışmada, diş çürüğü deneyimi, Singapur (dmft=1.5) ve Hong Kong'ta (dmft=2.2) yapılan diğer çalışmalara göre yüksektir (8,9). Bununla birlikte Türkiye, yukarıda bahsedilen ülkelere göre ekonomik kalkınma sınıflamasında daha üst sıralarda olmakla birlikte kişi başına düşen gelirden Singapur ve Hong Kong daha üst sıralarda yer almaktadır (10). Tayvan'da 2006 yılında yapılan bir çalışmada 5 yaş grubu çocuklarda ortalama dmft değeri 7 (11), 2002 yılında Çin'de yapılan bir çalışmada ise ortalama dmft değeri 4.5 tespit edilmiştir (12). Tüm bu çalışmaların bulguları değerlendirildiğinde, çalışmadaki çocukların

diş çürüğü deneyimleri Tayvan'dan düşük, Singapur, Hong Kong ve Çin'deki çocuklardan yüksektir. 2017 yılında Libya'da 6 yaşındaki 706 çocukta yapılan bir çalışmada diş çürüğü prevalansı (dt ve dmft ≥ 1) sırasıyla % 69.1 ve % 71 olarak rapor edilmiştir. Ortalama dmft değeri 3.23 ± 3.32 bulunmuştur. Sosyal eşitsizlikler, yüksek şeker tüketimi ve yetersiz diş fırçalama (günde iki defadan az diş fırçalama) yüksek diş çürüğü deneyimi ile anlamlı şekilde ilişkilidir (13). Bu çalışmada ortalama dmft değeri bizim çalışma grubumuzun ortalama dmft değerinden düşüktür. Ayrıca, bizim çalışmamızın bulgularına ters olarak aile gelirinin düşüklüğü ile yüksek çürük deneyimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. 2013-2015 yılları arasında Galler, İskoçya ve İngiltere'de 5 yaşındaki çocuklara ait ortalama dmft değerleri sırasıyla 1.29, 1.27 ve 0.84 olarak tespit edilmiştir. Britanya'da dmft değerleri çalışmamızın sonuçlarına göre düşüktür ancak ülke içindeki sosyal sınıf farklılıklarına göre dmft değerlerinde de iniş ve çıkışlar görülmektedir (14).

Çalışmamızda, 4 yaşında % 68,5 olarak tespit edilen diş çürüğü prevalansı 6 yaşında % 38'e düşmüştür. Diş çürüğü okul öncesi çağda erken yaşta başlamakta ancak zamanla (yaş büyüdükçe) prevalansı düşmektedir. Ülkemizde 5 yaş grubuna ait diş çürüğü seviyesi orta-yüksek seviyede kabul edilmektedir. Bununla birlikte, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2025 yılı hedeflerinden biri olan 5 yaş grubundaki çocukların % 90'ının çürüksüz olması (dmft=0) hedefine (15) ulaşılabilmesi için erken yaşta diş çürüğünün oluşumunu önleyici programlar uygulanmalı ve sürekli olarak uygulanmasına devam edilmelidir. Toplum ağız diş sağlığı programının (TADS) planlanabilmesi için öncelikle toplumun sağlık problemlerinin, etnik yapısının, beslenme alışkanlıklarının, eğitim düzeyinin ve hastalığın şiddetinin bilinmesi gereklidir. Bu bilgiler toplandıktan sonra önceliğin nelere ve kimlere verileceği saptanabilmektedir. TADS planlamasında toplumun yaş dağılımı önemli bir faktördür. DSÖ; TADS programlarının düzenlenmesinde diş çürüğü riskine bakılmaksızın, tüm bireylerin kişisel ağız bakımı yapmaları ve hijyen alışkanlıklarının içselleşmesini sağlamanın önemini vurgulamaktadır (15).

Çalışmamızda gün içinde atıştırma tüketim sıklığı fazla olan çocuklarda diş çürüğü deneyimi yüksek tespit edilmiştir. Şekerli atıştırmalıkların

sık tüketilmesi çocuklarda diş çürüğü oluşumunu, sayısını ve şiddetini artırmaktadır (16). Chu CH ve ark. (17) ile Harris ve ark. (18) yaptığı çalışmaların bulguları çalışmamızın bulguları ile bağlantılıdır. Bu çalışmada incelenen çocuklarda günde 2 defa ebeveyn gözetiminde diş fırçalayan çocuklarda diş çürüğü görülme sıklığı diğer çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük tespit edilmiştir. Ebeveyn gözetiminde dişlerin fırçalanması küçük çocuklarda diş çürüğü oluşumunu azaltmaktadır (19).

Ebeveynlerin sosyo-ekonomik ve -kültürel düzeyinin çocuklarının diş çürüğü deneyimi üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir (19-21). Bu çalışmada, tüm örnekleme diş çürüğü prevalansı yüksek (%87) olmakla birlikte, çalışmamızın alt grubu olan temel ağız-diş sağlığı bilgi düzeyi yüksek düzeyde ebeveynlere sahip çocuklarda diş çürüğü deneyimi düşüktür. Ancak ebeveyn gelir düzeyinin yüksek oluşu çocuklarda düşük diş çürüğü deneyimi üzerinde etkili bulunmamıştır. Ebeveynler kendilerinin ve çocuklarının temel ağız diş bakımını yapmaktadırlar ancak süt dişlerinin tedavisinin gerekliliği konusunda yeterli bilgiye sahip değildirler. Ebeveynlerin bu konuda bilgi düzeylerini değerlendirecek çalışmalar tasarlanmalıdır. Bilgi düzeyi artırılmadıkça yüksek gelire sahip olmak süt dişi çürüklerinin tedavisinin yaptırılacağı anlamına gelmemektedir.

Sonuç

Sonuç olarak, bu çalışmada yer alan okul öncesi çağıdaki çocuklarda diş çürüğü görülme sıklığı ve tedavi ihtiyacı yüksek bulunmuştur. Sık şeker tüketimi ve yetersiz diş bakım alışkanlıkları bu çalışma grubunda olumsuz diş sağlığına neden olmuştur. Yüksek sosyoekonomik düzey çocukların diş sağlığı üzerinde olumlu bir etkiye sahip olmazken ebeveynlerin ağız-diş sağlığı bilgilerinin yüksek oluşu çocuklarının diş çürüğü düzeyini düşürmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Üniversite Etik Kurulu tarafından kabul edilmiştir (sayı:2011-KAEK-26/6-24).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Bagramian RA, Garcia-godoy F, Volpe AR, The global increase in dental caries. A pending public health crisis. Am J Dent 2009;22:3-8
2. Kazemina M, Abdi A, Shohaimi S, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Salari N, et al. Dental caries in primary and permanent teeth in children's worldwide, 1995 to 2019:a systematic review and meta-analysis. Head & Face Medicine 2020;16:1-21.
3. Gökalp S, Doğan Güçiz B, Tekçiçek M Berberoğlu A, Ünlüer Ş. Beş, On İki ve On Beş Yaş Çocukların Ağız Diş Sağlığı Profili, Türkiye-2004. Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi 2007;31:3-10.
4. King NM, Wu II, Tsai JS. Caries prevalence and distribution and oral health habits of zero- to four-year-old children in Macau, China. J Dent Chil 2003;70:243-6.
5. Gao XL, McGrath C, Lin HC. Oral health status of rural-urban migrant children in South China. Int J Paediatr Dent 2011;21:58-67.
6. Özyavaş S. Türkiye'de ağız diş sağlığı politikası:mevcut durum analizi. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi 2018;21:789-805.
7. Ng MV, Chase I. Early childhood caries:risk based disease prevention and management. Dent Clin North Am 2013;57:1-16.
8. Chu CH, Ho PL, Lo ECM. Oral health status and behaviours of preschool children in Hong Kong. BMC Public Health 2012;12:1-8.
9. Li Y, Wang W. Predicting caries in permanent from caries in primary teeth:an eight-year cohort study. J Dent Res 2002;81:561-6.
10. T.C. Kalkınma Bakanlığı. Dünya ekonomisindeki son gelişmeler. Ekonomik modeller ve stratejik araştırmalar genel müdürlüğü. Küresel Ekonomik Gelişmeleri İzleme Değerlendirme Dairesi Mart 2013 Sayı:1
11. Tsai AI, Chen CY, Li LA Hsiang CL, Hsu KH. Risk indicators for early childhood caries in Taiwan. Community Dent Oral Epidemiol 2006;34:437-45.
12. Wang HY, Petersen PE, Bian JY Zhang BX. The second national survey of oral health status of children in China. Int Dent J 2002;52:283-90.
13. Ballo L, Arheiam A, Marhazlinda J. Determinants of caries experience and the impact on the OHRQOL of 6-year-old Libyan children:a cross-sectional survey. BMC Oral Health 2021;21:1-9.
14. Davies GM, Monaghan N, Morgan MZ Morgan MZ, Neville JS, Pitts NB. The caries experience of 5 year-old children in Scotland in 2013-2014, and in England and Wales in 2014-2015. Reports of cross-sectional dental surveys using BASCD criteria. Community Dental Health 2017;34:157-62.
15. Kızıllırmak A. Okullarda uygulanan haftalık florid gargara programının çürük önleyici etkisinin değerlendirilmesi. A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Pedodonti Doktora Programı Tezi. 2012.
16. Gussy MG, Waters EG, Walsh O, Kilpatrick NM. Early childhood caries:Current evidence for aetiology and prevention. 2006;42:37-43.

17. Chu CH, Fung DSH, Lo ECM. Dental caries status of preschool children in Hong Kong BDJ 1999;187:616-20.
18. Harris R, Nicoll AD, Adair PM Pine CM. Risk factors for dental caries in young children:a systematic review of the literature. Community Dent Health 2004;21:71-85.
19. Creedon MI,O'Mullane DM. Factors affecting caries levels amongst 5-year-old children in County Kerry, Ireland. Community Dent Health 2001;18:72-8.
20. Ashkanani F, Al-Sane M. Knowledge, attitudes and practices of caregivers in relation to oral health of preschool children. Med Princ Pract 2013;22:167-72.
21. Koletsi-Kounari H, Tzavara C, Tountas Y. Health-related lifestyle behaviours, socio-demographic characteristics and use of dental health services in Greek adults. Community Dent Health 2011;28:47-52.

Spor Aktivitelerine Katılım Öncesinde Çocukların Kardiyak Değerlendirmesi

Cardiac Evaluation of the Children Before Participation of Sports Activities

Hüseyin Yılmaz (0000-0002-9971-9669), Fatih Şap (0000-0001-7870-9704)

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



Öz

Giriş: Spor faaliyetleri sırasında veya hemen sonrasında gözlenen ani ölümler sporcuları, ailesini ve kulüpleri endişelendirmektedir. Spora katılım öncesi muayenelerin nasıl yapılacağı konusunda halen tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bu çalışmadaki amacımız çocuk ve adolesanlarda spora katılım öncesinde yapılan kardiyak inceleme sonuçlarımızın literatür eşliğinde değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma verileri Ocak 2019-Ocak 2020 tarihleri arasındaki çocuk kardiyoloji poliklinik kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. Çalışmaya 153 çocuk ve adolesan dahil edildi. Öykü, fizik muayene, elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO), Egzersiz testi ve ritim Holter sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Olguların 108'i (%70) erkek ve 45'i (%30) kızdı. Yaşlarına göre üç gruba ayrıldı; 6-9 yaş (n=23), 10-13 yaş (n=78) ve 14-17 yaş (n=52). Spor öncesi rapor için başvuran 153 çocuğun kardiyak değerlendirilmesi sonucunda 137 kişiye her türlü spor faaliyetlerine katılabilir raporu verildi. On kişiye de durumlarına uygun olan hafif spor etkinliklerini yapabileceğine karar verildi. Bu çocuklar hafif derecede olan çeşitli edinsel veya konjenital kalp hastalığı nedeni ile takipli olan olgulardı. Ağır kalp hastalığı bulunan altı çocuğa spor yapmaları sağlıklarından riskli olduğu belirtilerek izin verilmedi.

Sonuç: Çocuklarda spora katılım öncesinde kardiyak değerlendirme için öykü, fizik muayene ve EKG ile hekimlerin ayrıntılı olarak incelemesi sonrasında riskli olabileceğini düşündükleri olguları çocuk kardiyolojiye yönlendirmelerinin istenmeyen sonuçlarla karşılaşılması için önemli olduğunu düşünüyoruz.

Abstract

Introduction: Sudden deaths in athletes during or immediately after sports activities worry the athletes, their families and clubs. There has been still no consensus on how to conduct pre-participation evaluations of the sports. In this study, our aim was to evaluate the results of cardiac examinations of children and adolescents performed before participating in sports and to review the literature.

Materials and Methods: This retrospective study was conducted between January 2019 and January 2020 in the pediatric cardiology outpatient clinic. One-hundred and fifty three children and adolescents were included in the study. Beside history taking, physical examination, electrocardiography (ECG) and echocardiography (ECHO) examinations of the cases, Exercise test and rhythm Holter examination results were evaluated.

Results: Of the cases, 108 (70%) were male and 45 (30%) were female. They were divided into three groups according to their age; 6-9 years (n=23), 10-13 years

Anahtar kelimeler

Adolesan sağlığı, atlet, çocuk sağlığı, egzersiz, kalp

Keywords

Adolescent health, athlete, child health, exercise, heart

Geliş Tarihi/Received : 17.03.2021

Kabul Tarihi/Accepted : 11.11.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.50480

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Hüseyin Yılmaz, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Konya, Türkiye
Tel.: +90 332 223 60 00
E-posta: hoyilmaz42@gmail.com

(n=78) and 14-17 years (n=52). As a result of the cardiac evaluation of 153 children who applied for a report before participating in sports, it was found appropriate for 137 children to participate in all kinds of sports activities. It was decided that ten children would be able to perform light sports activities suitable for their cardiac conditions. These children had being followed up for various mild acquired or congenital heart diseases. Six children with severe heart disease were not allowed to perform any sports, stating that it may be risky for their health.

Conclusions: After detailed preparticipation cardiac evaluation with history taking, physical examination and ECG by physicians, we consider that to refer risky cases to pediatric cardiology is important to avoid undesirable conditions.

Giriş

Sporun çocuklar ve gençlerin gelişimi üzerindeki olumlu etkisinin farkına varılması üzerine spora olan ilgi ve katılım her geçen gün artmaktadır. Bununla birlikte, spora katılım öncesi yapılan sağlık incelemelerinin titizlikle yapılması büyük önem arz etmektedir (1,2). Ancak nadir de olsa spor faaliyetleri sırasında veya hemen sonrasında sporcularda görülebilen çarpıntı, bayılma ve ani ölümler sporcuları, ailesini ve kulüpleri endişelendirmektedir. Sporcular arasında ani ölüm oranının 2,3/100.000 olduğu ve bunların da %95'inin kardiyak kökenli olduğu bildirilmektedir (3). Sporun fizyolojik ve psikolojik olumlu etkilerinin yanı sıra olumsuz klinik durumların ortaya çıkmasına da neden olabileceği için spor faaliyetlerinin belirli kurallar ve sınırlar içerisinde yapılması gerektiğinin önemi görülmektedir (4). Spora katılım öncesi yapılan incelemelerin amacı yaralanma riskini azaltmak, performansı etkileyen patolojileri saptamak ve sporda ani ölümün önüne geçmektir. Dünyada ve ülkemizde bu muayenelerin nasıl yapılacağı konusunda halen tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Kardiyovasküler ve kas-iskelet sistemi hakkında sporcudan ayrıntılı anamnez ve aile öyküsünün alınması spora katılım öncesi incelemenin en önemli noktasını oluşturmaktadır (1). Bununla birlikte diğer sistemlere ilişkin sorgulamalar ve ayrıntılı fizik muayene tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olarak yapılmaktadır (5).

Bu çalışmadaki amacımız çocuk ve adolesanlar da spora katılım öncesinde yapılan kardiyak inceleme sonuçlarımızın literatür eşliğinde değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmaya Ocak 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında çeşitli spor kulüplerinde veya okul takımında düzenli spor faaliyetlerine katılmak için sporcu lisansı almak üzere başvurdukları aile veya çocuk hekimleri tarafından değerlendirilmeleri sonrasında aile öyküsü pozitif olması, semptom

belirtmesi ve fizik muayenede pozitif bulguların olması yanında ailenin endişesinden dolayı herhangi bir pozitif bulgusu olmasa da çocuk kardiyoloji bölümüne yönlendirilen 6-18 yaş aralığındaki 153 çocuk ve adolesan dahil edildi. Sporcu adayları prepubertal (6-9 yaş; grup 1), pubertal (10-13 yaş; grup 2) ve adolosan (14-17 yaş; grup 3) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Çalışmaya kronik kas ve iskelet hastalığı olanlar dahil edilmedi. Çalışma retrospektif olduğu için veriler kayıtlı dosyalardan elde edildi. Tüm olgulara ait detaylı anamnez bilgileri, fizik muayene, elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi (EKO) incelemeleri değerlendirildi. Ayrıca Efor (Egzersiz) testi (n=137) ve 24 saatlik ritim-Holter (n=11) sonuçları da incelendi. Spor öncesi değerlendirmelerde Efor testi o dönemde merkezimizde rutin olarak uygulanmaktaydı, ancak ailenin onay vermediği olgulara test yapılamadı. Holter testi ise Efor testinin yeterli görülmediği ve 24 saatlik ritimin gözlenmesinin önemli olduğu olgulara uygulandığı görüldü.

Olgunun göğüs ağrısı, çarpıntı, nefes almada zorlanma ve bayılma hikayesinin olması pozitif şikayet bulgusu olarak kabul edildi. Soy geçmişte ise yakın akrabalarında (1., 2. ve 3. derece) erken yaşta kalp krizi geçirme, ritim düzensizliği, kardiyomiopati, kalp kapağı hastalığı ve konjenital kalp hastalığı öyküsü bulunması pozitif aile öyküsü olarak değerlendirildi. Kalp muayenesinde masum üfürüm dışında üfürüm duyulması, ritim düzensizliğinin olması, femoral nabızların alınamaması ve kan basıncı persantilin >95 olması pozitif muayene bulgusu olarak değerlendirildi.

Elektrokardiyografi kayıtları üç kanallı 12-derivasyonlu EKG cihazı (Nihon Kohden Cardiofax, Japan) ile elde edildi. Elektrokardiyografide; hız, PR ve düzeltilmiş QT (QTc) ölçümleri yanında patolojik veriler kaydedildi. Ekokardiyografi incelemeleri Vivid S5 N (GE, Horten, Norway) ekokardiyografi cihazı ve 3S prob kullanılarak gerçekleştirildi. Ekokardiyografide; iki boyut, M-mod, renkli ve akım Doppler sonuçları ile patolojik yapısal ve

fonksiyonel veriler kaydedildi. Egzersiz testinde (Schiller Cardiovit AT -104 PC, Switzerland) kayıtlar Bruce veya modifiye Bruce protokolüne göre elde edildi. Ayrıca çalışmada üç kanallı 24 saatlik ritim Holter (CardioScan II Holteranalysis, USA) kayıt cihazı kullanıldı. Bu çalışma için yerel etik kurulu İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul'undan 19.06.2020 tarihli 2020/2613 karar numarası ile onay alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Elde edilen verilerin dağılımına bakıldıktan sonra ortalama \pm SS veya ortanca (minimum ve maksimum) ve yüzde olarak sonuçlar özetlendi. Çalışmada sayısal değerlerinin normal dağılıma uygunluğu incelendi. Kategorik değişkenler arasında farklılıkların incelenmesinde Pearson Ki kare (Pearson Chi-Square), Yates Ki kare (ContinuityCorrection) ve Fisher exact testten (Fisher'sExact Test) uygun olan yöntem sonuçları verildi. İstatistiksel olarak $p<0,05$ olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 153 çocuğun 108'i (%70) erkek ve 45'i (%30) kızdı. Grupların dağılımına bakıldığında; prepubertal grupta 23 olgu (Grup 1), pubertal grupta 78 olgu (Grup 2) ve adolesan grupta ise 52 olgu (Grup 3) bulunmaktaydı. Bunlardan 45'i futbol, 41'i uzak doğu sporları, 37'si basketbol, 10'u voleybol, 10'u güreş, 7'si atletizm ve 3'ü tenis sporu müsabakalarına katılma amacıyla spor lisansı öncesinde kardiyak değerlendirme için başvurular. Tablo 1'de sporcu adaylarının yaş gruplarına göre demografik verileri, Tablo 2'de sporcu adaylarının tansiyon değerleri, EKG ve Efor testi sonuçları gösterilmiştir.

Olgularımızın üçünde göğüs ağrısı ve bir kişide de çarpıntı şikayeti vardı. Göğüs ağrısı her üç grupta da birer kişide vardı. Çarpıntı şikayeti olan bir sporcu

adayı ise ikinci gruptaydı. Göğüs ağrısı şikayeti olan hastalardan birinde EKG'de ST yüksekliği vardı ve diğer ikisinin EKG'si normaldi. Göğüs ağrısı olan üç hastadan ikisinin EKO'su normaldi, birinde ise mitral kapak prolapsusu (MVP) olduğu görüldü. Her üç hastanın troponin değerleri ve Efor testleri de normaldi. Çarpıntısı olan tek olgumuzun özgeçmişinde opere Fallot Tetralojisi (TOF) tanısı bulunuyordu ve EKG'sinde sağ dal bloğu dışında patolojik bulgu yoktu. Bu olgunun 24-saatlik ritim Holter kaydında nadir monomorfik ventriküler ekstra-sistollerinin (VES) olduğu görüldü.

On dört sporcu adayın ailesinde kardiyak yönden pozitif öykü vardı. Bunlardan sekiz tanesinde erken yaşta miyokard infarktüsüne (MI) bağlı ölüm, dört tanesinde ritim bozukluğu ve ikisinde ise kardiyomiyopati öyküsü vardı. Aile öyküsü pozitif olan sporcu adayı olgularımızın incelenmesi sonucunda sadece bir çocukta geçirilmiş Akut Romatizmal Ateş'e (ARA) bağlı kalp kapağı sekeli tespit edildi. Spor öncesi muayene için gelen olgularımızın pozitif aile hikayesi veya şikayetinin olması ile ne EKG/EKO'da patolojik sonuç bulunması arasında ($p>0,05$) ne de spora katılmama kararının verilmesi arasında ($p>0,05$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Fizik muayenede 17 çocukta dinlemekle çeşitli derecelerde kardiyak üfürüm tespit edildi. Üfürüm duyulan olguların EKO incelemelerinde; üçünde ARA sekeli ve dokuzunda konjenital kalp hastalığı saptanırken, kalan beşinin EKO'larının normal olduğu görüldü. Fizik muayenede üfürüm duyulması ile EKG arasında anlamlı bir ilişki görülmez ($p>0,05$) iken, üfürüm duyulmasının patolojik EKO bulguları ile pozitif yönde ilişkili olduğu görüldü ($p<0,001$). Üfürüm duyulan çocukların ($n=17$) EKO değerlendirme sonuçlarına göre beşine 1A, 1B, 1C ve 2A spor gruplarından durumlarına uygun olan spor etkinliklerini yapabilir raporu verilirken, dördüne ise tüm spor aktivitelerinden uzak durması önerisi

Tablo 1. Olguların yaş gruplarına göre demografik verileri

	Grup 1 (n=23) (Ortalama \pm SS)	Grup 2 (n=78) (Ortalama \pm SS)	Grup 3 (n=52) (Ortalama \pm SS)
Yaş (yıl)	8,13 \pm 1,2	11,55 \pm 1	14,98 \pm 1,3
Vücut ağırlığı (kg)	27,39 \pm 7,6	43,40 \pm 14,6	58,77 \pm 14,2
Boy (m)	1,29 \pm 0,1	1,47 \pm 0,1	1,65 \pm 0,1
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	16,25 \pm 3,3	19,52 \pm 4,3	21,33 \pm 4

Tablo 2. Olguların tansiyon değerleri, elektrokardiyografi ve efor testi sonuçları

	Grup 1 (n=23) (Ortalama ± SS)	Grup 2 (n=78) (Ortalama ± SS)	Grup 3 (n=52) (Ortalama ± SS)
Kalp tepe atımı (/dk)	88,91±22	88,12±13,4	81,81±12,9
Sistolik tansiyon (/mmHg)	100,87±7,7	104,35±10,2	109,1±8,3
Diastolik tansiyon (/mmHg)	65,65±6,9	66,86±8,9	69±7,2
EKG; Kalp hızı (/dk)	88,61±14,9	84,15±14,8	78,13±14
EKG; PR intervali (msn)	119±0,1	128±0,1	131±0,1
EKG; Düzeltilmiş QT(msn)	393±0,1	386±0,4	386±0,2
Efor test; Zirve kalp hızı (/dk)	186,58±13	189,1±11,9	188,39±12,9
Efor test; Kalp hızı artışı (/dk)	98,37±21,3	104,94±19	110,72±14,8
Efor test; Zirve kalp hızına ulaşma süresi (dk)	8,17±1,9	7,85±1,7	8,77±1,7
Efor test; Toplam efor süresi (dk)	12,39±2	12,26±2,4	12,57±2,3

yapıldı. Olguların EKG incelemelerinde; bir kişide aşağı atriyal ritim, iki kişide wandering atriyal ritim ve iki kişide ise [opere ventriküler septal defekt (VSD) öyküsü olan ve opere TOF öyküsü olan birer olgu] sağ dal bloğu görüldü. Bir olgumuzda da ST yüksekliği saptandı. Elektrokardiyografisinde ST yüksekliği olan hastanın öyküsünde eforla göğüs ağrısı tariflediği için bakılan troponin testinin normal olduğu görüldü ve yapılan EKO'sunda ise MVP ile birlikte mitral yetmezlik (MY) tespit edildi.

Olguların (n=153) EKO incelemelerinde 22 kişide patolojik bulgular olduğu görüldü. Bunlardan 15'inde konjenital kalp hastalığı ve yedisinde geçirilmiş ARA'ya bağlı kapak sekelleri mevcuttu. Yirmi-dört saatlik ritim Holter incelemesi yapılan 11 olgudan üçünde nadir monomorfik VES saptanırken sekizinde ise herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Ventriküler ekstra-sistol görülen olguların birinde çarpıntı şikayeti ve opere TOF öyküsü vardı. Diğer iki olgunun ise anamnez, fizik muayene ve EKO'larında herhangi bir patolojik bulgu yoktu. Bu olgularda yapılan egzersiz testlerinde eforla birlikte VES'lerde artış görülmedi.

Bütün taramalar yapıldıktan sonra kalp hastalığı saptanan sporcu adaylarına 36. Bethesda konferanslarında (6) saptanan ölçütlere göre değerlendirilerek kardiyak açıdan spor lisansı verilip verilmeyeceğine karar verildi. Bu kapsamda spor öncesi rapor için başvuran 153 çocuğun değerlendirilmesi sonucunda 137 kişiye her türlü spor faaliyetlerine katılabilir raporu verildi. On kişiye de durumlarına uygun olan hafif spor etkinliklerini yapabileceği belirtildi. Bu olguların hafif derecede çeşitli edinsel veya konjenital kalp hastalığı tanıları vardı. Ağır kalp hastalığı bulunan altı kişiye de spor yapmalarında

sakınca olduğu belirtilerek izin verilmedi. Tablo 3'de sporcu adaylarının spora elverişlilik durumları özetlenmiştir. Tablo 4'de sporcu adaylarının yaş gruplarına göre sayısal olarak pozitif bulguları ve spora elverişlilik durumları verilmiştir.

Tartışma

Kişilerin hareketlerinin gereksiz ve aşırı kısıtlanması gelişimlerini olumsuz etkilemektedir. Aynı zamanda hareket azlığına bağlı obezite ve buna bağlı kronik hastalıklar görülebilmektedir. Dahası bireylerin toplumdan uzaklaşmasını ve psikolojik rahatsızlıkların gelişmesini kolaylaştırmaktadır. Ne var ki asemptomatik seyreden bazı rahatsızlıkların detaylı bir muayene yapılmadığında gözden kaçırılması sonucunda kişilerin ölümüne sebep verebileceği de unutulmamalıdır (7).

Spora başlamadan önce yapılan muayenelerde kişilerin sağlık durumları, spor faaliyetleri sırasında oluşabilecek yaralanmaların öngörülmesi, spora engel durumunun varlığı ve belli spor dalları için gerekli olan fiziksel uygunluk açısından değerlendirilmesi gereklidir (8,9). Spor faaliyeti sırasında görülen ani ölümlerin %95'lik gibi büyük bir kısmının kardiyovasküler sisteme bağlı nedenlerden dolayı meydana geldiği bilinmektedir. Kalp hastalıkları arasında en sık görülen ani ölüm nedeni Amerika Birleşik Devletleri'nde hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) olduğu belirtilirken, İtalya'da ise yapılan uzun dönem sporcu tarama programları neticesinde HKMP'ye bağlı ani ölüm görülmediği ve en sık ölüm sebebinin Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi/ Kardiyomiyopatisi olduğu belirtilmektedir. Koroner

Tablo 3. Sporcu adaylarının spora elverişlilik durumları

Her türlü yarışmalı spor aktivitelerine katılabilir raporu verilenler	Herhangi bir patolojik bulgusu olmayanlar	Sağlıklı: 130 Kişi
	Hafif derecede edinsel kalp hastalığı olanlar;	ARA'ya bağlı hafif MY: 4 kişi
	Hafif derecede konjenital kalp hastalığı olanlar	Küçük VSD: 1 Kişi Küçük ASD: 2 Kişi
Belirli spor aktivitelerine katılabilir raporu verilenler (1A, 1B, 1C ve 2A kategorisinde sporlar)(6)	Orta derecede edinsel kalp hastalığı olanlar	ARA'ya bağlı orta MY: 1 kişi
	Orta derecede konjenital kalp hastalığı olanlar	BAV ve orta AY: 3 kişi Opere VSD ve orta AY: 2 Kişi Opere Trunkus Arteriyozus: 1 Kişi
		Opere TOF: 1 Kişi ASD+VSD: 1 Kişi Koroner Anomali: 1 Kişi
Ağır derecede edinsel kalp hastalığı olanlar	ARA bağlı ağır MY: 2 Kişi	
Spor aktivitelerine katılmaları sakıncalı görülenler	Ağır derecede konjenital kalp Hastalığı olanlar	Hipertrofik Kardiyomyopati: 1 Kişi Opere VSD/PS/AY: 1 Kişi BAV/AS/Asendan Aortada genişleme: 1 Kişi Ağır MY/MVP: 1 Kişi

ARA: Akut Romatizmal Ateş, AS: Aort Stenozu, AY: Aort Yetmezliği, ASD: Atriyal Septal Defekt, BAV: Bikuspit Aorta, MVP: Mitral Kapak Prolapsusu, MY: Mitral Yetmezlik PS: Pulmoner Stenoz, TOF: Fallot Tetralojisi, VSD: Ventriküler Septal Defekt

Tablo 4. Sporcu adaylarının yaş gruplarına göre pozitif bulguları ve spora elverişlilik durumları

	Grup 1 (n=23)	Grup 2 (n=78)	Grup 3 (n=52)	Total (n=153)
Şikayetinin olması	1	2	1	4
Pozitif aile hikayesi	2	8	4	14
Patolojik fizik muayene bulgusu	3	7	7	17
Patolojik EKG bulgusu	1	2	-	3
Patolojik EKO bulgusu	4	10	8	22
Hafif sporlara izin verilenler	1	4	5	10
Spor yapması sakıncalı olanlar	1	3	2	6
Tüm sporlar için uygun olanlar	21	71	45	137

EKG: Elektrokardiyografi, EKO: Ekokardiyografi, Hafif sporlar: 1A, 1B,1C ve 2A kategorisinde sporlar (6)

arter hastalıkları 35 yaş üzerindeki bireylerde en sık ani ölüm nedenleri arasında yer alırken, çocuk ve ergenlerde koroner arter anomalileri ve erken koroner arter hastalığı ikinci sırada yer aldığı belirtilmiştir (10,11).

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) sporcuların genellikle başlangıç yaşı olan 12-14 yaşında taranmasını ve daha sonra 2 yıl aralarla kontrollerin yapılmasını önermektedir. Sporcu muayeneleri sezon dışı dönemlerde yapılarak rahatsızlıklar önceden tespit edilmesi ve daha müsabakalar başlamadan önce sporcunun sağlığı hakkında uygun yol haritasının belirlenmesi hedeflenmektedir (12,13). Spora katılım öncesinde Avrupa Kardiyoloji Derneği ayrıntılı olarak bireyin anamnezi, aile öyküsü ve muayenenin

yansıra 12 derivasyonlu EKG çekilmesini önerirken, Amerikan Kalp Derneği (AHA) sadece öykü ve fizik muayene önermektedir. Bunun açıklaması olarak, tüm sporculara EKG, EKO ve Efor testi gibi tetkik yöntemlerinin tanı olasılığını artırması da maliyet ve uygulamanın pratikte mümkün olmaması nedeniyle önermediklerini belirtmişlerdir. Bu testlerin kardiyovasküler hastalık şüphesinin ortaya çıktığı durumlarda tanı ve takip amaçlı kullanılabilirliğini belirtmişlerdir (12,14,15). Ancak tek başına anamnez ve fizik muayene yapılmasının patolojileri saptamada duyarlılığının düşük olmasından dolayı EKG'nin spora giriş muayenelerine eklenmesinin taramanın duyarlılığının artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (13,16).

Ülkemizde ise spor öncesi muayene ile ilgili belirlenmiş standart bir yaklaşım şekli bulunmamaktadır. Bunun yanında sağlık merkezinin veya hekimin kendi pratik ve tecrübeleri doğrultusunda bir yaklaşım tarzı oluşturularak düzenli spor faaliyetlerine katılmak isteyen çocuk ve adolesanların kardiyak değerlendirmesi yapılmaktadır. Sağlık bakanlığı son zamanlarda bu alanda belirli bir standart oluşturma adına spor öncesi muayene için sık başvurunun yapıldığı aile ve çocuk sağlığı merkezlerinde hekimlerin yararlanabileceği kılavuz ve formlar oluşturmakta ve eğitim vermektedir. Ülkemiz şartları da göz önüne alındığında, spor öncesi muayenede kardiyak değerlendirme için ayrıntılı bir hikaye alma, fizik muayene ve EKG ile ilgili bilgilerin bulunduğu bir form kullanılmaktadır. Merkezimize gönderilen olguların bir kısmı kalp açısından detaylı inceleme gerektiği için, bir kısmının ise hekim veya ailenin kalp hastalıkları konusunda aşırı endişe duymasından dolayı çocuk kardiyoloji bölümüne geldikleri anlaşılmıştır. Merkezimiz üçüncü basamak sağlık hizmeti sunduğu için olguların ayrıntılı hikaye, fizik muayene ve EKG incelemelerinden sonra EKO ve Efor testi de uygulandı. Ancak 24 saatlik ritim Holter incelemesi efor testinin yeterli olmadığı veya yapılamadığı durumlarda seçilmiş vakalarda yapılmıştır.

Dünyada ve ülkemizde çocukların ve adolesanların spora katılım öncesi muayeneleri ile ilgili yayınlar az sayıda olup çalışmaların büyük bir kısmı profesyonel erişkin sporcular üzerinde yapılmış çalışmalardır (14,16). Değerlendirmeler ve uygulamalar konusunda fikir ayrılıkları olsa da detaylı öykü ve aile öyküsü alınmasının gerektiği konusunda tüm ülkeler fikir birliği içindedir. Ayrıca tıbbi hikaye alınması ve fizik muayene yapılmasının kardiyovasküler sistem taramasının köşe taşı olduğu tüm dünyada fark edilmiştir (17,18).

Ülkemizde akraba evliliği oranı yüksek olduğu için ve dahası ani ölüm nedeni olan kalp hastalıklarının birçoğunun genetik geçişli hastalıklar olduğu bilindiğinden ayrıntılı aile öyküsünün alınması ayrı bir önem arz etmektedir. Ailede bilinen kalp hastalığı varlığı, erken koroner arter hastalığı öyküsü, nedeni bilinmeyen ani ölüm, HKMP, uzun QT Sendromu, Brugada sendromu, aritmi öyküsü ve kalıcı kalp pili uygulanan bireylerin olup olmadığı sorgulanmalıdır

(14). Balaban'ın (19) 213 çocuk ile yapmış olduğu spor öncesi kardiyovasküler değerlendirmeyle ilgili çalışmasında ailede kalp hastalığı öyküsü olan ve olmayan çocuklar arasında pozitif elektrokardiyografi, ekokardiyografi, efor testi ve ritim Holter sonuçları açısından iki grubun verilerinin istatistiksel olarak benzer ($p>0,05$) olduğunu bildirmiştir. Çetiner ve ark. (20) spora katılım öncesi kardiyak değerlendirme için başvuran 168 çocuktan aile öyküsü pozitif olan 10 çocuğun dördünde kardiyovasküler hastalık (bir dilate kardiyomiopati ve üç MVP hastası) olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızdaki olguların aile öyküsünde; sekizinde erken yaşta MI bağlı ölüm hikayesi, dördünde ritim bozukluğu ve ikisinde kardiyomiopati vardı. Ancak aile öyküsü pozitif olan bu 14 olgunun yapılan incelemeleri sonucunda herhangi bir patolojiye rastlanılmadı. Bu konudaki bulgularımız pozitif aile öyküsü olan çocukların kalp incelemelerinin normal olduğunu gösterse de kalbin yapısal, fonksiyonel ve ritim yönünden genetik geçişli kalp hastalıklarının olabileceği akılda tutulmalı ve bu konuda dikkatli olunması gerektiğini düşünüyoruz.

Olguları değerlendirirken anamnezde senkop, göğüs ağrısı, çarpıntı, çabuk yorulma ve dispne gibi şikayetlerin varlığı sorgulanmalı, özellikle eforla ilişkili şikayetlere dikkat edilmeli, ve varsa geçirdiği operasyonlar, hastalıklar (Kawasaki Hastalığı vb.) ve kronik kullandığı ilaçlar da sorgulanmalıdır (21). Çetiner ve ark. (20) çalışmalarında çabuk yorulma şikayeti olan üç hastanın birinde patolojik EKG ve EKO sonucu elde etmişler ve göğüs ağrısı şikayeti olan yedi hastanın birinde ise EKG'de patoloji gözlemlenmişlerdir. Çalışmamızda efor sırasında göğüs ağrısı şikayeti belirten üç olguda yapılan incelemede herhangi bir patolojiye rastlanılmadı. Fallot Tetralojisi nedeni ile daha önceden opere olmuş olan bir olguda çarpıntı şikayeti vardı ve bu olgunun EKG'sinde sağ dal bloğu ve ritim Holter'inde de nadir monomorfik VES saptandı. Çocukların bazen şikayetlerini iyi tolere ettiği veya aşırı yansıttığı göz önüne alındığında önemli kalp hastalıklarını atlama için özellikle eforla birlikte şikayetleri olanlara ve altta yatan edinsel/konjenital kalp hastalığı olan çocukların şikayetlerinin ciddiye alınması ve araştırılmasının uygun olacağı kanaatindeyiz.

Spora katılım öncesi incelemelerde hemfikir olunan diğer bir konu kardiyovasküler sistemide içine alacak detaylı bir muayenedir. Muayenede

eşlik edebilecek kardiyak bir sorunun olabileceğini gösteren fenotipik görünüme (Marfan, Turner, ve Ehler-Danlos sendromları vb.) dikkat edilmelidir. Ayakta ve oturarak yapılan kardiyak oskültasyonda patolojik üfürümün varlığı araştırılmalı, kan basıncı ölçülmeli ve bilateral femoral nabızlar kontrol edilmelidir (22). Çalışmamızda üfürüm duyulan 17 hastanın 12'sinde EKO değerlendirme sonuçlarında patoloji saptandı. Bunların dokuzunda konjenital kalp hastalığı ve üçünde ise geçirilmiş ARA'ya bağlı kapak hastalığı mevcuttu. Bu hastaların (n=12) beşine hafif kapasiteli sporları (1A, 1B, 1C veya 2A guruplarından uygun olanları) yapabilir raporu verilirken, dördüne ise spor yapmasının uygun olmadığı belirtildi. Üfürüm duyulması ile EKO'da patoloji saptanması arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu görüldü ($p<0,001$). Balaban'ın (19) spor öncesi kardiyak değerlendirmeyle ilgili çalışmasında ailede kalp hastalığı öyküsü, semptomu, pozitif fizik muayene bulgusu olan çocuklar ile bu bulguları olmayan çocuklar arasında patolojik EKG ve EKO sonuçları açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir. Çetiner ve ark. (20) çabuk yorulma, göğüs ağrısı ve çarpıntı şikayetinin olması, üfürüm duyulması ve pozitif aile öyküsünün varlığı ile EKG ve EKO bulguları arasında ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da aile öyküsü pozitif olması veya şikayetin olması ile patolojik EKG ve EKO bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmez ($p>0,05$) iken, diğer iki çalışmadan farklı olarak kişilerde üfürüm duyulması ile patolojik EKO bulguları arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu ($p<0,001$) görüldü. Kardiyak oskültasyonda değerlendiren hekimin tecrübesi önemli olsa da muayene için yeterli sürenin ayrılması ve uygun ortamın oluşturulması da bir o kadar önemli olduğunu düşünüyoruz. Böylece yapısal ve/veya fonksiyonel kardiyak bozuklukların tanı konulma olasılığının artacağı ve spor faaliyetleri sırasında istenmeyen olayların olasılığının da düşeceği kanaatindeyiz.

Aritmiler sporcularda ani ölümlere sebep olan nedenlerdendir. Çoğu iyi huylu olmakla birlikte az da olsa uzun QT sendromu, Brugada ve Wolf Parkinson White Sendromu gibi ölüme sebep olabilecek aritmilerde görülmektedir (23). Amerikan Kalp Derneği bu ritim bozukluklarının toplumda az görülmesi, yüksek yanlış pozitiflik oranı, düşük duyarlılık, her sporcunun sonuçlarının

konunun uzmanı tarafından değerlendirilememesi ve maliyet gibi sorunlardan dolayı spora katılım öncesi muayenelerde EKG'nin rutin olarak kullanılmasını önermemişlerdir (15,24,25). Avrupa Kardiyoloji Derneği ise tam tersi EKG'nin sporcu muayenelerinin bir parçası olması gerektiğini ve dahası taramanın duyarlılığını artırdığını belirtmişlerdir. Hipertrofik kardiyomyopati ve aritmojenik sağ ventrikül displazisi gibi kardiyomyopatilerin ön taramada saptanması ile spor faaliyetleri sırasında meydana gelen ölüm oranlarında belirgin azalma gözlemlendiği bildirilmişlerdir (26,27). Ayrıntılı anamnez ve fizik muayenenin EKG ile birlikte değerlendirilmediğinde yanlış pozitif verme olasılığı yüksek olup gereksiz ileri tetkikler yapılmasına neden olabilmektedir (28). Meta-analiz bir çalışmada EKG'nin anamneze göre beş kat, fizik muayeneye göre de on kat daha fazla hassas olduğu ve yanlış pozitiflik oranının da düşük olduğu belirtilmektedir (29). İtalya'da yapılan bir çalışmada öykü, fizik muayene ve EKG ile spor öncesi değerlendirmede olguların %0,07'sine HKMP tanısı konulduğunu belirtmişlerdir. Yine Amerika'da EKO kullanılarak yapılan benzer bir çalışmada İtalya'daki çalışmaya yakın değerlerde (%0,1) HKMP tanısının konulması ile EKG'nin EKO kadar sensitif olduğu sonucuna varmışlardır (30). Çetiner ve ark. (20) çalışmasında 168 çocuğun altısında (%4,1) EKG'de patolojik bulgular gözlemlenmişlerdir. Dağ ve ark.(31) spor öncesi muayeneye gelen 974 kişinin dahil edildiği bir çalışmada EKG'de iki (%0,2) olguda uzun QT ve yine iki olguda (%0,2) VES tespit etmişlerdir. Çetin ve ark.(32) yaşları 6-18 yıl arasında değişen 380 çocuğun spor öncesi muayene sonuçlarını değerlendirdiği çalışmada çocukların dokuzunun (%2,4) EKG'lerinde sağ dal bloğu, ventriküler hipertrofi bulgusu, uzun QT ve VES bulgularından birinin olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada EKG'nin aile öyküsü veya fizik muayene bulgusu ile olan ilişkisi araştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. Elektrokardiyografinin aile öyküsü pozitif olanlarda ek tarama amaçlı yapılmasından ziyade taramanın bir parçası olarak spor öncesi muayenelerde başta yapılmasının daha iyi olacağı belirtilmektedir. Çalışmamızda EKG'de bir kişide aşağı atriyal ritim, iki kişide wandering atriyal ritim ve iki olguda (opereVSD ve opere TOF öyküsü olan) ise sağ dal bloğu görülürken, ST yüksekliği olan bir olgunun yapılan EKO'sunda MVP olduğu görüldü.

Çalışmamızda EKG sinde uzun QT sendromu olan sporcu adayına rastlanmadı. Her ne kadar EKG sonuçlarımızın spora izin durumunu değiştirmemiş olduğu görülse de, önemli ritim düzensizlikleri (Bradi-Taşiaritmiler, Uzun QT, Brugada vb.) ve hipertrofi bulgularının kolay saptanması için EKG'nin yerinin doldurulamayacağını kanaatindeyiz. Bu nedenle ESC'nin önerdiği gibi EKG'nin çocuklarda spora katılım öncesi rutin taramada kullanılmasının gerekli olduğunu düşünüyoruz.

Spor öncesi muayenelerde EKG, EKO ve Efor testi gibi kardiyak tetkiklerin uygulanması tanı olasılığını artırmasına rağmen uygulamanın mali yük oluşturması ve pratik olmaması nedeniyle Amerikan Kalp Derneği (AHA) bu tetkikleri kardiyovasküler hastalık şüphesi çıktığında tanı ve takip amaçlı yapılmasını önerirken, rutin olarak her spor öncesi muayenede önermemektedir. Unutulmamalı ki bu testlerin hepsinin yapılmasına rağmen tanı konulamayan hastalarında olabileceğidir (33). Çetiner ve ark. (20) spor öncesi muayene için başvuran 168 çocuk hastanın 19'unda (%11,3) patolojik EKO bulgularının olduğunu bildirmişlerdir. Dağ ve ark. (31) spor raporu almak için başvuran 974 olgunun dördünde (%0,4) EKO'da patoloji gözlemlemişlerdir. Kliniğimize başvuran olguların çoğunluğu aile veya çocuk hekimleri tarafından yönlendirildiği için EKO incelemeleri de yapıldı. Ekokardiyografide; 153 olgumuzun 22'sinde (%14,3) patolojik bulgular olduğu görüldü. Bunlardan 15 tanesinde konjenital kalp hastalığı ve yedisinde de geçirilmiş ARA'ya bağlı kapak hastalığı mevcuttu. Daha önceden de belirttiğimiz gibi merkezimiz üçüncü basamak olması ve vakaların kısmen de olsa önceden seçilip gelmesi nedeniyle tüm olgularımıza EKO yapıldı. Ancak şunu belirtmekte fayda var ki öykü, fizik muayene ve EKG'de özellik olmayan veya önceden tanı kalp hastalığı bulunmayan olguların hepsinin kalp açısından spora elverişli olduğu görüldü. Bu nedenle ilk ve ikinci basamak sağlık kuruluşlarında spora katılacak çocuk olguların değerlendirilmesinde öykü, fizik muayene ve EKG'nin yeterli olduğu, ancak özellik saptanan olguların üçüncü basamağa yönlendirilerek ileri tetkiklerin (EKO, Efor, Holter vb.) planlanmasının sağlık kuruluşlarının iş yükü ve kişilerin sağlığı açısından daha uygun olacağı kanaatindeyiz.

Egzersiz testi, kalp hastalığı olanlardan yüksek performanslı sporla uğraşan sporculara kadar çok çeşitli

bireylerde kardiyovasküler işlevi değerlendirmek için yapılmaktadır. Egzersiz testi dört yaş ve üstü çocuklarda güvenle yapılabilmektedir (34,35). Çalışma olgularının alındığı dönemde merkezimizde spora katılım öncesinde Efor testini rutin olarak yapmaktaydık. Bu nedenle 153 olgumuzdan 137'sine (ailesi onay verenler ve testi yapabilenlerden) test uygulandı. Ancak görüldü ki olgularımızın Efor testlerinde belirgin bir patoloji görülmediği gibi spora elverişlilik durum kararlarını da etkilemedi. Spora katılım öncesi kardiyak değerlendirmede Efor testinin üçüncü basamak sağlık merkezlerinde de sadece seçilmiş olgularda fayda sağlayacağını düşünmekteyiz.

Kasar ve ark. (36) 1710 çocuğu içeren çalışmalarında EKG'de QT uzaması görülen iki hastanın Efor testinde QT mesafesinin recovery fazda uzun olarak devam ettiği ve ritim Holter bulgularının da bunu desteklemesi üzerine bu hastalara yarışmalı spor faaliyetlerinden uzak durmasını önermişlerdir. Aynı çalışmada bu iki olgudan başka anamnez, aile hikayesi, EKG ve EKO'da pozitif bulguları olan 80 (%4,6) olguya Efor testi ve 17 (%1) olguya da ritim Holter incelemesi yapmışlar ve bu kişiler de yarışmalı spor katılımına engel bir patolojinin olma dıgını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda 11 hastaya ritim Holter testi yapıldı. Üç hastada nadir monomorfik VES tespit edilirken, geri kalan sekiz hastanın ritim Holter sonuçları normal olarak değerlendirildi. Spor öncesi değerlendirmelerde ritim Holter incelemesinin de Efor testi gibi sadece seçilmiş hastalara yapılmasının gerektiği kanaatindeyiz.

Çalışmamızın retrospektif olması, vaka sayısının kısıtlı olması ve olguların merkezimize tam bir ön elemenden geçmeden gelmiş olması makalenin kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Bu nedenle bu konuda birinci, ikinci ve üçüncü basamak sağlık kuruluşlarını da içine alan, belirli bir değerlendirme standartı ile yapılan ve daha fazla sayıda olguyu içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç

Her yıl spora katılım için başvuran çocuk ve adolesan sayısını düşündüğümüzde, aile ve çocuk hekimlerine büyük görev düşmektedir. Bu konudaki mesleki eğitimlerinin devam ettirilmesi büyük önem arz etmektedir. Olguların kendi ve aile hikayesinin kardiyak yönden detaylı olarak sorgulanması, dikkatli bir fizik muayenenin yapılması ve bunlara özenli

bir elektrokardiyografik inceleme eklenmesi ile kardiyak bir sorunun büyük oranda öngörülebileceğini düşünüyoruz. Bunların sonucunda riskli görülen olguların üçüncü basamak sağlık incelemesine yönlendirilmesinin daha doğru olacağı kanaatindeyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için yerel etik kuruldan İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu 19.06.2020 tarihli 2020/2613 karar numarası ile onay alındı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Giese EA, O'Connor FG, Brennan FH, Depenbrock PJ, Oriscello RG: The athletic preparticipation evaluation: cardiovascular assessment (Review). *Am Fam Physician* 2007;75:1008-14.
- Yalçın U, Balcı V. 7-14 Yaş arası çocuklarda spora katılımından sonra okul başarılarında, fiziksel ve sosyal davranışlarında oluşan değişimlerin incelenmesi. *Sporometre Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi* 2013;11:27-33.
- Germann CA, Perron AD. Sudden cardiac death in athletes: a guide for emergency physicians. *Am J Emerg Med* 2005;23:504-9.
- Türel Ö. Sporda Ani Ölümler. *Futbol Eğitim* 2000;18:24-5.
- Yaman H, Özbaş H, Toraman F, Yaman A: The use of a standardized pre-participation physical examination form in Turkish adolescent athletes. *Saudi Med J* 2005;26:230-3.
- Maron BJ, Zipes DP. 36th Bethesda Conference Introduction: Eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities-General considerations. *JACC* 2005;45:1318-21.
- Baltacı G. Çocuk ve Spor. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayın No:730:2008.
- Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden death in athletes. *Lancet* 2005;366:547-8.
- Micheli LJ. The preparticipation examination. A cornerstone of Sports injury prevention. In Chan Km, Micheli LJ, Smith A et al. (Eds) *FIMS Team Physician Manual*, (2nd ed.) Hong Kong 2006:13-32.
- Akalın F. Sporcularda ani ölüm. *Türk Pediatri Arşivi* 2006;41:131-8.
- Bader RS, Goldberg L, Sahn DJ. Risk of sudden cardiac death in young athletes: which screening strategies are appropriate? *Pediatr Clin N Am* 2004;51:1421-41.
- Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH, Vanhees L, Biffi A, Borjesson M et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes: proposal for a common European protocol. *Eur Heart J* 2005;26:516-24.
- Fritsch P, Pozza R.D, Ehringer-Schetitska D, Jokinen E, Herceg V, Hidvegi E, et al. Cardiovascular pre-participation screening in young athletes: Recommendations of the Association of European Paediatric Cardiology. *Cardiology in the Young* 2017;27:1655-60
- Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, Luna AB, Corrado D, Crosson JE et al. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. *Circulation* 2004;109:2807-16.
- Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ, Balady G, Berger S, Cohen D et al. Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2007;115:1643-55.
- Yıldız M. Genç erişkinlerde yarışmalı sporlar öncesi kalp hastalığı yönünden tarama nasıl yapılmalıdır? *Türk Kardiyol Dern Arş* 2014;42:491-3.
- Hirzinger C, Froelicher VF, Niebauer J: Pre-participation examination of competitive athletes: role of the ECG (Review). *Trends Cardiovasc Med* 2010;20:195-9.
- Mc Grew CA. Preparticipation athletic examinations for the high school and college athlete. In: Lillegard WA, Rucker KS (eds), *Handbook of Sports Medicine*. Boston, MA: Andover Medical Publishing 1993:1-11.
- Balaban İ. Çocukların Spor Aktivitelerine Katılım Öncesi Kardiyovasküler Hastalıklar Açısından Değerlendirilmesi. 55. Türk Pediatri Kongresi (Sözel bildiri-29). *Türk Pediatri Arşivi* 2019;54:82.
- Çetiner N, Bucak İ H, Almış H, Kılıç FE, Turgut M. Retrospective Evaluation of Children Applying for Athlete Licenses: Zeynep Kamil Tıp Bülteni 2019;50:54-8.
- Löllgen H, Börjesson M, Cummiskey J, Bachl N, Debruyne A. The Pre-Participation Examination in Sports: EFSMA Statement on ECG for Pre-Participation Examination. *Dtsch Z Sportmed* 2015;66:151-5.
- Chun J, Haney S, Difi ori J. The relative contributions of the history and physical examination In the preparticipation evaluation of collegiate student-athletes. *Clin J Sport Med* 2006;16:437-8.
- Luckstead EF. Cardiac risk factors and participation guidelines for youth sports. *Pediatr Clin N Am* 2002;49:681-707.
- Deligiannis AP, Kouidi EJ, Koutlianos NA, Karagiannis V, Anifanti MA, Tsobatzoglou K, et al. Eighteen years' experience applying old and current strategies in the pre-participation cardiovascular screening of athletes. *Hellenic J Cardiol* 2014;55: 32-41.
- Washington RL: Pre-participation screening electrocardiograms-still not a good idea. *J Pediatr* 2011;159:712-13.
- Sofi , Capalbo A, N, J, F, Alessandri F, et al. Cardiovascular evaluation, including resting and exercise electrocardiography, before participation in competitive sports: cross sectional study. *BMJ* 2008;337:88-92.
- Seto CK. The preparticipation physical examination: an update. *Clin Sports Med* 2011;30:491-501.
- Fudge J, Harmon KG, Owens DS, Prutkin JM, Salerno JC, Asrf IM, Haruta et al. Cardiovascular screening in adolescents and young adults: a prospective study comparing the Pre-participation Physical Evaluation Monograph 4th Edition and ECG Br J Sports Med 2014;48:1172-8.
- Harmon K G, ZigmanM, Drezner Ja. The effectiveness of screening history, physical exam, and ECG to detect potentially

- lethal cardiac disorders in athletes: A systematic review/meta-analysis. *Journal of Electrocardiology* 2015;48:329-38.
30. Pelliccia A. The preparticipation cardiovascular screening of competitive athletes: is it time to change the customary clinical practice? *Eur Heart J* 2007;28:2703-5.
 31. Dağ H, Gözübüyük A A, Ocal M, İrdem A. The risk assessment of sudden death among Children Before Participation İn Sport. *Anatol JFM* 2018;1:33.
 32. Çetin İ.İ, Ekici F, Kibar A.E, Sürücü M, Orgun A. The pre-participation screening in young athletes: which protocol do we need exactly? *Cardiology in the Young* 2018;28:536-41
 33. Tanaka Y, M, R, Y, Y, Shozo Oku S et al. Usefulness and effectiveness of cardiovascular screening of young adolescents. *Med Sci in Sports Exerc* 2006;38:2-6.
 34. Wasserman K, Hansen J, Sue D, Stringer W, Whipp B. Principles of exercise testing and interpretation. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
 35. Froelicher V, Myers J. Exercise and the heart. 5th ed. Philadelphia: Ed. Saunders; 2006.
 36. Kasar T, Yurdakul Ertürk E. Okul Çağındaki Çocuklarda Spora Katılım Öncesi Kardiyovasküler Riskin Değerlendirilmesi. *Smyrna Tıp Dergisi* 2020;8-13.

Evaluation of Thyroid Nodules in Children and Adolescents: Multicenter Study in Turkey

Çocuk ve Adolesanlarda Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesi: Türkiyede Çok Merkezli Çalışma

Emel Hatun Aytaç Kaplan* (0000-0002-8385-4049), Aydılek Dağdeviren Çakır** (0000-0001-7136-9241), İhsan Esen*** (0000-0003-1700-6778), Emine Demet Akbaş**** (0000-0002-5746-6835), Eda Çelebi Bitkin***** (0000-0002-6586-7305), Nesibe Akyürek***** (0000-0003-3443-0829), Bahar Özcabi***** (0000-0002-1089-9326), Suna Kılı nç***** (0000-0002-0760-2640), Birgül Kirel***** (0000-0002-8313-5677), Deniz Okdemir*** (0000-0003-3618-8167), Ölçay Evliyaoğlu** (0000-0003-4851-8637), Mehmet Keskin* (0000-0002-5544-8991)

*Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, Gaziantep, Turkey

**Istanbul University Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, İstanbul, Turkey

***Fırat University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, Elazığ, Turkey

****Adana City Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Endocrinology, Adana, Turkey

*****Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, Van, Turkey

*****Konya Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Endocrinology, Konya, Turkey

*****Zeynep Kamil Gynecology and Child Diseases Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Endocrinology, İstanbul, Turkey

*****Bağcılar Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Endocrinology, İstanbul, Turkey

*****Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, Eskişehir, Turkey



Keywords

Childhood, fine needle aspiration biopsy, thyroid, ultrasonography

Anahtar kelimeler

Çocukluk çağı, ince iğne aspirasyon biyopsisi, tiroid, ultrasonografi

Received/Geliş Tarihi : 27.06.2021

Accepted/Kabul Tarihi : 23.10.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.43926

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:
Emel Hatun Aytaç Kaplan Ass. MD,
Gaziantep University Faculty of Medicine,
Department of Pediatric Endocrinology,
Gaziantep, Turkey Phone: +90 505 939 72 37
E-mail: emel_ctf@hotmail.com

Abstract

Introduction: Ultrasonography and fine needle aspiration biopsy are reliable diagnostic methods used to predict malignancy in thyroid nodules. They are useful in identifying patients for therapy or preventing unnecessary surgery.

Materials and Methods: The aim of this study was to compare clinical and ultrasonographic findings with fine needle aspiration biopsy and histopathological examination results in children with thyroid nodules. Retrospective study.

This multicentre study included pediatric patients with thyroid nodules, followed up between July 2002 and November 2019 in nine Turkish Pediatric Endocrinology Units. Clinical, ultrasonographic, cytological and histopathological findings (malignant or benign) were analyzed retrospectively. Fine needle aspiration biopsy findings were classified according to American Thyroid Association criteria.

Results: A total of 203 children were included, of whom 82.3% (n=167) were female. Mean±standard deviation age was 14.06±2.26 (range 3.7-19) years. Cytological diagnoses were: non-diagnostic or unsatisfactory 1.9%; benign 59.6%; atypia or follicular lesion of undetermined significance, suspicious for follicular neoplasm in 2.4%; suspicious for malignancy 12.8%; and malignant in 1.9%. Surgery was performed in 59 (29.1%) patients. In total 33 (16.3%) patients were diagnosed with malignancy. In patients with benign fine needle aspiration biopsy results, malignancy was detected in 17.6% when they underwent surgery. Malignancy was present in 44.4% of the patients with cytologically determined atypia or follicular lesion of undetermined significance. The diagnostic accuracy of fine needle aspiration biopsy was 79%.

Conclusion: This study is first multicentre study investigating thyroid nodules in children and adolescents in Turkey. In this population fine needle aspiration

biopsy has an important role in diagnosis, but ultrasonographic features of nodule should also be taken into consideration. Atypia or follicular lesion of undetermined significance may be of greater clinical significance than has previously been reported.

Öz

Giriş: Ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi, tiroid nodüllerinde maligniteyi öngörmeye kullanılan güvenilir tanı yöntemleridir. Doğru hastayı bulmada ve gereksiz ameliyatları önlemede faydalıdır. Bu çalışmanın amacı tiroid nodülü bulunan çocuklarda ince iğne aspirasyon biyopsisi ile klinik, ultrasonografik bulgular ve histopatolojik inceleme sonuçlarını karşılaştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** Bu çok merkezli çalışmada, Türkiye'den 9 farklı Pediatrik Endokrinoloji Ünitesinde Temmuz 2002-Kasım 2019 tarihleri arasında takip edilen tiroid nodüllü hastaların verileri incelendi. Tiroid nodüllü çocuk hastaların klinik, ultrasonografik, sitolojik ve histopatolojik bulguları (malign veya benign) retrospektif olarak incelendi. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile takip edilen hastaların bulguları Amerikan Tiroid Birliği'ne göre sınıflandırıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 203 çocuk dahil edildi, hastaların %82,3'ü (n=167) kadındı. Hastaların ortalama yaşı 14,06±2,26 yıl (dağılım 3,7-19 yıl) idi. Hastaların sitolojik tanıları şu şekildeydi: %1,9'u tanı dışı veya yetersiz, %59,6'sı benign, önemi belirsiz atipi veya foliküler lezyon, %2,4'ü foliküler neoplazm şüpheli, %12,8'i malignite şüphesi, %1,9'u malign idi. 59 hastaya cerrahi uygulandı. Otuz üç hastaya malignite tanısı konuldu. Benign ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu olan hastaların %17,6'sında ameliyat olduklarında malignite saptandı. Önemi belirlenemeyen sitolojiye sahip atipi veya foliküler lezyonu olan hastaların %44,4'ünde malignite mevcuttu. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin tanısal doğruluğu %79 idi.

Sonuç: Bu çalışma, Türkiye'de çocuk ve ergenlerde tiroid nodüllerini araştıran ilk çok merkezli çalışmadır. Tiroid nodülü olan çocuklarda ince iğne aspirasyon biyopsisi tanıda önemli bir yere sahiptir ancak nodülün ultrasonografik özellikleri de dikkate alınmalıdır. Atipi veya önemi belirsiz foliküler lezyon bilinenlerden daha önemli olabilir.

Introduction

Although thyroid nodules are less frequent among children than adults, they are more likely to be malignant in children. Published case series suggest that the rate of malignancy in pediatric thyroid nodules ranges between 10-50% (1). The prevalence of thyroid nodules is estimated to be 0.2-5% in children and 19-35% in adults (2). Risk factors for the development of thyroid nodules in children include family history of thyroid nodule or thyroid cancer, iodine deficiency, exposure to radiation, history of antecedent thyroid disease, increased serum thyrotropin (TSH), gender, race, age and various genetic syndromes (3-6). Although there is no definitive size for a nodule to be palpable, nodules larger than 1.5 cm are usually palpable. Changes in the size or structure of a nodule over time, the presence of tenderness and pain in the nodule, and attachment of the nodule to surrounding structures should be evaluated. Large, hard nodules that adhere to adjacent tissue are more likely to be associated with cancer (7).

Ultrasonography (USG) is a good method for determining the characteristics of the nodule. However, there are still no satisfactory data and, therefore, fine needle aspiration biopsy (FNAB) is needed for a definitive diagnosis. Ultrasonographic characteristics of nodules including hypoechogenicity, solid structure, irregular margins, micro-calcifications and increased

intra-nodular blood flow should all prompt FNAB (8).

FNAB is the best method to distinguish benign from malignant nodules and diffuse goiter. Cytological examination is reported according to the Bethesda classification which will result in a reduction in the rate of unnecessary surgery (9). However, this classification also has limitations. The Bethesda classification consists of six categories and there may be diagnostic confusion in the third and fourth categories. Despite this, the American Thyroid Association (ATA) guidelines recommend the use of the Bethesda classification in both adults and children (10).

The aim of this study was to evaluate clinical, ultrasonographic, cytological and histopathological findings in children in whom FNAB was performed to investigate thyroid nodules and to compare the potential of USG findings and FNAB findings to detect malignancy.

Materials and Methods

Patient Information

The data of patients attending nine Turkish Pediatric Endocrinology Units between July 2002 and November 2019 because of thyroid nodule were retrospectively analyzed. Each thyroid nodule was evaluated with FNAB in all patients. Informed consent

was obtained from the parents of the patients before FNAB. Patients without FNAB were not included in the study. Underlying thyroid diseases, demographical characteristics and physical examination of all children were recorded.

The study was approved by a local ethical committee.

Laboratory Analysis

Serum free thyroxine (fT4) and TSH levels were evaluated. Since the serum thyroglobulin level was not measured in all patients, it was not included in the analysis. The presence of thyroid autoantibodies was recorded.

USG, FNAB and Histopathology

USG examination recorded details of size, location, infrastructure, echostructure and vascularization characteristics of the nodule and the presence of micro-calcification and irregular margins were evaluated. The infrastructure was classified as solid, cystic or mixed. The echo-structure of the thyroid parenchyma was classified as hyperechoic, isoechoic, or hypoechoic. Vascularization characteristics were classified as avascular, internal vascularization, peripheral vascularization.

FNAB results were categorized according to the Bethesda classification system. These categories are: Bethesda 1 (non diagnostic or unsatisfactory); Bethesda 2 (benign); Bethesda 3 (atypia of undetermined significance [AUS] or follicular lesion of undetermined significance [FLUS]); Bethesda 4 (suspicious for follicular neoplasm or Hurtle cell neoplasm); Bethesda 5 (suspicious for malignancy); and Bethesda 6 (malign).

The histopathological results of the patients who underwent surgery were examined. Nodules diagnosed with thyroid cancer by histopathological examination were grouped as “malign” and other nodules as “benign”.

Statistical Analysis

Data were statistically analyzed using SPSS, version 21.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Continuous variables are expressed as mean \pm standard deviation (SD). Categorical variables are presented as numbers (percentages). Continuous variables were compared with Mann-Whitney U test or Kruskal

Wallis test. Pearson chi-square tests were used to determine significant differences in proportions among categorical variables. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

Patient Characteristics

A total of 203 patients from nine centers were included in the study and 82.3% (n=167) were female. Mean age was 14.06 ± 2.26 years, which ranged from 3.7 to 19 years. The most common presenting symptom was neck swelling in 67% (n=136). In 4.4% of the patients (n=9), the nodule was detected while investigating the etiology of increased TSH. Difficulty in swallowing, neck pain and hoarseness were present in 1.3% (n = 3), 1.3% (n = 3) and 1% (n = 2) of the patients, respectively. The nodule was detected incidentally in other patients. More than a quarter (26.1%; n=53) of the patients had a family history of thyroid disease. Most of the patients [78% (n=50)] with histopathologically benign nodules had no family history of thyroid disease and this was significantly different from the rate of family history in patients with malign nodules (p=0.04). Nearly a third (30.5%; n=62) of the patients had no goiter or palpable nodule while a further 30.5% (n = 62) had goiter, and 23.6% (n = 48) had palpable nodule (p=0.18).

Laboratory Analysis, FNAB and Histopathological Findings

Hashimoto disease, diagnosed with antibody positivity and USG findings, was present in 17.2% (n=35) of the patients. The FNAB results of these patients were: Bethesda 1 n=2; Bethesda 2 n=25; Bethesda 5 n=5; and Bethesda 6 n=1. Only patients with Bethesda 5 or 6 underwent surgery and these patients were diagnosed with papillary thyroid cancer (PTC). Cytology of the remaining two patients, who were not classified with Bethesda, was compatible with chronic lymphocytic thyroiditis. There was no medullary thyroid carcinoma.

The USG findings of 15 patients with Bethesda 2 were compatible with thyroiditis, without antibody positivity. The remaining 87 patients were followed as isolated nodules without an underlying disease. Two of these patients were diagnosed with non-thyroid cancer (Schwannoma and PTEN hamartoma).

In the whole cohort, FNAB results of 189 patients were grouped by Bethesda classification. Other patients who could not be classified in these groups were reported as adenomatous nodule, cyst fluid only, thyroiditis, and chronic lymphocytic thyroiditis.

When biopsy subgroups were evaluated in terms of serum TSH and fT4 levels, there was no difference between the groups ($p=0.085$, $p=0.086$) (Table 1).

It was significantly more likely to identify nodules with microcalcifications in the group suspicious for malignancy ($p<0.001$) when compared to the benign group who tended to have non-calcified nodules. While nodules with mixed echogenicity were generally found in the groups with benign results and those suspicious for malignancy, nodules with other echogenic features were mostly in the benign group or the AUS/FLUS group ($p<0.001$). There was no difference between the groups in terms of nodule margins ($p=0.06$), nor was there a difference between the groups in terms of nodule number, location and vascularization (Table 2).

In this population nodules with heterogeneous echogenicity were mostly observed in the suspicious for malignancy group (16.3%) and the AUS/FLUS (15.1%) group, while nodules with homogeneous echogenicity were prevalent in the benign group (66%) ($p=0.02$).

Surgery was performed in 29% ($n=59$) of the patients, some of whom had diffuse goiter with cystic/solid nodules and benign cytology. However, there was still a risk for malignancy, hence the surgery.

Histopathological results for patients undergoing surgery were: multinodular goiter in 25.4% ($n=15$); follicular adenoma/adenomatoid nodule in 13.5% ($n=8$); chronic lymphocytic thyroiditis in 3.3% ($n=2$); PTC in 33.2% ($n=19$); papillary microcarcinoma in 3.3% ($n=2$); follicular variant PTC in 15.2% ($n=9$); follicular thyroid cancer in 1.6% ($n=1$); hamartoma in 1.6% ($n=1$); Schwannoma in 1.6% ($n=1$); and

hyperfunctional cyst/adenoma in 1.6% ($n=1$). Serum TSH levels were significantly higher in the malignant group ($p=0.014$).

Nodules smaller than 10 mm tended to be present in the benign group, although this was not significant. Cystic nodules tended to be present in the benign group, while solid nodules tended to be present in the malignant group ($p<0.001$). Nodules with microcalcifications were significantly more malignant ($p<0.001$). Iso-hypoechoic, hyperechoic and nodules with mixed echogenicity were mostly found in the malignant group; anechoic and hypoechoic nodules were mostly found in the benign group ($p<0.001$) (Table 3).

Different features of the nodules were assessed in order to determine their usefulness in detecting malignancy. The sensitivity of nodule diameter to detect malignancy was 96.8% but specificity was only 15.3% while positive predictive value (PPV) was 58.4% and negative predictive value (NPV) was 80%. Similarly, a solid nodule had a sensitivity of 84.3%, specificity of 62.5%, PPV of 75% and NPV of 75%. When microcalcification was present, the sensitivity was 34.8, specificity was 96%, PPV was 91.6% and NPV was 53.3%. There was a good correlation between cytological examination results reported as malign and/or suspicious for malignancy and nodules that were histologically reported as malignant ($p<0.001$) (Table 4). The malignancy rate was 16.2% for all patients.

When Bethesda 1-2 groups were classified as benign and 3-4-5-6 groups as malign, histopathological examination showed that nine patients were diagnosed as false positive and three patients were diagnosed as false negative. The sensitivity of FNAB in detecting pathology was 91%, specificity was 65%, PPV was 76%, NPV was 85%, and the diagnostic accuracy was 79%.

Table 1. Cytology results

	Non-diagnostic (n=14)	Benign (n=121)	AUS/FLUS (n=19)	SFN (n=5)	Suspicious for malignancy (n=26)	Malign (n=4)	P
TSH (uIU/mL)	5.1±3.75	11.7±6.5	2.08±0.3	22.8±13.7	13.8±11.4	3.8±1.03	0.085
fT4 (ng/dL)	1.1±0.1	1.1±0.02	1.5±0.4	0.9±0.2	1.2±0.05	1.3±0.3	0.086
Nodule diameter (mm)	18.1±2.4	19.1±0.9	22.1±2.5	28.7±4.01	24.0±2.5	13±3.3	0.021

Table 2. Evaluation of cytology results and ultrasonographic characteristics of nodules

	Biopsy						p
	Non-diagnostic (n=14)	Benign (n=121)	AUS/FLUS (n=19)	SFN (n=5)	Suspicious for malignancy (n=26)	Malignant (n=4)	
Nodule diameter (mm)*							
≥10 (n=22)	0	86.4	9.1	0	0	4.5	0.14
<10 (n=181)	7.7	62.4	9.9	3.3	14.9	1.7	
Nodule parenchyma (%) **							
Cystic (n=38)	13.2	71.1	7.9	2.6	5.3	0	0.17
Solid (n=119)	5	61.3	8.4	4.2	18.5	2.5	
Mixed (n=42)	7.1	71.4	14.3	0	4.8	2.4	
Nodule location (%) **							
Bilateral (n=43)	2.3	67.4	11.6	2.3	16.3	0	0.95
Right lobe (n=92)	8.7	63	9.8	4.3	13	1.1	
Left lobe (n=42)	7.1	66.7	9.5	2.4	11.9	2.4	
Nodule (%) **							
Solitary (n=133)	8.3	64.7	8.3	3	12.8	3	0.53
Multiple (n=68)	4.4	66.2	13.2	2.9	13.2	0	
Calcification (%) **							
Calcification (-) (n=171)	7.6	67.8	10.5	3.5	9.4	1.2	<0.001
Microcalcification (n=30)	3.3	50	6.7	0	33.3	6.7	
Nodule echogenicity (%)							
Hypoechoic (n=39)							
	2.6	79.5	10.3	0	5.1	2.6	<0.001
Isoechoic (n=34)							
	14.7	44.1	23.5	0	17.6	0	
Iso-hyperechoic (n=13)							
	0	53.8	30.8	7.7	0	7.7	
Hyperechoic (n=49)							
	2	77.6	10.2	0	8.2	2	
Anechoic (n=10)							
	30	50	0	10	10	0	
Mixed echogenicity (n=12)							
	8.3	41.7	0	0	50	0	
Nodule Margins (%)**							
Regular Margin (n=176)	7.4	67	10.2	3.4	10.2	1.7	0.06
Irregular Margins (n=25)	4	52	8	0	32	4	
Vascularization (%) **							
Avascular (n=159)	6.3	67.9	8.8	2.5	12.6	1.9	0.12
Both peripheral-internal (n=12)	16.7	25	25	8.3	25	0	
Internal vascularization (n=12)	16.7	58.3	0	0	25	0	
Peripheral vascularization (n=18)	0	72.2	16.7	5.6	0	5.6	

*Kruskal-Wallis test **Pearson Chi-square test

Table 3. Evaluation of histopathological results with serum TSH and ultrasonographic characteristics of the nodule

	Histopathological Results		p
	Benign (n=26)	Malignant (n=33)	
TSH (uIU/mL)*	1.694±1.407	11.866±52.60	0.014
Nodule diameter (mm) (%)**			
<10 (n=5)	80	20	0.09
≥10 (n=54)	40.7	59.3	
Nodule Parenchyma (%) **			
Cystic (n=10)	90	10	<0.01
Solid (n=35)	22.9	77.1	
Mixed (n=11)	63.6	36.4	
Nodule location (%) **			
Bilateral (n=14)	50	50	0.52
Right lobe (n=26)	34.6	65.4	
Left lobe (n=14)	50	50	
Nodule number (%)**			
Solitary (n=35)	45.7	54.3	0.72
Multiple (n=22)	40.9	59.1	
Calcification (%)**			
No calcification (n=45)	53.3	46.7	<0.01
Microcalcification (n=12)	8.3	91.7	
Echogenicity(%)**			
Iso-Hypoechoic (n=4)	25	75	<0.01
Hypoechoic (n=9)	66.7	33.3	
Hyperechoic (n=3)	0	100	
Isoechoic(n=12)	50	50	
Anechoic (n=4)	100	0	
Mixed Echoic (n=7)	0	100	
Nodule Margins (%) **			
Regular Margins (n=45)	48.9	51.1	0.14
Irregular Margins (n=12)	25	75	
Vascularization (%)**			
Avascular (n=42)	42.9	57.1	0.47
Both Peripheral-Internal (n=5)	20	80	
Internal Vascularization (n=4)	50	50	
Peripheral Vascularization (n=6)	66.7	33.3	

*Mann-Whitney U **Pearson Chi-square test

Discussion

Although thyroid nodules are rare in childhood, the rate of malignancy is higher than in adults with rates ranging from 10% to 50% (1). In a recent Turkish study

with 80 patients, the malignancy rate was reported as 38.8% (11). However, the malignancy rate was lower at 16.2% in our study although both of these rates fall within the range reported by Kirkland et al. (1).

Table 4. Evaluation of histopathological results and cytological results

	Histopathological results		p
	Benign (59)	Malignant (33)	
FNAB (%)			
Non-diagnostic/ Unsatisfactory Material (3)	100	0	<0.01
Benign (17)	82.4	17.6	
AUS/FLUS (9)	55.6	44.4	
SFN (0)	0	0	
Suspicious for Malignancy (26)	15.4	84.6	
Malignant (3)	0	100	
Pearson Chi-square test			

Physical examination of a palpable nodule can provide some information about the malignancy risk. However, thyroid nodules are mostly impalpable. In our series, the incidence of palpable thyroid nodule was 23.6% but there was no association between biopsy results and palpability of the nodule.

Many studies report that increased TSH is an important risk factor for differentiated thyroid cancer in both children and adults (12-16). We found no association was found between TSH levels and FNAB results. However, TSH levels were significantly higher in the malignant group. This is consistent with the hypothesis that increased TSH can increase malignancy risk in thyroid nodules.

There are studies investigating the relationship between autoimmunity and malignancy. In a cohort of children and adolescents with Hashimoto thyroiditis, the prevalence of thyroid cancer was reported to be 3% (12). In our study, the prevalence of malignancy in patients with Hashimoto thyroiditis was 5.7%. It is important to follow up patients with autoimmunity for the development of malignancy.

Ultrasonography is an important diagnostic tool to detect nodules that should be evaluated with FNAB. There are many studies investigating the relationship between ultrasonographic findings and biopsy findings. In a study conducted with 314 children, it was reported that the malignancy rate was high in solid, solitary, very hypoechoic nodules with irregular borders and calcification, when accompanied by multiple pathological lymph nodes. These authors did not find

a significant difference between the groups in terms of characteristics of vascularization (17). Similarly, there was no relationship between vascularization and malignancy in our cohort, which is consistent with the literature.

In our study, calcified nodules were mostly present in the suspicious for malignancy group, while nodules with mixed echogenicity were mostly in the benign or in the suspicious for malignancy groups. This suggests that, with the exception of calcifications, the features of the nodule did not help to identify those requiring examination with FNAB. However, there was significant overlap between histopathological results and USG findings. In contrast to adult studies (18), in children, the risk of malignancy increases as the size of the nodule increases (17).

Micro-calcified nodules and solid nodules were mostly present in the malignant group. However, contrary to the literature (17), hypoechoic nodules were mostly included in the benign group. Irregular nodular margins suggest malignancy (11,17). However, we did not find such a relationship in our study. The SFN group had the highest mean diameter, while the malignant group had the lowest mean diameter. Nodule size (diameter) was sensitive but not specific in our cohort, possibly because many patients in the benign group had nodules of greater than 10 mm in diameter.

The vast majority of the nodules reported as suspicious for malignancy/or malign by FNAB were found to be in the malignant group following histopathological examination. This is in keeping with the results of a meta-analysis that showed that FNAB was a very sensitive tool to distinguish between benign and malignant nodules (19). ATA guidelines still suggest that FNAB is an important diagnostic tool to decide on surgery (10). In the last ATA guideline, the risk of malignancy for the AUS/FLUS category was 5-15%, and lobectomy was recommended for this group. It was reported that this rate was 35% in adults, but the risk was reduced if not supported by ultrasonographic findings (20). However, this category is a diagnostic dilemma. Suspicious findings on USG may be supportive for a decision to proceed to surgery in patients AUS/FLUS cytology. In our study, 44.4% of patients in the AUS/FLUS cytology group were found to have malignant nodules on histopathological examination. This was a remarkably high rate and

these results suggest that the risk of malignancy is high in indeterminate cytology in a pediatric population. However, because of the multicenter nature of the study, inconsistency in ultrasonographic and pathological assessments may explain some of this finding. Lobectomy for nodules with AUS/FLUS cytology seems to be an appropriate recommendation, given the results reported here.

Inconsistency in ultrasonographic evaluations increases the importance of FNAB in distinguishing between benign and malignant nodules. In our study, nine patients had false positive and three patients had false negative findings based on Bethesda categories. FNAB was sensitive, specific and accurate with good PPV and NPV. However, the rate of malignancy in our patients with AUS/FLUS cytology was the highest rate reported to date. In addition, the detection of malignancy in 17.6% of patients with benign FNAB results indicates that FNAB should definitely be evaluated together with other diagnostic tests. When nodules were found to be malignant by histopathological evaluation, but whose FNAB results were benign, the nodule size was >40 mm in size. This indicates that even if the FNAB result is benign, other features of the nodule should be considered.

USG is a good diagnostic tool for follow-up of thyroid nodules and identifying the ones that require FNAB examination. However, USG is very much operator dependent and therefore may be insufficient in all patients. Our findings suggest that USG can be used as a diagnostic tool, but FNAB should be performed even for the slightest suspicion of malignancy. FNAB is the most important method for determining which nodules require surgery. AS has been previously reported, FNAB in this multicenter study had high accuracy in detecting malignancy. However, some nodules that were reported as benign by FNAB examination were not always benign. We therefore suggest that more accurate results can be obtained when the findings from USG and FNAB are combined.

Study Limitations

Our study has some limitations which include the lack of data in some patients about previous history of radiotherapy.

Conclusion

In conclusion, this study included the largest number of cases of pediatric thyroid nodules in Turkey. In addition, it was the first multicenter study investigating thyroid nodules in children and adolescents in Turkey. The rate of malignancy in patients with AUS/FLUS cytology was the highest rate reported to date. These new findings may contribute to making a surgical decision.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by a local ethical committee.

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

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

References

1. Kirkland RT, Kirkland JL, Rosenberg HS, Harberg FJ, Librik L, Clayton GW. Solitary thyroid nodules in 30 children and report of a child with a thyroid abscess. *Pediatrics* 1973;51:85
2. Bauer AJ, Francis GL. Evaluation and management of thyroid nodules in children. *Curr Opin Pediatr* 2016;28:536-44.
3. Giannoula E, Iakovou I, Chatzipavlidou V. Risk factors and the progression of thyroid malignancies. *Hell J Nucl Med* 2015;18:275-84.
4. Giannoula E, Gkantaifi A, Iakovou I. Radiation treatment of head and neck carcinomas as a risk factor for thyroid carcinomas. *Hell J Nucl Med* 2016;19:65-74.
5. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer* 2013;13:184-99.
6. Esen I, Bayramoglu E, Yildiz M., Aydın M, Karakılıç, Ozturhan E et al. Management of Thyrotoxicosis in Children and Adolescents: A Turkish Multi-center Experience. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2019;11:164-72.
7. Gardner DG, Shoback D. Hormones and hormone action. In: Green Spans Basic and Clinical Endocrinology, 9th ed.; Yale Journal of Biology and Medicine: New York, NY, USA, 2012.
8. Jatana KR, Zimmerman D. Pediatric thyroid nodules and malignancy. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2015;48:47-8.
9. Cibas ES, Ali SZ. NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009;132:658-65.
10. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenega S, Cerutti JM et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2015;25:716-59.
11. Kardelen AD, Yılmaz C, Poyrazoglu S, Tunca F, Bayramoglu Z, Bas F et al. The Role of Thyroid Fine-Needle Aspiration Cytology in the Treatment and Follow-up of thyroid Nodules in The Pediatric Population, *Acta Endocrinol (Buchar)* 2019;15:333-41.

12. Corrias A, Cassio A, Weber G, Mussa A, Wasniewska M, Rapa A et al. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:526-31.
13. Mussa A, Salerno MC, Bona G, Wasniewska M, Segni M, Cassio A et al. Serum thyrotropin concentration in children with isolated thyroid nodules. *J Pediatr* 2013;163:1465-70.
14. Fiore E, Rago T, Latrofa F, Provenzale MA, Piaggi P, Delitala A et al. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with L-thyroxine. *Endocr Relat Cancer* 2011;18:429-37.
15. Boi F, Minerba L, Lai ML, Marziani B, Figus B, Spanu F et al. Both thyroid autoimmunity and increased serum TSH are independent risk factors for malignancy in patients with thyroid nodules. *J Endocrinol Invest* 2013;36:313-20.
16. Kim HK, Yoon JH, Kim SJ, Cho JS, Kweon SS, Kang HC. Higher TSH level is a risk factor for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:472-7.
17. Danielle M. Richman, Carol B. Benson, Peter M. Doubilet, Hope E. Peteres, Stephen A. Huang, Elizabeth ASCH et al. Thyroid Nodules in Pediatric Patients: Sonographic Characteristics and Likelihood of Cancer. *Radiology* 2018;288:591-9
18. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3411-7.
19. Lai SW, Roberts DJ, Rabi DM, Winston KY. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration biopsy for detection of malignancy in pediatric thyroid nodules: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2015;24:120.
20. Ryu YJ, Jung YS, Yoon HC, Hwang MJ, Shin SH, Cho JS et al. Atypia of undetermined significance on thyroid fine needle aspiration: surgical Outcome and risk factors for malignancy. *Annals of Surgical Treatment and Research* 2014;86:109-14.

Psychometric and Psychosocial Evaluation of Adolescents with Turner Syndrome in a Multidisciplinary Approach: A Preliminary Study

Turner Sendromlu Ergenlerin Multidisipliner Yaklaşımla Psikometrik ve Psikososyal Açıdan Değerlendirilmesi: Ön Çalışma

Burak Karakök* (0000-0002-2191-072X), Devrim Akdemir* (0000-0003-2116-4461), Sıddıka Yalçın** (0000-0001-9061-4281), Hacer Seniz Özusta* (0000-0002-3715-9213), Gülen Eda Utine*** (0000-0001-6577-5542), Özlem Doğan*** (0000-0002-8310-4053), Pelin Özlem Şimşek Kiper*** (0000-0001-7244-7766), Gizem Ürel Demir*** (0000-0002-9928-3236)

*Hacettepe University Hospital, Clinic of Child and Adolencance Psychiatry, Ankara, Turkey

**Hacettepe University Hospital, Clinic of Social Pediatrics, Institute of Child Health, Ankara, Turkey

***Hacettepe University Hospital, Clinic of Pediatric Genetics, Ankara, Turkey



Keywords

Turner syndrome, psychopathology, psychosocial characteristics, cognitive functioning, short stature

Anahtar kelimeler

Turner sendromu, psikopatoloji, psikososyal özellikler, bilişsel işlevsellik, kısa boy

Received/Geliş Tarihi : 26.02.2021

Accepted/Kabul Tarihi : 21.10.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.04864

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Burak Karakök MD, Hacettepe University Hospital, Clinic of Child and Adolencance Psychiatry, Ankara, Turkey
Phone: +90 542 649 30 09
E-mail: burak.karakok@hotmail.com

Abstract

Introduction: The aim of this study is to compare neurocognitive and psychosocial characteristics in adolescents with Turner Syndrome (TS) and age-matched adolescents with short stature (SS) and normal karyotypes.

Materials and Methods: Seven patients with TS and 7 patients with SS and normal karyotypes were included in the study. Their comorbid psychopathologies, cognitive functioning, quality of life, self-esteem, emphatic tendencies, mentalizing abilities and coping strategies were investigated.

Results: Although the adolescents with SS had higher levels of anxiety and conduct problems, there were no significant differences between the TS and SS groups in terms of comorbid psychopathologies, social cognition skills, quality of life, self-esteem and coping strategies. However, the cognitive functioning of adolescents with TS was found to be lower than both of the adolescents with SS and community samples.

Conclusions: According to this preliminary study, anxiety/conduct problems and cognitive functioning of patients with TS should be evaluated in order to prevent subsequent negative outcomes.

Öz

Giriş: Bu çalışmanın amacı, TS olan ergenler ile kısa boylu ve normal karyotipi olan benzer yaşta ki ergenleri nörobilişsel ve psikososyal olarak karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya TS olan yedi hasta ile kısa boylu ve normal karyotipi olan yedi hasta dahil edilmiştir. Eşlik eden psikopatolojiler, bilişsel işlevsellik, yaşam kalitesi, benlik saygısı, empatik eğilimler, zihinselleştirme becerileri ve baş etme stratejileri araştırılmıştır.

Bulgular: Kısa boylu ergenlerde anksiyete ve davranım problemleri daha yüksek olmasına karşın, eşlik eden psikopatolojiler, sosyal biliş becerileri, yaşam kalitesi, benlik saygısı ve baş etme stratejileri açısından TS olan ergenler ile kısa boylu ergenler arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, TS olan

ergenlerin bilişsel işlevlerinin hem kısa boylu ergenlere hem de toplum örneklemine göre daha düşük olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Bu ön çalışmaya göre, ileride gelişebilecek olumsuz sonuçları önlemek için TS'li hastalar anksiyete / davranış sorunları ve bilişsel işlevler açısından değerlendirilmelidir.

Introduction

Turner syndrome (TS) is a relatively common chromosomal disorder, affecting one in 2000-2500 live-born females (1). The condition is cytogenetically characterized by partial or total loss of one of the two X chromosomes. Main clinical features include short stature and puberty / fertility problems caused by premature ovarian insufficiency. Frequently, there are also dysmorphic features, and sometimes major malformations or various systemic disorders may affect the patients. Various inherent neurocognitive and psychosocial characteristics may be observed in this syndrom and additional psychosocial problems originating from perception of physical problems may further complicate the condition.

The typical neurocognitive profile in TS consists of deficits in visual-spatial skills, executive functions and social cognition (2). IQ may be low-normal and performance may be relatively weak in mathematics. Attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) may contribute to dysfunction in both academic and social adaptation; and psychosocial characteristics may be determined by both inherent and environmental factors. Particularly, impulsivity, slower processing speed, attention deficit, impaired use of nonverbal behaviors may contribute to psychosocial morbidity of adolescents. Consequently, lower self-esteem, social isolation, anxiety and depression symptoms may be common in adolescents with TS (3). Studies revealed that women with TS may be dissatisfied with life due to feelings of loneliness and also short stature and various handicaps (4). Many environmental factors may complicate the condition as indicated by a study showing that even the age at diagnosis may contribute to psychosocial health, peripubertal diagnosis more commonly leading to depression, substance use, and perceptions of insufficient competence (5).

Studies on psychosocial characteristics of adolescents with TS are limited in number. We aimed to compare various aspects of neurocognitive and psychosocial characteristics in adolescents with TS and age-matched adolescents with short stature and normal karyotypes in a multidisciplinary approach as a preliminary study. Although there are several

previous studies performed using several tests, the present study is a comprehensive one including many tests. In particular, Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children - Present and Lifetime Version (K-SADS-PL), a semi-structured clinical psychiatric interview for diagnosing the present and lifetime psychopathologies of children and adolescents has not been previously applied to adolescents with TS.

Materials and Methods

Participants

This case-control study was performed between January 1, 2019 and May 1, 2019 in collaboration with Department of Child and Adolescence Psychiatry, Units of Pediatric Genetics and Social Pediatrics in a university hospital in Turkey.

The study group consisted of patients with Turner Syndrome (TS) diagnosed and followed by the Pediatric Genetics Unit and who were 12-17 years of age at the time of the study. During study period 12 parents and their girls were invited for the study and seven couple were wanted to participate. And, seven girls between 12-17 years of age who admitted to the same clinic with short stature (SS) and had normal chromosome analysis were included in the control group.

Procedure

The study protocol was approved by the Institutional Review Board of Hacettepe University (project no: GO17/583). The patients and their parents were informed about the study by phone before they came to their routine visits.

Voluntary parents and their adolescents were referred to the Department of Child and Adolescent Psychiatry. First, a semi-structured clinical psychiatric interview was conducted by a child and adolescent psychiatrist with adolescents and their parents who volunteered to participate in the study and gave written informed consent. Then, RME and WISC-IV were applied to the adolescents by a child and adolescent psychiatrist

and an experienced clinical psychologist, respectively. Self-reported questionnaires were explained in details to the adolescents and their parents. PedsQL and SDQ were filled by both the adolescents and their parents, SRS was filled only by parents, and other scales were filled only by the adolescents. Body weights and height were measured, and z scores of height and body mass index for age (HAZ and BAZ) were calculated with WHO Anthro plus program (6).

Materials and Methods

Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children - Present and Lifetime Version (K-SADS-PL). The K-SADS-PL is a semi-structured clinical interview for diagnosing the present and lifetime psychopathologies of children and adolescents (7).

Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition (WISC-IV). WISC-IV is the latest revision of a widely used general intelligence test (8).

The Pediatric Quality-of-Life Inventory (PedsQL). PedsQL is a health-related quality-of-life scale consisting of 23 items on physical health as well as psycho-social functionality (9).

Child Depression Inventory (CDI). CDI is a self-report scale for children aged 6-17 years developed by Kovacs to measure the level of depressive symptoms (10).

Screen for Child Anxiety and Related Disorders (SCARED). SCARED was developed in order to screen childhood anxiety disorders between 8-18 years-of-age (11).

Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ). SDQ is a brief emotional and behavioural screening questionnaire for children and adolescents aged 3-16 years (12).

Rosenberg Self-esteem Scale (RSES). RSES was developed to measure self-esteem particularly in adolescents (13).

Ways of Coping Questionnaire (WCQ). WCQ is a self-report, four-point Likert type scale developed to evaluate the coping styles with stress (14).

KA-SI Empathic Tendency Scale - Adolescent Form (KA-SI). KA-SI was developed by Kaya and Siyez (15) in order to measure empathic tendency of adolescents with a tool specific to Turkish culture.

Social Responsiveness Scale (SRS). SRS was developed by Constantino et al. (16) and used to assess the autism-like symptom cluster.

Reading The Mind in the Eyes Test (RME). The 'Eyes Test' was designed by Baron-Cohen et al. (17) to investigate mentalizing abilities according to the Theory of Mind.

Statistical Analysis

Data were studied by the SPSS version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive data were

Table 1. Socio-Demographic Characteristics of the Study and Control Groups

	Turner syndrome	Short stature	p
Age, years*	14.7 14 (12, 17)	13.6 14 (12, 15)	0.209
Maternal age, years*	42 43 (34, 47)	40 38.5 (37, 48)	0.520
Paternal age, years*	46 45 (36, 54)	42.7 41(40, 51)	0.399
Maternal education \geq 12 years**	2 (28.6)	3 (42.9)	0.577
Parental education \geq 12 years**	3 (42.9)	3 (42.9)	0.593
Maternal occupation, working**	2 (28.6)	1 (14.3)	0.515
Birth order, first child**	2 (28.6)	3 (42.9)	0.577
HAZ*	-3.2 -3.2 (-4.2, 2.1)	-2.7 -2.9 (-3.2, -1.8)	0.097
BAZ*	0.6 0.8 (-1.0, 1.9)	-0.4 -0.4 (-2.0, 1.7)	0.165

*Mean, median (range), **n (%)

included mean, median, range (minimum-maximum), frequency, and percentages. Continuous variables of groups were evaluated by Mann–Whitney U test due to limited number of available cases. Categorical variables between the groups were compared with Chi square test. Relationship between mother and child reports of SDQ and PedsQL were analysed with Spearman correlation. Statistical significance was taken as P value of < 0.05.

Results

As shown in Table 1, sociodemographic characteristics of the two groups showed no statistically significant differences. The mean age of the adolescents with TS was 14.7 (Median:14) and the mean age of the adolescents with SS was 13.6 (Median:14), without significant difference between the two groups. Parental age and education levels of both groups were similar. There were no significant differences between the two groups in terms of HAZ and BAZ scores.

The mentalization skills and the autism-like symptoms of the participants in this study were evaluated with the RME, KA-SI and SRS, and no significant differences were found between the two groups (Table 2). Even though two adolescents in the SS group had low self-esteem according to the RSES scores, there was no statistically significant difference

in the mean scores of the RSES between the study and the control groups (Table 2).

Psychiatric symptoms of the participants were evaluated with CDI, SCARED and SDQ. There was no significant difference in depressive symptoms (Table 2), but the anxiety symptoms (Table 2) and conduct problems (Table 3) were significantly higher in patients with SS. There were five adolescents in the SS group who received a score of 25 or higher from SCARED, which is a warning sign for the diagnosis of an anxiety disorder. However, there were no adolescents with these scores in the TS group. Adolescents with SS were found to have significantly higher scores than those of adolescents with TS only in the subscale of conduct problems of the SDQ (Table 3). Correlations between the child and parent reports for SDQ subscales in the two groups were low, except for those of emotional symptoms in the group of adolescents with TS. Parents generally reported higher symptoms than adolescents with TS, lower symptoms than adolescents with SS (Table 3).

In this study, there were no significant differences between the two groups in terms of physical health, psychosocial health and total scores of PedsQL (Table 4). Correlations between the child and parent reports for PedsQL subscales were higher in TS group than those in SS group (Table 4). In addition, there were no significant differences in WCQ subscale scores in the both groups (Table 5).

Table 2. Scores of the scales in the study and control groups

	Turner syndrome	Short stature
Reading The Mind in the Eyes Test	18.1 19 (10-25)	19.6 19 (15-23)
KA-SI Empathic Tendency Scale	47.7 50 (35-57)	53.6 53 (44-64)
Social Responsiveness Scale	50 47 (34-65)	46.9 42 (21-64)
Rosenberg Self-esteem Scale (RSES)	1.9 1 (1-4)	2.9 2 (1-6)
RSES	High 0-1 Moderate 2-4 Low 5-6	5 (71.4)% 2 (28.6)% 0 (0.0)%
Child Depression Inventory (CDI)	5 4 (0-13)	9.3 11 (3-13)
Screen for Child Anxiety and Related Disorders (SCARED)	17.6 19 (11-23)	32.4 38 (8-50)
SCARED \geq 25	0 (0)	5 (71.4)%
		0.021
Mean,median (range)		

Table 3. SDQ scores in the study and control groups and correlations between the child and parent scores

SDQ subscales	SDQ child*			SDQ parent*			Correlations between the child and parent reports**
	Turner syndrome	Short stature	p	Turner syndrome	Short stature	p	Turner syndrome
Emotional Symptoms	2 1 (0-5)	3.4 3 (0-4)	0.220	5 3 (1-9)	3.7 3 (1-9)	0.516	0.82 (0.024)
Conduct Problems	0.4 0 (0-1)	1.7 2 (0-4)	0.027	1.4 1 (0-5)	1.1 1 (1-2)	0.765	0.08 (0.872)
Hyperactivity-Inattention	3.4 3 (0-7)	5.7 5 (5-7)	0.052	3.1 4 (1-6)	3.1 3 (1-5)	0.896	0.58 (0.171)
Peer Problems	2.3 3 (0-5)	2.4 3 (0-4)	0.896	3.7 3 (2-6)	2.6 3 (1-4)	0.209	-0.25 (0.585)
Pro-social Behaviour	8.7 9 (7-10)	8.6 8 (7-10)	0.740	8.3 8 (7-10)	3.3 8 (6-10)	0.789	-0.10 (0.824)
Total Difficulties Score	8.1 9 (0-16)	13.3 14 (8-17)	0.072	13.3 11 (6-22)	10.6 11 (5-16)	0.367	0.72 (0.068)

Mean, median (range)

Table 4. PedsQL scores in the study and control groups and correlations between the child and parent scores

PedsQL subscales	PedsQL child*			PedsQL parent*			Correlations between the child and parent reports**
	Turner syndrome	Short stature	p	Turner syndrome	Short stature	p	Turner syndrome
Physical health total score	557 525 (400-800)	650 675 (450-800)	0.223	492.9 450 (200-800)	596.4 675 (375-800)	0.518	0.87 (0.010)
Psychosocial health total score	1107 1250 (500-1375)	1125 1150 (900-1275)	0.404	964.3 950 (175-1450)	1185.7 1175 (875-1425)	0.249	0.76 (0.050)
The scale total score	1664 1750 (1025-2175)	1775 180 (1350-2075)	0.654	1457.1 1400 (550-2250)	1782.1 1775 (1250-2225)	0.277	0.93 (0.003)

*Mean, median (range), **Spearman correlation coefficient, r (p), PedsQL: Pediatric Quality-of-Life Inventory

The scores of verbal comprehension and perceptual reasoning domains of WISC-IV did not differ significantly in the TS and in the SS groups. However,

TS group was found to have lower scores in the working memory, processing speed and total IQ domains. WISC-IV results were summarized in Table 6.

Table 5. WCQ scores in the study and control groups

WCQ subscales	Turner syndrome	Short stature	p
Self-confident	14 14 (8-21)	13 14 (9-16)	0.845
Optimistic	11.9 13 (7-15)	8.9 9 (7-11)	0.081
Seeking of social support	8 8 (2-11)	8 8 (6-10)	0.558
Submissive	5.4 5 (1-9)	6.1 7 (2-8)	0.606
Helpless	5.7 5 (4-8)	10.6 12 (5-18)	0.143

Mean, median (range), WCQ: Ways of Coping Questionnaire

Relationship between the SCARED and the WISC-IV total scores in the study and control groups was also demonstrated in Figure 1.

According to K-SADS-PL, only one adolescent with TS was diagnosed with both obsessive-compulsive disorder (OCD) and social anxiety disorder, and the remaining six adolescents in TS group did not meet the diagnostic criteria of any other psychiatric disorder. Past history revealed presence of enuresis nocturna in two of the adolescents with TS. In the SS group, one adolescent was diagnosed with enuresis nocturna and the other one was diagnosed with both specific phobia and enuresis nocturna. Remaining five adolescents in SS group did not meet the diagnostic criteria of any other psychiatric disorder for the present time. One of the adolescents was diagnosed with both separation anxiety and enuresis nocturna, and the other one was diagnosed with both depression and tic disorder in the past in the SS group. There were no significant differences between the two groups in terms of the total number of past or present psychiatric diagnoses.

Discussion

In this preliminary short-term study, with semi-structured clinical psychiatric interview, K-SADS-PL, only one adolescent with TS was diagnosed with both OCD and social anxiety disorder, and the other six adolescents with TS did not meet the diagnostic criteria of any psychiatric disorder. In control group, one adolescent was diagnosed with enuresis nocturna, and another was diagnosed with both specific phobia and enuresis nocturna. Remaining five adolescents in

Table 6. WISC-IV scores in the study and control groups

WISC-IV domains	Turner syndrome	Short stature	p
Verbal comprehension	93.4 94 (72-110)	102.3 104 (86-120)	0.404
Perceptual reasoning	74.6 79 (62-89)	88.0 89 (77-102)	0.063
Working memory	68.4 68 (59-77)	89.1 85 (62-115)	0.021
Processing speed	77 74 (53-103)	100.9 100 (88-121)	0.029
WISC-IV total	71.9 70 (52-86)	93.6 93 (77-107)	0.013

Mean, median (range)

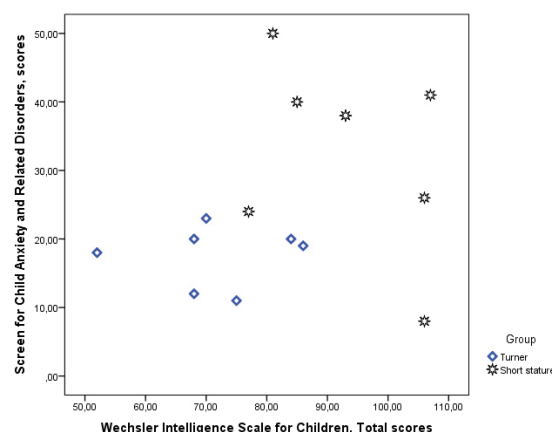


Figure 1. Relationship between the SCARED and the WISC-IV total scores in the study and control groups

the control group did not meet the diagnostic criteria of any psychiatric disorder. There was no significant difference between the two groups in terms of the total number of present psychiatric diagnoses, indeed the total psychopathology rates were not high in either of the groups.

In the literature, some studies indicate that the rates of psychopathologies are not high in patients with TS, whereas some others report that the rates of ADHD, autism spectrum disorder, social anxiety disorder and depression are increased (18-24). It was shown that adolescents with TS, when compared to the control groups (short stature or healthy adolescents), were more isolated socially and incompetent in social relationships, had fewer friends and lower self-esteem (25-28). Downey et al. (19) stated that disorders inducing physical impairment, those with chronic courses, those that require hospitalization or multidrug

regimens may be the risk factors for development of psychopathologies in TS. The factors such as not having any additional medical disorders requiring hospitalization, being sufficiently informed about and adapted the disease due to long follow-up, and not being an adult might have prevented the patients in this TS sample from having a psychopathology.

Studies on the psychological health of the patients with TS have mostly been conducted with adult patients and have focused on the effects of physical stigmata on the psychological development of female patients, such as short stature, regression in sexual development and infertility. However, social life and functionality of adults are different from adolescents. Compliance and passivity - 'weakness in emotional stimulation' observed in girls with TS by Money and Mittenhal (29) are more common behaviours in childhood and adolescence and these adaptive behaviours may obscure the recognition of other developmental deficiencies. In addition, infertility causes anxiety in adulthood because of fear of rejection by their partners due to being incomplete as a female; and difficulties in marriage, sexual experience and establishing friendships are reported to increase especially with age (28).

There may be more than one reason of obtaining variable results on comorbid psychiatric disorders in TS patients in these studies. Evaluation of comorbid psychiatric disorders with different tools may be an important factor. In the literature, comorbid psychiatric symptoms and disorders in adolescents with TS were assessed with self-report measures, while no study exists using the K-SADS-PL as a clinical psychiatric interview tool. In addition, number of inadequate samples, usage of retrospective data, different geographical and cultural aspects of the studies may have caused variability of results.

In this study, through the self-report scales, participants' empathy, perception of social cues, mentalization skills such as reading the mind through eyes, and coping strategies with stress were evaluated and no significant differences were found between the two groups. In addition, when the groups were compared in terms of psychiatric symptoms, there was no significant difference in depressive symptoms, but the anxiety symptoms and conduct problems were significantly higher in patients with SS. These results might be associated with the fact that adolescents

with TS and their families are informed about and adapted to the possible developmental problems from the early period of life when compared to those with SS. However, delay in the physical development of children with SS may predispose them to be more fragile and vulnerable to comments from their peers, and this may possibly canalize families and teachers to behave in a more protective way towards these children. In fact, overprotective attitudes of parents are shown to strongly predict peer victimization in school settings (30). This vicious cycle may result in inadequate social maturity, undemanding attitudes, shyness, and lacking functional independence. On the other end, people might attempt to overcompensate their short stature by adopting overly assertive and bold manner (31). Nevertheless, our sample is too small to generalize these results to all adolescent patients with SS.

When the quality of life was evaluated in the TS and SS groups, no significant differences were found between them in terms of physical and psycho-social health and total scores based on adolescents' and parents' reports in this study. The quality of life is defined by WHO as "the perception of its own situation in the society and value system in which one lives" (32). It is known that psycho-social adjustment and quality of life are low in children with chronic physical illness (33). Perceptions of patients with chronic illnesses that are associated with the course and treatment process of disease can affect their quality of life. In the literature, education level, physical appearance, general health status and psycho-social/emotional problems such as low self-esteem, social anxiety, shyness and sexual issues were determined as predictors of quality of life in patients with TS (34-38). Compatible with the result of this study, previous studies have shown that patients with TS have similar levels of quality of life as compared to the healthy female population (39-41). In this study, almost none of the adolescents with TS had any psychiatric disorders affecting quality of life. In addition, their high self-esteem and coping skills with stress, good general state of health, and similarity with control group in terms of physical appearance affecting their social functionality may have contributed to this result. While the parents of adolescents with SS group were found to sense only physical health challenge of their children, the parents of adolescents with TS group have recognized both physical and psycho-

social health challenges of their children in this study. This result might be related to the fact that the parents of children with chronic health problems have high levels of awareness and sensitivity of their children's health concerns (42).

In our study, while there were no significant differences between the two groups in terms of verbal comprehension and perceptual reasoning domains of WISC-IV, working memory, processing speed and total IQ scores were significantly lower in TS group. In the literature, studies that focused on the cognitive functioning of patients with TS, total IQ scores were found to be lower than the control groups and these results were stated to emanate from lower performance IQ scores. A subtest of performance IQ, namely visual-spatial processing, was significantly lower in patients with TS (43-45). In conclusion, specific IQ profiles of patients with TS are reported to be close to normal in verbal and low in performance dimensions (46). This particular cognitive pattern of patients with TS shows itself as weakness in visual-spatial function, visual memory, visuo-constructive abilities, visual attention, arithmetical abilities, executive functioning (particularly inhibitory control, auditory attention and planning), social interaction, recognition of facial expressions and specific aspects of language (47,48). While the "working memory" domain of WISC-IV evaluates short-term auditory memory, attention, concentration, and working memory; the "processing speed" domain evaluates mental and visual-motor processing speed. Both tasks require efficient production of multiple motor responses such as visual perception and organization, visual screening, effortful control of attention and speed. Since there was not any previous study using WISC-IV in adolescents with TS, we were unable to compare our findings head-to-head with the data in the literature. However, our findings on working memory, processing speed and total IQ in adolescents with TS support the results of existing literature on the IQ tests other than WISC-IV. In addition, a positive correlation was detected between total IQ and anxiety symptoms in our study. Even though there are some researches stating a negative correlation between the intelligence and anxiety, higher cognitive capacity may lead to the development of anxiety symptoms by increasing the awareness of the person to the probable challenges (49).

Study Limitations

This study has several strengths and limitations. In addition to self-report scales, application of K-SADS-PL and WISC-IV to all participants in order to evaluate accompanying psychopathologies and cognitive functioning, respectively, is a major strength of this study. The most important limitation of this study is the small sample size. Low number of participants in the groups reduces the generalization of the study results.

Conclusion

As a conclusion, although adolescents with SS had higher level of anxiety and conduct problems, there were no significant differences in adolescents with TS compared to adolescents with SS in terms of comorbid psychopathologies, social cognition skills, quality of life, self-esteem and coping strategies. However, the cognitive functioning of adolescents with TS was found to be lower than both of the adolescents with SS and community samples. The well-known neurocognitive status of these patients enables to support both the patients and their families in many areas such as quality of life, need of education, career planning, treatment compliance, prevention of risky behaviours and family relationships. Conducting this evaluation at the time of diagnosis is vital in terms of monitoring the neurocognitive effects of disease and providing the required reinforcement. It is of great importance to illuminate the psychosocial and neurodevelopmental effects of TS, which is a chronic disease that requires lifelong follow-up and treatment. Other prospective studies including large numbers of patients are needed to take necessary measures and to provide support for children and young people with TS.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study were approved by the Hacettepe University of Local Ethics Committee (2018/08-GO 17/583-10).

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. Stockholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3897-902.

2. Shankar RK, Bäckeljauw PF. Current best practice in the management of Turner syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2018;9:33-40.
3. McCauley E, Feuillan P, Kushner H, Ross JL. Psychosocial development in adolescents with Turner syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 2001;22:360-5.
4. Jeż W, Tobiasz-Adamczyk B, Brzyski P, Majkiewicz M, Pankiewicz P, Irzyniec TJ. Social and medical determinants of quality of life and life satisfaction in women with Turner syndrome. *Adv Clin Exp Med* 2018;27:229-36.
5. Reimann GE, Perman MMB, Ho PS, Parks AR, Comis LE. Psychosocial characteristics of women with a delayed diagnosis of Turner Syndrome. *J Pediatr* 2018;199:206-11.
6. WHO AnthroPlus for personal computers Manual:Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO, 2009
7. Kaufman, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children present and lifetime version (K-SADS-PL):initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:980-8.
8. Baron IS. Test review: Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition (WISC-IV). *Child Neuropsychol* 2005;11:471-5.
9. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL:measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Medical Care* 1999;37:126-39.
10. Kovacs M. Rating scales to assess depression in school-aged children. *Acta Paedopsychiatrica: International Journal of Child Adolescent Psychiatry* 1981;46:305-15.
11. Birmaher B, Khetarpal S, Brent D, Cully M, Balach L, Kaufman J, et al. The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED):scale construction and psychometric characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:545-53.
12. Goodman R, Meltzer H, Bailey V. The Strengths and Difficulties Questionnaire:a pilot study on the validity of the self-report version. *Int Rev Psychiatry* 2003;15:173-7.
13. Rosenberg M. Society and the adolescent self-image. Princeton University Press 2015;8.
14. Folkman S, Lazarus RS. Manual for the Ways of Coping Questionnaire: Research Edition. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press 1998.
15. Kaya A, DM Siyez. Child and Adolescent KA-SI Empathic Tendency Scale:Development, validity and reliability study. *Education and Science* 2010;35:110-25.
16. Constantino JN, Davis SA, Todd RD. Validation of a brief quantitative measure of autistic traits:Comparison of the social responsiveness scale with the autism diagnostic interview-revised. *J Autism Dev Disord* 2003;33:427-33.
17. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The 'Reading the mind in the eyes' test revised version:A study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2001;42:241-51.
18. Shaffer, J. W. Masculinity-femininity and other personality traits in gonadal aplasia (Turner's syndrome). *Advances in sex research* 1963;1:219-32.
19. Downey J, Ehrhardt AA, Gruen R, Bell JJ, Morishima A. Psychopathology and social functioning in women with Turner syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1989;177:191-201.
20. Knickmeyer RC. Turner syndrome:advances in understanding altered cognition, brain structure and function. *Curr Opin Neurol* 2012;25:144-9.
21. Molko N, Cachia A, Riviere D, Mangin JF, Bruandet M. Brain anatomy in Turner syndrome:evidence for impaired social and spatial-numerical networks. *Cereb Cortex* 2004;14:840-50.
22. Knickmeyer RC, Davenport M. Turner syndrome and sexual differentiation of the brain:implications for understanding male-biased neurodevelopmental disorders. *J Neurodev Disord* 2011;3:293-306.
23. Schmidt PJ, Cardoso GMP, Ross JL, Haq N, Rubinow DR, Bondy CA. Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *JAMA* 2006;295:1374-6.
24. Russell HF, Wallis D, Mazzocco MMM, Moshang T, Zackai E, Zinn AR, et al. Increased prevalence of ADHD in Turner syndrome with no evidence of imprinting effects. *J Pediatr Psychol* 2006;31:945-55.
25. Van Panderen YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FM, Koot HM, Drop SL, de Muinck Keizer-Schrama SM. Psychosocial functioning after discontinuation of long-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome. *Horm Res* 2005;63:238-44.
26. McCauley E, Ross JL, Kushner H, Cutler G Jr. Self-esteem and behavior in girls with Turner syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 1995;16:82-8.
27. McCauley E, Feuillan P, Kushner H, Ross JL. Psychosocial development in adolescents with Turner syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 2001;22:360-5.
28. Siegel PT, Clopper R, Stabler B. The psychological consequences of Turner syndrome and review of the National Cooperative Growth Study psychological substudy. *Pediatrics* 1998;102:488-91
29. Money J, Mitterenthal S. Lack of personality pathology in Turner's syndrome:Relation to cytogenetics, hormones and physique. *Behav Genet* 1970;1:43-56.
30. Olweus D. Bully/victim problems among school children:basic facts and effects of a school based intervention program. In:D. Pepler and K. H. Rubin, editors. *The Development and Treatment of Childhood Aggression*. Hillsdale, N.J.:Erlbaum;1991.p.411-48.
31. Meyer-Bahlburg HFL. Short stature:psychological issues. In:Lifshitz F, ed. *Pediatric Endocrinology*. 2nd ed. New York, NY:Marcel Dekker;1990:173-196.
32. WHOQoL Group. The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (the WHOQOL), in *Quality of life assessment:International perspectives*. 1994, Springer, 41-57.
33. Das S, Mukherjee A, Lodha R, Vatsa M. Quality of life and psychosocial functioning of HIV infected children. *Indian J Pediatr* 2010;77:633-7.
34. Dołęga Z, Jeż W, Irzyniec T. The cohort effect in studies related to differences in psychosocial functioning of women with Turner syndrome. *Endokrynol Pol* 2014;65:287-94.
35. Ros C, Alobid I, Balasch J, Mullol J, Castelo-Branco C. Turner's syndrome and other forms of congenital hypogonadism impair quality of life and sexual function. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:484.e1-484.e6.
36. Fjermestad KW, Naess EE, Bahr D, Gravholt CH. A 6-year follow-up survey of health status in middleaged women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol* 2016;85:423-9.
37. Naess EE, Bahr D, Gravholt CH. Health status in women with Turner syndrome-a questionnaire study on health status, education, work participation and aspects of sexual functioning. *Clin Endocrinol* 2010;72:678-84.

38. Carel JC, Elie C, Ecosse E, Tauber M, Léger J, Cabrol S, et al. Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome-influence of pubertal management and sexuality: Population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2972-9.
39. Taback SP, Van Vliet G. Health-related quality of life of young adults with Turner syndrome following a long-term randomized controlled trial of recombinant human growth hormone. *BMC Pediatr* 2011;11:49
40. Bannink EM, Raat H, Mulder PGH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Quality of life after growth hormone therapy and induced puberty in women with Turner syndrome. *J Pediatr* 2006;148:95-101.
41. Carel JC, Ecosse E, Bastie-Sigeac I, Cabrol S, Tauber M, Léger J, et al. Quality of life determinants in young women with Turner's syndrome after growth hormone treatment:Results of the StaTur population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1992-7.
42. Upton P, Lawford J, Eiser C. Parent-child agreement across child health-related quality of life instruments:a review of the literature. *Qual Life Res* 2008;17:895.
43. Mazzocco MM, Baumgardner T, Freund LS, Reiss AL. Social functioning among girls with Fragile X or Turner Syndrome and their sisters. *J Autism Dev Disord* 1998;28:509-17.
44. Bender BG, Linden MG, Robinson A. Neuropsychological impairment in 42 adolescents with sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet* 1993;48:169-73.
45. Rovet JF, Szekely C, Hockenberry M. Specific arithmetic calculation deficits in children with Turner's syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994;16:820-39.
46. Ross JL, Stefanotos GA, Kushner H, Zinn A, Bondy C, Roeltgen D. Persistent cognitive deficits in adult women with Turner Syndrome. *Neurology* 2002;58:218-25.
47. Knickmeyer RC. Turner syndrome:advances in understanding altered cognition, brain structure and function. *Curr Opin Neurol* 2012;25:144-9.
48. Christopoulos P, Deligeoroglou E, Laggari V, Christogiorgos S, Creatsas G. Psychological and behavioural aspects of patients with Turner syndrome from childhood to adulthood:a review of the clinical literature. *J Psychosom Obstet Gynecol* 2008;29:45-51.
49. Scholwinski E, Reynolds CR. Dimensions of anxiety among high IQ children. *Gift Child Q* 1985;3:125-30.

Çocuklarda Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi: Tek Merkez Deneyimi

Endoscopic Retrograd Colangiopancreatography in Children: A Single Center Experience

Pınar Şimşek Onat* (0000-0001-9381-2240), Duygu Demirtaş* (0000-0002-3662-4355), Hayriye Hızarcıoğlu Gülşen* (0000-0003-1181-7393), Ersin Gümüş* (0000-0002-2280-9789), İnci Nur Saltık Temizel* (0000-0002-5580-5100), Hasan Özen* (0000-0002-9063-3893), Hülya Demir* (0000-0001-9271-7639), Erkan Parlak** (0000-0003-2227-9818)

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



Öz

Giriş: Endoskopik retrograde kolanjiopankreatografi (ERCP) endoskopi ile fluoroskopiye birlikte kullanan pankreas ve safra yolları hastalıklarında tanı ve tedavi imkanı sağlayan işlemidir.

Gereç ve Yöntem: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Endoskopi Ünitesinde Kasım 2017 - Nisan 2020'de ERCP yapılan 46 çocuk hastanın verileri retrospektif incelendi.

Bulgular: Yirmi üç hastada biliyer, 23'ünde pankreatik endikasyonla olmak üzere 46 hastaya (29 K, %63,04) toplam 77 (1-5) ERCP işlemi yapıldı. Yaş ortalaması 10,3±4,07 (2,08 -17) yılıdır. En küçük hasta 12,6 kg idi. ERCP endikasyonları; 16 hastada koledok taşı şüphesi (%34,8), 9 hastada kronik pankreatit (KP) ve ağrı (%19,6), 8 hastada rekürren akut pankreatit atakları (RAP, %8,7), 4 hastada KP ve RAP (%8,7), 3 hastada karaciğer nakli ve kolestaz (%6,5), 2 hastada benign biliyer darlık (BBD) (%4,3) ve 1 hastada sarılık nedeniyle hastalık ekartasyonu için (%2,2), 1 hastada profilaktik pankreatik stent uygulanması (%2,2), 1 hastada safra yolu ile ilişkili kist hidatik (%2,2) ve 1 hastada pankreas fistülü (%2,2) idi. ERCP'de, 14 (%30,4) KP, 7 (%15,2) koledok kisti, 11 (%23,9) koledok taşı, 4 (%8,7) Oddi sfinkter disfonksiyonu, 3 (%6,5) BBD, 3 (%6,5) anastomoz darlığı, 1 (%2,2) pankreas fistülü, 1 (%2,2) safra yolu ile ilişkili kist hidatik tanılarını konuldu. Hastaların 6'sında (%13) anormal pankreatikobiliyer bileşke ve 5'inde (%10,9) pankreas divisium tespit edildi. Hastaların 37'sine (%80,4) endoskopik sfinkterotomi, 10'una (%21,7) dilatasyon yapıldı. 22'sinden (%47,8) taş çıkarıldı ve 27'sine (%58,6) stent takıldı. Pankreatit, kanama, perforasyon gibi major komplikasyon olmadı.

Sonuç: Pediyatrik yaş grubunda ERCP'nin deneyimli kişiler tarafından yapıldığı takdirde çocuklarda oldukça güvenilir, etkili bir tanı ve tedavi yöntemidir.

Abstract

Introduction: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is a procedure that uses endoscopy and fluoroscopy together to provide diagnosis and treatment in pancreatic and biliary tract diseases.

Materials and Methods: The data of 46 pediatric patients who underwent ERCP between November 2017 - April 2020 at Hacettepe University Gastroenterology Endoscopy Unit were retrospectively analyzed.

Results: A total of 77 (1-5) ERCP procedures were performed in 46 patients (29

Anahtar kelimeler

ERCP, kronik pankreatit, koledok kisti, koledok taşı

Keywords

ERCP, chronic pancreatitis, choledochal cyst, choledochal stone

Geliş Tarihi/Received : 06.07.2021

Kabul Tarihi/Accepted : 28.09.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.94803

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Pınar Şimşek Onat MD, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 532 160 40 09
E-posta: pinar.onat86@gmail.com

F, 63.04%), 23 with biliary and 23 with pancreatic indications. The mean age was 10.3±4.07 (2.08 -17) years. The smallest patient was 12.6 kg. ERCP indications; suspicion of common bile duct stones in 16 patients (34.8%), chronic pancreatitis (CP) and pain in 9 patients (19.6%), recurrent acute pancreatitis attacks in 8 patients (RAP, 8.7%), CP and RAP in 4 patients (8.7%), liver transplantation and cholestasis in 3 patients (6.5%), benign biliary stenosis (BBS) in 2 patients (4.3%) and 1 patient for excluding the disease due to jaundice (2.2%), prophylactic treatment in 1 patient pancreatic stenting (2.2%), biliary tract-related hydatid cyst (2.2%) in 1 patient and pancreatic fistula in 1 patient (2.2%). In ERCP, 14 (30.4%) CP, 7 (15.2%) choledochal cysts, 11 (23.9%) common choledochal stones, 4 (8.7%) sphincter dysfunction of Oddi, 3 (6.5%) BBS, 3 (6.5%) anastomotic stenosis, 1 (2.2%) pancreatic fistula, 1 (2.2%) biliary tract-related hydatid cyst were diagnosed. Abnormal pancreaticobiliary junction was detected in 6 (13%) patients and pancreatic divisum was detected in 5 (10.9%) patients. Endoscopic sphincterotomy was performed in 37 (80.4%) patients, and dilatation was performed in 10 (21.7%) patients. Stones were removed in 22 (47.8%) and stent was placed on 27 (58.6%). There were no major complications such as pancreatitis, bleeding or perforation.

Conclusion: If ERCP is performed by experienced people in the pediatric age group, it is a very reliable and effective diagnosis and treatment method in children.

Giriş

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) gastrointestinal endoskopi ile fluoroskopiye birlikte kullanan pankreas ve safra yolları hastalıklarında tanı ve tedavi imkanı sağlayan bir işlemdir. Çocuklarda pankreatikobiliyer sistem görüntülemesinde ultrasondan sonra ilk tercih edilen yöntem, girişimsel olmaması ve iyonizan radyasyon içermemesi nedeniyle Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografidir (MRCP) (1). ERCP safra kanal ağacına ve pankreatik kanala ulaşmada cerrahi ve transhepatik girişimlere göre daha az invaziv olduğundan çocuklarda terapötik amaçla daha çok tercih edilmektedir. ERCP ilk kez 1968'de McCune ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup, Wayne 1976'da ilk defa erişkin duodenoskop kullanarak bir çocuk hastada yaptığı ERCP'yi bildirmiştir (2,3). Erişkin popülasyonda ERCP'nin etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (4). Ancak çocuklarda teknik ekipman yetersizliği, anestezi zorlukları nedeniyle erişkinlere göre daha az sıklıkla kullanılmaktadır. Sıklıkla çocuk hastalara ERCP erişkin endoskopist tarafından erişkinlere göre tasarlanmış ekipmanlar ile yapılır (5). ERCP yapılacak çocuklarda 12 aydan büyük olmak veya 10 kg'ın üzerinde olmak erişkin duodenoskop kullanımı için güvenlidir (6). Çocuklarda yapılan ERCP sayısı, erişkin literatürde ERCP yapılan hasta sayısının oldukça altındadır (7). Bu çalışmada amacımız merkezimizin deneyimleri ile çocuklarda ERCP endikasyonları, yapılan işlemler ve yeni tedavi yöntemlerini paylaşarak literatüre katkıda bulunmaktır.

Gereç ve Yöntem

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Endoskopi Ünitesinde Kasım 2017 -

Nisan 2020 tarihleri arasında ERCP yapılan çocukluk yaş grubundaki (<18 yaş) toplam 46 hastanın verileri, klinik bulgu ve tanıları, ERCP endikasyonları, ERCP tanıları, yapılan işlemler ve yan etkileri yönünden retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalar işlemden önce en az 8 saat aç bırakıldı. Tüm hastalar anestezi bölümü tarafından sağlanan derin sedasyon altında OLYMPUS CLE- F10 ışık kaynağına bağlı, 15 kg'ın üzerindeki çocuklarda TJF-20, 15 kg altındakilerde JF-20 yan görüşlü duodenoskop ile tek bir erişkin gastroenterolog tarafından yapıldı (E.P.). Hastalar işlem sırasında anestezi ekibi tarafından kardiyak ve solunum monitorizasyonu ile entübasyon gerekmeden izlendi. Tüm ERCP işlemleri hastaların işlem öncesi hazırlık ve işlem sonrası en az 24 saat süren gözlemleri Padiyatrik Gastroenteroloji ekibi tarafından yapıldı. Hastalara ERCP sonrası pankreatiti önlemek için işlemden önce rektal 100 mg indometazin suppozituar ve işlemden sonra ringer laktat infüzyonu yapıldı (8,9).

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 23.0 versiyonu kullanılarak frekans tabloları ile hesaplanarak sayı ve yüzdeler ile ifade edildi. Hacettepe Üniversitesi Etik Kurul onayı 2/2/2021 tarih ve 2021/ 03-26 sayılı kararı ile alındı.

Bulgular

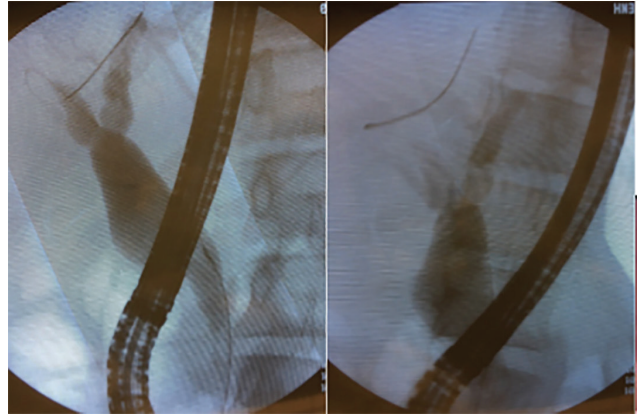
Yirmi üç hastada biliyer, 23'ünde pankreatik endikasyonla olmak üzere 46 hastaya (29 K, %63,04) toplam 77 (1-5) ERCP işlemi yapıldı. Hastaların yaş ortalaması 10,3±4,07 (sınırlar; 2,08 yıl -17,0 yıl) idi.

ERCP öncesi klinik tanı ve bulgulara bakıldığında 16 hastada koledok taşı şüphesi (%34,8), 9 hastada kronik pankreatit (KP) ve ağrı (%19,6), 8 hastada rekürren akut pankreatit atakları (RAP, %8,7), 4

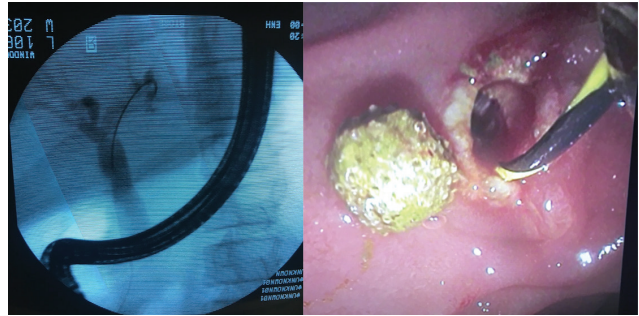
hastada KP ve RAP (%8,7), 3 hastada karaciğer nakli ve kolestaz (%6,5), 2 hastada benign biliyer darlık (%4,3) ve 1 hastada sarılık nedeniyle hastalık ekartasyonu için (%2,2), pankreatik kitle eksizyonu yapılacak 1 hastada profilaktik pankreatik stent uygulanması (%2,2), 1 hastada safra yolu ile ilişkili kist hidatik (%2,2) ve 1 hastada pankreas fistülü (%2,2) saptandı. ERCP'de, 14 (%30,4) hastada kronik pankreatit, 7 (%15,2) hastada koledok kisti (2'si Forme fruste, 4'ü tip-1, 1'i tip-3) (Şekil 1), 11 (%23,9) hastada koledok taşı (Şekil 2), 4 (%8,7) hastada pankreatik Oddi sfinkter disfonksiyonu (SOD, erken kronik pankreatit?), 3 (%6,5) hastada benign biliyer darlık, 3 (%6,5) hastada anastomoz darlığı, 1 (%2,2) hastada pankreas fistülü, 1 (%2,2) hastada safra yolu ile ilişkili kist hidatik tanıları konuldu. Pankreas rezeksiyonu öncesi profilaktik stent takılan hastanın pankreas kanalı normaldi. Sadece 15 yaşındaki opere koledok kisti olan ve anastomoz hattında taş şüphesi olan bir hastada (%2,2) hepatikojejenostomi anastomoz hattına ulaşamadığı için kanülasyon sağlanmadı. Hastaların 6'sında (%13) anormal pankreatikobiliyer bileşke (APBB) tespit edildi. Bunların 1'i Komi tip-II, 1'i Komi tip-III, 1'i Komi tip-IIA, 2'si Komi tip-IIB ve 1 hastada Komi tipi tanımlanmamış olarak değerlendirildi. Hastaların 5'inde (%10,9) pankreas divisium tespit edildi (Tablo 1).

ERCP sırasında 18'i (%39,1) biliyer, 14'ü (%30,4) pankreatik olmak üzere major papilladan ve 5'i (%10,9) minor papilladan pankreatik olmak üzere toplam 37 hastaya (%80,4) endoskopik sfinkterotomi yapıldı. Sfinkterotomi yapılmayan hastalar dış merkezde daha önce sfinkterotomi yapılmış olan hastalardı. On (%21,7) hastaya dilatasyon (3, papiller, 3 pankreatik, 1 biliyer, 2 hem papiller hem biliyer, 1 hem papiller hem pankreatik) yapıldı. Yirmi iki (%47,8) hastadan taş çıkarıldı (13 koledok taşı, 2, pankreatik kanal taşı, 3 APBJ'lı hastalarda ortak kanalda taş). Üç (%6,5) hastada migre pankreas kanal stenti, 1 (%2,2) hastada kist hidatiğe ait kist materyali çıkarıldı. On beş (%32,6) pankreatik, 6 (%13) biliyer, 6 (%13) ERCP sonrası pankreatiti önlemek için pankreatik olmak üzere toplam 27 hastaya stent takıldı (Tablo 2).

Çalışmamızda ERCP yapılan en küçük hasta 2 yaş 1 aylıktı ve 12,6 kg idi. Bu hasta sarılıkla presente olup, ERCP ile tip-1 koledok kisti tanısı alan, biliyer sfinkterotomi ile birlikte, pankreatik major papilla ve biliyer kanal dilatasyonu yapıp, biliyer stent



Şekil 1. Tip-1 Koledok kisti



Şekil 2. Koledok taşı

uygulanan hastaydı. Yapılan ERCP işlemleri sonucunda hiçbir hastamızda pankreatit, kanama, perforasyon gibi major komplikasyonlar olmadı. Hastaların 5'inde (%10,8) işlem sonrası hafif karın ağrısı olması dışında bir yan etki görülmedi.

Tartışma

ERCP yıllardır pankreatikobiliyer hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılmaktadır. ERCP yapan endoskopistin tecrübesi ile işlem başarısı doğru orantılıyken, komplikasyon oranı ters orantılıdır (10). Pedyatrik gastroenterologlar arasında ileri endoskopi eğitimi alma oranı çok azdır. ERCP'de yetkin olabilmek için en az 200 ERCP yapmış olmak ve sürdürmek için yılda 50'den fazla işlem yapılması önerilmektedir (11). Bu nedenle çocuk hastalarda ERCP sıklıkla erişkin gastroenterologlar tarafından yapılmaktadır.

Biliyer atrezi tanısında ERCP'nin rolünün araştırıldığı bir çalışmada ortalama yaşı 58 gün ve ortalama vücut ağırlıkları 4 kg olan 48 süt çocuğuna ERCP yapıldığı bildirilmiştir (12). Başka bir çalışmada 20 yıllık sürede, 626 çocuk hastaya (ortalama yaş 4

Tablo 1. Hastaların tanısal özellikleri, ERCP endikasyonları, presentasyonları ve ERCP tanıları

Hasta sayısı (n) Cinsiyet K/E	46 (29 / 17)		
Yaş (yıl)	10,3±4.07 (2,08 - 17)		
ERCP endikasyonu (Biliyer/pankreatik)	23/23		
Kanülasyon başarıları	45 (%97,8)		
Presentasyon			
Pankreatik	Biliyer		
KP	9 (%19,6)	Benign biliyer darlık	2 (%4,3)
RAP	8 (%17,4)	Koledok taşı şüphesi	16 (%34,8)
KP/RAP	4 (%8,7)	Sarılık/ekartasyon tanısı	1 (%2,1)
Profilaktik stent	1 (%2,1)	Karaciğer nakli/kolestaz	3 (%6,5)
Pankreas fistülü	1 (%2,1)	Kist hidatik	1 (%2,1)
ERCP tanısı			
KP	14 (%30,4)	SOD/erken KP?	4 (%8,7)
Koledok taşı	11 (%23,9)	Benign biliyer darlık	3 (%6,5)
Koledok kisti	7 (%15,2)	Anastomoz darlığı	3 (%6,5)
FF	2	Pankreas fistülü	1 (%2,2)
Tip 1	4	Kist hidatik	1 (%2,2)
Tip 3	1	Normal kanal	1 (%2,2)

*KP: Kronik pankreatit, RAP: Rekürren akut pankreatit, SOD:oddi sfinkter disfonksiyonu, FF: Forme-fruste kisti

yıl 11 ay) 856 ERCP işlemi (%58.8 terapötik, %41,2 tanısal) yapılmış. Bu hastalarda vücut ağırlığı 12 kg üzerinde olanlarda erişkin duodenoskop, 1,4 - 12 kg arasında olanlara Pedyatrik duodenoskop kullanıldığı bildirilmiştir (13). Literatürdeki erişkin duodenoskop kullanılarak yapılan terapötik ERCP yapılan en düşük vücut ağırlığıyla benzer olarak çalışmamızdaki en küçük hasta 2 yıl 1 aylık olup, 12,6 kg idi.

Literatürde çocuklarda ERCP'nin en sık endikasyonu olarak tekrarlayan pankreatit bildirilmiştir (7,11,14). ERCP komplikasyonlarının incelendiği bir meta-analizinde, 2612 çocuk ve 3666 işlemde %54 biliyer, %38 pankreatik ve %8 diğer endikasyonlarla ERCP yapıldığı belirlenmiş ve ortalama komplikasyon oranı %6 olarak bulunmuştur (15). Çalışmamızda hastaların %50'sine biliyer, %50'sine pankreatik endikasyonla ERCP yapılmış olup, pankreatik endikasyonların da biliyer endikasyonlar kadar çok olduğu görülmüştür.

ERCP'de papilla kanülasyonunda literatürde bildirilen başarı oranı %89,5 ile %97,5 arasında değişmektedir (14,16). Çalışmamızda da ERCP yapılan 46 hastanın %97,8'inde başarılı kanülasyon sağlandı. Sadece koledok kisti nedeniyle opere olan bir hastada hepatikojejenostomi anastomoz hattına ulaşılamadığı için kanülasyon sağlanamamıştır.

Koledok kistleri (KK), intrahepatik veya ekstrahepatik safra kanallarının konjenital kistik dilatasyonlarıdır. KK'lerin çoğu çocuklukta teşhis edilir. KK'leri tip I-IV olarak sınıflandırılırken, 1977'de Todani ve arkadaşları tarafından tip V biliyer kistler veya Caroli hastalığı eklenerek beş tip olarak değiştirilmiştir (17). Forme fruste bir koledok kisti varyantı olup, anormal bir pankreatikobiliyer işlev bozukluğu ile uzun ortak kanal ve ortak safra kanalının minimal dilatasyonu ile oluşur (18). Çalışmamızda ERCP ile 7 (%15,2) hastada koledok kisti tespit

Tablo 2. ERCP ile yapılan terapötik işlemler

ERCP'de yapılan işlem	(n / %)
Sfinkterotomi	37 (%80,4)
Biliyer	18 (%39,1)
MaPES	14 (%30,4)
MiPES	5 (%10,9)
Dilatasyon	10 (%21,7)
Papiller	3 (%6,5)
Pankreatik	3 (%6,5)
Biliyer	1 (%2,2)
Biliyer +papiller	2 (%4,3)
Pankreatik+papiller	1 (%2,2)
Taş çıkarılması	22 (%47,8)
Koledok	13 (%28,3)
Pankreatik kanal	2 (%4,3)
APBB'da ortak kanal	3 (%6,5)
Migre stent	3 (%6,5)
Kist materyali	1 (%2,2)
Stent yerleştirilmesi	27 (%58,6)
Pankreatik kanal	15 (%32,6)
Biliyer	6 (%13)
Post-ERCP pankreatit proflaksisi	6 (%13)

MaPES: Majör papilladan endoskopik sfinkterotomi, MiPES: Minor papilladan endoskopik sfinkterotomi, APBB: Anormal pankreatikobiliyer bileşke

edilmiş olup, bunlar Todani sınıflamasına göre 4'ü tip I, 1'i tip III ve 2'si Forme fruste koledok kisti olarak tanımlanmıştır.

Ana pankreas kanalı ve ortak safra kanalı birlikte bir kanal oluşturarak duodenuma açılır. Ortak kanalın uzunluğu 1 mm ile 12 mm arasında değişir, ortalama uzunluk 4,4 mm'dir. Anormal pankreatikobiliyer bileşke (APBB), pankreas ve safra yollarının duodenum duvarının dışında birleşerek uzun ortak kanal oluşturmasıyla oluşan konjenital bir anomalidir (19). Toplumun yaklaşık olarak %50-80'inde koledok ve ana pankreas kanalı birleşerek duodenuma açılır. Normalde bu birleşme Oddi sfinkteri içindedir. Oddi sfinkteri pankreas ve safra kanallarının distal ucunda yer alır. Sfinkter sayesinde pankreatikobiliyer sekresyonların duodenuma akması sağlanırken, duodenum içeriğinin geriye reflüsü ve biliyer salgı ile pankreatik salgının birbirine karışması engellenir. Bu yapının bozulması sfinkter fonksiyonlarının ortadan kalkmasına neden olur. Bu açılım anomalileri için

yapılmış olan Komi sınıflaması kullanılabilir (20). Hastalarımızın 6'sında (%13) APBB tespit edilmiş olup, komi sınıflamasına göre sınıflandırılmıştır ve 4 (%8,7) hastada pankreatik Oddi sfinkter disfonksiyonu tespit edilmiştir.

Pankreas divisium, pankreasın embriyolojik gelişim sürecinde ventral ve dorsal pankreas kanalının füzyonunun olmaması ile ortaya çıkmaktadır. Dünya çapındaki nüfusta yaklaşık %3-%14 oranında görülür. Hastalarımızın 5'inde (%10,9) pankreas divisium tespit edildi. Karaciğerde kist hidatik nedeniyle takip edilen hastanın, karın ağrısı nedeniyle yapılan hepatobiliyer US'de koledok dilatasyonu olması nedeniyle MRCP çekildi. MRCP'de safra kesesinde hipointens alanlar, koledok dilate ve içinde hipointens dolmuş defektleri, solda intrahepatik safra kanalında hafif dilatasyon görülmesi nedeniyle ERCP yapıldı. ERCP'de intrahepatik safra yolları normal genişlikte, koledok 15 mm olarak genişti. Başınçlı kolanjiografiye rağmen kist ile ilişki gösterilemedi. Bu hastaya biliyer sfinkterotomi yapılarak balonla az miktarda çamur/küçük taş benzeri materyal temizlendi. Karaciğer nakli olup, kolestaz nedeniyle başvuran 3 hastada da ERCP'de anastomoz darlığı görülüp balonla dilatasyon yapıldı, stent konularak kolestaz tablosu geriledi.

Çocuklarda 3000'den fazla ERCP'yi içeren 32 çalışmayı içeren sistematik bir derlemede ERCP'ye bağlı komplikasyon oranı %6'dır. ERCP sonrası komplikasyonlar, terapötik ERCP uygulanan çocuklarda daha sık görülmektedir. Komplikasyonlar arasında pankreatit, enfeksiyon, kanama ve perforasyon olmakla birlikte, en yaygın komplikasyon ERCP sonrası pankreatittir (15). Genel olarak, major komplikasyon oranı düşüktür. Çalışmamızda yapılan işlemler sonucunda hiçbir hastamızda ERCP sonrası pankreatit, kanama, perforasyon, kolanjit gibi major komplikasyonlar görülmedi. Sadece 5 hastada işlem sonrası hafif karın ağrısı oldu.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri retrospektif olması ve uzun dönem sonuçları içermemesidir. Sonuç olarak Pedyatrik yaş grubunda ERCP'nin deneyimli kişiler tarafından yapıldığı takdirde çocuklarda oldukça güvenilir, etkili bir tanı ve tedavi yöntemi olduğunu düşünüyüz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Hacettepe Üniversitesi Etik Kurul onayı 2/2/2021 tarih ve 2021/03-26 sayılı kararı ile alındı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Nathan D, Egbert ND, Bloom DA, Dillman JR. Magnetic resonance imaging of the pediatric pancreaticobiliary system. *Magnetic resonance imaging clinics of North America* 2013; 21:681-96.
- McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H (1968) Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg* 1968;167:752-6 .
- Waye JD. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the infant. *Am J Gastroenterol* 1976;65:461-3.
- Cohen S, Bacon BR, Berlin JA, Fleischer D, Hecht GA, Loehrer PJ Sr, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: ERCP for diagnosis and therapy, January 14-16, 2002. *Gastrointest Endosc* 2002;56:803-9.
- ASGE Technology Committee, Barth BA, Banerjee S, Bhat YM, Desilets DJ, Gottlieb KT, Maple JT, et al. Equipment for pediatric endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2012;76:8-17.
- Guelrud M, Jaen D, Torres P, Mujica C, Mendoza S, Rivero E, et al. Endoscopic cholangiopancreatography in the infant: evaluation of a new prototype pediatric duodenoscope. *Gastrointest Endosc* 1987;33:4-8.
- Giefer MJ, Kozarek R A. Technical outcomes and complications of pediatric ERCP. *Surgical Endoscopy* 2015;29:3543-50.
- Patai A, Solymosi N, Mohacsi L, Patai A. V. Indomethacin and diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of prospective controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2017;85:1144-56.
- Park C-H, Paik W.H, Park E.T, Shim C.S, Lee T.Y, Kang C, et al. Aggressive intravenous hydration with lactated Ringer's solution for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Endoscopy* 2018;50:378-85.
- Rabenstein T, Schneider HT, Nicklas M, Ruppert T, Katalinic A, Hahn EG, et al. Impact of skill and experience of the endoscopist on the outcome of endoscopic sphincterotomy techniques. *Gastrointest Endosc* 1999;50:628-36.
- Thomson M, Tringali A, Dumonceau JM, Tavares M, Tabbers MM, Furlano R, et al. Paediatric Gastrointestinal Endoscopy: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:133-53.
- Shanmugam N.P, Harrison P.M, Devlin J, Peddu P, Knisely A.S, Davenport M, et al. Selective Use of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in the Diagnosis of Biliary Atresia in Infants Younger Than 100 Days. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:435-41.
- Keil R, Drábek J, Lochmannová J, Šťovíček J, Koptová P, Wasserbauer M, et al. ERCP in infants, children, and adolescents- Different roles of the methods in different age groups. *Plos One*. 2019;17;14:e0210805.
- Kieling CO, Hallal C, Spessato CO, Ribeiro LM, Breyer H, Goldani HA, et al. Changing pattern of indications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children and adolescents: a twelve-year experience. *World J Pediatr* 2015;11:154-9.
- Usatin D, Fernandes M, Allen IE, Perito ER, Ostroff J, Heyman MB. Complications of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Pediatric Patients: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *J Pediatr* 2016;179:160-5.
- Paris C1, Bejjani J, Beaunoyer M, Ouimet A. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography is useful and safe in children. *J Pediatr Surg* 2010;45:938-42.
- Todani T, Watanabe Y, Narusue M, Tabuchi K, Okajima K. Congenital bile duct cysts: Classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *American Journal of Surgery* 1977;134:263-9.
- Kamisawa T, Ando H, Hamada Y, Fujii H, Koshinaga T, Urushihara N, et al. Diagnostic criteria for pancreaticobiliary maljunction 2013. *J. Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014;21:159-61.
- Dowdy GS Jr, Waldron GW, Brown WG. Surgical anatomy of the pancreatobiliary ductal system. *Observations. ArchSurg* 1962;84:229-46.
- Oguz D, Şahin B. Safra yollarının kistik hastalıkları. *ERCP Editörler: Erkan Parlak, Burhan Şahin. 1. Baskı, 2012; Bölüm (36):294-313.*

Retrospective Evaluation of Cases with Cow's Milk Allergy

İnek Sütü Alerjisi Olan Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Hülya Poyraz Efe (0000-0002-2226-7035), Yakup Canitez (0000-0001-8929-679X), Nihat Sapan (0000-0002-7601-8392)

Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy, Bursa, Turkey



Abstract

Introduction: Cow's milk allergy (CMA) is described as immunological reaction against to one or more milk proteins. It is known that CMA which affects about 1-3% of the general population is the most commonly seen food allergy in infants and children. It is well known that a tolerance develops and prognosis is better during the first three years of the life. In the present study, we aimed to investigate the natural course of cases diagnosed with CMA and to determine the factors which have impact on the tolerance development.

Materials and Methods: Medical records of cases who have been followed for CMA were retrospectively reviewed. Gender, age at first symptom, breastfeeding duration, family atopy history, multiple food allergies, concomitant allergic diseases, inhalant allergy sensitivity and clinical manifestation of cases were assessed. Also, prick test results, milk-specific IgE, casein-specific IgE and the reactions that developed during food challenge test were evaluated.

Results: The age at first symptom was mean $4\pm 2,3$ months. Twenty-two percent of patients had a positive family history of atopy and 30% had multiple food allergies. There were concomitant allergic disorders in 58% of patients. Skin (93.8%), gastrointestinal system (GIS) (24.7%) and respiratory system (18.5%) symptoms were most commonly seen. The percentage of tolerance development by the years was determined as 41% for the first year, 64% for the second year and 75% for the third year. Milk-specific IgE level at the time of diagnosis ($p=0.010$) and asthma presence ($p=0.010$) were found significant risk factors for persistent CMA.

Conclusion: Clinical parameters and allergy tests may help to predict the prognosis of CMA. Milk-specific IgE level at the time of diagnosis is the risk factor for persistent CMA.

Keywords

Cow's milk allergy, prognosis, tolerance, child

Anahtar kelimeler

İnek sütü alerjisi, prognoz, tolerans, çocuk

Received/Geliş Tarihi : 14/07/2021

Accepted/Kabul Tarihi : 10/11/2021

DOI:10.4274/jcp.2021.55477

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:
Hülya Poyraz Efe, Bursa Uludağ University
Faculty of Medicine, Department of Pediatric
Allergy, Bursa, Turkey
E-mail: hulyapoyraz@yahoo.com

Öz

Giriş: İnek sütü alerjisi (İSA) bir ya da daha fazla süt proteinine karşı oluşan immünolojik reaksiyon olarak tanımlanır. Bebekler ve çocuklarda en sık görülen besin alerjisi olup, genel populasyonun %1-3'ünü etkilemektedir. Hayatın ilk üç yılında genellikle tolerans geliştiği ve prognozun iyi olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda İSA tanısı almış hastaların doğal seyrinin araştırılması ve tolerans gelişimine etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışma İSA tanısı ile takip edilen olguların dosyalarının geriye dönük taranarak değerlendirilmesi ile yapıldı. Hastaların cinsiyetleri, ilk semptom yaşı, anne sütü alma süresi, ailede atopi öyküsü, çoklu besin alerjisi, ek alerjik hastalık varlığı, inhale alerjen duyarlılığı ve klinik bulguları belirlendi. Hastaların prik test sonuçları, süt spesifik IgE ve kazein spesifik IgE düzeyleri ve tolerans gelişimi üzerine olan etkileri değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ilk semptom yaşı ortalama $4\pm 2,3$ aydı. Hastaların %22'sinde ailede atopi öyküsü ve %30'unda çoklu besin alerjisi mevcuttu. Hastaların %58'inde ek alerjik hastalık vardı. Hastalarda görülen en sık semptom, %93,8 cilt bulguları, %24,7 GİS bulguları ve %18,5 solunum sistemi bulgularıydı. Hastaların yıllara göre tolerans geliştirme oranları; ilk yılda %41, ikinci yılda %64, üçüncü yılda %75 olarak bulundu. Tanı anında yüksek süt spesifik IgE düzeyi ($p=0,010$) ve astım varlığı ($p=0,010$) persistan İSA için risk faktörü olarak belirlendi.

Sonuç: Klinik parametreler ve alerji testleri İSA'da prognozun belirlenmesinde yardımcı olabilir. Tanı anındaki süt spesifik IgE yüksekliği persistan İSA için risk faktörüdür.

Introduction

Cow's milk allergy (CMA) is described as an immunological reaction against one or more milk proteins (1). Cow's milk is the first outsider protein involved in the diet of newborns. It is known that CMA which affects about 1-3% of the general population is the most commonly seen food allergy in infants and children (1-3).

In patients with CMA, manifestations vary based on the immunological mechanism (4). Based on the underlying immunopathology, reactions are classified as follows; 1- IgE-mediated, 2- mixed IgE and non-IgE-mediated and 3- non-IgE-mediated (5).

In general, allergic diseases emerge during a chronological course which also described as an allergic march (6). Cow's milk allergy is the first seen clinical form of atopy. Children with CMA have a risk for the development of atopic dermatitis in the early period and asthma, allergic rhinitis and inhalant allergen sensitivity in the forthcoming years. It is known that most patients acquire tolerance up to 3 years, and the prognosis is better (2,7). In the previous studies, the natural course of CMA and factors which have an effect on the prognosis were investigated, but variable results have been reported.

In the present study, demographics, clinical manifestations, skin prick test results, food-specific IgE levels of cases diagnosed with CMA were retrospectively analyzed. This study aimed to investigate the natural course of the disease and to determine the factors which affect the tolerance development.

Materials and Methods

This study was performed reviewing the medical records of patients diagnosed with CMA between August 2011 and August 2014. Ethics committee approval was obtained from Bursa Uludag University Local Ethics Committee.

Study Sample: CMA was diagnosed based on clinic history, allergy tests, elimination of cow's milk from diet and oral food challenge test. Non-IgE-mediated CMA was diagnosed if symptoms disappear following the elimination of cow's milk from diet and reappear the following feeding by cow's milk as well as related clinic symptom presence. Data including gender, age at first symptom, breastfeeding duration, the age of the starting of complementary foods, family history of atopy, multiple food allergies, concomitant disease presence, inhalant allergen sensitivity, clinical manifestations, type of the milk protein intake were evaluated by medical chart review. Additionally, the results of the prick test and the levels of total IgE, milk- and casein-specific IgE were assessed. Tolerance was defined by a negative open CM challenge followed by regular consumption of an age-appropriate quantity of CM at home, without any symptoms.

Laboratory Methods

Skin Prick Testing (SPT): Sensitivity against to inhalant allergens (*Dermatophagoides pteronyssinus* and *fariena*, *Alternaria*, pollen mixture), to foods (milk, egg, peanut) and to latex were evaluated by prick testing method. The reaction was considered positive when the mean induration diameter was at least 3 mm greater than that of the negative control. Diagnostic reliability of prick test for cow's milk was ≥ 8 mm for children under the age of 2 and of ≥ 6 mm for children above the age of 2.

Total IgE Measurement: Total IgE level was measured by a chemiluminescent method using Immulite 2000 (Siemens) equipment and results were presented as kU/L. Results above the age-specific normal range were established to be high (8).

Food-Specific IgE Measurement: Cow's milk and casein-specific IgE levels were measured from serum samples by FEIA method using ImmunoCAP (Pharmacia) device and the level of ≥ 0.35 kUA/L was accepted as positive. Milk-specific IgE levels of >15

kUA/l in children under 2 years old and >5 kUA/l in children above 2 years old were considered to be high (9).

Oral food challenge test: As a routine practice, test procedure and risks were initially explained to the families then informed consent was obtained from all patients' parents. All patients were examined in Pediatric Allergy Polyclinic before starting the test. Necessary preparations were made for possible emergency situations which may develop during the test. In healthy cases who had normal physical examination finding, cow's milk was administered in increasing amounts over 20 minutes intervals. The test was terminated when the objective symptoms had developed. If no reaction was seen during the test, parents were informed about late reactions such as GIS manifestations and eczema. Then, patients were discharged after 4-hour monitoring. Parents were asked to report any delayed reactions which may occur into 72 hours after the test.

Statistical Analysis

Results were assessed using SPSS for Windows 13.0 Statistics software. Categorical data were given as number and percentage; numerical data were expressed as mean \pm standard deviation (SD). Chi-square test was carried out to compare the categorical measurements. In independent samples, numerical data were compared using Student T-test when providing the assumptions or Mann-Whitney U test when not providing the assumptions. Mann-Whitney U-test was used to compare two independent groups, and Pearson chi-square test or Fisher's chi-square test was used to compare the categorical variables. Multivariate Logistic Regression analysis was used to determine which measurements can be used to ascertain the risk factor. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Totally, 81 patients with CMA were included. Characteristics of patients are shown in Table 1. Fifty-three (65%) of patients were male. For the whole study group, the mean follow-up duration was 19 ± 10.8 months, age at first symptom was 4 ± 2.3 months, breastfeeding duration was 15 ± 7.8 months, and age of the starting complementary foods was 5.4 ± 0.8 months. Family history was positive for atopy in 18 patients (22%). 24 patients (30%) had multiple food

Table 1. Characteristics of patients with cow's milk allergy

	Results
Total numbers of patients	81
Gender	
Male	53 (65)
Follow-up duration (month)	19 ± 10.8
Age at first symptom (month)	4 ± 2.3
Breastfeeding duration (month)	15 ± 7.8
Age of the starting complementary foods (month)	5.4 ± 0.8
Positive family history of atopy	18 (22)
Multiple food allergy presence	24 (30)
Egg	23 (28)
Hazelnut	3 (3.7)
Fish	1 (1.2)
Concomitant allergic disease presence	47 (58)
Asthma	8 (10)
Rhinitis	11 (14)
Atopic dermatitis	31 (38)
Inhalant allergen sensitivity	5 (6)
Clinical manifestations	
Skin symptoms	76 (94)
Urticaria	63 (78)
Angioedema	29 (36)
Atopic dermatitis	31 (38)
Gastrointestinal system symptoms	20 (25)
Vomiting	11 (14)
Diarrhea	4 (5)
Bloody stool	8 (10)
Respiratory system symptoms	15 (18.5)
Wheeze	12 (15)
Dyspnea	9 (11)
Rhinitis	4 (5)
Anaphylaxis	16 (20)

*Data were expressed as n (%) and mean \pm SD

allergies; egg was the most commonly observed food allergy which was seen in 23 (28%) patients, hazelnut and fish allergies was determined in 3 (3.7%) and 1 (1.2%) patients, respectively. 47 of patients (58%) had concomitant allergic disease including asthma in 8 patients (10%), rhinitis in 11 patients (14%) and atopic dermatitis in 31 patients (38%). In 5 patients, inhalant

allergen sensitivity was observed (6.2%), in which all were mite allergy.

Most frequently seen clinical manifestations were in skin, which was seen in 76 patients (94%), 20 patients (25%) had GIS symptoms and 15 (18.5%) had respiratory symptoms. Anaphylaxis development following cow's milk protein intake was noted in 16 patients (20%).

Complimentary food which caused the first allergic reaction was formula feed in 32 patients (39.5%), yogurt in 25 (31%) patients and milk pudding in 6 (7.4%) patients. The allergic reaction was reported in 18 of patients (22%) while breastfeeding.

Evaluation of Tolerance Development: Of 81 patients included the study, 53 (65%) completed the 3-year follow-up period; cow's milk tolerance developed in 40 patients (75%) but sensitivity was ongoing in 13 patients (25%) at the end of the 3-year follow-up period. When we analyzed improvement rates by years, it was 41% (n=22) within one year, 64% (n=34) within two years and 75% (n=40) within three years.

Comparison of characteristics between the patients acquired tolerance at the end of the 3-year follow-up and patients with persistent CMA is shown in Table 2. Asthma was not seen in patients acquired tolerance, and it was seen in 5 patients (38.5%) with persistent CMA ($p<0.001$). Inhalant allergen sensitivity was seen in one patient (2.5%) acquired tolerance and in 3 patients (23%) with persistent CMA. Inhalant allergen sensitivity was found to be statistically significant in patients with persistent CMA ($p=0.042$). In patients with persistent CMA, there was urticaria/angioedema in 84.6%, respiratory system symptoms in 61.5% and anaphylaxis in 77% of cases which were significantly higher compared to those in patients acquired tolerance ($p<0.001$).

Comparison of Laboratory Findings of Patients Becoming Tolerant: Table 3 shows a comparison of laboratory findings of patients at the time of diagnosis. At the diagnosis time, induration diameter during the skin prick test with cow's milk was above the predictive value in 3 patients (8.6%) acquired tolerance and 11 patients (92%) with persistent CMA ($p<0.001$). Total IgE level was found higher than normal range by age in 23 patients (59%) acquired tolerance and in 10 patients (77%) with persistent CMA ($p=0.328$). Milk-specific

Table 2. Comparison of characteristics of patients with or without against cow's milk tolerance

	Tolerance development		P
	Yes (n=40) n %	No (n=13) n %	
Gender			1.00
Male	28 (70)	9 (69)	
Age at first symptom (month)	4.4±2.6	5±2	0.570
Breastfeeding duration (month)	13.6±7.5	21±6.6	<0.001
Positive family history of atopy	12 (30)	2 (15.4)	0.473
Multiple food allergy	14 (35)	2 (15.4)	0.299
Concomitant diseases	21 (52.5)	9 (69)	0.349
Asthma	0 (0)	5 (38.5)	<0.001
Rhinitis	6 (15)	1(7.7)	0.667
Atopic dermatitis	15 (37.5)	2 (15.4)	0.183
Inhalant allergen sensitivity	1 (2.5)	3 (23)	0.042
CMA Clinical Manifestations			
Skin symptoms	38 (95)	13 (100)	1.00
Urticaria	34 (85)	12 (92)	0.667
Angioedema	7 (17.5)	11 (84.6)	<0.001
Atopic dermatitis	15 (37.5)	2 (15.4)	0.183
Respiratory system symptoms	3 (7.5)	8 (61.5)	<0.001
Wheezing	2 (5)	6 (46)	0.002
Dyspnea	0	6 (46)	<0.001
Rhinitis	0	3 (23)	0.012
GIS symptoms	7 (17.5)	6 (46)	0.061
Vomiting	2 (5)	6 (46)	0.002
Diarrhea	3 (7.5)	0	0.567
Bloody stool	4 (%10)	0	0.561
Anaphylaxis	4 (10)	10 (77)	<0.001

*Data were expressed as n (%) and mean ± SD, CMA: Cow's milk allergy, GIS: Gastrointestinal system

IgE level was 3,5±9 kUA/L in patients acquired tolerance and 51±37 kUA/L in patients with persistent CMA ($p<0.001$). Also, casein-specific IgE level was 1,8±7,5 kU/L in patients acquired tolerance and 28±27 kU/L in persistent CMA; it was significantly higher in patients with persistent CMA compared to the others ($p<0.001$).

Table 3. Comparison of laboratory findings of patients with or without cow's milk tolerance

	Tolerance development		p
	Yes n %	No n %	
Cow's milk skin prick test positivity test positivity	35 (87.5)	12 (92)	1
Patients with prick test induration diameter higher than predictive value	3 (8.6)	11(92)	<0.001
Total IgE (kU/L)	116±122	265±299	0.046
Patients with total IgE results higher than the normal range	23 (59)	10 (77)	0.328
Milk-specific IgE (kUA/L)	3.5±9	51±37	<0.001
Patients with Milk-specific IgE results higher than the normal range	3 (7.7)	10 (77)	<0.001
Casein-specific IgE (kUA/L)	1.8±7.5	28±27	<0.001
Patients with Casein-specific IgE results higher than the normal range	1 (3)	10 (77)	<0.001

*Data were expressed as n (%) and mean ± SD

Multivariate Logistic Regression analysis was performed to determine the factors which affect the tolerance development to cow's milk (Table 4). It was found that higher milk-specific IgE level at the time of diagnosis is a risk factor for persistent CMA. It was determined that higher milk-specific IgE level increased 1.10-fold (95% CI: 1,03-1,17; p=0.004) the persistent CMA risk as shown in Table 4.

Discussion

In the present study, 65% of patients were male. It has been reported that male gender is a risk factor for CMA during childhood and CMA is seen more commonly in males (2, 10-12). In accordance with the literature, a number of male cases were found higher in our study.

Positive family history of atopy is a known risk factor for the development of atopic diseases in children. In a study by Santos et al. (11) who assessed 139 patients with CMA, positive family history of

Table 4. Multivariate Logistic Regression Analysis of an independent risk factor for persistent cow's milk allergy

Measurements p	Odds Ratio (OR)	95% Confidence Interval for OR
Asthma presence	0.010 1196.898	5.578-256825.25
Milk-specific IgE	0.010 1.070	1.017-1.127

atopy has been reported at the rate of 35%. Dias et al. (13) have reported that 53% of patients >2 years old with CMA have a positive family history of atopy. The family history of atopy was positive in 22% of our patients.

Multiple food allergies were determined in 24 patients (30%) with CMA in our study. Food allergy incidence may vary by age and geographic area. Skripak et al. (10) have reported that 91% of their cases were allergic to multiple foods coexisting egg (79%), peanut (73%), tree nut (51%), soya (41%) and wheat (36%). In accordance with the literature, the most frequently coexisting second allergen was egg (28%) which was seen in 23 patients in our study. The others were hazelnut in 3 patients (3.7%) and fish in 1 patient (1.2%).

Allergic diseases emerge within a chronological course which is also described as an allergic march. It has been reported that children with CMA have a risk for the development of atopic dermatitis during the early period of disease and asthma, allergic rhinitis and inhalant allergen sensitivity occurrence for forthcoming years (10,11,14). In our study, the concomitant allergic disease was found in 47 patients (58%). Of them, 8 (10%) had asthma, 11 (14%) had rhinitis and 31 had (38%) atopic dermatitis. There was an inhalant allergen sensitivity in 5 patients (6%). Saarinen et al. (14) prospectively followed 118 children with the diagnosis of CMA until they were 8.6-years-old. The authors have reported asthma in 25.8%, rhinoconjunctivitis in 52.6%, atopic dermatitis in 76.7% and inhalant allergen sensitivity in 59.5% of cases. Our results confirmed that most frequent coexisting disease is atopic dermatitis in the early period. In our study, asthma, allergic rhinitis, and inhalant allergen sensitivity rates were found lower than those in literature. It was thought that this inconsistency may be due to our relatively shorter follow-up period (1-43 months).

In our study, most commonly seen clinical manifestations were skin (urticaria, angioedema,

atopic dermatitis) in 76 patients (94%), GIS (vomiting, diarrhoea, bloody stool) in 20 patients (24.7%) and respiratory system symptoms (wheezing, dyspnea, rhinitis) in 15 patients (18.5%). Although CMA causes various clinical evidence, skin manifestations were most frequently reported in the literature (11,13). Anaphylaxis was determined in 16 cases (20%) in our study which were higher compared to those in the literature (11,13). Because our institute is a tertiary hospital, patients with more severe clinical manifestations may be referred to us. Hence, the discrepancy may be a result of this situation.

Foods caused first allergic reaction were formula feed in 32 patients (39.5%), yogurt in 25 cases (31%) and milk pudding in 6 patients (7.4%). First allergic reaction occurred in 18 of cases (22%) during breastfeeding. In a previous study, triggering factors were formula feed, breast milk, yogurt, partially hydrolyzed feed and deeply hydrolyzed feed or cow's milk in 81%, 3.8%, 1.5%, 5.3% 0.8% of CMA cases, respectively (12). In accordance with the literature, formula feed was found to be the most common cause of first allergic reaction in our study.

In our study, tolerance developed in 40 of 53 patients (75%) during the 3-year follow-up period. Improvement rates by years were 41% for the first year, 64% for the second year and 75% for the third year. It is known that most patients acquire tolerance to cow's milk until they are 3-year-old, and the prognosis is better (12,15,16). In a previous cohort study, a total of 1749 neonatal were followed during 15 years and tolerance development has been reported in 56% of infants diagnosed with CMA within 1 year of appearance. The rate was 77% for the second year and 87% for the third year (7). In another study, tolerance rate was reported 19.8% for the fourth year, 42% for the eighth year (10). Also, Bishop et al. (17) reported the tolerance rates as 28% for the second year and 56% for the fourth year.

In our study, we aimed to compare the characteristics of cases acquired or not acquired tolerance. Seventy percent of patients acquired tolerance and 69% of patients with persistent CMA were male. No sex difference was found for tolerance development in other studies (11,18). Similarly, in accordance with the literature, we did not find any effect of gender distribution on tolerance development.

It has been reported that age at first symptom is not associated with persistent CMA (11,19). We also

found that age at first symptom did not differ between patients acquired tolerance or persistent CMA.

Breastfeeding duration was 15.5 months (range; 1-26 months) in patients acquired tolerance and 24 months (range; 7-25 months) in patients with persistent CMA ($p < 0.001$). In a study by Vanto et al. (12), the authors have reported that breastfeeding duration is longer in cases with persistent CMA than patients acquired tolerance, and they have suggested that cellular cytokine and the other compounds in breast milk may be associated with persistent CMA. Suh et al. (19) have reported that breastfeeding duration has no effect on tolerance development in cases of atopic dermatitis and CMA. Although variable results have been reported in the literature, breastfeeding duration was longer in our cases with persistent CMA. We are considering that families continue to give breast milk for a long time believing that children are insufficiency nourished because of the elimination diet.

In the literature, positive family history of atopy has been reported to be a risk factor for persistent CMA (11,13,18). In contrast, Goldber et al. (20) have suggested that atopy history reported by the families may be misleading, and it may be insufficient for predicting persistent CMA in children. Positive family history of atopy was not associated with persistent CMA in our study. It has been reported that a positive family history of atopy is an independent risk factor for the other allergic disorders and inhalant allergen sensitivity (11). Although there are different results in the literature, we suggest that considering the atopy which diagnosed by a physician is more accurate approach.

Multiple food allergies were determined in 35% of cases acquired tolerance and in 15.4% of cases with persistent CMA. In a previous study (10), it was found that allergy against to other foods remained in 18% of patients when they became 4-year-old even cases had acquired tolerance to cow's milk suggesting no effect of multiple food allergies on tolerance development. Santos et al. (11) have reported that presence of allergy against other foods is a risk factor for persistent CMA. Although there are different results in literature, we found no effect of multiple food allergies on tolerance development.

According to the literature, asthma prevalence is higher in children with persistent CMA (14-16, 21). Consistent with the literature, asthma presence

was found higher in children with persistent CMA compared to children acquired tolerance in our study. Skpirak et al. (10) have suggested that the presence of asthma and rhinitis are associated with poor tolerance development. Santos et al. (11) have reported that the presence of asthma is a risk factor for persistent CMA.

In our study, angioedema was observed in 84.6%, respiratory system symptoms in 61.5% and anaphylaxis in 77% of cases with persistent CMA which all were significantly higher than those in patients acquired tolerance. Santos et al. (11) reported significantly higher rates for skin manifestations, angioedema and respiratory system symptoms in patients with persistent CMA older than 2 years old compared to patients acquired tolerance smaller than 2 years old. Early respiratory symptoms as well as skin manifestations, and more severe disease at the time of diagnosis have been reported to be risk factor for persistent CMA (22). Similarly, angioedema, respiratory system manifestations and anaphylaxis were found higher in persistent CMA patients. We concluded that persistent CMA may result from more severe clinical manifestations at the early period of disease.

It is known that extended induration diameter during the prick test negatively influences the tolerance development and it is a risk factor for persistent CMA (14,18). Santos et al. (11) found that induration diameter of >10 mm was associated with delayed tolerance. In another study, induration diameter of >5 mm was associated with persistent CMA over four-year-old (12). In our study, induration diameter of ≥ 8 mm for children smaller than 2 years old and ≥ 6 mm for children older than 2 years old correlated with persistent CMA.

Milk-specific IgE value was found to be above the predictive level in 7.7% of patients acquired tolerance and in 77% of patients with persistent CMA in our study. It is known that increased milk-specific IgE level has a negative effect on tolerance development and it is a risk factor for persistent CMA (10-12,15,23-25). Consistently, increased milk-specific IgE level was a risk factor for persistent CMA in our study. In a study by Chatchatee et al. (26), increased casein-specific IgE level was found to be associated with persistent CMA independently of patient's age. In our study, casein-specific IgE levels were significantly higher in patients with persistent CMA.

Conclusion

In conclusion, clinical parameters and allergy test results may help to predict the prognosis of CMA. Children with CMA should be followed for the development of the other atopic disorders. Novel studies are needed to establish risk factors for tolerance development or persistence in CMA.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was obtained from Bursa Uludag University Local Ethics Committee.

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

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

References

1. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1-125.
2. Sicherer CH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:291-307.
3. Altıntaş D, Güneşer N, Evliyaoğlu N. A prospective study of cow's milk allergy in Turkish infants. *Acta Paediatr* 1995;84:1320-1.
4. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States; Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:51-8.
5. Mansoor DK, Sharma HP. Clinical Presentations of Food Allergy. *Pediatr Clin N Am* 2011;58:315-26.
6. Spengel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:118-27.
7. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, Veglia F, Sarratud T, Martelli A, et al. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort Study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:166-73.
8. Smith HP, Ownby RD. Clinical significance of immunoglobulin E. *Middleton's Allergy: Principles and Practice: 7th edition;* 2009.
9. Smith HP, Ownby RD. Clinical significance of immunoglobulin E. *Middleton's Allergy: Principles and Practice: 7th edition;* 2009.
10. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1172-7.
11. Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk Allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1127-34.
12. Vanto T, Helppölä S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Korpela R, et al. Prediction of the development of tolerance

- to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr* 2004;144:218-22.
13. Dias A, Santos A, Pinheiro JA. Persistence of cow's milk allergy beyond two years of age. *Allergol Immunopathol* 2010;38:8-12.
 14. Host A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:23-8.
 15. Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:869-75.
 16. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990;45:587-96.
 17. Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J Pediatr* 1990;116:862-7.
 18. Elizur A, Rjuan N, Micheal R, Goldbeg Leshno M, Cohen A, Katz Y. Natural Course and Risk Factors for Persistence Ig E Mediated Cow's Milk Allergy *The Journal Of Pediatrics* 2012;161:482-7.
 19. Suh J, Lee H, Lee JH, Cho J, Yu JS, Kim J, et al. Natural Course Cow's milk Allergy in Children Atopik Dermatitis. *The Korean Academy of Medical Sciences* 2011;26:1152-8.
 20. Goldber M, Eisenberg E, Elizur A. Role of parental atopy in cow's milk allergy: a population-based study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:279-83.
 21. Sampaio G, Marinho S, Prates S, Morais-Almeida M, Rosado-Pinto J. Transient vs persistent cow's milk allergy and development of other allergic diseases. *Allergy* 2005;60:411-2.
 22. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report 2010;126:1119-28.
 23. Sicherer SH, Sampson HA. Cow's milk protein-specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance. *Clin Exp Allergy* 1999;29:507-12.
 24. Hill DJ, Firer MA, Ball G, Hosking CS. Natural history of cows' milk allergy in children: immunological outcome over 2 years. *Clin Exp Allergy* 1993;23:124-31.
 25. Garcia-Ara MC, Boyano-Martinez MT, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz MF, Martin-Esteban M. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy* 2004;34:866-70.
 26. Chatchatee P, Jarvinen KM, Bardina L, Beyer K, Sampson HA. Identification of IgE-and Ig G binding epitopes on alpha (s1)-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:379-83.

Intrauterin Başlangıçlı Ulnar Arter Tromboembolisi: Olgu Sunumu

Intrauterine Onset Ulnar Artery Thromboembolism: A Case Report

Mehmet Yücel* (0000-0001-9975-8361), Adviye Çakıl Sağlık* (0000-0002-2263-5088), Özge Sürmeli Onay* (0000-0002-7658-3594), Zeynep Canan Özdemir** (0000-0002-9172-9627), Özcan Bör** (0000-0002-1662-3259), Ayşe Neslihan Tekin* (0000-0002-2993-5737)

*Eskisehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

**Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye



Öz

Giriş: Yenidoğan tromboembolileri nadir olmakla birlikte sıklıkla yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda santral kateter ilişkili olarak görülmektedir. Daha nadir olmak üzere intrauterin dönemde gelişen tromboembolik olaylar literatürde mevcuttur.

Olgu Sunumu: Hastamız zamanında doğan ikiz eşi olup doğumdan hemen sonra intrauterin başlangıçlı sağ ulnar arter tromboembolisi tanısı konulmuştur. Bebeğe düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi verilmiş ancak izlemde ekstremitte koruyucu amputasyon yapılması gerekmiştir. Bebeğin trombofili panelinde heterozigot MHTFR677C>T ve FII20210G>A mutasyonları saptanmıştır.

Sonuç: Burada heterozigot mutasyonların zemininde ikiz gebelik önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Literatür eşliğinde sunulan bu olgunun klinisyenlerin deneyimini arttıracakını düşünmekteyiz.

Abstract

Introduction: While neonatal thromboembolism is uncommon, it is frequently seen in newborn infants with central catheters who are monitored in the neonatal intensive care unit. There is several case reports on rare thromboembolic events that occur during the intrauterine period.

Case Report: Our patient was a term twin infant who was diagnosed with intrauterine onset right ulnar artery thromboembolism shortly after birth. The baby was given low molecular weight heparin treatment, but limb-sparing amputation was required during follow-up. The analysis of thrombophilic genetic mutations of the infant revealed heterozygous MHTFR677C>T and FII20210G>A mutations.

Conclusion: On the basis of heterozygous mutations, twin pregnancy has been assessed as a significant risk factor. We believe that the case presented with the literature will help clinicians gain more experience.

Anahtar kelimeler

Yenidoğan, arteriyel tromboemboli, intrauterin tromboemboli, ikiz

Keywords

Newborn, arterial thromboembolism, intrauterine thromboembolism, twin

Geliş Tarihi/Received : 17.05.2021

Kabul Tarihi/Accepted : 10.10.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.02438

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Doç. Dr. Özge Sürmeli Onay, Eskişehir
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Pediatri Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim
Dalı, Eskişehir, Türkiye
Tel.: +90 532 230 88 16
E-posta: ozgeonay79@gmail.com

Giriş

Çocukluk çağı trombozlarının %10'u yenidoğan döneminde görülmektedir. Yenidoğan döneminde prokoagülan ve antikoagülan sistem arasındaki hassas terazinin maternal, plasental, edinsel veya herediter nedenlerle pıhtılaşma lehine bozulması tromboembolik olay ile sonuçlanmaktadır. Bu etiyolojik başlıklar altında maternal ve plasental nedenler arasında infertilite, otoimmün hastalıklar, kokain kullanımı, koagülasyon bozuklukları, fetomaternal hemoraji, ikizden ikize transfüzyon sendromu, plasental trombozis, preeklampsi, ablasyo plasenta, koriyoamniyonit yer almaktadır. Başlıca edinsel nedenler arasında ise arter veya ven kateterizasyonu, asfiksi, dehidratasyon, sepsis, nekrotizan enterokolit, polistemi, konjenital kalp hastalıkları, dissemine intravasküler koagülasyon, kalp cerrahisi, menenjit sayılmaktadır. Herediter nedenler ise protein C ve S eksikliği, antifosfolipit antikorlar, hiperhomosisteinemi, metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) geninde C677T polimorfizmi, hetereozigot faktor-5 G1691A mutasyonu, heterozigot protrombin G20210A varyantı, antitrombin eksikliği ve artmış lipoprotein A konsantrasyonu olarak bildirilmiştir (1).

Tromboembolik olaylar yenidoğan döneminde nadir olmakla birlikte hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlar ile sonuçlanmaktadır. Yenidoğan döneminde K vitamini bağımlı olan ve olmayan pıhtılaşma faktörlerinin düzeyi ve koagülasyon inhibitörü olan protein C, protein S ve antitrombin 3 seviyeleri erişkin döneme göre %50-70 daha düşüktür, trombin oluşumu daha azdır, fibrinolitik faktörler plazminojen ve alfa-1 anti plazmin düzeyi daha azdır fakat doku plazminojen aktivatörü ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeyi yüksektir (2,3). Pıhtı oluşum kaskadındaki bu farklılıklar sonucu yenidoğan döneminde hem kanama eğilimi fazladır hem de tromboz daha sık görülür. Yenidoğan döneminde tromboz görülme sıklığının 100.000 canlı doğumda 3-5 olduğu rapor edilmiştir (4). Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan bebeklerde ise bu oran, 2,4/1000 olarak bildirilmiştir (5). Arteriyel trombozlar tüm neonatal trombotik olayların yaklaşık yarısını oluşturur, uzuv kaybı gibi ciddi morbiditeye neden olurken %32,4 oranında mortalite ile sonuçlanır (6,7).

Sıklıkla kateter ilişkili karşılaştığımız yenidoğan trombozlarının aksine nadir görülen intrauterin başlangıçlı ulnar arter tromboemboli vakasını sunarak

yenidoğan dönemi tromboembolilerinin izlem ve tedavi yaklaşımlarını hekimlerin dikkatine sunmak istedik.

Olgu Sunumu

Doğum sonrası sağ ön koldan avuç içi ve parmaklara uzanan dolaşım bozukluğu saptanan bebek ünitemize postnatal ikinci saatinde tromboemboli ön tanısıyla sevk edildi. Bebeğin prenatal öyküsünde özellik olmadığı, 31 yaşındaki annenin dikoryonik diamniotik ikiz gebeliğinden birinci yaşayan ikiz eşi olarak 38 haftalık, elektif sezaryen ile 2720 gram olarak doğduğu, 1. ve 5. dakika Apgar değerlerinin 10-10 olduğu öğrenildi. Soy geçmişinden anne ve babanın sağlıklı olduğu, aralarında akrabalık olmadığı ve ailede herhangi bir tromboemboli hikayesi veya kalıtsal bir hastalık olmadığı öğrenildi. Vücut ağırlığı 2720 gram (25-50 persentil), boyu 48 cm (50 persentil), baş çevresi 33 cm (50 persentil) olan erkek bebeğin fizik muayenesinde huzursuz ve takipneik olduğu gözlemlendi, vücut sıcaklığı 36,4°C, kan basıncı 83/54 mmHg, kalp tepe atımı dakikada 150, solunum sayısı dakikada 65, oksijen saturasyonu %96 idi. Ekstremitelerinde sağ ön kol ulnar bölgenin ortasından başlayan avuç içine, sağ elde üçüncü, dördüncü ve beşinci parmağa uzanım gösteren dolaşım bozukluğuna ikincil siyanotik renk değişikliği, sağ ön kol ulnar bölgede maserasyon, sağ elde ödem tespit edildi (Resim 1). Sağ ulnar arter nabızı alınamazken radial ve brakial arter nabızları palpe edildi. Bebeğin sağ elinde spontan hareket yoktu, sağ kolda moro refleksi, sağ elde yakalama refleksi alınamadı. Hemoglobin 22.1 gr/dl, hematokrit %67, lökosit sayısı 14800/mm³, trombosit sayısı 314000/mm³ bulundu. Periferik yaymasında %54 lenfosit, %35 nötrofil, %11 monosit, her alanda 15-20 adet normal boyutta ve kümeli trombositleri mevcuttu. Biyokimyasal incelemeler normaldi. C-reaktif protein ve prokalsitonin de normal sınırlardaydı. Protrombin zamanı (PT) 13,7 sn (normali 8-13.6), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) 39,3 sn (normali 24-40), international normalized ratio (INR) 1,2 (normali 0.8-1.2), fibrinojen 252 mg/dl (normali 200-400), D-dimer 8,9 (normali 0-0,59) tespit edildi. Üst ekstremitelerinde venöz doppler ultrasonografisi (USG) normal olup arteriyel doppler USG'sinde sağ subklavian arter, aksiller arter, brakial arter ve radial arterde vasküler yapıların normal olduğu ve akımın luminal olduğu görüldü. Sağ ulnar arter doppler USG'de ise el bileği



Resim 1. Bebeğin ilk başvurusunda sağ ön kol ulnar bölgenin ortasından başlayan avuç içine, sağ elde üçüncü, dördüncü ve beşinci parmağa uzanım gösteren dolaşım bozukluğuna ikincil siyanotik renk değişikliği, sağ ön kol ulnar bölgede maserasyon, sağ elde ödem görünümünü mevcuttu.

seviyesine kadar akım değerlendirilebilmekte iken bu seviyedeki spektral incelemede normal trifazik akım izlenemedi, bifazik akım paterni alındı, palmar ark seviyesinde akım değerlendirilemedi ve bulgular distal arteriyel obstrüksiyonla uyumlu bulundu. İntrauterin başlangıçlı sağ ulnar arter tromboembolisi saptanan hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) 3 mg/kg/gün dozundan subkutan başlandı. Dolaşımın desteklenmesi için pentoksifilin ve dekstran solüsyonu başlanarak 5 gün devam edildi, topikal vazodilatasyon amaçlı %2'lik nitrogliserin uygulandı. Bebek ortopedi ve travmatoloji, kalp damar cerrahisi ve plastik ve rekonstrüktif cerrahi bölümlerince takip edildi. Plastik ve rekonstrüktif cerrahi tarafından günlük antibiyotikli pansuman yapıldı. Ekstremitte grafilerinde kemik yapılarında patoloji görülmedi. Transfontanel, abdominal USG, mezenterik, ileal, renal doppler USG'ler normaldi. Monitorize edilen hastada ritim bozukluğu görülmedi, ekokardiyografisinde patent foramen ovale dışında patolojik bulgusu yoktu. Protein C aktivitesi %30 (normali 24-44), protein S aktivitesi % 41,9 (normali 28-47), aktive protein C direnci 0,86 (normali 0,7-2), antitrombin 3 antijeni 14,1 (normali 19-31), homosistein 10,9 (normali 6-15), lupus antikoagulanı, anti ds-DNA, anti fosfolipid ve anti kardiyolipin Ig

M ve Ig G antikorları negatif sonuçlandı. Anne ve babanın koagülasyon parametreleri normal bulundu. İzlemede bebeğin D-dimer değerinin normal aralığa (0,2mg/L) gerilediği görüldü, PT, aPTT, INR, fibrinojen ise normal aralıklarda seyretti. Anti-faktör Xa düzeyi terapötik aralıktaydı, tedavinin 15. gününde profilaktik doza geçildi. Tedavi süresince diğer ekstremitelerde tromboz veya kanama olmadı. İzleminde ön kol ile elin tenar bölgesi ve 2. parmakta dolaşımın düzeldiği fakat 3. parmağın proksimal, 4 ve 5. parmakların distal falanksları ile hipotenar alanı içeren demarkasyon hattı oluşturan nekrotik alan belirginleşti (Resim 2). Spontan hareketlerinde iyileşme olmadı. Postnatal 36. gün 3. ve 5. parmakların orta ve distal falanksları ampute edilerek, 4. Parmağın distal falanks ile hipotenar bölgedeki nekrotik doku debride edildi. Günlük pansumanına devam edildi. Bebeğin trombofili paneli incelemesinde heterozigot MHTFR 677C>T ve FII 20210G>A mutasyonları saptandı. Genel durumu iyi olan bebek fizik tedavi planlanarak taburcu edildi.

Tartışma

Yenidoğan döneminde ekstremitte iskemileri nadir görülmektedir ancak hem yenidoğan protokollerin net olmaması hem de yenidoğan döneminde tromboza yönelik invaziv girişim tecrübelerinin yetersiz olmasından dolayı yönetimi zor bir konudur. İngiltere'de bir vasküler cerrahi merkezinde intrauterin ekstremitte iskemisi oranı 4500 doğumda 1-2 olarak bildirilmiştir. İntrauterin başlangıçlı ekstremitte iskemisi etiyojisi üç başlıkta ele alınmaktadır; prenatal tromboz, emboli ve in utero bası (8).

Yenidoğanda tüm bilinen risk faktörleri arasında en önemli ve en sık görüleni ise santral yerleştirilen arteriyel veya venöz kateterlerdir (9,10). Tromboemboliler çoğunlukla postnatal iyatrojenik nedenlerle karşımıza çıksa da in utero emboliler en sık herediter nedenlerle olur, anne veya fetus kaynaklı oluşabilir. Anneden kaynaklı emboli plasentadan, özellikle preeklampitik gebelerin plasentadaki nekrotik alanlardan köken alır ve foramen ovale'den geçerek arteriyel embolik fenomene yol açabilir, en sık brakial arter ve dallarında üst ekstremitte iskemisi ve nekrozuna neden olur (11,12). Fetus kaynaklı emboliler ise sıklıkla duktus arteriyozus veya konjenital kalp hastalıklarında oluşup venöz sistemden foramen ovale yolu ile arteriyel sisteme geçer.



Resim 2. Postnatal 30. gün amputasyon öncesi ön kol ile elin tenar bölgesi ve 2. parmakta dolaşımın düzeldiği fakat 3. parmağın proksimal, 4 ve 5. parmakların distal falankları ile hipotenar alanı içeren demarkasyon hattı oluşturan nekrotik alan görülmektedir.

Literatürde olgu veya olgu serileri şeklinde yenidoğanda tromboemboli vakaları bildirilmiştir. Nagai ve ark. (13) ikizden ikize transfüzyon sendromu gelişen preterm ikizlerden alıcı olanında polisitemi ve in utero femur fraktürüne ikincil sağ popliteal arter trombüsü sonrası dizden itibaren amputasyon yapılan olgunun yanı sıra 72 saat inotrop desteği sonrası femoral arter intramural trombüsü saptanan ve dizden itibaren amputasyon uygulanan bir preterm yenidoğan olgusu bildirmişlerdir. Yine ikizden ikize transfüzyon nedeniyle dokuz hafta içinde altı kez amniyosentez ile 1000 ml amnion sıvısı boşaltılan ve 32. gebelik haftasında doğan polisitemik ikiz eşinde doğumda sağ alt ekstremitede gangren saptanmış, demarkasyon hattının oluşması için beklenmesi ardından cerrahi uygulanmıştır (14). Bir başka preterm olguda ise doğumda sağ ön kol ve elde nekrotik alanlar olup postnatal hematokrit %70 olması dışında ek risk faktörü saptanamamış, ulnar arterde akım olmadığı saptanmış ve yaşamın üçüncü haftasında sınırlı amputasyon uygulanmıştır (11). Literatürde etiyojisi saptanamayan birçok antenatal başlangıçlı tromboemboli olguları mevcuttur. Bizim olgumuzun da ikiz eşi olması intrauterin başlangıçlı tromboemboli için önemli bir risk faktörüdür ancak antenatal takipleri düzenli yapılan dikoryonik diamniotik gebelik süresince annede hipertansiyon, enfeksiyon ya da herhangi bir gebelik komplikasyonu

yaşanmamıştır. Dikoryonik olması nedeniyle ikizden ikize transfüzyon sendromu beklenmemektedir. İkiz eşleri arasında doğum ağırlığı diskordansı yoktur. Olgumuzun postnatal polisitemisi (%67) saptanmış olsa da ikiz eşlerinin hemoglobin değerleri arasında fark saptanmamıştır. Hem antenatal hem postnatal yapılan kardiyolojik incelemelerinde ritim bozuklukları veya emboli yapabilecek bir konjenital kalp defekti saptanmamış olup sadece foramen ovale açıklığı belirlenmiştir.

Kalıtısal risk faktörlerinin araştırılmasında, olgumuzun annesinin tromboza eğilim yaratabilecek kronik bir hastalığı olmadığı gibi aile öyküsünde de serebrovasküler olay, erken yaşta miyokard enfarktüsü gibi tromboembolik olay yaşayan akrabası olmadığı öğrenilmiştir. Olgumuzun D-dimer yüksekliği dışında koagülasyon parametreleri gebelik haftasına göre normal aralıktaydı. Genetik testlerinde MTHFR ve protrombin G20210A heterozigot mutasyonları saptandı. Tromboza eğilim yaratan herediter nedenler antenatal iskemik durumların en sık nedeni olup, faktör 5 leiden mutasyonunun ardından en sık görülen mutasyonlar da olgumuzda saptanmıştır. Ancak, intrauterin başlangıçlı arter tromboembolisini tek başına bu mutasyonlarla açıklamak mümkün değildir. Bizim olgumuzda ikiz gebelik ve olası basıya bağlı gelişen tromboz oluşumunu trombofilik faktörler kolaylaştırmış olabilir. Bununla beraber, yenidoğan döneminde fizyolojik olarak antitrombin 3 aktivitesi düşüktür, yaklaşık 6 ay civarında normal seviyelere döner. Ek olarak, trombozun akut döneminde düzeyleri azalmakta ve heparin tedavisi altında iken klirensinin artması ile ilişkili olarak aktivitesi %30'a kadar düşebilmektedir (15). Bu nedenlerle yenidoğan döneminde antitrombin düzeyinin düşük bulunması tanısal güçlüğe neden olmaktadır. Hastamızın antitrombin 3 düzeyi düşük olup, aktivite ölçümü yapılamamıştır. Antitrombin eksikliğinin gerçekten var olup olmadığını belirleyebilmek için trombozun akut dönemi geçtikten ve heparin tedavisi sonlandırıldıktan sonra antijen ve aktivite ölçümü yapılması uygundur ancak daha sonra hasta takipten çıktığı için izlemde bu tetkikler yapılamamıştır.

Intrauterin ekstremitayı besleyen ana arterin uzun süren bası sonucu iskemik ve nekrozu gelişebilir. Buna yol açabilecek başlıca risk faktörleri oligohidramnion, fetal prezentasyon anomalileri ve amniyotik bantlardır (16). Olgumuzun antenatal izleminde oligohidramnion

veya amniyotik bant izlenmemiştir. İkiz gebelik dikoryonik diamniotik olsa da intrauterin alanın paylaşılması nedeniyle ekstremitelere bası ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Antenatal izlemde brakial veya femoral arterlerin USG doppler akımlarının takipleri rutinde yapılmadığı için gebelik süresince bu büyük arterlerin akımlarında azalma olup olmadığı bilmek mümkün değildir.

Doğumdan sonra ekstremitelerde renk değişikliği, hareket kısıtlılığı, reflekslerin azalması, nabızların alınamaması durumlarında tromboemboliden şüphelenmek gerekir. Tromboemboli tedavisinde sistemik antikoagulanlar, topikal vazodilatörlere ek olarak hiperbarik oksijen uygulaması veya kateter yoluyla lokal veya sistemik doku plazminojen aktivatörü veya cerrahi trombektomi yapılabilir. Tedavi tercihleri hastaya göre bireyselleştirilmeli, multidisipliner yaklaşım ile uygun tedavinin en kısa zamanda başlanması gerekmektedir. Olgumuz postnatal ikinci saatinde hastanemize ulaşmış olup etyolojiye yönelik testlerin alınması sonrası çocuk hematoloji ve el cerrahisi tarafından değerlendirilmiştir. Etkilenen bölgenin ekstremitede distalinde olması, hayati organların etkilenmemiş olması ve sürecin antenatal başlangıçlı olmasından dolayı sistemik veya lokal tromboliz tedavisi ve cerrahi trombektomi uygun görülmemiştir. Bebeğe postnatal beşinci saatinde DMAH ilk dozu uygulanmıştır. Bir fosfodiesteraz inhibitörü olan pentoksifilin, proinflatuvar sitokin sentezinde azalma sağlamakta, dolaşımı iyileştirmekte ve mikrotrombüs oluşumunu engellemektedir. Bu nedenle, hastamıza pentoksifilin 30 mg/kg/gün dozunda 6 saatlik intravenöz infüzyonlar şeklinde 5 gün uygulanmıştır. Özellikle kateter sonrası görülen periferik arter iskemisinde kullanıldığında başarılı vaka serileri bildirildiğinden vazodilatasyon ve antitrombotik etkisinden faydalanmak üzere lokal nitrogliserin flaster 4 mm/kg, 1 cm² iskemik dokunun 1 cm çevresine uygulanmıştır (17). İzlemde medikal tedaviye yanıtın kısıtlı olması nedeniyle ekstremitenin nekrotik olmayan kısmını koruyabilmek için sınırlı amputasyon yapılması gerekmiştir. Tedavi seçenekleri arasında son sırada olan, amputasyon kararını almak için acele etmememiz gerekir çünkü klinik olarak görülen iskemi sınırı ile gerçekte olan iskemi hattı birbirinden uzak olabilir. Bu karar cerrahi, dahili branşların yanı sıra fizyoterapist, protez uzmanı ve psikoloğun bulunduğu heyet tarafından alınmalıdır.

Amaç geride maksimum fonksiyonu sağlayacak uzuv bırakan kısıtlı amputasyondur. Bu nedenle olgumuza nekrotik ve sağlam doku arasındaki demarkasyon hattının net olarak belirlendiği postnatal 35. günde kısıtlı ekstremitte koruyucu amputasyon yapılmıştır.

Intrauterin başlangıçlı ulnar arter tromboembolisi olan olgumuz trombofilik faktörler varlığında ikiz gebeliklerin, dikoryonik diamniotik olsa bile tromboemboli için risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür.

Teşekkür

Olgumuzun tedavi ve izlemine katkıda bulunan ESOGÜ Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'na, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'na ve Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı'na teşekkür ederiz.

Etik

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. G. Kenet, U. Nowak-Gottl. Venous thromboembolism in neonates and children. Clin Haematol 2012;25:333-4.
2. Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Body G, Bardos P, Leroy J, Gruel Y. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. Blood 1996;88:900.
3. Andrew M, Schmidt B, Mitchell L, Paes B, Ofosu F. Thrombin generation in newborn plasma is critically dependent on the concentration of prothrombin. Thromb Haemost 1990;63:27-30.
4. Tuckuviene R, Christensen AL, Helgestad J, Johnsen SP, Kristensen SR. Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: a nation wide population-based study. J Pediatr 2011;159:663-9.
5. Kenet G, Nowak-Gottl U. Bleeding and thrombosis issues in pediatric patients: current approach to diagnosis and treatment. Acta Haematol 2006;115:137-40.
6. Saracco P, Parodi E, Fabris C, Cecinati V, Molinari AC, Giordano P. Management and investigation of neonatal thromboembolic events: genetic and acquired risk factors. Thromb Res 2009;123:805-9.
7. Rashish G, Paes BA, Nagel K, Chan AK, Thomas S; Thrombosis and Hemostasis in Newborns (THiN) Group. Spontaneous neonatal arterial thromboembolism infants at risk, diagnosis, treatment, and outcomes. Blood Coagul Fibrinolysis 2013;24:787-97.
8. Arshad A, McCarthy MJ. Management of limb ischaemia in the neonate and infant. Eur J Vasc Endovasc Surg 2009;38:61-5.
9. Lynch JK. Epidemiology and classification of perinatal stroke. Semin Fetal Neonatal Med 2009;14:245-9.

10. Nowak-Göttl U, vonKries R, Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany:two year survey. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997;76:163-7.
11. Carr MM, al-Qattan M, Clarke HM. Extremity gangrene in utero. J Hand Surg Br 1996;21:652-5.
12. Özdemir ÖMA , Kılıç İ , Küçüktaşçı K , Gürses D , Karaca A , Oto M, et al. Congenital Arterial Thrombosis in Newborn: a Case Report. Balkan Medical Journal 2011;28:331-4.
13. Nagai MK, Littleton AG, Gabos PG. Intrauterine gangrene of the lower extremity in the newborn:a report of two cases. J Pediatr Orthop 2007;27:499-503.
14. Dawkins RR, Marshall TL, Rogers MS. Prenatal gangrene in association with twin-twin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol 1995;172:1055-7.
15. Bauer KA. (2020). Antithrombin deficiency. In: Leung LK L, TirnauerJS(Eds.),Uptodate.Availablefromhttps://www.uptodate.com/contents/antithrombin-deficiency?search=antitrombin%20III%20deficiency&topicRef=1355&source=see_link
16. Johnson D, Rosen JM, Khoury M, Stevenson D. Infarction of the upperlimbs associated with oligohydramnios and intrauterine compression. J Hand Surg Am 1988;13:408-10.
17. Vasquez P, Burd A, Mehta R, Hiatt M, Hegyi T. Resolution of peripheral artery catheter-induced ischemic injury following prolonged treatment with topical nitroglycerin ointment in a newborn:a case report. J Perinatol 2003;23:348-50.

Çocukluk Çağı Hipertansiyon Kılavuzlarının Karşılaştırılması

Comparison of Childhood Hypertension Guidelines

Cemaliye Başaran* (0000-0002-6422-7998), Belde Kasap Demir**,** (0000-0002-5456-3509)

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

**İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji ve Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye



Öz

Hipertansiyon (HT) çocukluk çağlarında giderek artan sıklıkta görülmektedir. Bu hastaların daha iyi değerlendirilmesi için çeşitli kılavuzlar yayınlanmıştır. Bunlar içinde en sık kullanılanlar; ABD Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI)'nin Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı (NHBPEP) tarafından güncellenerek hazırlanan ve 2004'te yayınlanan 4. Rapor (4. Rapor-2004), 2016 yılında Avrupa Hipertansiyon Derneği tarafından hazırlanan kılavuz (ESH-2016), ve en sonuncusu 2017'de Amerikan Pediatri Akademisi tarafından hazırlanan kılavuzdur (AAP-2017). Bu kılavuzlar benzer olsa da aralarında ciddi farklar bulunmaktadır. 4. Rapor-2004 ve ESH-2016 kılavuzları, daha önce Amerikalı çocuklarda saptanan, yaşa ve boya göre oluşturulan kan basıncı (KB) persentil tablolarını kullanır. Daha sonra obez çocukların ölçümleri çıkarılarak yeni tablolar oluşturulmuş ve AAP-2017'de bu tablolar kullanılmıştır. ESH-2016'da 16 yaş, AAP-2017'de ise 13 yaşından itibaren KB değerlendirmelerinin erişkin kılavuzlarına göre yapılması önerilir. Hipertansif hastanın değerlendirilmesi, Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi (YİKBİ) kriterleri, laboratuvar testlerinin zamanlaması ve tedavi kılavuzlarına göre farklılık göstermektedir. Sonuç olarak; henüz tüm dünya çocuklarını kapsayan evrensel KB tabloları oluşturulamamış olduğundan, ofis KB ve YİKBİ'nin değerlendirilmesinde hangi kılavuza göre hareket edileceği noktasında yaş, etnik ve coğrafi koşulların göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Güncel olarak yayınlanan kılavuzların takip edilmesi ile ileride gelişebilecek kardiyovasküler olayların azaltılması mümkün olabilecektir.

Anahtar kelimeler

Hipertansiyon, kan basıncı, çocuk, kılavuz

Keywords

Hypertension, blood pressure, child, guideline

Geliş Tarihi/Received : 04.01.2021

Kabul Tarihi/Accepted : 29.10.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.24482

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:
Dr. Belde Kasap Demir, İzmir Katip Çelebi
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji ve
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 532 503 46 75
E-posta: beldekasap@gmail.com

Abstract

Hypertension (HT) is seen with increasing frequency in childhood. Various guidelines have been published to better evaluate these patients. The most frequently used of these are; The 4th Report (The 4th Report-2004) updated and published by the National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) Working Group in 2004, a guideline prepared by the European Society of Hypertension in 2016 (ESH-2016), the last one is the guideline prepared by the American Academy of Pediatrics in 2017 (AAP-2017). Although these guidelines have some similarities, there are serious differences between them. The 4th Report-2004 and ESH-2016 guidelines use blood pressure (BP) percentile tables based on age and height previously determined in American children. Then, new tables were created by extracting the measurements of obese children and these tables were used in AAP-2017. From the age of 16 in ESH-2016 and 13 in AAP-2017, it is recommended that BP evaluations should be made according to adult guidelines. Evaluation of the

hypertensive patient, Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) criteria, the timing of laboratory tests and treatment differ according to guidelines. As a result; since universal BP tables covering all children around the world have not yet been created; age, ethnic and geographical conditions should be taken into account when evaluating which guidelines the office BP and ABPM should follow. By following the currently published guidelines, it will be possible to reduce future cardiovascular events.

Giriş

Hipertansiyon (HT) çocukluk çağında erişkinlere göre daha az sıklıkta görülmeyle beraber önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Erişkin dönemde devam eden HT ve kardiyovasküler olaylara zemin hazırlaması açısından da önem taşımaktadır (1). Çocukluk çağlarında yüksek kan basıncı (KB)'na sahip olan bireyler, erişkin dönemde de bu durumlarını sürdürmektedir (2). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, KB yüksekliği olan obez ya da aşırı kilolu ergenlerde yılda %7 oranında HT'ye ilerleme gösterilmiştir (3).

Çocukluk çağında KB yüksekliğinin prevalansı; tek sefer ölçüm yapılarak değerlendirildiğinde zaman içinde artma eğiliminde olup, erkeklerde (%15-19) kızlardan (%7-12) daha fazla saptanmıştır (4). Tekrarlanan ölçümlerde HT sıklığı azalmaktadır. Bu nedenle gerçek prevalansın ~%3,5 olduğu düşünülmektedir (5).

Obezite, uykuda solunum bozukluğu, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve prematüre doğum öyküsünün olması; yüksek KB'ye sahip olma oranını arttırmaktadır. Obez çocuklarda KB yüksekliği daha sık görülmekte ve bu durum obezitenin sıklığı ile daha da artmaktadır (6). Uyku bozukluğu olan gençlerle yapılan küçük çaplı çalışmalarda, yüksek KB'nin uyku bozukluğunun şiddeti ile arttığı gösterilmiş ve prevalansının %3,6 ile %14 arasında değiştiği bulunmuştur (7,8). KBH olan çocuklar ve ergenlerde ~%50 oranında HT saptanmış olup (9), prematüre doğum öyküsü olan çocuklarda da KB yüksekliğinin saptandığı çalışmalar bulunmaktadır (10).

Çocukluk çağı HT'sinin giderek artan sıklıkta bir sorun olması nedeniyle tanı, teşhis ve tedavide ortak bir yaklaşım amacıyla çeşitli kılavuzlar hazırlamıştır. Bu amaçla hazırlanan raporlardan en kapsamlı üç tanesi; ABD Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI)'nin Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı (NHBPEP) tarafından güncellenerek hazırlanan ve 2004'te yayınlanan 4. Rapor (4. Rapor-2004), 2016 yılında Avrupa Hipertansiyon Derneği tarafından hazırlanan kılavuz (ESH-2016); sonuncusu ve en güncel olanı da 2017'de Amerikan

Pediatric Akademisi tarafından hazırlanan kılavuzdur (AAP-2017). Her 3 kılavuza göre KB evreleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

2004 yılında önerilen 4. Rapor aslında daha önce 1977 yılında yayınlanan 1. Rapor, 1987'de yayınlanan 2. Rapor ve 1996'da yayınlanan 3. Rapor'un güncellenmiş halidir (11). ESH-2016 kılavuzu (12); 2009 yılında çıkarılan bir önceki kılavuzun, AAP-2017 kılavuzu ise 2004 yılında yayınlanan "Çocuklarda ve Ergenlerde Yüksek Tansiyonun Tanısı, Değerlendirilmesi ve Tedavisi Hakkında Dördüncü Rapor" un bir güncellemesidir (13). Bu kılavuzların amacı ortak olsa da aralarında benzerlik ve farklılıklar bulunmaktadır.

4. Rapor-2004'e göre, çocuklarda 90 persentil (P)'in altındaki ölçümler normal kabul edilmektedir. Prehipertansiyon, ortalama sistolik kan basıncı (SKB) veya diyastolik kan basıncı (DKB) seviyelerinin 90P veya daha büyük, ancak 95P'den daha küçük olduğu durumlar için kullanılır. Yetişkinlerde olduğu gibi, KB düzeyleri 120/80 mmHg'ye eşit veya daha yüksek olan ergenlerin prehipertansif olduğu düşünülmelidir. $\geq 95P$ KB ölçümleri ise HT olarak kabul edilmektedir (11).

ESH-2016'da 16 yaşın üzerindeki ergenlerin iki yıl sonra erişkin takiplerine başlayacağı, bu nedenle ölçümlerde erişkin kılavuzlarına göre davranılması gerektiği belirtilmiştir. 16 yaş altında $<90P$ normal kabul edilirken 16 yaş üstünde $<130/<85$ mmHg normaldir. 16 yaş altında ortalama SKB ve/veya DKB $\geq 90P$ ancak $<95P$ olan çocuklar yüksek normal KB'ye sahip olarak sınıflandırılır. 16 yaş üstündeki ergenlerde 130-139/85-90 mmHg yüksek normal KB kabul edilir. 16 yaş altı $\geq 95P$ ölçümler, 16 yaş üstünde ise $\geq 140/90$ mmHg ölçümler HT olarak değerlendirilir. Evre 1 HT 16 yaş altındaki çocuklar için 95-99P+5 mmHg iken 16 yaş üzeri ergenlerde 140-159/90-99 mmHg kabul edilmektedir. Evre 2 HT için ölçümler; 16 yaş altı için $\geq 99P+5$ mmHg, 16 yaş üstünde ise 160-179/100-109 mmHg'dir (12).

AAP-2017'de evreleme kriterleri, 4. Rapor-2004 ile karşılaştırıldığında, uygulama kolaylığı açısından evre 1 ve evre 2 HT için tekrar düzenlenmiştir. 13 yaşından büyük çocuklarda erişkin kılavuzlarına göre

Tablo 1. Farklı yaş gruplarında her üç kılavuza göre KB evreleri

	1-12 yaş	13-15 yaş	16-18 yaş
4.RAPOR-2004			
NT	<90P	<90P	<90P
PreHT	90-95P veya $\geq 120/80$ mmHg	90-95P veya $\geq 120/80$ mmHg	90-95P veya $\geq 120/80$ mmHg
HT	$\geq 95P$	$\geq 95P$	$\geq 95P$
Evre 1 HT	95-99P+5 mmHg	95-99P+5 mmHg	95-99P+5 mmHg
Evre 2 HT	$\geq 99P+5$ mmHg	$\geq 99P+5$ mmHg	$\geq 99P+5$ mmHg
ESH-2016			
NT	<90P	<90P	<130/<85 mmHg
Yüksek/N KB	90-95P	90-95P	130-139/85-90 mmHg
HT	$\geq 95P$	$\geq 95P$	$\geq 140/90$ mmHg
Evre 1 HT	95-99P+5 mmHg	95-99P+5 mmHg	140-159/90-99 mmHg
Evre 2 HT	$\geq 99P+5$ mmHg	$\geq 99P+5$ mmHg	160-179/100-109 mmHg
AAP-2017			
Normal KB	<90P	<120/<80 mmHg	<120/<80 mmHg
Yüksek KB	90-95P ya da $120/80-95P$	120-129/<80 mmHg	120-129/<80 mmHg
HT	$\geq 95P$ ya da $\geq 130/80$ mmHg	$\geq 130/80$ mmHg	$\geq 130/80$ mmHg
Evre 1 HT	95P-95P+12 mmHg ya da $130/80-139/89$ mmHg	$130/80-139/89$ mmHg	$130/80-139/89$ mmHg
Evre 2 HT	$\geq 95P+12$ mmHg ya da $\geq 140/90$ mmHg	$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 140/90$ mmHg
Acil Müdahale	$\geq 95P+30$ mmHg ya da $\geq 180/120$ mmHg	95P+30 mmHg ya da $\geq 180/120$ mmHg	95P+30 mmHg ya da $\geq 180/120$ mmHg

KB: Kan basıncı, NT: Normal Tansiyon, PreHT: Prehipertansiyon, HT: Hipertansiyon

davranılması gerektiği vurgulanmıştır. Ek olarak, “prehipertansiyon” terimi yerine “yüksek kan basıncı” terimi kullanılmıştır. 13 yaş altı için 90P altı ölçümler, 13 yaş üzeri için ise <120/<80 mmHg ölçümler normotansif kabul edilir. Yüksek KB için 13 yaş altında 90-95P ya da 120/80-95P arası değerler, 13 yaş üzerinde ise 120-129/<80 mmHg kabul edilmektedir. HT; 13 yaş altı için $\geq 95P$ ya da $\geq 130/80$ mmHg iken 13 yaş üstündeki ergenlerde $\geq 130/80$ mmHg ölçümlerdir. Evre 1 HT; 13 yaş altı için 95P-95P+12 mmHg ya da 130/80-139/89 iken 13 yaş üstünde ise 130/80-139/89 arası kabul edilir. Evre 2 HT için 13 yaş altında $\geq 95P+12$ mmHg ya da $\geq 140/90$ mmHg (hangisi düşükse) kabul edilirken 13 yaş üstünde ise $\geq 140/90$ mmHg kabul edilmektedir. Acil müdahale endikasyonu için önerilen değerler $\geq 95P+30$ mmHg ya da $\geq 180/120$ mmHg’dir (13).

Çocuklarda Kan Basıncının Ölçülmesi

Kan basıncı tabloları

4. Rapor-2004’te yayımlanan KB ölçüm tablolarında kullanılan veriler ABD’de 60.000’den fazla sağlıklı

çocuğun KB ölçümlerine dayanmakta idi. Bu veri tabanındaki çocukların %20’si aşırı kilolu veya obez kategorisinde vücut kitle indeksi (VKİ)’ne sahip çocuklardan oluşmaktaydı (11). Tablolarda cinsiyet, yaş ve boy için SKB ve DKB’nin 50, 90, 95 ve 99 persentilleri kız ve erkek çocuklar için verilmiştir. 95P üzerinde KB saptanan hastalar için HT’nin daha sonraki yaklaşımı açısından evre 1 ve evre 2 HT olarak iki grup ilave edilmiştir.

ESH-2016 kılavuzunda da bu tablolar kullanılmıştır (12).

Ancak AAP-2017 kılavuzunda; aşırı kilo ve obezitenin KB değerleri üzerindeki etkisinden kaçınmak için, KB tabloları; sadece sağlıklı kilosu olan yani VKİ <85P olan çocuklardan gelen normatif verileri yansıtacak şekilde tekrar düzenlenmiştir. Ayrıca evrelemeye karşılık gelen boy uzunlukları hem cm hem de inç olarak belirtilmiştir (13).

Sonuç olarak, AAP-2017’deki 95P KB, 4. Rapor-2004 ve ESH-2016 kılavuzlarındaki 95P KB’den birkaç mmHg daha düşük bir KB ölçümüne karşılık gelecektir.

Yine 4. Rapor-2004'te bir yaşından küçük bebekler için SKB ve DKB standartları mevcuttur. Bir yaşından küçük bebeklerde, HT'yi tanımlamak için SKB kullanılmıştır. AAP-2017'de de bu standartlara göre yenidoğan KB izlemi yapılması önerilmiştir.

Ofis Kan Basıncı Ölçümü

Günlük kullanımda pratik olması nedeniyle osilometrik ölçümlerin kullanılmasına rağmen 4. Rapor-2004 ve ESH-2016'da önerilen KB ölçümü yöntemi oskültasyondur. AAP-2017'de ise osilometrik cihazların kullanılabileceği ancak 90P'yi aşan ölçümlerin oskültasyon ile tekrarlanması önerilir (11,12,13)

Çocuklarda KB, brakial arter nabzının üzerine yerleştirilmiş bir stetoskop kullanılarak ölçülmelidir. KB ölçülecek olan çocuk uyarıcı ilaçlardan veya gıdalardan kaçınmalı; 5 dakika ayakları yerde, sırtını destekleyecek pozisyonda sessizce oturmalı, ölçümler kubital fossa kalp seviyesinde desteklenecek şekilde yapılmalıdır. Uygun bir manşonun eni; olekranon ve akromion arasındaki orta noktada kol çevresinin en az %40'ını, boyu ise %80-100'ünü kapsamalı; en/boy oranı en az 1:2 olmalıdır. SKB, Korotkoff seslerinin (K1) başlamasıyla belirlenir. Korotkoff seslerinin kaybolması (K5) DKB ölçümüdür (11).

HT olduğuna karar vermeden önce artmış KB tekrarlanan ziyaretlerde doğrulanmalıdır (11). 4. Rapor-2004'te ve AAP-2017 kılavuzunda önerilen ölçümlerin sağ koldan yapılmasıdır. Ancak ESH-2016'da her iki koldan ölçüm yapılması, daha sonra yüksek çıkan koldaki değer dikkate alınması önerilmiştir. KB ölçüm zamanı ve değerlendirme önerileri Tablo 2 ve Tablo 3'te verilmiştir.

Yukarıda belirtildiği gibi 3 yaşın altındaki

çocuklarda özel durumlarda KB ölçümü yapılmaktadır. Tablo 4'te bu durumlar görülmektedir.

Yaşam için kan basıncı izlemi (YİKBİ)

YİKBİ; 24 saat boyunca hastanın KB'sinin ofis dışı ortamda ölçülerek bir bilgisayar programı aracılığıyla kaydedildiği ve daha sonra bu ölçümlerin değerlendirildiği bir KB izlem yöntemidir. Gece ve gündüz sistolik, diyastolik, ortalama KB ölçümleri, bu süre içindeki 95P üzerindeki KB ölçümlerinin tüm ölçümlere yüzdesi (KB yükü) ve gece KB ölçümlerinde düşme (dipping) olup olmadığı belirlenir. Ancak değerlendirilmesi uzman kişilerce yapılmalıdır. YİKBİ'de ölçümler osilometrik olarak yapılır ve sistolik ve diyastolik KB bu ölçümlerden sonra otomatik olarak hesaplanır (14).

YİKBİ; 4. Rapor-2004'e göre beyaz önlük hipertansiyonunun değerlendirilmesinde, hipertansif hedef organ hasarının belirlenmesinde, belirgin ilaç direnci olan hastalarda ve hipotansif semptomu olanlarda önerilmektedir. Ayrıca epizodik hipotansiyon, KBH, diabetes mellitus (DM) ve otonom disfonksiyonu olanlarda da yapılması önerilir (11).

ESH-2016'da endikasyonlar genişletilmiş ve beyaz önlük hipertansiyonunun gereksiz tedavisinden kaçınmak için antihipertansif ilaç tedavisine başlamadan önce, hedef organ hasarı (sol ventrikül hipertrofisi ve mikroalbuminüri) olan ancak ofis KB'sinin normal olması (maskeli HT) durumunda, Diabetes Mellitus tip 1 ve 2 (DM1 ve DM2), KBH, böbrek, karaciğer veya kalp nakli, uykuda solunum bozukluğu olan veya olmayan şiddetli obezite, koşu bandı testi sırasında hipertansif yanıt, ofis ve ev KB arasındaki tutarsızlık durumlarında yapılması

Tablo 2. Kan basıncı ölçüm zamanı

4. RAPOR-2004	ESH-2016	AAP-2017
<3 yaş Özel durumlarda	<3 yaş Özel durumlarda	<3 yaş Özel durumlarda
>3 yaş Her kontrolde KB ölçümü	>3 yaş ölçülmeye başlanmalı N ise 2 yılda 1 devam edilmeli Yüksek normal ve organ hasarı yoksa 1 yıl sonra HT ise refere edilmeli	>3 yaş Yılda bir KB ölçümü >3 yaş her kontrolde KB ölçümü önerilenler Obezite, diabetes mellitus KB'yi yükselten ilaç kullanımı öyküsü Böbrek hastalığı Aortik arkusta obstrüksiyon veya koarktasyon

KB: Kan basıncı, N: Normal, HT: Hipertansiyon

Tablo 3. Ofis KB ölçümünün değerlendirilmesi

4. RAPOR-2004	ESH-2016	AAP-2017
Osilometrik yöntem ile $\geq 90P$ ölçülürse oskültasyon ile tekrarı önerilir.	3 dakika ara ile 3 ölçüm yapılır, son ikisinin ortalaması alınır.	İlk ölçüm $\geq 90P$ ise 2 ölçüm daha yapılarak ortalaması alınır. Eğer sonraki ölçümler oskültasyon ile yapıldıysa ortalamaları kategorizasyon için kullanılabilir.
İlk ölçüm $\geq 90P$ ise 2 ölçüm daha yapılarak ortalaması alınır.		Eğer osilometrik yöntem ile ölçüm yapıldıysa ve $\geq 90P$ ise, 2 kere daha oskültasyon yöntemi ile ölçülerek ortalamaları alınır.

KB: Kan Basıncı

Tablo 4. Özel durumlarda KB ölçümü (4. Rapor-2004, ESH-2016 ve AAP-2017)

3 yaşından küçük çocukların KB ölçüm koşulları

Prematürite, çok düşük doğum ağırlığı veya yoğun bakım gerektiren diğer yenidoğan komplikasyonları

Konjenital kalp hastalığı (onarılmış veya onarılmamış)

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, hematüri veya proteinüri

Bilinen böbrek hastalığı veya ürolojik malformasyonlar

Ailede konjenital böbrek hastalığı öyküsü

Solid organ nakli

Malignite veya kemik iliği nakli

KB'yi arttırdığı bilinen ilaçlarla tedavi

Hipertansiyon ile ilişkili diğer sistemik hastalıklar (nörofibromatozis, tüberoskleroz vb.)

Kafa içi basınç artışı

KB: Kan Basıncı

önerilmiştir. Antihipertansif ilaç tedavisi sırasında ilaca dirençli HT'nin değerlendirilmesi, hedef organ hasarı olan çocuklarda KB kontrolünün değerlendirilmesi ve hipotansiyon belirtileri gösteren hastaların saptanması için YİKBİ yapılması gerektiği vurgulanmıştır (12).

AAP-2017'de ise YİKBİ, daha açık ve net olarak önerilmekte; bir yıl veya daha fazla ofis KB ölçümleri yüksek KB kategorisinde olan çocuklarda ve ergenlerde HT'nin doğrulanması için veya üç klinik ziyarette evre 1 HT saptananlarda yapılması gerektiği vurgulanmaktadır. İlaveten koşu bandı testi burada ele alınmamıştır.

Wuhl ve ark. 2002 yılında kız ve erkek çocuklarda YİKBİ için normatif değerleri yayınlamışlar ve HT için 95P eşik değerlerinin kullanılmasını önermişlerdir (15). 120 cm'nin altında boya sahip olan çocuklarda normal

değerler olmadığı için YİKBİ bu boyun üzerinde boya sahip çocuklarla sınırlı olarak yapılmaktadır (15).

YİKBİ'nin yapılış prosedürü de kılavuzlarda ayrıntılı bir şekilde verilmiştir. Buna göre; Aort koarktasyonunu ekarte etmek için sağ ve sol kol ile alt ekstremite KB'sine bakılmalıdır. Sağ ve sol kol arasında fark yoksa, baskın olmayan kolun kullanılması önerilir. Gün boyunca her 15-20 dakikada bir ve geceleri her 20-30 dakikada bir ölçüm kaydeder. Cihazın aynı teknikle ölçülen dinlenme KB ile karşılaştırılması, kullanılan ilaçların, aktivitenin ve uyku zamanının kaydedilmesi önerilir. Anlamlı kabul edilebilmesi için saatte en az 1 okuma, tam günde 40-50 okuma yapması ve tüm olası kayıtların %65-75'inin okunmuş olması gereklidir.

Samuel ve ark. (16) sadece ofis KB ölçümünün hastaların %75'inden fazlasında KB durumunu yanlış

sınıflandırdığını göstermiştir. YİKBİ'nin sol ventrikül hipertrofisi (SVH), karotis intima-media kalınlığı artışı (cIMT), ve arteriyel sertlik gibi hedef organ hasarını saptamada ofis KB ölçümüne göre daha güvenilir olduğu gösterilmiştir (17,18). KB yükünün %25'in üzerinde olması anlamlıdır ve %50'nin üzerindeki değerler SVH ile ilişkilendirilmiştir (19). Normal şartlar altında gece KB ölçümlerinin gündüz ölçümlerine göre %10 daha az olması beklenir ve bu durum "dipping" olarak adlandırılır. KBH, obstruktif uyku apnesi ve obezitede dipping yokluğu ya da ters dippingin görüldüğü ve dipping olmayan hastalarda KB'nin daha da şiddetli olduğu gösterilmiştir (20,21). YİKBİ'nin, düşük nörokognitif test performansı olan hipertansif çocukları ayırt etmede ofis ölçümünden üstün olduğu da bulunmuştur (22).

YİKBİ'den toplanan verilerin nasıl yorumlanması gerektiği de son iki kılavuzda farklılık göstermektedir. ESH-2016 kılavuzu; normatif YİKBİ verilerinden 95P'nin veya eğer bu değerler yetişkinler için kabul edilen kriterlerin (24 saat ortalama 130/80 mmHg; gündüz ortalama 135/85 mmHg; gece ortalama 125/75 mmHg) üzerinde ise bunların HT eşiği olarak alınmasını kabul etmiştir. AAP-2017'de ise 95P eşik değerlerinin kullanılması önerilmiştir (Tablo 5) (23).

Ev Kan Basıncı Ölçümü

Ev KB ölçümü, YİKBİ'ye benzer şekilde tekrarlanabilirlik gösterir (24). Bu ölçümlerin ofis KB ölçümlerine göre daha düşük olması beklenir (25).

Ev KB ölçümü ESH-2016 kılavuzunda daha sık vurgulanmış ve bu yöntemden daha ayrıntılı bahsedilmiştir. Buna göre ev KB; günlük olarak en az 3-4 gün, tercihen sabahları ve akşamları arka arkaya 7 gün, sessiz bir odada hasta oturur pozisyonda iken, 5 dakika dinlendikten sonra sırt ve kol destekli ölçülmelidir. 1-2 dakika arayla iki ölçüm yapılmalı ve

ortalaması alınmalıdır. Antihipertansif ilaç kullanan, beyaz önlük HT şüphesi olan hastalarda ve sıkı KB kontrolünün zorunlu olduğu koşullarda yapılması önerilir. Yine bu kılavuzda ev KB ölçümü için kız ve erkekler için 50 ve 95 persentil değerlerini içeren bir tablo sunulmuş ve değerler yetişkinler için kabul edilen kriterlerden daha düşük olduğu sürece (ortalama 135/85 mmHg), KB'nin cinsiyet ve boy için $\geq 95P$ olması HT olarak kabul edilmiştir.

AAP-2017 kılavuzunda ev KB ölçümlerinin HT, maskeli HT (MH) veya beyaz önlük HT teşhisi için kullanılmaması gerektiği, ancak HT tanısı konduktan sonra ofis ve ayaktan KB ölçümü için yardımcı olabileceği vurgulanmıştır.

Maskeli hipertansiyon ve beyaz önlük hipertansiyonu

ESH-2016 kılavuzunda MH'nin gerçek HT'ye ilerleyebileceği bu nedenle devam ederse sol ventrikül kitle indeksi bakılması önerilir. AAP-2017 kılavuzunda ise obezite, KBH ve onarılmış aort koarktasyonu hastalarının MH riski altında olduğu ve KBH'li çocukların, rutin KBH yönetiminin bir parçası olarak MH için YİKBİ kullanılarak periyodik olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Beyaz önlük hipertansiyonu ofis KB ölçümü yüksek olan hastalarda yüksek oranda saptanmıştır (26,27). 4. Rapor-2004 ve AAP-2017 kılavuzunda beyaz önlük hipertansiyonundan şüphelenilen çocuk ve ergenlerde YİKBİ yapılması, hatta AAP-2017'de 1-2 yıl ara ile tekrarlanması önerilmiştir. Beyaz önlük hipertansiyonu aslında benign bir olay gibi gözükse de uzun dönemde ilerlediği ve kalıcı HT'ye dönüştüğü erişkin çalışmalarında gösterilmiştir (28).

Okul kan basıncı ölçümü

Bu yöntemden sadece AAP-2017 kılavuzunda

Tablo 5. ESH-2016 ve AAP-2017'ye göre YİKBİ'de HT tanımı

ESH-2016	AAP- 2017
24 saatlik ortalama KB'nin $\geq 95P$ olması	24 saatlik ortalama KB'nin $\geq 95P$ üzerinde olması
veya	ve
$\geq 130/80$ mmHg olması	KB yükünün ≥ 25 olması*

YİKBİ: Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi, KB: Kan Basıncı, *: KB yükü kavramı her ne kadar AAP-2017'de geçmese de bu kılavuzun yazarlarının daha önceki çalışmalarında ve diğer bazı çalışmalarda tanı kriteri olarak vurgulanmıştır (17,23)

bahsedilmekte ve rutin kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Bilek kan basıncı ölçümü

AAP-2017'de sınırlı veri nedeniyle, bilek ve önkol monitörlerinin kullanımı çocuklarda ve ergenlerde HT tanısı veya tedavisinde önerilmez.

Primer ve sekonder hipertansiyon

Her üç kılavuz da HT tanısı konulduktan sonra etiyolojik açıdan araştırılmasını, primer ve sekonder ayrımının yapılabilmesini önerir. Ancak kılavuzlar yenilendikçe, dünya çapında artan çocukluk çağı obezitesi ve buna bağlı çocukluk çağı HT'sine yapılan vurgu artmaktadır. 4. Rapor-2004 ve ESH-2016 kılavuzunda yaşı büyük çocuklarda obezitenin çocukluk çağı primer HT' si ile olan ilişkisi vurgulanırken AAP-2017'de 6 yaşından büyük çocuklar ve ergenlerde pozitif aile öyküsü, aşırı kilolu veya obezite olması durumunda ve/veya sekonder HT'nin ikincil bir nedenini düşündüren özgeçmiş veya fizik muayene bulguları bulunmuyorsa kapsamlı bir araştırmaya gerek olmadığı daha ayrıntılı bir şekilde belirtilmektedir.

Küçük yaş gruplarında sekonder nedenler daha fazla görülmekte olup bunların başında renal parankim hastalıkları ve renovasküler nedenler gelmektedir. Aort koarktasyonu küçük çocuklarda HT'ye yol açan bir diğer nedendir. Üst ekstremitede KB'nin alt ekstremiteye göre yaklaşık 20 mmHg daha yüksek çıkmasıyla şüphe uyandırır. Koarktasyonlu hastalar erken dönemde veya başarılı onarımdan sonra bile %17 ile %77 arasında hipertansif kalabilir veya HT geliştirebilirler (29). Bu hastalar ofis KB normal olsa da maskeli HT açısından risk altındadır ve KB yüksekliğini saptamak için YİKBİ yapılması altın standart kabul edilmektedir (30,31). Endokrin nedenler nispeten daha küçük bir oranda görülür ancak tedavilerinin mümkün olması nedeniyle tanınması önemlidir (32). Kurşun, kadmiyum, civa maruziyeti de KB yüksekliğine neden olabilir (33). Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, efedrin içeren soğuk algınlığı ilaçları, kortikosteroidler de HT'ye neden olabilir.

ESH-2016 ve AAP-2017'de monogenik HT kavramı ortaya çıkmış; özellikle ailede erken başlangıçlı HT öyküsü varsa düşük plazma renin aktivitesi veya artmış aldosteron renin oranı olan hipertansif çocuklarda şüphelenilmesi vurgulanmıştır

(34). Ailesel hiperaldosteronizm tip I (FH-I), glukokortikoid ile düzeltililebilir aldosteronizm, Liddle sendromu, psödohipoaldosteronizm tip II (Gordon sendromu), görünür mineralokortikoid fazlalığı, ailesel glukokortikoid direnci, mineralokortikoid reseptörü aktive edici mutasyon ve konjenital adrenal hiperplazi bu gruba giren hastalıklardandır (12).

HT Değerlendirme

HT tanısı konulduktan sonra aile öyküsü alınmalı, doğum ve doğum sonrasında yoğun bakım izlemi ve bu sırada göbek kateteri takılma durumu sorgulanmalı, kullanılan ilaçlar, beslenme biçimi, tuz kullanımı, psikososyal durumu ve fiziksel aktivite durumları hakkında ayrıntılı bir anamnez alınmalıdır. Sekonder nedenleri ve olası hedef organ hasarlarını da saptamaya yönelik ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır. Tüm hastalara hastanın yaşı da gözeticilerle belirli laboratuvar testleri yapılmalıdır. Tablo 6'da kılavuzlarda önerilen laboratuvar testleri karşılaştırmalı olarak verilmiştir

HT'nin hedef organ hasarını saptamada ekokardiyografinin yapılması tüm kılavuzlarda önerilmiş, ancak SVH'nin tespiti zamanla daha ayrıntılı bir şekilde ele alınmıştır. EKO; 4. Rapor-2004'e göre KB $\geq 95P$ olanlara ve DM ve KBH varsa 90-94P arasında olanlara yapılmalıdır. Burada SVH tanımı; sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ)'nin $>51 \text{ g/m}^{2.7}$ olması olarak tanımlanmıştır. Ve bu tetkikin periyodik olarak tekrarlanması önerilir. ESH-2016'da ise SVKİ ya da RWT (göreceli duvar kalınlığı) hesaplanmalı ve buna göre SVKİ veya RWT $\geq 95P$ ise SVH olarak kabul edilmelidir. AAP-2017'de SVH tanımı için SVKİ'nin 8 yaşından büyük çocuk ve ergenlerde $>51 \text{ g/m}^{2.7}$ ya da erkeklerde $>115 \text{ g/vücut yüzey alanı (VYA)}$, kızlarda ise $>95 \text{ g/VYA}$ olması kullanılmıştır. Tedaviye rağmen kalıcı HT, konsantrik SVH ve azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu varsa hedef organ hasarının durumunu saptamak için 6-12 ay ara ile EKO tekrarı yapılması, ilk EKO'su normal olan Evre 2 HT, sekonder HT, tedaviye cevabı yeterli olmayan Evre 1 HT hastalarının ise yıllık takip edilmesi önerilmiştir.

Tedavi

Hipertansiyon tedavisinin önemi, tedavi ile hedef organ hasarının geri döndürebilmesidir (35,36).

Tedavi sonucunda istenen hedef; kılavuzlar arasında farklılık göstermekte olup aşağıda karşılaştırmalı

Tablo 6. Kılavuzlara göre HT’de laboratuvar testleri

	4. RAPOR-2004	ESH-2016	AAP-2017
Hemogram, Üre, kreatinin, elektrolitler	X	X	X
TİT, İK	X	X	TİT X
Lipid paneli ve açlık glukozu	*Tüm HT olgularında *Fazla kilolu ise KB 90-94P arasından itibaren *KBH’li çocuklar, HT ve KVH açısından aile öyküsü olanlarda	X	Lipid paneli: X Açlık glukozu: DM riski varsa önerilir.
HbA1c veya OGTT	Ailede DM varsa		
TFT	Seçilmiş hastalarda	Seçilmiş hastalarda	
İlaç taraması	İlaç kullanımı varsa	İlaç kullanımı varsa	
Polisomnografi	Uyku bozukluğu, horlama varsa		Uyku bozukluğu, horlama varsa
Plazma renin	X*	Renovasküler HT düşünülen olgularda	
Plazma ve idrar steroidleri	X*	Seçilmiş hastalarda	
Plazma ve idrar katekolamin düzeyleri	X*	Seçilmiş hastalarda	
Renal USG	X	X	X**
EKG	Ø	Erken kardiyak hasar için güvenilir değil	Ø
EKO	X	X	X
Göz dibi	X (≥95P kan basıncı olanlara) (DM ve KBH varsa kan basıncı 90-94P)	Semptomatik hastalar, ensefalopati ya da malign HT olan olgularda	Ø
Ürik asit	Ø	X	Ø
Mikroalbuminüri	Ø	X	Ø
Damar yapısı ve fonksiyonları	Ø	PWV ve cIMT ≥95P (yaş ve boya göre)	Ø
Doppler USG	X	X	X***
Kranial görüntüleme		Kafa içi kanama, akut şiddetli HT varsa	
BTA/MRA	X	X	X
Nükleer renografi	Ø	Ø	Ø
Genetik çalışmalar		Monogenik HT varsa	Monogenik HT varsa

TİT: Tam İdrar Tetkiki, İK: İdrar Kültürü, HT: Hipertansiyon, KB: Kan Basıncı, DM: Diabetes Mellitus, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, KVH: Kardiyovasküler Hastalıklar, OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi, TFT: Tiroid Fonksiyon testleri, USG: Ultrasonografi, EKG: Elektrokardiyografi, EKO: Ekokardiyografi, PWV: Nabız Dalga Hızı, cIMT: Karotis İntima Media Kalınlığı, BT: Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi, MRA: MR Anjiyografi, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, X: Önerilir, Ø: Önerilmez *; Evre 1 HT’si olan çocuklar ve Evre 2 HT’si olan çocuk ve ergenlerde yapılması önerilir. **: <6 yaşta ya da idrar bulguları ve renal fonksiyonları bozuk saptananlarda yapılması önerilir. ***: ≥8 yaş ve VKİ ≤ 85P çocuklarda renovasküler HT düşünülüyorsa endikedir.

olarak verilmiştir (Tablo 7). 4. Rapor-2004 ve AAP-2017 arasındaki farkların nedeni; aradaki dönemde 90-95P arası değerlerde de hedef organ hasarının oluşabileceğini gösteren çalışmaların yapılmış olması ve <90P değerlerde hasarın geri dönebilir olmasıdır. AAP-2017'deki 24 saatlik ortalama arteriyel basınç (OAB) hedefinin <50P olmasının nedeni ise ESCAPE çalışmasında KBH'de OAB'nin <50P olması halinde; <90P olmasına göre ilerlemenin daha yavaş olduğunun gösterilmesidir (37).

HT tedavisi yaşam şekli değişiklikleri ve farmakolojik tedaviyi içerir. Yaşam şekli değişiklikleri içinde ise beslenme ve fiziksel aktivite önerileri bulunmaktadır. NHANES çalışmasında çocukluk çağında özellikle aşırı kilolu çocuklarda diyet sodyumu ve KB arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (38). Meyve, sebze ve baklagillerin yüksek alımı düşük KB ile ilişkilidir (39). Bu nedenle hipertansif hastalarda meyve, sebze, az yağlı süt ürünleri, tam tahıllar, balık, kümes hayvanları, fındık ve yağsız kırmızı etlerden yüksek; düşük sodyum alımı ile birlikte sınırlı şeker içeren DASH diyeti önerilmektedir. Fiziksel aktivitenin KB'yi düşürücü etkisinden dolayı hastalara haftada 3-5 gün (seans başına 30-60 dakika) orta ila şiddetli fiziksel aktivite yapmaları tavsiye edilmelidir. Ayrıca obezitenin KB üzerine bilinen etkisinden dolayı kilo kaybı ve psikolojik stresin azaltılması da önerilir.

2004 yılında yayımlanan 4. Rapor ve ESH-2016'da özellikle kilo kaybının; KB'yi düşürmede dolayısı ile daha sonra gelişebilecek kardiyovasküler sorunları çözümedeki rolü üzerinde durulmuştur. Düzenli fiziksel aktivitenin kilo yönetimi çabalarını arttıracığı ve zaman içinde KB'de aşırı artışı önleyeceği vurgulanmış, ayrıca HT'si olanların yanı sıra

prehipertansif KB düzeyleri olan çocuk ve ergenlerin de kilo yönetimi için bilgilendirilmesi önerilmiştir. Ve tüm bunların ailenin işbirliği ile yapılması gerektiği belirtilmiştir. Beslenme önerileri, kaliteli uykunun önemi ve sigarayı bırakma da anlatılmıştır. Günlük en az 60 dakika aerobik egzersiz önerilmiş, sedanter aktivitelerin 2 saatle sınırlandırılması ve kontrolsüz evre 2 HT dışındaki hastalarda yarışmalı sporların yapılabileceği vurgulanmıştır. ESH-2016'da kilo yönetimi daha ayrıntılı anlatılmış ve VKİ <85P ise kilonun korunması, kilo almanın önlenmesi; VKİ 85-95P ise küçük çocuklarda kilonun korunması, ergenlerde VKİ'yi <85P'ye düşürmek için kademeli kilo kaybının sağlanması; VKİ >95P olan hastalarda ise <85P'ye ulaşmak için 1-2 kg/ay şeklinde kademeli kilo kaybı önerilmektedir. AAP-2017'de de beslenme ve fiziksel hareketliliğin önemini vurgulamış, DASH diyeti, obez hastalarda kilo kaybı, aile desteği, varsa stresin azaltılmasının KB'yi düşürmedeki rolü üstünde durulmuştur.

4. Rapor-2014 ve AAP-2017'de KB evrelerine göre HT izlem planı ele alınmıştır (Tablo 8). Ancak ESH-2016'da ayrıntılı bir şekilde değinilmemiştir.

4. Rapor-2004 kılavuzunda; çocuklarda tedavi edilmeyen HT'nin uzun vadeli sonuçlarının ve antihipertansif ilaçların büyüme ve gelişme üzerindeki etkileri net olarak bilinmediği için farmakolojik tedavi önerileri daha kısıtlıdır. Yine de farmakolojik tedavi gerektiğinde tek bir ilaçla örneğin; ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, beta blokerleri, kalsiyum kanal blokerleri ve diüretikler ile tedaviye başlanması önerilmiştir (40). Bunlarla ilgili bir doz şeması da verilmiştir. Ayrıca belirli antihipertansif ilaçların spesifik bazı hipertansif çocuklarda (DM ve

Tablo 7. Tedavi ile hedef KB düzeyleri

Tedavide hedef	4.RAPOR -2004	ESH-2016		AAP-2017	
		<16 yaş	>16 yaş	<13 yaş	>13 yaş
Primer HT (Komplike olmayan ve organ hasarı olmayan)	<95P	<95P (<90P da denenmeli)	<140/90 mmHg	<90P ya da <130/80 mmHg (hangisi düşük ise)	<130/80 mmHg
HT + DM (tip 1 ve 2)	<90P	<90P	<130/80 mmHg	<90P	<130/80 mmHg
HT+KBH					
*Nonproteinürik	<90P	<75P	<130/80 mmHg	24 saatlik OAB <50P	24 saatlik OAB <50P
*Proteinürik		<50P	<125/75 mmHg	24 saatlik OAB <50P	24 saatlik OAB <50P

KB: Kan Basıncı, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, OAB: Ortalama Arteriyel Basınç

Tablo 8. Kan Basıncı evrelerine göre izlem planı

	4. RAPOR-2004	AAP-2017
NT	Bir sonraki planlanmış fizik muayenede kontrol edilmelidir. Diyet, uyku ve fiziksel aktivite gibi konularda sağlıklı olması teşvik edilmelidir. Farmakolojik tedavi önerilmez.	KB normale veya kontrol ölçümlerde normalleşirse (örn; KB <90P) ek bir işleme gerek yoktur. Bir sonraki rutin sağlıklı çocuk muayenesinde KB ölçülmelidir.
PreHT (4.Rapor-2004)	6 ay sonra tekrar kontrol edilmelidir. Fazla kilolu ise kilo yönetimi danışmanlığı (fiziksel aktivite ve diyet yönetimi vs) önerilir.	Yaşam tarzı müdahaleleri önerilmelidir. (örn; sağlıklı beslenme, uyku ve fiziksel aktivite); Ölçüm, oskültasyon ile 6 ay içinde tekrarlanmalıdır. Beslenme ve/veya kilo yönetimi danışmanlığı önerilir. KB 6 ay sonra yükselmiş KB seviyesinde kalırsa, üst ve alt ekstremite KB kontrol edilmeli (sağ kol, sol kol ve bacak), yaşam tarzı danışmanlığı tekrarlanmalıdır.
Yüksek KB (AAP-2017)	KBH, DM, kalp yetmezliği veya SVH gibi endikasyonlar olmadıkça farmakolojik tedavi önerilmez	KB oskültasyon ile 6. ayda (yani bir sonraki sağlıklı çocuk muayenesinde) tekrar kontrol edilmelidir. KB 12 ay sonra yükselmiş KB seviyesinde devam ederse (örn; 3 oskültasyon ölçümü), YİKBİ ve tanısal değerlendirme yapılmalıdır. Üst uzmanlık birimlerine sevk edilmelidir. (örn; kardiyoloji veya nefroloji) KB herhangi bir noktada normalleşirse, sağlıklı çocuk bakım ziyaretlerinde yıllık KB taramasına dönülmelidir.
Evre 1 HT	Hasta semptomatik ise 1-2 hafta içinde veya daha kısa sürede tekrar kontrol edilmelidir. Yüksekse 1 ay içinde değerlendirilmelidir. Fazla kilolu ise kilo yönetimi danışmanlığı (fiziksel aktivite ve diyet yönetimi vs) önerilir. Endikasyon varsa farmakolojik tedaviye başlanması önerilir.	Hasta asemptomatikse yaşam tarzı danışmanlığı önerilir ve oskültasyon ile KB 1-2 hafta içinde tekrar kontrol edilmelidir. KB değerleri hâlâ Evre 1 seviyesindeyse, üst ve alt ekstremite KB kontrol edilmelidir (sağ kol, sol kol ve 1 bacak), ve KB oskültasyon ile 3 ay içinde tekrar kontrol edilmelidir. Beslenme ve/veya kilo yönetimi tavsiyesi uygun şekilde düşünülmelidir. KB 3 ziyaretten sonra evre 1 HT seviyesinde olmaya devam ederse, YİKBİ ve tanısal değerlendirme yapılmalı ve tedaviye başlanmalıdır. Üst uzmanlık birimine başvuru dikkate alınmalıdır
Evre 2 HT	Hasta semptomatik ise hemen; değilse 1 hafta içinde değerlendirilmelidir. Fazla kilolu ise kilo yönetimi danışmanlığı,(fiziksel aktivite ve diyet yönetimi vs)önerilir. Farmakolojik tedaviye başlanması önerilir.	Üst ve alt ekstremite KB kontrol edilmelidir. (sağ kol, sol kol ve 1 bacak),verilen yaşam tarzı önerileri ve KB ölçümü 1 hafta içinde tekrarlanmalıdır. Alternatif olarak, 1 hafta içinde; hasta üst uzmanlık bakımına yönlendirilmelidir. 2. KB okuması tekrarlandığında hâlâ evre 2 HT seviyesinde ise, ardından YİKBİ dahil teşhis değerlendirmesi yapılmalı ve tedavi başlatılmalı, ya da hasta 1 hafta içinde üst uzmanlık birimine yönlendirilmelidir
Acil müdahale		KB değeri evre 2 HT seviyesinde ise ve hasta semptomatik, veya KB >95 persentil+30 mmHg ise (veya bir ergende >180/120 mm Hg) acil müdahale edilmelidir.

KB: Kan basıncı, HT: Hipertansiyon, YİKBİ: Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, DM: Diabetes Mellitus, SVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi, preHT: Prehipertansiyon

mikroalbuminüri veya proteinürik böbrek hastalıkları olan çocuklarda ACE inhibitörleri veya anjiyotensin-reseptör blokerlerinin kullanımı, migren baş ağrısı olan hipertansif çocuklarda beta-adrenerjik blokerlerin veya kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımı gibi) tercih edilmesi önerilmiştir. KB normale döndükten sonra kademeli ilaç kesilmesi ve sonrasında bu hastaların yakın takibi vurgulanmaktadır. Şiddetli, 99P'nin çok üzerinde semptomatik HT hastalarında IV tedavi önerilmiş, KB'nin tüm evreleri için farmakolojik ve non farmakolojik tedaviyi içeren bir algoritma da verilmiştir.

ESH-2016'da ilaveten astım ve yarışmalı spor yapanlarda beta bloker tedavisinden uzak durulması, obez hastalarda primer HT sıklığındaki artış nedeniyle ACE inhibitörleri veya ARB ile tedaviye başlanması önerilmektedir. Yaşam tarzı önlemlerine ve yeterli dozda (bir diüretik) en az üç ilacın kullanılmasına rağmen devam eden HT; dirençli HT olarak adlandırılmış ve bu durumun en sık nedenleri olarak primer glomerülopatiler, böbrek yetmezliği, vasküler hastalıklar ve nörolojik tümörler gösterilmiştir. Genellikle renal, endokrin veya kardiyak nedenlere

sekonder hipertansif acil durumda, hipertansif hasarı azaltmak için KB'nin derhal azaltılması gerektiği vurgulanmıştır. En az üç farklı hedef organın bozulması ile ilişkili akut KB yüksekliği olarak tanımlanan malign HT'nin antihipertansif tedavilerin kullanılmasıyla artık daha nadir görüldüğü belirtilmiştir. Farmakolojik tedavi başlama endikasyonları aslında tüm kılavuzlarda benzerdir (Tablo 9).

AAP-2017'de de farmakolojik tedavi ayrıntılı bir şekilde ele alınmıştır. Tedavi başlanan hastalarda yaşam şekli değişikliği önerilerine uyulmalıdır. Başlanan ilacın doz aralığının alt ucunda tek bir ilaçla başlanılmalı, ilk ilacın dozu KB kontrol edilene kadar her 2 ila 4 haftada bir artırılmalıdır. Ev KB ölçümleri değerlendirilerek hastanın KB'si normale dönene kadar 4-6 haftada bir görülmelidir. Tek bir ilaçla kontrol edilmezse, rejime ikinci bir ilaç yine düşük dozdan başlanacak şekilde eklenmelidir. Zamanla etkili bir KB kontrolü sağlanan hastalarda, ilaçların sayısını ve dozunu azaltmak mümkün olabilir. Pediatrik HT hastalarının tedavisi kesilse bile takiplerinin devam etmesi gerekmektedir. Ortalama 3 ayda bir olmak üzere poliklinik kontrollerine çağrılmalıdır. Evde düzenli KB izlemi, HT yönetimini büyük ölçüde kolaylaştırır. Tedaviyi değerlendirmek için ABPM yapılması da önerilmektedir. Akut şiddetli HT'de kısa etkili antihipertansifler kullanılmalı, KB ilk 8 saatte planlananın %25'inden fazla azaltılmamalı, kalanının 12 ila 24 saat içinde düşürülmesi hedeflenmelidir. Kısa vadeli KB hedefi genellikle 95P civarı olmalıdır (41).

Buna ilaveten AAP-2017 kılavuzunda kronik böbrek hastalığı ve DM ayrıntılı ele alınmış, ilave

olarak dislipidemi, uyku bozuklukları, bilişsel bozukluk durumlarının HT ile olan ilişkisi anlatılmıştır. Sporcular, nakil hastalarındaki KB yüksekliği ayrıca ele alınmış, yine çocuk hastaların erişkinliğe geçiş döneminde erişkin doktorlarına nasıl devredilmeleri hakkında yol gösterici önerilerde bulunmuşlardır.

Sonuç olarak; henüz tüm dünya çocuklarını kapsayan evrensel KB tabloları oluşturulamamış olduğundan, ofis KB ve YİKBİ'nin değerlendirilmesinde hangi kılavuza göre hareket edileceği noktasında yaş, etnik ve coğrafi koşulların gözönünde bulundurulması gerekmektedir. Güncel olarak yayınlanan kılavuzlar obez olguları içermediğinden daha düşük eşik değerlere sahiptir ve adölesan olgularda, bu eşiklerin erişkin eşik değerlerinin üzerinde olması durumunda daha düşük olan eşik değerlerinin dikkate alınması önerilir. Bu sayede hipertansif hastaların daha erken tanınması ve hedef KB değerlerinin daha düşük tutulması ile ileride gelişebilecek kardiyovasküler olayların azaltılması mümkün olabilecektir.

Etik

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation* 2008;117:3171-80.
2. Bao W, Threefoot SA, Srinivasan SR, Berenson GS. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure

Tablo 9. Farmakolojik tedavi başlama endikasyonları

	4. RAPOR-2004	ESH-2016	AAP-2017
Semptomatik HT	X	X	X
Hedef organ hasarı olan olgular	X	X (KB ↑ /N olanlarda düşünülmesi)	X
DM1 veya DM2	X	X	X
Sekonder HT	X	X	X
Evre 2 HT	X	X	X
Non-farmakolojik tedaviye yanıt alınamayan olgular	X	X (1.yıl sonunda)	X

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, X: Tedavi başlanması önerilir

- from childhood to adulthood: the Bogalusa heart study. *Am J Hypertens* 1995;6:657-65.
3. Falkner B, Gidding SS, Portman R, Rosner B. Blood pressure variability and classification of prehypertension and hypertension in adolescence. *Pediatrics* 2008;122:238-42.
 4. Rosner B, Cook NR, Daniels S, Falkner B. Childhood blood pressure trends and risk factors for high blood pressure: the NHANES experience 1988-2008. *Hypertension* 2013;62:247-54.
 5. Hansen ML, Gunn PW, Kaelber DC. Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents. *JAMA* 2007;298:874-9.
 6. Parker ED, Sinaiko AR, Kharbanda EO, Margolis KL, Daley MF, Trower NK, et al. Change in weight status and development of hypertension. *Pediatrics* 2016;137: e20151662
 7. Archbold KH, Vasquez MM, Goodwin JL, Quan SF. Effects of sleep patterns and obesity on increases in blood pressure in a 5-year period: report from the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea Study. *J Pediatr* 2012;161:26-30.
 8. Au CT, Ho CK, Wing YK, Lam HS, Li AM. Acute and chronic effects of sleep duration on blood pressure. *Pediatrics* 2014;133.
 9. Shatat IF, Flynn JT. Hypertension in children with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005;12:378-84.
 10. Edvardsson VO, Steinthorsdottir SD, Eliasdottir SB, Indridason OS, Palsson R. Birth weight and childhood blood pressure. *Curr Hypertens Rep* 2012;14:596-602.
 11. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114(2, suppl 4th Report):555-76.
 12. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016;34:1887-920.
 13. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Subcommittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017;140:e20171904.
 14. Savoca MR, MacKey ML, Evans CD, Wilson M, Ludwig DA, Harshfield GA. Association of ambulatory blood pressure and dietary caffeine in adolescents. *Am J Hypertens* 2005;18:116-20.
 15. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F; German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* 2002;20:1995-2007.
 16. Samuel JP, Bell CS, Hebert SA, Varughese A, Samuels JA, Tyson JE. Office blood pressure measurement alone often misclassifies treatment status in children with primary hypertension. *Blood Press Monit* 2017;22:328-32.
 17. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM, McCrindle BW, Mitsnefes M, et al. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2014;63:1116-35.
 18. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; 31:1731- 68.
 19. Andrade H, Pires A, Noronha N, Amaral ME, Lopes L, Martins P, et al. Importance of ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and prognosis of pediatric hypertension. *Rev Port Cardiol* 2018;37:783-9.
 20. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, De Giorgi A, Grassi G, et al. Clinical and prognostic significance of a reverse dipping pattern on ambulatory monitoring: an updated review. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2017;19:713-21.
 21. Krzych LJ, Szydlowski L. Determinants of inappropriate circadian blood pressure variability in children with essential hypertension. *Can J Cardiol* 2009;25:e13-6.
 22. Kupferman JC, Batsky DL, Samuels J, Adams HR, Hooper SR, Wang H, et al. Ambulatory blood pressure monitoring and neurocognitive function in children with primary hypertension. *Pediatr Nephrol* 2018;33:1765-71.
 23. Oliver Venettacci I and Nicholas G. Larkins. Controversy and Agreement Among Guidelines Defining Ambulatory Hypertension in Children, *Kidney Int Rep* (2020) 5, 569-71.
 24. Stergiou GS, Nasothimiou EG, Giovas PP, Rarra VC. Long-term reproducibility of home vs. office blood pressure in children and adolescents: the Arsakeion school study. *Hypertens Res* 2009;32:311-5.
 25. Salgado CM, Jardim PC, Viana JK, Jardim T de S, Velasquez PP. Home blood pressure in children and adolescents: a comparison with office and ambulatory blood pressure measurements. *Acta Paediatr* 2011;100:163-8.
 26. Stabouli S, Kotsis V, Tomanidis S, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. White-coat and masked hypertension in children: association with target-organ damage. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1151-5.
 27. Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K, Portman R. Evaluation of white coat hypertension in children: importance of the definitions of normal ambulatory blood pressure and the severity of casual hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:855-60.
 28. Siven SS, Niiranen TJ, Kantola IM, Jula AM. White-coat and masked hypertension as risk factors for progression to sustained hypertension: the Finn-Home study. *J Hypertens* 2016;34:54-60.
 29. Hager A, Kanz S, Kaemmerer H, Schreiber C, Hess J. Coarctation Long-term Assessment (COALA): significance of arterial hypertension in a cohort of 404 patients up to 27 years after surgical repair of isolated coarctation of the aorta, even in the absence of restenosis and prosthetic material. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:738-45.
 30. Di Salvo G, Castaldi B, Baldini L, Gala S, del Gaizo F, D'Andrea A, et al. Masked hypertension in young patients after successful aortic coarctation repair: impact on left ventricular geometry and function. *J Hum Hypertens* 2011;25:739-45.
 31. Coleman DM, Eliason JL, Ohye RG, Stanley JC. Long-segment thoracoabdominal aortic occlusions in childhood. *J Vasc Surg* 2012;56:482-5.
 32. Gomes RS, Quirino IG, Pereira RM, et al. Primary versus secondary hypertension in children followed up at an outpatient tertiary unit. *Pediatr Nephrol* 2011;26:441-7.
 33. Lee BK, Ahn J, Kim NS, Lee CB, Park J, Kim Y. Association of blood pressure with exposure to lead and cadmium: analysis of data from the 2008-2013 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Biol Trace Elem Res* 2016;174:40-51.
 34. Aglony M, Martinez-Aguayo A, Carvajal CA, Campino C, García H, Bancalari R, et al. Frequency of familial hyperaldosteronism

- type 1 in a hypertensive pediatric population: clinical and biochemical presentation. *Hypertension* 2011;57:1117-21.
35. Kupferman JC, Paterno K, Mahgerefteh J, Pagala M, Golden M, Lytrivi ID, et al. Improvement of left ventricular mass with antihypertensive therapy in children with hypertension. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1513-8.
 36. Litwin M, Niemirska A, Sladowska-Kozłowska J, Wierzbicka A, Janas R, Wawer ZT, et al. Regression of target organ damage in children and adolescents with primary hypertension. *Pediatr Nephrol* 2010;25:2489-99.
 37. Wuhl E, Trivelli A, Picca S, et al; ESCAPE Trial Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009;361:1639-50.
 38. Yang Q, Zhang Z, Kuklina EV, et al. Sodium intake and blood pressure among US children and adolescents. *Pediatrics* 2012;130:611-9.
 39. Damasceno MM, de Araujo MF, de Freitas RW, de Almeida PC, Zanetti ML. The association between blood pressure in adolescents and the consumption of fruits, vegetables and fruit juice--an exploratory study. *J Clin Nurs* 2011;20:1553-60.
 40. Croxtall JD. Valsartan: in children and adolescents with hypertension. *Paediatr Drugs* 2012;14:201-7 .
 41. Patel NH, Romero SK, Kaelber DC. Evaluation and management of pediatric hypertensive crises: hypertensive urgency and hypertensive emergencies. *Open Access Emerg Med* 2012;4:85-92.

Abdülkadir Koçak
Abdullah Denizmen Aygün
Arif Nuri Gürpınar
Aşan Önder
Atilla Çayır
Belgin Yavaşcaoğlu
Belma Haliloğlu
Cevdet Özdemir
Coşkun Yazar
Deniz Tuğcu
Derya Altay
Dilek Çiftdoğan
Emin Özkaya
Erdal Eren
Erkut Öztürk
Ertuğrul Sabah
Esra Deniz Papatya Çakır
Eylem Sevinç
Ferhan Karademir

Funda Tayfun Küpesiz
Funda Tüzün
Gonca Sandal
Hanife Ayşegül Arsoy
Hasan Özen
Hilal Özkan
İbrahim Murat Hirfanoğlu
İlker Devrim
Koray Harmancı
M. Emin Balkan
Mehmet Yaşar Özkars
Melike Sezgin Evim
Merih Çetinkaya
Metin Demirkaya
Muhittin Bodur
Mustafa Kılıç
Nizamettin Kılıç
Özcan Bör
Özden Türel

Özlem Mehtap Bostan
Özlem Tüfekçi
Özlem Yıldız Gündoğdu
Özmert Muhammet Ali Özdemir
Saadet Arsan
Şahin Erdöl
Sara Şebnem Kılıç
Selami Süleymanoğlu
Selda Hançerli Törün
Semra Atalay
Serhat Güler
Sumru Kavurt
Taner Özgür
Tuğba Erener Ercan
Yakup Canitez
Yıldız Camcıoğlu
Zeynep Ülker Tamay

Abbasqulu Baghirov	60	Çiğdem Genç Sel	15
Abdullah Tuncay Demiryürek.....	248	Cüneyt Tayman	113
Adalet Meral Güneş	46	Demet Alaygut	60
Adnan Batuhan Coşkun	212	Deniz Okdemir.....	354
Adviye Çakıl Sağlık	387	Deniz Yüksel.....	15
Ahmet Saracaloğlu.....	248	Derya Akdeniz Uysal	212
Arife Özer	231	Devrim Akdemir	363
Arzu Özel	212	Doğan Bahadır İnan	280
Arzu Sarıalioğlu	292	Döne Aksu.....	212
Asiye Uzel.....	212	Duygu Demirtaş	373
Ayda Çelebioğlu.....	292	Ecem Efendi Erdem	141
Aydilek Dağdeviren Çakır	354	Ecren Aydın Engin	271
Aynur Aytekin Özdemir	292	Eda Çelebi Bitkin.....	354
Ayşe Aksoy	15	Eda Purutçuoğlu.....	271
Ayşe Çiğdem Sivrice.....	176	Edanur Yeşil	231
Ayşe Karaaslan.....	9	Elif Benderlioğlu.....	151
Ayşe Neslihan Tekin	387	Elif Güler	176
Ayşe Nur Akınel.....	176	Elif Köse	151
Ayşe Parlak	241	Elif Söbü	9
Ayşe Yüksel Sarı	212	Elif Yiğit.....	52
Ayşegül Ertuğrul	1	Emel Hatun Aytaç Kaplan.....	354
Ayşegül Tekneci	176	Emel Okulu	151
Aytül Temuroğlu	46	Emine Bahar Bingoler Pekcici.....	151
Bahar Çolak	30	Emine Demet Akbaş	354
Bahar Özcabı.....	354	Erbu Yarcı	168
Bahar Taşdelen	212	Eren Soyaltın.....	60
Begüm Atasay	151	Erhan Aksoy.....	15
Behzat Özkan	311	Erhan Kaya.....	303
Belde Kasap Demir	60, 393	Erkan Parlak.....	373
Berk Özyılmaz	52	Ersin Gümüş.....	373
Berna Eroğlu Filibeli.....	52	Esin Okman.....	121
Beyhan Bülbül	231	Esmâ Keleş Alp.....	193
Binnaz Çelik.....	280	Esmâ Saatçi	280
Birgül Kaçmaz	39	Esra Beşer	121
Birgül Kirel	100, 354	Esra Özcakır.....	185
Birol Baytan	46	Ezgi Özalp Akın	151
Buğra Tutun	92	Fahri Aşkan	212
Buket Meral	30	Fatih Çiçek	328
Bülent Güzel	319	Fatih Şap	344
Bumin N Dünder	52, 60	Fatih Varol.....	319
Burak Ceran	113, 121	Fatma Kocael	203
Burak Karakök.....	363	Fatma Mutlubaş	60
Burcu Güven	39	Figen Işık Esenay	84
Candan Taşkiran.....	15	Filiz Değirmenci	212
Cansu Turan	231	Filiz Tubaş.....	280
Cemaliye Başaran	393	Filiz Yıldırım.....	271
Ceren Çetin	9	Fuat Emre Canpolat	121
Çiğdem Elbek Çubukçu	338	Funda Tayfun Küpesiz	176

Gaffari Tunç	151	Mete Kaya	185
Gizem Ürel Demir	363	Mualla Yılmaz	212
Gökhan Ocakoğlu	231	Muhittin Bodur	225
Gonca Kılıç Yıldırım	100	Mujde Arapoğlu	76
Gonca Özyurt	60	Murat Doğan	23, 280
Gönül Çatlı	52, 60	Murat Özer	259
Gülay Börekçi	212	Murat Söker	162
Gülce Yörük	203	Murat Yağcı	100
Gülçin Korkmaz	84	Mustafa Hacımustafaoğlu	231
Gülen Eda Utine	363	Mustafa Melikoglu	176
Gülen Tüysüz	176	Necati Balamtekin	285
Gülşah Cecener	141	Nesibe Akyürek	354
Gülsüm Kadioğlu Şimşek	121	Nevzat Başkaya	1
Hacer Fulya Gülerman	39	Nihat Sapan	379
Hacer Seniz Özusta	363	Nilgün Köksal	203, 231
Hadice Elif Pestereli	176	Nilüfer Tekgül	212
Halil Canbolat	303	Nurcan Yabancı	127
Halit Çam	319	Nurdan Uraş	168
Hasan Doğruyol	241	Olca Evliyaoğlu	354
Hasan Durmuş	303	Osman Alphan Küpesiz	176
Hasan Özen	373	Ömer Erdeve	151
Havva Tezcan Ünlü	141	Özcan Bör	387
Hayriye Gözde Kanmaz Kutman	121	Özcan Özdemir	212
Hayriye Hızarcıoğlu Gülşen	373	Özge Küçür	15
Hayrullah Manyas	52	Özge Sürmeli Onay	387
Hilal Işık	285	Özlem Doğan	363
Hilal Özkan	203, 231	Özlem Üzümlü	60
Hilmi Onur Kabukçu	100	Özlem Yayıcı Köken	15
Hülya Demir	373	Pelin Özcan	106
Hülya Poyraz Efe	379	Pelin Özlem Şimşek Kiper	363
Hüseyin Yılmaz	344	Pınar Şimşek Onat	373
İhsan Esen	354	Rabia Tütüncü Toker	203, 225
İlgi Ertem	151	Rana Yiğit	212
İlhan Hazer	100	Saadet Arsan	151
İlkay Ayrancı	52	Şahin Takkı	106
İlknur Bostancı	259	Salih Çağrı Çakır	203
İlknur Kahriman	30	Salih Güler	46
İnci Nur Saltık Temizel	373	Saliha Esenboğa	1
Kahraman Öncel	162	Seçil Arslansoyu Çamlar	60
Kamil Yılmaz	162	Selma Tunç	311
Kayi Eliaçık	60	Semra Köse	292
Mehmet Adnan Öztürk	23	Şenay Coşkun	319
Mehmet Keskin	354	Serap Özmen	1
Mehmet Sait Okan	203	Sevinç Eşer Durmaz	127
Mehmet Sait Okan	225	Sibel Aka	76
Mehmet Yücel	387	Sinem Sarı Gökay	92
Melike Arslan	285	Şirin Güven	319
Melike Sezgin Evim	46, 141	Sıddıka Yalçın	363

Solmaz Çelebi	231	Ülkühan Öztoprak	15
Suat Tekin	162	Ümit Yiğit	212
Şükrü Çekiç	67	Veysiye Hülya Üzel.....	162
Süleyman Sunkak.....	280	Yakup Canitez	67, 328, 379
Suna Kılınç.....	354	Yasemin Akın	9
Tamer Yoldaş.....	15	Yavuzalp Solak	113, 303
Tuba Güner Emül	212	Yusuf Karataş	135
Tuba Kasap	106	Zakir Khan	135
Tufan Aslı Sezer.....	84	Zeynep Canan Özdemir	387
Tunç Tunçer	319	Zeynep Ertürk	100
Ufuk Çakır	113	Zeynep Özaslan.....	231

- Adölesan sağlığı/Adolescent health 344
Adölesan/Adolescence 212, 303
Advers ilaç reaksiyonları/Adverse drug reactions . 135
Ağız sağlığı/Oral health 338
Ağrı/Pain8 4
Ailesel/Familial 52
Akut lenfoblastik lösemi/Acute lymphoblastic leukemia 141
Akut lösemi/Acute leukemia..... 46
Alerjen/Allergen..... 67
Alerjik astım/Allergic asthma 67
Algılama/Perception 30
Alt solunum yolu enfeksiyonu/Lower respiratory tract infection 106
Anne/Mother 30
Anti-müllerian hormon/Anti-mullerian hormone .. 311
Antibiyotikler/Antibiotics 135
Antikonvülzan tedavi/Anticonvulsant therapy 203
Arteriyel tromboemboli/Arterial thromboembolism...387
Asit gastroözofageal reflü/Acid gastroesophageal reflux 241
Astım/Asthma 67
Atlet/Athletes 344
Atopi/Atopy 328
Becker muscular dystrophy/Becker musküler distrofi...15
Beslenme/Nutrition 127
Beta-laktam alerjisi/Beta-lactam allergy..... 1
Bilişsel işlevsellik/Cognitive functioning 363
Blattella germanica/Blattella germanica 328
Cinsel yolla bulaşan hastalıklar/Sexual transmitted diseases 212
Çocuk/Childhood 328
Çocuk Sağlığı/Child health 344
Çocuk yoğun bakım ünitesi/Pediatric intensive care unit..... 231
Çocuk/Child 1, 39, 46, 92, 67, 100, 162, 176, 280, 292, 379, 393
Çocuklar/Children 23, 285, 319, 338
Çocukluk çağı obezitesi/Childhood obesity..... 30
Çocukluk çağı/Childhood 76, 225, 354
Çocukta aşırı beslenme/Child overnutrition 30
COVID-19/COVID-19 9, 280, 319
D vitamini/Vitamin D 9
Deri prik test/Skin prick test 67
Direnc/Resistance 135
Diş çürüğü/Dental caries 338
Diş fırçalama/Tooth brushing 338
Diş sağlığı/Dental health..... 338
Duchenne muscular dystrophy/Duchenne musküler distrofi 15
Duyarlılık/Sensitivity 67
Eğitim/Education 23
Egzersiz/Exercise 344
Ekstrakranial/Extracranial..... 176
Emzirmeye devam edilmesi/Breastfeeding continuation..... 193
Epigastrik ağrı/Epigastric pain..... 285
ERCP/ERCP..... 373
Ergen/Adolescent 311
Erken başlangıçlı/Early-onset 52
Erken term/Early term..... 168
Ev kazası/Home accident 23
Farmakoterapi/Pharmacotherapy 135
Fazla kilolu olma/Overweight..... 76
Geçerlilik/Validity 84
Germ hücreli tümör/Germ cell tumor 176
Güvenirlilik/Reliability 84
H. Pylori/H. Pylori 39
Hamam böceği/Cockroach..... 328
Hassas tıp/Precision medicine..... 259
Health-related quality of life/Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi 15
Hemşire/Nurse 292
Hiperbilirubinemi/Hyperbilirubinemia 151
Hipertansiyon/Hypertensio 393
Hipofosfatemi/Hypophosphatemia 9
İkiz/Twin 387
İlaç alerjisi/Drug allergy 1
İlişkili faktörler/Associated factors..... 193
İmmünolojik hastalıklar/Immunological diseases . 259
İmpedans/Multichannel intraluminal impedance... 241
İnce iğne aspirasyon biyopsisi/Fine needle aspiration biopsy 354
İnek sütü alerjisi/Cow's milk allergy 379
İnhibin-A/Inhibin-A 311
İnsulin-like peptide-3/Insulin-like peptide-3 311
İntraoperatif kolanjiyografi/Intraoperative cholangiography..... 185
İntrauterin tromboemboli/Intrauterine thromboembolism 387

İOK/IOC	185	Okul öncesi çağ/Preschool	338
İVIG/IVIG.....	259	Okul öncesi çocuk/Preschool children.....	84
Kalp/Heart.....	344	Ölçek/Scale	84
Kan basıncı/Blood pressure	393	Onasemnogene abeparvovec-xioi/Onasemnogene abeparvovec-xioi.....	248
Kan değişimi/Exchange transfusion	151	Pedatri/Pediatrics	135
Kanama/Bleeding	162	Pedatrik sosyal hizmet müdahaleleri/Pediatric social work interventions	271
Kardiyak tutulum/Myocardial involvement.....	319	Pedatrik sosyal hizmet müdahaleleri/Pediatric social work interventions	271
Karın ağrısı/Abdominal pain.....	285	Pedatrik/Pediatric.....	141
Kistik fibrozis/Cystic fibrosis	127	Peg-ada/Peg-ada.....	259
Kılavuz/Guideline	393	Penisilin alerjisi/Penicillin allergy	1
Kısa boy/Short stature.....	363	Philadelphia-benzeri/Philadelphia-like	141
Koledok kisti/Choledochal cyst	185, 373	Phonly olayları/Ph-only events	241
Koledok taşı/Choledochal stone	373	Polikistik over sendromu/Polycystic ovary syndrome...311	
Konjenital malformasyon/Congenital malformation ..46		Prematürite/Mortality	121
Kronik hastalığa sahip çocuk/Children with chronic diseases	271	Prognoz/Prognosis	379
Kronik pankreatit/Chronic pancreatitis.....	373	Psikopatoloji/Psychopathology.....	363
Laboratuvar parametreler/Laboratory parameters .280		Psikososyal özellikler/Psychosocial characteristics...363	
Lipid/Lipid	100	Psikososyal sorunlar/Psychosocial problems.....	271
Madde bağımlılığı/Substance addiction.....	212	Respiratuvar sinsityal virüs/Respiratory syncytial virus	106
Malabsorbsiyon/Malabsorption	127	Risdiplam/Risdiplam.....	248
Malign/Malignant	176	Sadece anne sütüyle besleme/Exclusive breastfeeding duration	193
Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi/Magnetic resonance cholangiopancreatography	185	Sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon/Healthcare associated infection.....	231
Maternal obezite/Body mass index	121	Solunum virüsleri/Respiratory viruses.....	106
Mesane bağırsak disfonksiyonu/Bladder bowel dysfunction.....	60	Sosyo-ekonomik statü/Socio-economic status.....	76
Mesane bağırsak skoru/Bladder bowel score.....	60	Spinal kaslar atrofi (sma)/Spinal muscular atrophy (sma)	248
Mikrobesin öğeleri/Micronutrients	127	Status epileptikus/Status epilepticus	203
Monogenik obezite/Monogenic obesity.....	52	Sublinik hipotiroidi/Subclinical hypothyroidism...100	
Morbidite/Morbidity	168	Survival motor nöron (smn)/Survival motor neuron (smn)	248
Mortalite/Maternal obesity.....	121	Tedavi/Treatment	225
MRCP/MRCP	185	Tiroid/Thyroid.....	354
Multipl skleroz/Multiple sclerosis	225	Tıp eğitimi/Medical education	113
Nadir faktör eksikliği/Rare factor deficiency	162	Tolerans/Tolerance	379
Neonatal konvülsiyon/Neonatal seizures.....	203	Toplum/Community	193
Neonatal sonuç/Neonatal outcome	168	TP-E/QTC oranı/TP-E/QTC ratio.....	92
Nörogelişim/Jaundice	151	Turner sendromu/Turner syndrome	363
Nörolojik sonuçlar/Neurological outcomes	203	Ülke/Country.....	193
Nusinersen/Nusinersen	248	Ultrasonografi/Ultrasonography	113, 354
Obez/Obese	100		
Obezite farkındalığı/Obesity awareness	292		
Obezite/Obesity.....	303		
Obezite/Obesity.....	60, 76		
Obezogenik çevre/Obesogenic environment	292		

Üre nefes testi/Urea breath test	39	Yenidoğan yoğun bakım ünitesi/Neonatal intensive care unit.....	231
Üst gastrointestinal sistem endoskopisi/Upper gastrointestinal system endoscopy	285	Yenidoğan yoğun bakım/Neonatal intensive care unit...106	
Uyku bozukluğu/Sleep disorder.....	303	Yenidoğan/Neonatal	113
Uyku/Sleep.....	303	Yenidoğan/Newborn	106, 151, 203, 319, 387
Vücut kitle indeksi/Prematurity	121	Zehirlenme/Intoxication.....	92
Yaşam kalitesi/Quality of life.....	60		
Yenidoğan yoğun bakım servisi/Neonatal intensive care unit.....	168		