



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Cilt/Volume: 20 Sayı/Issue: 1 Nisan/April 2022

Baş Editör / Editor-in-Chief

Ömer Tarım

Editörler / Editors

Yakup Canitez

Biröl Baytan

Hilal Özkan

Erdal Eren

Özgün Araştırmalar / Original Articles

Kompanse Hipotiroidizmi Olan Bebeklerde Levotiroksin Tedavisinin Kardiyak Fonksiyonlar Üzerine Etkileri
Effects of Levothyroxine Treatment on Cardiac Functions in Infants with Compensated Hypothyroidism

Barsal Çetiner ve ark.

On Yıllık Pediatrik Perkütan Böbrek Biyopsilerimizin Klinikopatolojik Analizi
Clinicopathological Analysis of Our Ten-Year Pediatric Percutaneous Kidney Biopsies

Zırlılı Selçuk ve ark.

Accompanying Infections in Hospitalized Children with Neurological Disease
Hastaneye Yatırılan Nörolojik Hastalığı Olan Çocuklarda Eşlik Eden Enfeksiyonlar

Çokyaman et al.

Evaluation of Red Blood Cell Distribution Width-Platelet Ratio as an Early Predictor of Late-Onset Sepsis in Preterm Infants

Preterm Infantlarda Geç Sepsis Erken Tanısında Eritrosit Dağılım Hacmi/Trombosit Oranının Değerlendirilmesi

Doğan et al.

Ateşli Çocukların Ebeveynlerinin Kaygı Düzeyleri ile Ateş Yönetimlerinin İncelenmesi
Investigation of Anxiety Levels and Fever Management of Parents of Children with Fever

Yiğit ve Sarılioğlu.

Underlying Factors of Childhood Vaccine Refusal and Hesitancy: A Population Based Study
Çocuklarda Aşı Reddi ve Tereddüdü ile İlişkili Faktörler: Toplum Temelli Bir Çalışma

Çatak et al.

Assessing How Pediatricians, General Practitioners and Family Physicians Take an Approach to Seizure in Children
Çocuk Hekimleri, Pratisyen ve Aile Hekimlerinin Çocukluk Çağındaki Nöbetlere Yaklaşımının Değerlendirilmesi

Tekin et al.

Could Vaccine Hesitancy be a Global Health Threat After Pandemics?: A Observational Study at Early Phase of COVID-19 Pandemic in 2020

Aşı Tereddüdü Pandemi Sonrası Küresel Sağlık Tehditi Olabilir mi?: COVID-19 Pandemisinin 2020 Yılı Erken Evresinde Gözlemlen Bir Çalışma

Fırat Erdoğan.

The Assessment of Factors Related to Family Life in Children with Cerebral Palsy
Serebral Palsili Çocukların Aile Yaşantısı ile İlişkili Faktörlerin İncelenmesi

Uzun Akkaya et al.

The Effect of Plasma Endocan and Asymmetric Dimethyl Arginine Levels on Endothelial and Cardiac Functions in Children with Beta-Thalassemia Major

Beta-Talasemi Majorlü Çocuklarda Plazma Endocan ve Asimetrik Dimetil Arjinin Düzeylerinin Endotel ve Kardiyak Fonksiyonlara Etkisi

Aygüneş et al.

Kronik İdiyopatik Trombositopenik Purpuralı Çocuklarda Psikopatolojik Değerlendirme
Psychopathological Evaluation In Children with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Aygüneş ve Uzun Çiçek.

Olgu Sunumu / Case Report

MKRN3 Gen Mutasyonu ile İlişkili Ailesel Santral Puberte Prekoks Olgusu
MKRN3 Gene Mutation in a Case of Familial Central Precocious Puberty

Eroğlu Filibeli ve ark.

Derleme / Review

Pediyatrik İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Güncel Beslenme Tedavisi Yaklaşımları
Current Nutritional Therapy Approaches in Pediatric Inflammatory Diseases

Aydın 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 Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology, Bursa, Turkey
Email: drotarim@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-5322-5508

Editörler / Editors

Doç. Dr. Yakup Canitez

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji Bilim Dalı ve Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Uludag University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Division of Pediatric Allergy and Division of Pediatric Chest Diseases, Bursa, Turkey
E-mail: canitez@uludag.edu.tr
ORCID ID: 0000-0001-8929-679X

Prof. Dr. Birol Baytan

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
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 Uludag 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 Uludag 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 Uludag 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, Istanbul, Turkey

• **Prof. Dr. Özlem M. Bostan**

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

• **Doç. Dr. Yakup Canitez**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludag 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 Uludag 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 Allerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Maltepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Allergy Branch, Istanbul, Turkey

• **Prof. Dr. Agop Çıtak**

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

• **Prof. Dr. Ergün Çil**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludag 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 Allerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Department of Pediatric Allergy Branch, Istanbul, 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 Ringer**

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: Nisan 2022 / April 2022

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 yayınlamaktadır.

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, dağıtılabılır, 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 firmalarınca 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

1

Kompanse Hipotiroidizmi Olan Bebeklerde Levotiroksin Tedavisinin Kardiyak Fonksiyonlar Üzerine Etkileri

Effects of Levothyroxine Treatment on Cardiac Functions in Infants with Compensated Hypothyroidism

Ebru Barsal Çetiner, Özlem Turan, İsmail Çetiner, Sema Akçurur, Gayaz Akçurur; Antalya, Türkiye

10

On Yıllık Pediatrik Perkütan Böbrek Biyopsilerimizin Klinikopatolojik Analizi

Clinicopathological Analysis of Our Ten-Year Pediatric Percutaneous Kidney Biopsies

Şenay Zırlı Selçuk, Ahmet Taner Elmas, Nusret Akpolat, Yılmaz Tabel; Malatya, Türkiye

17

Accompanying Infections in Hospitalized Children with Neurological Disease

Hastaneye Yatırılan Nörolojik Hastalığı Olan Çocuklarda Eşlik Eden Enfeksiyonlar

Turgay Çokyaman, Tolga Kasap, Taylan Çelik; Çanakkale, Turkey

27

Evaluation of Red Blood Cell Distribution Width-Platelet Ratio as an Early Predictor of Late-Onset Sepsis in Preterm Infants

Preterm İnfantlarda Geç Sepsis Erken Tanısında Eritrosit Dağılım Hacmi/Trombosit Oranının Değerlendirilmesi

Pelin Doğan, İpek Güney Varal, Atahan Ararat, Elif Güler Kazancı; Bursa, Turkey

34

Ateşli Çocukların Ebeveynlerinin Kaygı Düzeyleri ile Ateş Yönetimlerinin İncelenmesi

Investigation of Anxiety Levels and Fever Management of Parents of Children with Fever

Pınar Yiğit, Arzu Sarıalioğlu; Erzurum, Türkiye

45

Underlying Factors of Childhood Vaccine Refusal and Hesitancy: A Population Based Study

Çocuklarda Aşı Reddi ve Tereddütü ile İlişkili Faktörler: Toplum Temelli Bir Çalışma

Binali Çatak, Hayrunnisa Bekis Bozkurt, Can Öner; Kars, İstanbul, Turkey

54

Assessing How Pediatricians, General Practitioners and Family Physicians Take an Approach to Seizure in Children

Çocuk Hekimleri, Pratisyen ve Aile Hekimlerinin Çocukluk Çağındaki Nöbetlere Yaklaşımının Değerlendirilmesi

Emine Tekin, Betül Diler Durgut, Iğır Yaman; Giresun, Turkey

62

Could Vaccine Hesitancy be a Global Health Threat After Pandemics?: A Observational Study at Early Phase of COVID-19 Pandemic in 2020

Aşı Tereddütü Pandemi Sonrası Küresel Sağlık Tehditi Olabilir mi?: COVID-19 Pandemisinin 2020 Yılı Erken Evresinde Gözlemsel Bir Çalışma

Firat Erdoğan; İstanbul, Turkey



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

İçindekiler / Contents

70

The Assessment of Factors Related to Family Life in Children with Cerebral Palsy

Serebral Palsili Çocukların Aile Yaşantısı ile İlişkili Faktörlerin İncelenmesi

Kamile Uzun Akkaya, Sabiha Bezgin, Bülent Elbasan; Ankara, Hatay, Turkey

78

The Effect of Plasma Endocan and Asymmetric Dimethyl Arginine Levels on Endothelial and Cardiac Functions in Children with Beta-Thalassemia Major

Beta-Talasemi Majorlü Çocuklarda Plazma Endocan ve Asimetrik Dimetil Arjinin Düzeylerinin Endotel ve Kardiak Fonksiyonlara Etkisi

Utku Aygüneş, Ümmügülsüm Can, Melih Timuçin Doğan, Merter Keçeli, Hatice Koçak Eker; Konya, Turkey

88

Kronik İdiyopatik Trombositopenik Purpuralı Çocuklarda Psikopatolojik Değerlendirme

Psychopathological Evaluation In Children with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Utku Aygüneş, Ayla Uzun Çiçek; Adana, Sivas, Türkiye

Olgu Sunumu / Case Report

97

MKRN3 Gen Mutasyonu ile İlişkili Ailesel Santral Puberte Prekoks Olgusu

MKRN3 Gene Mutation in a Case of Familial Central Precocious Puberty

Berna Eroğlu Filibeli, İlkay Ayrancı, Hayrullah Manyas, Özgür Kırbıyık Bumin N. Dünder, Gönül Çatlı; İzmir, Türkiye

Derleme / Review

103

Pediatric İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Güncel Beslenme Tedavisi Yaklaşımları

Current Nutritional Therapy Approaches in Pediatric İnflammatory Diseases

Öznur Aydın, Arzu Kabasakal Çetin, Gülhan Samur; Ankara, Türkiye

Kompanse Hipotiroidizmi Olan Bebeklerde Levotiroksin Tedavisinin Kardiyak Fonksiyonlar Üzerine Etkileri

Effects of Levothyroxine Treatment on Cardiac Functions in Infants with Compensated Hypothyroidism

Ebru Barsal Çetiner* (0000-0002-1888-919X), Özlem Turan** (0000-0001-8285-0567), İsmail Çetiner*** (0000-0001-5001-9066), Sema Akçurin* (0000-0001-9437-721X), Gayaz Akçurin**** (0000-0003-2332-2953)

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

**Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Kardiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

***Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

****Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye



Öz

Giriş: Tiroid hastalıklarının kardiyovasküler sistem üzerinde etkileri vardır ve kompanse hipotiroidizm (KH) sistolik ve diyastolik disfonksiyonlara neden olabilir. Bu çalışma ile KH'li bebeklerde levotiroksin (LT-4) tedavisinin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya TSH yüksekliği ile başvuran 41 olgu dahil edildi. Olgular üç gruba ayrıldı. Birinci gruba KH tanısı konan ve tedavi almayan olgular, ikinci gruba ise tedavi gören olgular alındı. Üçüncü gruba aşikar hipotiroidi tanısı konan olgular alındı. Kontrol grubu olarak dördüncü bir grup oluşturuldu. Bu gruplar arasında M-mod ekokardiyografi ve Pulse Wave Doku Doppler ekokardiyografi kullanılarak sistolik fonksiyonlar ve diyastolik fonksiyonlar karşılaştırıldı. Ayrıca IVCT, IVRT, DT, ET ve MPI değerlerini içeren kardiyak intervaller karşılaştırıldı.

Bulgular: Birinci, ikinci ve üçüncü gruplarda başlangıçta kardiyak parametrelerde bozukluk saptandı. İkinci grupta LT-4 tedavisi sonrası üçüncü ayın sonunda diyastolik fonksiyonlarda düzelleme gözlemlendi. Üçüncü ayın sonunda birinci grupta olumlu bir değişiklik olmadı. Tiroid hormon eksikliğinin diğer iki gruba göre daha şiddetli olduğu üçüncü grupta, üç aylık L-T4 tedavisi ile başlangıçtaki sistolik ve diyastolik disfonksiyonda belirgin düzelleme izlendi.

Sonuç: Sonuç olarak, hipotiroidinin farklı spektrumunda bulunan olgularda çeşitli şiddetlerde kardiyak tutulum saptanmıştır ve L-T4 tedavisinin kardiyak parametreler üzerinde düzeltici etkisi olduğu izlenmiştir.

Abstract

Introduction: Thyroid diseases have effects on cardiovascular system and compensated hypothyroidism (CH) can cause systolic and diastolic dysfunctions. We aimed to investigate the effects of levothyroxine (LT-4) treatment on cardiac functions in infants with CH.

Materials and Methods: Forty one cases who admitted with elevated TSH levels were included to this study. The cases were divided into three groups. The cases with elevated TSH but in whom CH was excluded were included to first group and those who received treatment to second group. The cases diagnosed as overt hypothyroidism were included to third group. A fourth group was created as a control group. Among these groups, systolic functions and diastolic functions were

Anahtar kelimeler

Kompanse hipotiroidi, yenidoğan, kardiyak fonksiyon, Pulse Wave Doku Doppler ekokardiyografi

Keywords

Compensated hypothyroidism, newborn, cardiac function, Pulse Wave Tissue Doppler echocardiography

Geliş Tarihi/Received : 09/11/2021

Kabul Tarihi/Accepted : 21/01/2022

DOI:10.4274/jcp.2022.68815

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Ebru Barsal Çetiner
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Tel.: +90 242 249 65 20

E-posta: ebrubarsalchetiner@gmail.com

compared by using M-mode echocardiography and Pulse Wave Tissue Doppler echocardiography. In addition, cardiac intervals including IVCT, IVRT, DT, ET and MPI values were compared.

Results: A disturbance was found in cardiac parameters at the beginning in the first, second and third groups. Improvement in diastolic functions was observed in the second group at the end of the third month after the LT-4 treatment. There was no positive change in first group at the end of the third month. In the third group in which thyroid hormone deficiency was more severe than the other two groups, initial systolic and diastolic dysfunction resolved with three months of L-T4 treatment.

Conclusion: These results indicate the presence of cardiac involvement with various severity in cases with hypothyroidism and it was noted that L-T4 treatment had an improving effect on cardiac parameters.

Giriş

Kompanse hipotiroidizm (KH), tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve normal serbest triiyodotironin (sT3) ve serbest tiroksin (sT4) değerlerinin yükseldiği klinik bir durum olarak tanımlanır (1). Prevalansı toplumda %1,7-9,5 arasında değişmektedir (2). Aşık hipotiroidizm ile karşılaştırıldığında, KH'nin belirti ve semptomları genellikle non-spesifik ve belirsizdir, bu nedenle genellikle asemptomatik bir laboratuvar tanısı olarak kabul edilir (3). Kalp, tiroid hormonlarının hedef organlarından biridir. Kontraktıl proteinler ve miyosit hücre zarı sarkoplazmik retikulumu olumsuz etkileyerek tiroid hormon bozukluklarında kardiyovasküler sistem fonksiyon bozukluğuna yol açar (4).

Kardiyak fonksiyonların non-invaziv ve tekrarlanabilir şekilde değerlendirilmesinde en önemli laboratuvar yöntemi ekokardiyografidir. Bu yöntemle kalbin sistolik ve diastolik fonksiyonları konusunda bilgi edinmek mümkündür. Pulse Wave Doku Doppler ekokardiyografi (PWTDE), bölgesel ve global diastolik ventriküler fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan güçlü bir yöntemdir. Nabız dalga Doku Doppler ekokardiyografi, ardyük değişiklikleri, kapak yetersizlikleri ve kalp hızındaki değişikliklerden minimal etkilenmesi nedeniyle geleneksel Doppler ekokardiyografiden daha fazla bu amaçla kullanılmaktadır (5). Mitral kapak lateral anulus ve mitral kapak interventriküler septumdan alınan erken diastolik dalga (E') ve atriyal diastolik dalga (A') temel ölçütlerdir. Eş zamanlı ölçülen kardiyak zaman intervalleri olan sistolik ve diastolik zamanların oranlanması yoluyla hesaplanan miyokardiyal performans indeks (MPI), her iki kardiyak siklusun da değerlendirildiği ortak bir ölçüt olması bakımından önem taşımaktadır.

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda KH'nin sol ventrikül diastolik disfonksiyonuna neden olduğu ve levothyroxine sodium (L-T4) tedavisinin iyileştirici

etkilerinin olduğu gösterilmiştir (6-10). Çocuklarda KH'nin kardiyovasküler sistem üzerinde etkileri bilinmesine rağmen, KH'li hastalarda tiroid hormon replasman tedavisi konusunda uzlaşa bulunmamaktadır (11,12). Biz de KH'li bebeklerde LT-4 tedavisinin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu prospektif çalışma, üniversitemiz çocuk endokrinoloji ve kardiyoloji polikliniklerinde yapıldı. Kliniğimize TSH yüksekliği ile başvuran 41 bebek bu çalışmaya dahil edildi. Bunlardan 10'u takip sırasında sirkadiyen ritmin normale dönmesi ve TSH değer seviyesinin düşmesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Bu hastalardan 21'ine KH tanısı konuldu. Bu olguların 11'i LT-4 tedavisi uygulanmadan takip edildi ve birinci gruba (grup 1) dahil edildi. İkinci gruba (grup 2) LT-4 tedavisi başlanan 10 hasta dahil edildi. AH tanısı konulan 10 olgu üçüncü gruba (grup 3) dahil edildi. Benzer yaş ve VKİ'ye sahip topuk kanı TSH değerleri normal olan yirmi sağlıklı bebekten kontrol grubu (grup 4) oluşturuldu.

Üç aylıktan küçük, miadında doğan, daha önce L-T4 tedavisi almamış, kalp yetmezliğine yol açacak doğuştan kalp hastalığı olmayan, ciddi sistemik hastalığı olmayan olgular çalışmaya dahil edildi. KH tedavisi almayan hastalar, sirkadiyen ritim bozukluğu nedeniyle oluşabilecek geçici TSH yükselmelerini dışlamak için bir aydan büyük bebekler arasından seçildi. Olguların, ebeveynleri tarafından aydınlatılmış onam formu ile çalışmaya katılmalarına izin verildi ve üniversitemiz klinik araştırmalar etik kurulundan çalışmaya ilişkin etik kurul onayı alındı (onay numarası: B.30.2AKD.0.20.05.06/24).

Başvuru anında hipotiroidi düşündüren öykü ve fizik muayene bulguları ve TSH > 20 µIU/mL olması ile, sT4 düzeyi ne olursa olsun aşık hipotiroidi tanısıyla LT-4 tedavisine başlama kararı alındı. Başvuru anında

sT4 düzeyinin normal olması ve TSH ($<20 \mu\text{IU/mL}$) düzeyinin normalden yüksek ve $<20 \mu\text{IU/mL}$ olması ile KH tanısını konuldu (13). Literatürde bu konuda fikir birliği olmadığı için KH'li hastalarda tedavi kararı hastanın kliniğine, TSH düzeyine ve izlemde bu düzeyin düşme eğiliminde olup olmamasına göre, sirkadiyen ritim bozukluğu ve laboratuvar hatası dışlandıktan sonra belirlendi. Amerikan Tiroid Derneği, TSH düzeyi 5-10 mIU/L olan KH'li çocuklarda tedavi önermemektedir. Çocuklarda, KH'nin şu durumlarda tedavi edilmesini önerir: (a) TSH seviyesi 10 mIU/L'yi aştığında; (b) çocuk semptomatik ise veya (c) çocuk AH için risk altında ise (14). Kliniğimizde TSH düzeyi $>10 \mu\text{IU/mL}$ ise KH düşünülen hastalara tedavi verilerek takip edilmektedir. TSH düzeyi $<10 \mu\text{IU/mL}$ ise yakın klinik izleme yapıldı. Takiplerde hastaların TSH düzeylerinde yükselme veya klinik semptomların ortaya çıkması durumunda hastalar tiroid salgılatıcı hormon (TRH) stimülasyon testi ile değerlendirildi. Sonucuna göre gerektiğinde tedaviye başlandı.

Kardiyovasküler sistem muayenesi, olguların klinik durumlarını görmeden, çalışmanın planlanması sırasında belirlenen çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından yapıldı. Ekokardiyografi yapılırken değerlendirme kalitesinin sağlanması için hastalara düşük doz oral kloralhidrat (50 mg/kg) verilerek sedasyon yapıldı. GE Vivid 7 Pro ekokardiyografi cihazı ile 6 MHz prob kullanılarak ekokardiyografik görüntüler ve Doppler kayıtları alındı. Değerlendirme M-mod ekokardiyografi, PWTDE ile yapıldı. Sol ventrikül çapları, sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları ve ejeksiyon fraksiyonu iki boyutlu kılavuzlu M modu görüntüleme ile ölçüldü. M-modunu ve iki boyutlu verici darbeleri dalga Doppler hızını kaydetmek için üç kardiyak döngü incelendi. Erken diyastolde elde edilen en yüksek değerler sırasıyla E hızı ve atriyal kontraksiyon sonrası elde edilen en yüksek değerler A hızı olarak tanımlanır. Mitral kapak segmenti için erken verici akış hızı (E), geç verici akış hızı (A) ve miyokardiyal sistolik dalga (S) ölçüldü. İzovolümetrik kasılma zamanı (IVCT), izovolümetrik gevşeme zamanı (IVRT), sistol zamanı ve MPI hesaplandı.

Üç ay sonra gruplar tekrar tiroid fonksiyon testi, M-mod ekokardiyografi ve PWTDE ile değerlendirildi. Grup 1, grup 2, grup 3'ün ilk başlangıç ve üçüncü ay kardiyak fonksiyon verileri karşılaştırıldı. Her grubun ilk başlangıç ve üçüncü ay değerleri de kendi içinde

karşılaştırıldı. Her üç grubun başlangıç verileri yaş uyumlu kontrol grubu (grup 4) ile karşılaştırıldı. Üçüncü ay karşılaştırması için yaş uyumlu sağlıklı kontrol grubu oluşturulamadı.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 18.0 (Chicago) bilgisayar programı kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Sonuçlar medyan (ortalama \pm SD) olarak verildi. Farkın hangi gruba ilişkili olduğunu belirlemek için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Mann-Whitney U testinde elde edilen $p < 0,006$ anlamlı kabul edildi (Bonferroni düzeltmesi). Çoklu grupların karşılaştırılmasında çok taraflı ki-kare testi. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışma ile bebeklerde KH'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisini göstermek istedik. Çalışmamızın KH hastalarında tiroid hormon tedavisine başlanması konusunda da fikir vereceğini umuyoruz. Bu amaçla kliniğimizde TSH yüksekliği olan 41 bebek değerlendirildi. Bunlardan 10'u takip sırasında sirkadiyen ritmin normale dönmesi ve TSH değer seviyesinin düşmesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Bu hastalardan 21'ine KH tanısı kondu. Bu olguların 11'i LT-4 tedavisi uygulanmadan takip edildi ve birinci gruba (grup 1) dahil edildi. İkinci gruba (grup 2) LT-4 tedavisi başlanan 10 hasta dahil edildi. Aşık hipotiroidi tanısı konulan 10 olgu üçüncü gruba (grup 3) dahil edildi. Benzer yaş ve VKİ'ne sahip yirmi sağlıklı bebekten (grup 4) kontrol grubu olarak oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilen üç grup gebelik yaşı, kronolojik yaş ve VKİ açısından benzerdi. Grup 1'in ortalama gebelik yaşı $38,82 \pm 0,60$ hafta, ortalama takvim yaşı $29,09 \pm 9,04$ gün ve ortalama VKİ $15,06 \pm 1,42$ idi, grup 2'nin ortalama gebelik yaşı $38,50 \pm 0,97$ hafta, ortalama takvim yaşı $21,30 \pm 13,79$ gün ve ortalama VKİ $14,54 \pm 1,19$ idi. Grup 3'ün ortalama gebelik yaşı $38,15 \pm 0,63$ hafta, ortalama takvim yaşı $19,10 \pm 6,72$ gün ve ortalama VKİ $14,22 \pm 1,86$ idi.

Grup 1'in ortalama fT_3 'ünün $4,40 \pm 0,63$ pg/mL, fT_4 $1,36 \pm 0,15$ ng/dL, TSH $8,24 \pm 2,95$ $\mu\text{IU/mL}$ ve 3. ayda fT_3 'ün $4,32 \pm 0,44$ pg/mL, fT_4 $1,36 \pm 0,15$ ng/dL ve TSH $5,14 \pm 2,20$ $\mu\text{IU/mL}$ olduğu bulundu.

Grup 2'nin ortalama fT3'ü $4,34\pm 0,70$ pg/mL, fT4 $1,13\pm 0,14$ pg/mL, TSH $14,52\pm 9,10$ µIU/mL, 3. ayda fT3'ün $4,01\pm 0,56$ pg/mL, fT4 $1,13\pm 0,14$ ng/dL, TSH $3,03\pm 1,66$ µIU/mL saptandı. Grup 3'ün ortalama fT3'ünün $3,07\pm 1,62$ pg/mL, fT4 $0,57\pm 0,30$ ng/dL, TSH $182,95\pm 233,83$ µIU/mL ve 3. ayda fT3'ün $4,05\pm 0,74$ pg/mL, fT4 $1,48\pm 0,30$ ng/dL, TSH $11,91\pm 25,13$ µIU/mL olduğu bulundu. Grupların ortalama sT4 ve TSH değerleri tanı anında istatistiksel olarak farklıken, üçüncü ay kontrolünde gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 1). Başlangıçta grup 1'in ortalama sT4 ve TSH değeri grup 2'ye göre daha düşük iken, grup 2 üç ay LT-4 tedavisi aldıktan sonra, grup 2'nin ortalama sT4 ve TSH değerleri daha düşük saptandı.

Çalışmamızda tiroid disfonksiyonu varlığını düşündürülen klinik semptomlar da sorgulandı. Grup 1'de %54,5 oranında uzamış sarılık tespit edildi. Bu hasta grubunun özgeçmişinde %9 oranında batikon kullanımı saptandı. Grup 2'de %60 uzamış sarılık ve %10 beslenme güçlüğü tespit edildi. Bu hasta grubunun %20'sinde annede guatr öyküsü bulunurken, babada guatr saptanmadı. Grup 3'te %60 uzamış sarılık, %30 beslenme güçlüğü, %10 ses kısıklığı ile ağlama tespit edildi. Bu hasta grubunun %10'unda annede guatr bulunurken babada guatr saptanmadı.

Tanı anında grup 1 ve grup 4'ü karşılaştırdığımızda; Grup 1'de sistolik fonksiyonlardan ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve diyastolik fonksiyonlardan E hızı istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0,028$ ve $p=0,022$). Ayrıca grup 1'de kardiyak siklus göstergelerinden IVCT ve IVRT süreleri daha uzun ve MPI daha yüksekti ($p=0,000$, $p=0,000$) (Tablo 2). Tedavi uygulanmayan bu grubun başlangıç verileri ile üç ayın sonundaki verileri karşılaştırıldığında, hiçbir kriterde anlamlı değişiklik gözlenmedi (Tablo 3). Tanı anındaki bazal fonksiyonların korunduğunu düşündürülen bu durum, fonksiyonlarda olumlu bir değişikliğin de olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Kontrol grubu olarak kullanılan sağlıklı bebeklerin üçüncü ay kardiyak verileri olmadığı için bu iki grubu karşılaştırmak mümkün olmadı.

Tanı anında grup 2 ve grup 4 karşılaştırıldığında, grup 2'de sistolik fonksiyonlardan ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve diyastolik fonksiyonlardan E hızı istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0,028$ ve $p=0,022$). Ayrıca, grup 2'de IVCT ve IVRT süreleri daha uzun ve MPI daha yüksekti ($p=0,000$,

$p=0,000$) (Tablo 2). Tanı anında ve üç aylık tedavi sonrasında kardiyak fonksiyonlar karşılaştırıldığında E ve Eç oranları dışında kardiyak fonksiyonlarda anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Tablo 4). E ve Eç hızlarındaki önemli artışın, L-T4 tedavisine bağlı olarak diyastolik fonksiyonlarda bir iyileşmeye işaret ettiği düşünülmektedir.

Grup 1 ve grup 2 başlangıç verileriyle karşılaştırıldığında, FS ve E değerlerinin grup 2'de daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,025$ ve $p=0,018$). Bu durum tedavi kararı verilen bu olgularda tercihin uygun olduğunu düşündürmektedir. Grup 1 ve grup 2'nin üçüncü ay kontrolleri karşılaştırıldığında, grup 1'in FS değeri anlamlı olarak düşüktü. Grup 2'nin FS değeri, başlangıça kıyasla iyileşmişti ($p=0,026$). Başlangıçta IVRT gruplar arasında farklılık göstermezken, üçüncü ayda grup 1'de grup 2'den daha uzundu ($p=0,049$) (Tablo 4). Grup 2'nin üçüncü ayda grup 1'e göre daha iyi sistolik ve diyastolik fonksiyonlara sahip olması L-T4 tedavisinin yararı olarak yorumlanabilir.

Tanı anında grup 3 ve grup 4'ü karşılaştırdığımızda kardiyak fonksiyonların anlamlı derecede farklı olduğu görüldü, grup 3'ün EF ve FS değerleri daha düşük ($p=0,002$, ($p=0,003$), E/A oranı daha düşük ($p=0,005$), IVCT ve IVRT süreleri daha uzun ($p=0,000$) ve MPI daha yüksekti ($p=0,000$) (Tablo 2). Grup 3'teki bu olgular tedavilerinin üçüncü ayında yeniden değerlendirildiğinde EF, E/A, MPI değerlerinde anlamlı değişiklikler gözlemlendi (Tablo 3). Bu sonuçlar fizyolojik dozlarda L-4 tedavisinin kardiyak fonksiyonlar üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermektedir.

Grup 1 ve grup 2'nin üçüncü ay kardiyak fonksiyon değerleri grup 3 ile karşılaştırıldığında, DT sürelerinin grup 3'ten daha iyi olması dışında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,030$) (Tablo 5). Çalışmanın üçüncü ayında bu üç ötiroidik grubun bulguları benzerdi. Bu, grup 2 ve grup 3'te yan etki olmadan tedavinin faydası olarak gösterildi.

Tartışma

Kompanse hipotiroidizm biyokimyasal bir tanı olmasına rağmen, klinik prezentasyonu asemptomatikten hafif non-spesifik semptomlara kadar değişir. Kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir (6). Daha önceki erişkin çalışmalarında KH'nin miyokardiyal disfonksiyona neden olduğu ve sol ventrikülün sistolik

ve diyastolik fonksiyonunu bozduğu gösterilmiştir. KH'li hastalara LT-4 tedavisi verildiği çalışmalarda; tedavi sonrası hastaların sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının düzeldiği gösterilmiştir (7-10). MPI, kardiyak kontraktiletiyi gösteren ve sistolik ve diyastolik fonksiyonla ilişkili önemli bir parametredir. Erkan ve ark.'nın (15) yaptığı çalışmada KH'li

hastaların MPI değerlerinde anlamlı artış saptanmıştır. Bu çalışmada L-T4 tedavisi sonrası MPI'de anlamlı bir iyileşme bulunmamıştır, ancak tedavinin sol ventrikül arka duvar kalınlığında iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Bu değişikliğin, L-T4 tedavisinin kalp kası üzerindeki yeniden şekillenme etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (15).

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen grupların genel özellikleri ve laboratuvar sonuçları

	Grup 1 (n=11)	Grup 2 (n=10)	Grup 3 (n=10)
Gestasyon yaşı (hafta)	38,82±0,60	38,50±0,97	38,15±0,63
Yaş (gün)	39,09±9,04	21,30±13,79	19,10±6,72
VKI (kg/m ²)	15,06±1,42	14,54±1,19	14,22±1,86
sT3 (0. ay) pg/mL	4,40±0,63	4,34±0,70	3,07±1,62
sT4 (0. ay) ng/dL	1,30±0,18*	1,13±0,14*	0,57±0,30*
TSH (0. ay) µIU/mL	8,23±2,95*	14,52±9,10*	182,95±233*
sT3 (3. ay) pg/mL	4,32±0,44	4,01±0,56	4,05±0,74
sT4 (3. ay) ng/dL	1,36±0,15	1,29±0,17	1,48±0,30
TSH (3. ay) µIU/mL	5,14±2,20	3,03±1,66	11,91±25,1

VKI: Vücut kitle indeksi, sT3: Serbest triiyodotironin, sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, *p-değeri; 0,00

Table 2. Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün grup 4 ile karşılaştırması

	Grup 1 (n=11)	Grup 4 (n=20)	P	Grup 2 (n=10)	Grup 4 (n=20)	P	Grup 3 (n=10)	Grup 4 (n=20)	P
EF (%)	70,27±4,4	72,80±5,9	0,028	67,60±5,4	72,80±5,9	0,028	66,20±2,3	72,80±5,9	0,002
SV (mL)	8,09±1,3	8,35±1,6	0,221	7,60±1,3	8,35±1,6	0,221	7,60±1,1	8,35±1,6	0,207
FS (%)	39,64±2,4	39,60±5	0,093	36,50±3,4	39,60±5	0,093	31,10±9,2	39,60±5	0,003
LVEDD (cm)	1,97±0,24	1,86±0,26	0,684	1,82±0,22	1,86±0,26	0,684	1,83±0,22	1,86±0,26	0,760
LVESD (cm)	1,12±0,17	1,16±0,26	1,000	1,16±0,11	1,16±0,26	1,000	1,25±0,15	1,16±0,26	0,320
E (m/sn)	0,88±0,12	0,86±0,12	0,022	0,75±0,09	0,86±0,12	0,022	0,78±0,13	0,86±0,12	0,110
A (m/sn)	0,63±0,09	0,63±0,10	0,085	0,57±0,07	0,63±0,10	0,085	0,63±0,08	0,63±0,10	0,955
E/A oranı	1,39±0,11	1,39±0,15	0,268	1,32±0,17	1,39±0,15	0,268	1,23±0,10	1,39±0,15	0,005
IVCT (msn)	64,55±8,6	50,05±5,1	0,000	59,70±7,2	50,05±5,1	0,000	64,90±5,1	50,05±5,1	0,000
IVRT (msn)	50,82±7,1	38,95±2,6	0,000	47,10±3,7	38,95±2,6	0,000	52,10±5,2	38,95±2,6	0,000
E' (m/sn)	0,07±0,01	0,08±0,01	0,291	0,07±0,01	0,08±0,01	0,291	0,07±0,01	0,08±0,01	0,367
A' (m/sn)	0,05±0,01	0,06±0,01	0,135	0,05±0,01	0,06±0,01	0,135	0,05±0,01	0,06±0,01	0,108
E'/A oranı	1,49±0,24	1,32±0,20	0,588	1,36±0,19	1,32±0,20	0,588	1,38±0,23	1,32±0,20	0,468
S (cm/sn)	0,04±0,01	0,05±0,01	0,886	0,05±0,01	0,05±0,01	0,886	0,05±0,01	0,05±0,01	0,306
IVS (cm)	0,55±0,09	0,58±0,12	0,080	0,50±0,07	0,58±0,12	0,080	0,55±0,11	0,58±0,12	0,585
ET (msn)	296,3±42	246,05±18	0,000	279,15±24	246,05±18	0,000	283,80±44	246,05±18	0,003
DT (msn)	110,9±4	107,10±3	0,000	113,40±4	107,10±3	0,000	116,50±4	107,10±3	0,000
MPI	0,38±0,03	0,36±0,01	0,000	0,38±0,02	0,36±0,01	0,000	0,39±0,01	0,36±0,01	0,000

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, SV: Strok volüm, FS: Fraksiyonel kısalma, LVIDd: Sol ventrikül diastol sonu çapı, LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, IVS: İnterventriküler septum, E: Mitral E dalgası, A: Mitral A dalgası, E/A: Mitral E ve A dalgası oranı, IVCT: İzovolumetrik kontraksiyon zamanı, IVRT: İzovolumetrik relaksasyon zamanı, E': E dalgası, A': A dalgası, E'/A': E ve A dalgası oranı, S: S dalgası, ET: Ejeksiyon zamanı, DT: Deselerasyon zamanı, MPI: Miyokardiyal performans indeksi

Çocukluk çağıında KH'nin kardiyak fonksiyonlara etkisi ve LT-4 tedavisinin etkisi üzerine çalışmalar çok nadirdir. Toscano ve ark.'nın (16) 16 Down Sendromlu (DS) KH hastası ile DS'lu 25 ötiroid çocuğu karşılaştırdığı çalışmada, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Mao ve ark. (17), 50 konjenital hipotiroidi tanıli yenidoğanı 35 sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığında, sağ ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik işlevlerinde bozulma gözlemlemiştir. Hastaların EF, FS, E ve E/A ve PWTDE ve E' ve E'/A' değerleri azaldığını ve bu değerlerin bir aylık L-T4 tedavisinden sonra düzeldiğini saptamıştır (17).

Otuz KH'li çocuk ve 30 sağlıklı çocuğun kardiyak fonksiyonlarının elektrokardiyogram (EKG) ve PWTDE ile değerlendirildiği bir başka çalışmada KH'nin çocuklarda diyastolik disfonksiyona, inter ve intraatriyal ileti gecikmesine neden olduğu gösterilmiştir. Ancak çalışmada LT-4 tedavisinin etkisi değerlendirilmemiştir (18). Benzer bir çalışmada 31

KH'li çocuk ve 30 sağlıklı ötiroid çocuk M mod EKO ve PWTDE ile değerlendirilmiştir. KH'li çocuklarda LV sistolik ve diyastolik fonksiyonları bozulmuştur. LT-4 tedavisinden sonra tekrar değerlendirilen hastalarda kardiyak fonksiyonlarda düzelme saptanmıştır. Çalışmada ayrıca PWTDE ve MPI değerlerinin sol ventrikül fonksiyonunu göstermede faydalı olduğu belirtilmiştir (19).

Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak bebekler değerlendirilmiştir. Bebekleri inceleyen daha önce benzer bir çalışma yapılmamıştır. Diğer çalışmalara ek olarak çalışmamızda KH'li hastalar iki gruba ayrılmış, bir grup tedavisiz takip edilmiş, diğer gruba L-T4 tedavisi verilmiştir. Ayrıca aşikar hipotiroidili hastalar ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. PWTDE ile hastaları değerlendirerek, klinik semptomlar öncesi dönemde fizyolojik parametrelerden etkilenmeden sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonu

Table 3. Grup 1, grup 2 ve grup 3'ün 0. ve 3. ay verilerinin karşılaştırması

	Grup 1 (0. ay) (n=11)	Grup 1 (3. ay) (n=11)	p	Grup 2 (0. ay) (n=10)	Grup 2 (3. ay) (n=10)	p	Grup 3 (0. ay) (n=10)	Grup 3 (3. ay) (n=10)	p
EF (%)	70,27±4,4	72,18±5,5	0,385	67,60±5,4	70,20±3,2	0,215	66,20±2,3	70,90±5,7	0,028
SV (mL)	8,09±1,3	8,73±0,7	0,180	7,60±1,3	8,50±1	0,117	7,60±1,1	8,50±1,7	0,198
FS (%)	39,64±2,4	40,27±4,2	0,672	36,50±3,4	36,50±2,6	1,000	31,10±9,2	37,80±5,7	0,067
LVEDD (cm)	1,97±0,24	2,03±0,16	0,536	1,82±0,22	1,94±0,22	0,235	1,83±0,22	1,83±0,29	1,000
LVEDS (cm)	1,12±0,17	1,12±0,16	1,000	1,16±0,11	1,24±0,17	0,227	1,25±0,15	1,21±0,28	0,693
E (m/sn)	0,88±0,12	0,91±0,14	0,529	0,75±0,09	0,89±0,16	0,031	0,78±0,13	0,90±0,15	0,064
A (m/sn)	0,63±0,09	0,67±0,16	0,486	0,57±0,07	0,63±0,12	0,174	0,63±0,08	0,69±0,12	0,240
E/A oranı	1,39±0,11	1,39±0,20	0,968	1,32±0,17	1,43±0,20	0,222	1,23±0,10	1,32±0,08	0,035
IVCT (msn)	64,55±8,6	64,18±8,4	0,922	59,70±7,2	58,30±7,4	0,674	64,90±5,1	60,00±6,7	0,085
IVRT (msn)	50,82±7,1	50,18±5,7	0,821	47,10±3,7	44,70±6,1	0,304	52,10±5,2	49,40±5,1	0,260
E' (m/sn)	0,07±0,01	0,08±0,02	0,256	0,07±0,01	0,09±0,01	0,009	0,07±0,01	0,09±0,01	0,017
A' (m/sn)	0,05±0,01	0,05±0,01	0,225	0,05±0,01	0,06±0,01	0,107	0,05±0,01	0,06±0,01	0,288
E'/A oranı	1,49±0,24	1,55±0,24	0,603	1,36±0,19	1,46±0,14	0,229	1,38±0,23	1,55±0,26	0,135
S (cm/sn)	0,04±0,01	0,05±0,01	0,074	0,05±0,01	0,06±0,01	0,070	0,05±0,01	0,05±0,01	0,040
IVS (cm)	0,55±0,09	0,60±0,09	0,257	0,50±0,07	0,63±0,14	0,017	0,55±0,11	0,65±0,10	0,043
ET (msn)	296,3±42	300,64±34	0,797	279,15±24	281,50±29	0,849	283,80±44	300,20±25	0,320
DT (msn)	110,09±4	109,18±4	0,604	113,40±4	109,70±4	0,059	116,50±4	105,80±2	0,000
MPI	0,38±0,03	0,38±0,04	0,584	0,38±0,02	0,36±0,03	0,096	0,39±0,01	0,36±0,02	0,001

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, SV: Strok volüm, FS: Fraksiyonel kısalma, LVIDd: Sol ventrikül diastol sonu çapı, LVIDs: Sol ventrikül sistol sonu çapı, IVS: İnterventriküler septum, E: Mitral E dalgası, A: Mitral A dalgası, E/A: Mitral E ve A dalgası oranı, IVCT: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı, IVRT: İzovolümetrik relaksasyon zamanı, E': E dalgası, A': A dalgası, E'/A': E ve A dalgası oranı, S: S dalgası, ET: Ejeksiyon zamanı, DT: Deselerasyon zamanı, MPI: Miyokardiyal performans indeksi

göstermek mümkün olmuştur. Çalışmamızda KH'li hastalarda kardiyak fonksiyonlarda bozukluklar saptanmıştır. Tedavi alan grupta bu parametrelerde düzelme saptanırken, tedavi almayan grupta anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Üç ay sonra iki grup karşılaştırıldığında, tedavi edilen grubun daha iyi sistolik ve diyastolik fonksiyonu olması, L-T4 tedavisinin yararı olarak yorumlandı. Beklenildiği gibi; aşikar hipotiroidili olgularda sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları KH'li olgulara göre daha kötü bulundu. Üç aylık tedavi sonrası ötiroid olan aşikar hipotiroidi hastalarının kardiyak fonksiyonlarda düzelme saptandı. Ayrıca tüm grupların kardiyak fonksiyonları üçüncü ayda benzerdi. Bu, L-T4 tedavisinin faydalı olduğuna ve olumsuz bir etkisi olmadığına dair kanıt olarak kabul edildi. Sonuç olarak çalışmamız KH'li hastalarda kalp tutulumuna dikkat çekmiş ve L-T4 tedavisinin olumlu etkilerini göstermiştir.

Gruplardaki olgu sayısının az olması ve üçüncü ayda sağlıklı kontrol grubu verilerinin olmaması

çalışmamızın zayıf yönleridir. Çalışmayı daha geniş bir seri halinde yürütmenin yorumların değerini artıracığı açıktır.

Sonuç

Sonuç olarak grup 1 ve grup 2'de kardiyak parametrelerde bozukluk saptandı. Tedavi almadan izlenen grup 1'in 3. Ay verilerinde olumlu bir değişiklik olmadı. grup 2'de tedavinin 3. ayında diyastolik fonksiyonlarda düzelme gözlemlendi. Üçüncü ayda tedavi alan grup 2'nin sistolik ve diyastolik fonksiyonları grup 1'e göre daha iyi bulundu. Tiroid hormon eksikliğinin diğer iki gruba göre daha şiddetli olduğu grup 3'te başlangıçtaki belirgin sistolik ve diyastolik disfonksiyon 3 aylık L-T4 tedavisi ile düzeldi. Tüm bu veriler, hipotiroidi spektrumunun farklı noktalarındaki olgularda değişen şiddette kardiyak tutulum varlığına işaret etmekte ve L-T4 tedavisinin kardiyak parametreleri iyileştirici etkisinin olduğu göstermektedir.

Table 4. Grup 1 ve grup 2'nin 0. ayda ve 3. ayda karşılaştırması

	Grup 1 (0. ay) (n=11)	Grup 2 (0. ay) (n=10)	P	Grup 1 (3. month) (n=11)	Grup 2 (3. ay) (n=10)	P
EF (%)	70,27±4,4	67,60±5,4	0,232	72,18±5,5	70,20±3,2	0,341
SV (mL)	8,09±1,3	7,60±1,3	0,407	8,73±0,7	8,50±1,0	0,585
FS (%)	39,64±2,4	36,50±3,4	0,025	40,27±4,2	36,50±2,6	0,026
LVEDD (cm)	1,97±0,24	1,82±0,22	0,147	2,03±0,16	1,94±0,22	0,299
LVESD (cm)	1,12±0,17	1,16±0,11	0,518	1,12±0,16	1,24±0,17	0,108
E (m/sn)	0,88±0,12	0,75±0,09	0,018	0,91±0,14	0,89±0,16	0,708
A (m/sn)	0,63±0,09	0,57±0,07	0,104	0,67±0,16	0,63±0,12	0,545
E/A oranı	1,39±0,11	1,32±0,17	0,244	1,39±0,20	1,43±0,20	0,692
IVCT (msn)	64,55±8,6	59,70±7,2	0,182	64,18±8,4	58,30±7,4	0,108
IVRT (msn)	50,82±7,1	47,10±3,7	0,157	50,18±5,7	44,70±6,1	0,049
E' (m/sn)	0,07±0,01	0,07±0,01	0,846	0,08±0,02	0,09±0,01	0,105
A' (m/sn)	0,05±0,01	0,05±0,01	0,111	0,05±0,01	0,06±0,01	0,024
E'/A oranı	1,49±0,24	1,36±0,19	0,185	1,55±0,24	1,46±0,14	0,309
S (cm/sn)	0,04±0,01	0,05±0,01	0,030	0,05±0,01	0,06±0,01	0,031
IVS (cm)	0,55±0,09	0,50±0,07	0,144	0,60±0,09	0,63±0,14	0,565
ET (msn)	296,3±42	279,15±24	0,277	300,64±34	281,50±29	0,186
DT (msn)	110,09±4	113,40±4	0,079	109,18±4	109,70±4	0,774
MPI	0,38±0,03	0,38±0,02	0,886	0,38±0,04	0,36±0,03	0,359

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, SV: Strok volüm, FS: Fraksiyonel kısalma, LVIDd: Sol ventrikül diastol sonu çapı, LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, IVS: İnterventriküler septum, E: Mitral E dalgası, A: Mitral A dalgası, E/A: Mitral E ve A dalgası oranı, IVCT: İzovolumetrik kontraksiyon zamanı, IVRT: İzovolumetrik relaksasyon zamanı, E': E dalgası, A': A dalgası, E'/A': E ve A dalgası oranı, S: S dalgası, ET: Ejeksiyon zamanı, DT: Deselerasyon zamanı, MPI: Miyokardiyal performans indeksi

Table 5. Üçüncü ayda grup 1 ve grup 2'nin grup 3 ile karşılaştırması

	Grup 1 (3. ay) (n=11)	Grup 3 (3. ay) (n=10)	p	Grup 2 (3. ay) (n=10)	Grup 3 (3. ay) (n=10)	p
EF (%)	72,18±5,5	70,90±5,7	0,611	70,20±3,2	70,90±5,7	0,743
SV (mL)	8,73±0,7	8,50±1,7	0,705	8,50±1	8,50±1,7	1,000
FS (%)	40,27±4,2	37,80±5,7	0,274	36,50±2,6	37,80±5,7	0,525
LVEDD (cm)	2,03±0,16	1,83±0,29	0,067	1,94±0,22	1,83±0,29	0,354
LVESD (cm)	1,12±0,16	1,21±0,28	0,358	1,24±0,17	1,21±0,28	0,774
E (m/sn)	0,91±0,14	0,90±0,15	0,878	0,89±0,16	0,90±0,15	0,826
A (m/sn)	0,67±0,16	0,69±0,12	0,764	0,63±0,12	0,69±0,12	0,315
E/A oranı	1,39±0,20	1,32±0,08	0,294	1,43±0,20	1,32±0,08	0,138
IVCT (msn)	64,18±8,4	60,00±6,7	0,228	58,30±7,4	60,00±6,7	0,599
IVRT (msn)	50,18±5,7	49,40±5,1	0,748	44,70±6,1	49,40±5,1	0,080
E' (m/sn)	0,08±0,02	0,09±0,01	0,134	0,09±0,01	0,09±0,01	1,000
A' (m/sn)	0,05±0,01	0,06±0,01	0,106	0,06±0,01	0,06±0,01	0,398
E'/A oranı	1,55±0,24	1,55±0,26	0,980	1,46±0,14	1,55±0,26	0,317
S (cm/sn)	0,05±0,01	0,05±0,01	0,080	0,06±0,01	0,05±0,01	0,538
IVS (cm)	0,60±0,09	0,65±0,10	0,234	0,63±0,14	0,65±0,10	0,717
ET (msn)	300,64±34	300,20±25	0,974	281,50±29	300,20±25	0,143
DT (msn)	109,18±4	105,80±2	0,030	109,70±4	105,80±2	0,018
MPI	0,38±0,04	0,36±0,02	0,283	0,36±0,03	0,36±0,02	0,937

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, SV: Strok volüm, FS: Fraksiyonel kısalma, LVIDd: Sol ventrikül diastol sonu çapı, LVIDs: Sol ventrikül sistol sonu çapı, IVS: İnterventriküler septum, E: Mitral E dalgası, A: Mitral A dalgası, E/A: Mitral E ve A dalgası oranı, IVCT: İzovölümetrik kontraksiyon zamanı, IVRT: İzovölümetrik relaksasyon zamanı, E': E dalgası, A': A dalgası, E'/A': E ve A dalgası oranı, S: S dalgası, ET: Ejeksiyon zamanı, DT: Deselerasyon zamanı, MPI: Miyokardiyal performans indeksi

Etik

Etik Kurul Onayı: Üniversitemiz klinik araştırmalar etik kurulundan çalışmaya ilişkin etik kurul onayı alındı (onay numarası: B.30.2AKD.0.20.05.06/24).

Hasta Onayı: Olguların, ebeveynleri tarafından aydınlatılmış onam formu ile çalışmaya katılmalarına izin verildi.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function in subclinical hypothyroidism: importance of clinical follow-up and therapy. *Eur J Endocrinol* 2011;164:317-23.
- Catli G, Abaci A, Büyükgebiz A, Bober E. Subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:1049-57.
- Franzoni F, Galetta F, Fallahi P, Tocchini L, Merico G, Braccini L, et al. Effect of l-thyroxine treatment on left ventricular function in subclinical hypothyroidism. *Biomed Pharmacother* 2006;60:431-6
- Glass CK, Holloway JM. Regulation of gene expression by the thyroid hormone receptor. *Biochim Biophys Acta* 1990;1032:157-76.
- Chen X, Zhang N, Cai Y, Shi J. Evaluation of left ventricular diastolic function using tissue Doppler echocardiography and conventional doppler echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism aged <60 years: A meta-analysis. *J Cardiol* 2013;61:8-15.
- Aghini-Lombardi F, Di Bello V, Talina E, Di Cori A, Monzani F, Antonangeli L, et al. Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2006;155:3-9.
- Öner FA, Yurdakul S, Öner E, Arslantaş MK, Usta M, Ergüney M. Evaluation of ventricular functions using tissue Doppler echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2011;39:129-36.
- Akcakoyun M, Kaya H, Kargin R, Pala S, Emiroglu Y, Esen O, et al. Abnormal left ventricular longitudinal functional reserve assessed by exercise pulsed wave tissue Doppler imaging in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2979-83.
- Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: A double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1110-5.
- Mariotti S, Zoncu S, Pigliaru F, Putzu C, Cambuli VM, Vargiu S, et al. Cardiac effects of L-thyroxine administration in borderline hypothyroidism 2008;126:190-5.

11. Evanst JG, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridges F, Young ET. The incidence of thyroid disorders in the community : a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:55-68.
12. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam study. *Ann Intern Med* 2000;132:270-8.
13. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, Van Vliet G, et al. European society for paediatric endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr.* 2014;81:80-103.
14. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: Prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014;24:1670-751
15. Erkan G, Erkan AF, Cemri M, Karaahmetoglu S, Cesur M, Cengel A. The evaluation of diastolic dysfunction with tissue doppler echocardiography in women with subclinical hypothyroidism and the effect of L-thyroxine treatment on diastolic dysfunction: A Pilot Study. *J Thyroid Res* 2011;654304.
16. Toscano E, Pacileo G, Limongelli G, Verrengia M, Di Mita O, Di Maio S, et al. Subclinical hypothyroidism and Down's syndrome; studies on myocardial structure and function. *Arch Dis Child* 2003;88:1005-8
17. Mao S, Wang Y, Jiang G, Zhao Z. Effects of levothyroxine therapy on left and right ventricular function in neonates with congenital hypothyroidism: A tissue Doppler echocardiography study. *Eur J Pediatr* 2007;166:1261-5
18. Irdem A, Aydın Sahin D, Kervancioglu M, Baspinar O, Sucu M, Keskin M, et al. Evaluation of P-wave dispersion, diastolic function, and atrial electromechanical conduction in pediatric patients with subclinical hypothyroidism. *Echocardiography* 2016;33:1397-401.
19. Anık A, Kır M, Yılmaz N, Çatlı G, Abacı A, Böber E. The effect of L-thyroxine treatment on left ventricular functions in children with subclinical hypothyroidism. *Arch Dis Child* 2014;100:130-7.

On Yıllık Pediatrik Perkütan Böbrek Biyopsilerimizin Klinikopatolojik Analizi

Clinicopathological Analysis of Our Ten-Year Pediatric Percutaneous Kidney Biopsies

Şenay Zırlı Selçuk* (0000-0002-7886-2984), Ahmet Taner Elmas* (0000-0002-9749-6115), Nusret Akpolat** (0000-0002-9138-2117), Yılmaz Tabel* (0000-0001-7359-4944)

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nefroloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

**İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye



Öz

Giriş: Çalışmadaki amacımız üçüncü basamak çocuk nefroloji merkezimizdeki nativ ve nakil böbrek biyopsilerinin verilerini demografik ve kliniko-patolojik yönden inceleyerek biyopsi endikasyonlarını belirlemek ve endikasyon ile histopatolojik tanı uyumluluğunu değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 2011 ile 2021 tarihleri arasında çocuk nefroloji kliniğimizde takip edilen ve perkütan böbrek biyopsisi yapılan 1-17 yaş arasındaki 126 çocuk hastanın dosyaları ve biyopsi sonuçları (toplam 134 biyopsi sonucu) geriye dönük değerlendirildi. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, biyopsi yeterliliği, endikasyon ile histopatolojik tanı uyumu ve izlemdeki durumları kaydedildi.

Bulgular: Böbrek biyopsisi yapılan 126 hastanın 62'si (%49,2) erkek; 64'ü (%50,8) kız; yaş ortalaması 9,5±4,1 idi. En sık biyopsi endikasyonu nefrotik sendrom idi (%32,5). İmmünoglobulin A nefropatisi (IgAN) ise en sık histopatolojik tanı idi (%23). Klinik ön tanı ile histopatolojik tanı arasındaki uyum %82,6 gibi yüksek bir orandaydı.

Sonuç: Histopatolojik tanı ile ön tanılarımızın uyumluluğunun yüksek bir oranda olması patolojik değerlendirmenin gerekliliğini sorgulatmamalı ve hatta genetik çalışmaların da katkısıyla en doğru tanıya ulaşmak için her türlü tetkikten faydalanılmalıdır.

Anahtar kelimeler

Biyopsi, böbrek, çocuk, histopatoloji, komplikasyon

Keywords

Biopsy, child, complication, histopathology, kidney

Geliş Tarihi/Received : 03.01.2022

Kabul Tarihi/Accepted : 31.01.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.78736

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Şenay Zırlı Selçuk

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nefroloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Tel.: +90 422 341 06 60

E-posta: senaydr@yahoo.com

Abstract

Introduction: Our aim in this study is to evaluate the data of native and transplant kidney biopsies in our tertiary pediatric nephrology center in terms of demographics and clinico-pathology, to determine biopsy indications and to evaluate the compatibility of indication and histopathological diagnosis.

Materials and Methods: In our study, the files and biopsy results (a total of 134 biopsy results) of 126 pediatric patients aged 1-17 years who were followed up in our Pediatric Nephrology clinic and underwent percutaneous kidney biopsy between 2011 and 2021 were evaluated retrospectively. All patients' age, gender, biopsy adequacy, compliance with the indication and histopathological diagnosis, and follow-up status were recorded.

Results: Of 126 patients who underwent kidney biopsy, 62 (49.2%) were male; 64 (50.8%) were girls; mean age was 9.5±4.1 years. The most common biopsy indication was nephrotic syndrome (32.5%). Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) was the most common histopathological diagnosis (23%). The concordance between clinical preliminary diagnosis and histopathological diagnosis was as high as 82.6%.

Conclusion: The high rate of compatibility between the histopathological diagnosis and our preliminary diagnoses should not question the necessity of pathological evaluation, and even all kinds of examinations should be used to reach the most accurate diagnosis with the contribution of genetic studies.

Giriş

Böbrek hastalıklarının tanısının konulup tedavisinin düzenlenmesinde ve klinik seyrini öngörmeye böbrek biyopsisinin rolü önemlidir. Böbrek hastalıklarının teşhisi için perkütan böbrek biyopsisi ilk kez 1951’de Iversen ve Brun tarafından uygulanmıştır (1). O zamandan günümüze otomatik ve yarı otomatik biyopsi iğnelerinin geliştirilmesi ve özellikle ultrasonografi (US) cihazlarının eş zamanlı kullanımı ile perkütan böbrek biyopsisi işlemi daha başarılı ve güvenli bir hale gelmiştir (2). Böbrek biyopsisi her türlü böbrek hastalığında uygulanabilmesine rağmen en sık glomerüler hastalıkların tanı ve ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Günümüzde çocuklarda da sıklıkla uygulanan işlemin arteriyo-venöz (A-V) fistül, kanama, hipertansiyon, enfeksiyon ve hatta o böbreğin kaybı gibi komplikasyonları vardır (3).

Bu çalışmadaki amacımız; bölgemizde nadir merkezlerde uygulanmakta olan çocuk böbrek biyopsilerinin tek merkezdeki verilerini inceleyerek hastaların yaş, cinsiyet dağılımını tespit etmek ve biyopsi endikasyonlarını değerlendirmektir. Ek olarak; klinik ve laboratuvar bulguları ile histopatolojik bulgular arasındaki uyumu değerlendirerek biyopsi sonuçlarının hastalık prognozuna olan katkısını araştırmayı da amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda 2011 ile 2021 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Kliniği’imizde takip ve tedavi edilen ve perkütan böbrek biyopsisi yapılan 1-17 yaş arası 126 çocuk hastanın dosyaları ve biyopsi sonuçları (toplam 134 biyopsi sonucu) geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmamız için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (onay numarası: 2597, tarih: 02.11.2021). Bu çalışma uluslararası Helsinki Deklarasyonu Prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Hastaların tümünde biyopsi endikasyonu aynı pediatrik nefrolog tarafından konuldu ve öncesinde ailelerin yazılı olarak onamı alındı. Kanama diyatezi, kontrolsüz ağır hipertansiyon, koopere olamayan hasta,

akut piyelonefrit, şiddetli hidronefroz ve soliter böbreği olan hastalara biyopsi işlemi uygulanmadı. Polikistik böbrek, atnalı böbrek veya diğer füzyon anomalileri, ağır azotemi/son dönem böbrek yetmezliği (SDBY), küçük kontrakte böbrekler, kronik piyelonefrit, tümör ve aşırı obez hastalar perkütan böbrek biyopsi yapılması için relatif kontrendikasyonlar olarak belirlendi. Kanama zamanı normal, trombositopenisi olmayan (trombosit sayısı>50.000/mm³), kanama diyatezi yönünden kontrolleri [protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) ve uluslararası düzeltme oranı (INR)] yapılan, idrar yolu enfeksiyonu ekarte edilen ve kan basınçları kontrol altına alınan hastalara işlem uygulandı.

Yaşı 12’den küçük olan hastalarda ketaminhidroklorür ile premedikasyon ve sedo-anestezi uygulandı ancak nefes tutma konusunda iş birliği yapması mümkün olan hastalara sedasyon uygulanmadı. Biyopsi sırasında tüm hastalar monitörize edildi ve işlemden sonra en az 6 saat yakın gözlem altında tutuldu. İşlemden önce biyopsi yapılacak bölgenin antiseptik solüsyon (polivinilpirolidon-iyot) ile sterilizasyonu yapılarak, lokal anestezi olarak 5 mg/kg lidokain-hidroklorür enjekte edildi. Trucut böbrek biyopsi iğnesi yaşa ve kiloya göre uygun boyutta ve ebatta kullanıldı. Hastalar biyopsi sonrası vital bulgular, idrar çıkarımı, kan basıncında yükselme ya da düşme, yan ağrısı, karın ağrısı, batında palpabl kitle, ateş, kusma, persistan gross hematüri, solukluk ve biyopsi yerinde kanama yönünden yakın takip edildi.

Biyopsiler aynı nefro-patolog tarafından hastanemizde değerlendirildi. Biyopsi örnekleri distile su içerisinde en geç 5 dakika içerisinde laboratuvara ulaştırıldı, ışık mikroskobu ile hemen değerlendirildi ve yetersiz örneklem olduğu takdirde ikinci bir örnek alındı. Uygun miktarda örneklem alınan biyopsiler ise hastanın ön tanısına uygun olarak immüno floresan (IF), ışık mikroskobu (IM) ve gereğinde de elektron mikroskobu (EM) ile değerlendirildi.

Çalışmada hastaların yaş, cinsiyet, ailede böbrek hastalığı öyküsü gibi demografik verileri kaydedildi. Başvuru ve ilk klinik tanısı ile biyopsi arası geçen süre,

biyopsi tekrarı ve endikasyonu ve komplikasyonların varlığı değerlendirildi. Başlıca biyopsi endikasyonları; nefrotik sendrom, nefritik sendrom, izole hematüri, izole proteinüri, nedeni bilinmeyen akut böbrek hasarı (ABH) ve kronik böbrek hastalığı (KBH), sistemik lupus eritematozus (SLE), Henoch-Schönlein purpurası (HSP), hepatit B virüs (HBV) gibi sistemik hastalık bulgularının eşlik ettiği durumlar ve tubulointerstitial hastalıklar (TIN) olarak belirlendi.

Biyopside yeterlilik kriteri olarak glomerül sayısı alındı ve buna göre 6'dan az yetersiz, 6-10 arası sınırdadır, 10 üzeri yeterli olarak gruplandırıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 16,0 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılım dağılımadığı Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama \pm standart sapma; anormal dağılım gösteren değişkenler ortanca (%25-75 çeyrekler arası aralık) biçiminde verildi. Nominal değişkenler olgu sayısı ve yüzde (%) şeklinde gösterildi. Nominal değişkenler Pearson'un ki-kare veya en küçük teorik frekans <5 ise Fisher's exact testi ile incelendi. P-değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Böbrek biyopsisi yapılan 126 hastanın 62'si (%49,2) erkek; 64'ü (%50,8) kız ve yaş ortalaması $9,5\pm 4,1$ yaş (1-17 yaş) olarak tespit edildi. Olguların %19,8'i 1-5 yaş, %38,9'u 6-11 yaş, %41,3'ü 12-17 yaş aralığında idi. Hastalarımızın yaş gruplarına göre klinikopatolojik ve demografik verileri Tablo 1'de verilmiştir.

Biyopsi endikasyonlarımızdan en çok %32,5 oranı ile nefrotik sendrom saptanmış olup, bunların da en fazla %76 oranıyla 1-5 yaş grubunda olduğu dikkat çekmekteydi. Bunu %22,2 oranı ile nefritik sendrom endikasyonu izlemekteydi ve bu endikasyon ile yaş grupları arasında dağılım farkı yoktu ($p>0,005$). Üçüncü sırada ise HSP endikasyonu ile biyopsi yaptığımız olgular %15,1 oranı ile yer almaktaydı.

Hastalarımızın %65,9'una ilk tanıdan sonra yaklaşık 3 ay içerisinde biyopsi uygulandığı görüldü.

Bu grup içinde en fazla histopatolojik tanı immünoglobulin A nefropatisi (IgAN) (%79,3) idi ve fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) göre (%69,2) bu oran yüksek bulundu. Diğer hasta

gruplarının biyopsileri izlemde ve üç aydan sonra yapılmıştı.

Alınan glomerül sayısının yeterliliğine göre hastalar değerlendirildiğinde toplam 74 hastada (%58,7) 10'dan fazla glomerül mevcut olup bunlar yeterli olarak gruplandırılmıştı. Toplam dokuz hastada (%7,1) alınan biyopsi örneğinde glomerül saptanmamış olup bu hastaların dört tanesinde ise yalnızca tubulointerstitial yapılar değerlendirilebilmişti. Yaş gruplarına göre glomerül sayısının yeterliliği arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,005$).

Tekrarlayan biyopsi oranı %5,6 olup çoğunlukla 2 kez yapılmış, yalnızca 1 hastada 3 kez biyopsi yapılmıştı. Tekrarlayan biyopsi endikasyonu daha çok yetersiz materyal nedeniyle olup, bu işlem hastadaki tedavi modalitesini değiştirmemiştir. Biyopsi yapılan hastalarımızın %50,8'nin tedavisi ve izlemine devam edilmekte, %35,7'si yaş grubu nedeniyle izlemde çıkmış (erişkin nefrolojiye devredilmiş), %7,9'u şifa ile izlemde çıkmış, %5,6'sı ya tedavisiz takip edilmekte ya da eks olmuştur.

Çalışmamızdaki ön tanı dağılımına bakıldığında ilk sırada %24,6 oranıyla FSGS yer almakta ve bunu %19 oranıyla HSP izlemektedir. Histopatolojik tanılardan ise ilk sırayı %23 IgAN, ikinci sırayı ise %20,6 ile FSGS almıştır. Yaş gruplarına göre histopatolojik tanı dağılımına bakıldığında; FSGS histopatolojik tanısı alanların %52 oranı ile en fazla 1-5 yaş grubunda, IgAN tanısı alanların ise %38,8 oranı ile daha çok 6-12 yaş grubunda olduğu dikkat çekmekteydi. Hastaların ön tanı dağılımı Şekil 1a ve histopatolojik tanı dağılımı da Şekil 1b'de verilmiştir.

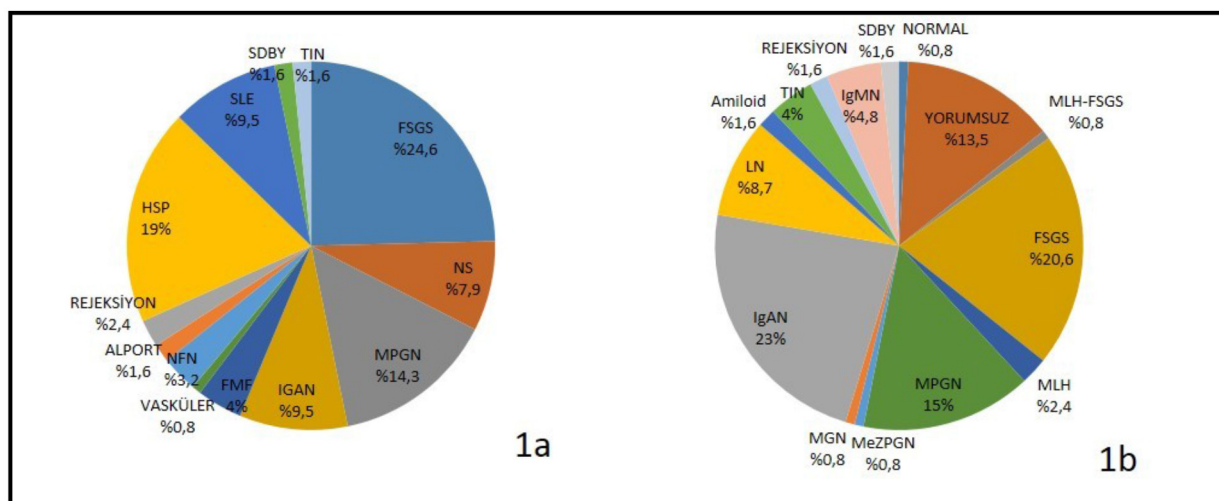
Biyopsi öncesi klinik ön tanı ile histopatolojik tanılarımızın %82,6 uyumlu olduğu saptandı. Biyopsi sayılarımıza göre en sık beş ön tanı-histopatolojik uyum oranları Şekil 2'de verilmiştir.

Tartışma

Perkütan böbrek biyopsisi renal hastalık teşhis, tedavi ve izleminde kullanılan değerli bir inceleme yöntemidir. Günümüzde US eşliğinde yapılan perkütan böbrek biyopsilerinde komplikasyon riski de oldukça azalmıştır. Çalışmamızda 2011-2021 yıllarını kapsayan 10 yıllık dönemde Doğu Anadolu'daki Malatya ilinde yer alan ve bölgede çocuklarda böbrek biyopsisi yapılan nadir üçüncü basamak merkezlerden birisindeki böbrek biyopsi sonuçlarını değerlendirdik. Biyopsi yapılan 126 hastanın yaş ortalaması $9,5\pm 4,1$

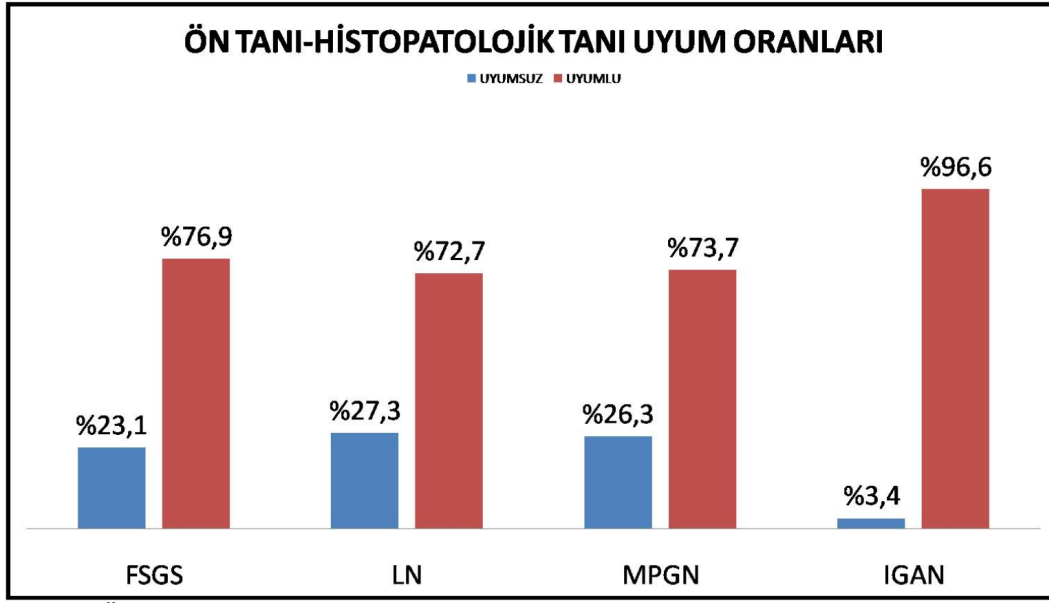
Tablo 1. Hastaların yaş gruplarına göre klinikopatolojik ve demografik verileri				
Yaş grupları				
	1-5 yaş	6-11 yaş	12-17 yaş	Toplam
Kız	15 (11,9)	21 (16,7)	28 (22,2)	64 (50,8)
Erkek	10 (7,9)	28 (22,2)	24 (19,1)	62 (49,2)
Endikasyonlar				
Nefrotik sendrom	19 (15,1)	11 (8,7)	11 (8,7)	41 (32,5)
Sistemik hastalık	0	21 (16,7)	15 (12)	36 (28,7)
Nefritik sendrom	5 (4)	11 (8,7)	12 (9,5)	28 (22,2)
ABH/KBH*	1 (0,8)	2 (1,6)	8 (6,3)	11 (8,7)
İzole hematüri/proteinüri	0	4 (3,2)	6 (4,8)	10 (8,0)
Biyopsi yapılma zamanı				
0-3 ay	16 (12,7)	30 (23,8)	37 (29,4)	83 (65,9)
3-6 ay	4 (3,2)	6 (4,8)	2 (1,6)	12 (9,5)
>6 ay	5 (4)	13 (10,3)	13 (10,3)	31 (24,6)
Glomerül sayısı				
0-6 arası	5 (4)	6 (4,8)	12 (9,5)	23 (18,3)
6-10 arası	4 (3,2)	18 (14,3)	12 (9,5)	34 (27)
10 üzeri	16 (12,7)	25 (19,8)	28 (22,2)	69 (54,7)
İzlem				
Tedavi ile izlem	20 (15,9)	27 (21,4)	17 (13,5)	64 (50,8)
Tedavisiz izlem veya eks	1 (0,8)	4 (3,2)	2 (1,6)	7 (5,6)
İzlemden çıkan	3 (2,4)	12 (9,5)	30 (23,8)	45 (35,7)
Şifa	1 (0,8)	6 (4,8)	3 (2,4)	10 (8,0)

*ABH/KBH: Akut böbrek hasarı/Kronik böbrek hastalığı, Veriler ortanca (%25-75 çeyrekler arası aralık) ve sayı (yüzde) olarak verildi



Şekil 1. Hastaların ön tanı (a) ve histopatolojik tanıların (b) dağılımı.

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği, TIN: Tubulointerstiyel nefrit, FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz, NS: Nefrotik sendrom, MPGN: Membranoproliferatif glomerülo nefrit, MeZPGN: Mezangioproliferatif glomerülo nefrit, İGAN: İmmünglobulin A nefropatisi, FMF: Familial mediterian fever, NFN: Nefronofitizi, HSP: Henoch schönlein purpura, SLE: Sistemik lupus eritematozus, MGN: Membranöz glomerulonefrit, LN: Lupus nefriti



Şekil 2. Ön tanı-histopatolojik tanı uyum oranları.

FSGS: Fokal segmental glomeruloskleroz, LN: Lupus nefriti, MPGN: Membranoproliferatif glomerulonefrit, IgAN: İmmünoglobulin A nefropatisi

olup literatür ile uyumlu bulunmuştur (4-7). Ayrıca bunlar arasında yine literatürle uyumlu olarak cinsiyet farkı da tespit edilmemiştir (4-6).

Perkütan böbrek biyopsisinde en sık rastlanan komplikasyon hematüri olup kısa sürede gerilemektedir. Bunun dışında perirenal hematom, büyük damar yaralanması, sepsis, A-V fistül, hipertansiyon ile o böbreğin kaybı gibi komplikasyonlar da gelişebilmektedir (2). Ding ve ark.'nın (8) 201 biyopsiyi inceledikleri çalışmalarında majör komplikasyon oranı %3 olarak bildirilmişken bizim biyopsilerimizin hiçbirisinde hematüri dışında herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. Hastalarımızda genellikle başvuru sonrası ilk üç ay içerisinde (%65,9) biyopsi yapıldığı dikkat çekmektedir. Bu gruptaki histopatolojik tanılara bakıldığında ise IgAN %79,3 oranıyla başvuru ve tanı arası süre bakımından ilk sırada yer almaktadır. Bunun sebebi de IgAN'de tedavi öncesi tanı amacı ile biyopsi yapılırken, örneğin nefrotik sendromda daha çok tedavi yanıtı zayıflığı durumlarında biyopsi yapılmaktadır.

Alınan glomerül sayısının yeterliliğine göre değerlendirildiğinde toplam 9 hastada (%7,1) alınan biyopsi örneğinde glomerül saptanmamıştı. Ülkemizde başka bir çalışmada bu oran %5 bildirilmiştir. Bu oranların bu denli düşük olmasının nedeni günümüzde biyopsilerin US eşliğinde yapılması olabilir.

Tekrarlayan biyopsi oranı %5,6 olup yalnızca 1 hastaya 3 kez biyopsi yapılmıştır. Başka bir çalışmada bu

oran %18,1 olarak bildirilmiş ve biyopsi tekrarı yapılan sadece iki hastada tedavi modalitesi değiştirilmiştir. Bizim serimizdeki tekrar biyopsileri genellikle materyal yetersizliğinden kaynaklanmakla beraber; literatürde hastalık progresyonunun değerlendirilmesi, tedavi yanıtı ve yan etkilerinin değerlendirilmesi de bu konuda öne sürülen nedenlerdendir (4).

Klinik ön tanı ile histopatolojik uyum %82,6 gibi yüksek bir oranda bulundu. Bu oran başka bir çalışmada %86,3 olarak rapor edilmiştir (5). Bu sonuç aslında nefroloji kliniklerin histopatolojik tanıyı öngörmedeki tecrübesi ile açıklanabilir.

Biyopsi endikasyonlarımız içinde %32,5 oranı ile nefrotik sendrom ilk sırada yer almıştır. Bunu %22,2 oranı ile nefritik sendrom izlemiş ve üçüncü sırada sistemik hastalıklardan HSP %15,1 oranıyla yer almıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda nefrotik sendrom endikasyon oranı %50 (4) ve %46,8 (6), yurt dışı çalışmalarda ise %34,5 (7), %81 (9) ve %44,4 (10) gibi değişik oranlarda bildirilmiştir. Nefrotik sendromda en sık biyopsi endikasyonunun steroid direnci olması ve histopatolojik tanılardan da FSGS'nin ilk sıralarda yer alması da bu oranları açıklamaktadır. Kaldı ki nefrotik sendrom endikasyonu ile biyopsi yapılan olguların büyük çoğunluğunu %46,3 oranında FSGS oluşturmaktaydı. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada nefrotik sendrom endikasyonu oranı %47,1 olup steroid dirençli nefrotik sendrom olgularında ise

en sık tanı FSGS (%68,4) olarak rapor edilmiştir (11). Tüm histopatolojik tanılar arasında minimal lezyon hastalığı (MLH) ise %2,4 gibi çok düşük bir orandaydı. Bu oran ülkemizdeki bir çalışmada %14, yurt dışı bildirilerde %14,1 ve %24,2 olarak saptanmıştır (4,12,13). Bizim çalışmamızda bu MLH oranının literatürden daha düşük olması; klinik yaklaşım olarak biyopsi endikasyonlarımızı gerek ön tanı ve gerekse sosyal sebeplerle daha sınırlı tutmamızdan kaynaklanmış olabilir.

Histopatolojik tanılar arasında %23 oranıyla IgAN ilk sırada olup %20,6 ile FSGS ikinci sırada yer almaktaydı. Bunları membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) (%15) ve lupus nefriti (%8,7) izlemekteydi. Ülkemizdeki bir çalışmada ilk sırada FSGS (%19,8), ikinci sırada ise MLH (%14,4) yer almaktadır (4). Başka bir çalışmada ilk sırada mesangioproliferatif glomerülonefrit (MesPGN) (%19), ikinci sırada HSP (%18) bulunmaktadır (6). Yurt dışı iki çalışmada ise bizimkine benzer şekilde ilk sırada IgAN %18,8 (12) ve %20,9 (10) oranları ile bildirilmiştir. Bu sonuçlar gerek ülkemizde ve gerekse ülkeler arasında histopatolojik tanılar arası belirgin bölgesel farklılıklar bulunduğunu göstermiştir. Bunun en belirgin sebebinin alt yapı ile ilgili yetersizlikler ve bunun sonucunda oluşan biyopsi endikasyonu farklılıkları olduğunu düşünmekteyiz. Şöyle ki uzak doğuda hematürili çocuklara biyopsi endikasyonları daha geniş tutulduğu için ilk sırada ve çok büyük oranlarda histopatolojik tanı IgAN olmaktadır (14).

Histopatolojik tanı ile hastaların tanı yaşlarını karşılaştırdığımızda 6 yaş üstü gruplarda sekonder nedenler literatürle (15) uyumlu olarak belirgin yüksek (IgAN 6-11 yaş grubunda %15,1) tespit edildi.

Hastalarımızın %50,8'inin tedavi ile izlemine devam edilmekte, %35,7'si yaş grubu nedeniyle izlemiden çıkmış, %7,9'u şifa ile izlemiden çıkmış, %5,6'sı tedavisiz takip edilmekte veya eks olmuştur. Bizdeki izlemiden çıkan oranının yüksek olmasının nedeni 10 yılı aşkın süre ile izlediğimiz hastaların çocukluk yaş grubundan erişkinliğe geçişi nedeniyle.

Sonuç

Böbrek biyopsisi tanı ve tedavinin belirlenmesi amacıyla kullanılan çok değerli bir yöntemdir. Fakat ön tanı ve histopatolojik tanının uyumunun yüksek olması gereksiz biyopsi yapılması olasılığını akla getirirse de ön tanımımızın doğrulanma gerekliliği unutulmamalıdır. Biyopsiye ek olarak genetik testlerin

de tanımının doğrulanmasına katkısı her geçen gün daha da artmaktadır. Bizim de bu bilgiyi kullanarak son 10 yılda daha az böbrek biyopsisi yaptığımız bir gerçek olup, olgu sayımızın azlığı bu çalışmanın en önemli kısıtlılığıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (onay numarası: 2597, tarih: 02.11.2021). Çalışma uluslararası Helsinki Deklarasyonu Prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Pirani CL. Renal biyopsi. An historical perspective. In: Silva FG, D'Agati VD, Nadasdy T, (eds). Renal Biopsy Interpretation, Churchill Livingstone: New York; 1996. p.1-19.
2. Korbet SM. Percutaneous renal biopsy. Semin Nephrol 2002;22:254-67.
3. Natalie SU, Mihail MS, Frederick JK. Renal Biopsy. In: Kher KK, Schnaper HW, Greenbaum LA, (eds). Clinical Pediatric Nephrology. 3th edition. Taylor & Francis Group; 2017. p.115-25.
4. Yavaşcan Ö, Aksu N, Erdoğan H, Kara OD, Tuncel Çerçi T, Şen S, et al. Evaluation of percutaneous renal biopsy results in children: an eleven-year survey. J Turk Soc Nephrol 2005;14:195-201.
5. Ergin M, Yavaşcan Ö, Serdaroğlu E, Ergin I, Diniz AG, Ortaç R. Dr. The clinic and histopathological profile of the renal biopsies evaluated between 2009-2010 at the pathology department of Dr. Behçet Uz Children's Hospital. J Dr Behcet Uz Child Hosp 2011;1:51-7.
6. Peru H, Elmacı AM, Karagöl C, Kara F. Evaluation of clinicopathological findings of 78 percutaneous renal biopsy. Selçuk Tıp Derg 2007;24:173-9.
7. Printza N, Bosdou J, Pantzaki A, Badouraki M, Kollios K, Ghogha Ch, et al. Percutaneous ultrasound-guided renal biopsy in children: a singlecentre experience. Hippokratia 2011;15:258-61.
8. Ding JJ, Lin SH, Huang JL, Wu TW, Hsia SH, Lin JJ, et al. Risk factors for complications of percutaneous ultrasound-guided renal biopsy in children. Pediatr Nephrol 2020;35:271-8.
9. Garg AK, Kanitkar M, Venkateshwar V. Clinicopathological spectrum of renal biopsies in children. Med J Armed Forces India 2010;66:216-9.
10. Santangelo L, Netti GS, Giordano P, Carbone V, Martino M, Torres DD, et al. Indications and results of renal biopsy in children: a 36-year experience. World J Pediatr 2018;14:127-33.
11. Paliani RK, Venkatesh GV, Nada R, Vignesh P, Jindal AK, Suri D, et al. Renal Biopsy in Children-Effect on Treatment Decisions: A Single-Center Experience. Indian J Pediatr 2021;88:1036-9.
12. Coppo R, Gianoglio B, Porcellini MG, Maringhini S. Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children. Nephrol Dial Transplant 1998;13:293-7.

13. Riviera F, Gomez LJM, Garcia PR. Frequency of renalpathology in Spain 1994-1999. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1594-602.
14. Nation wide and long-term survey of primary glomerulonephritis in Japan as observed in 1,850 biopsied cases. Research Group on Progressive Chronic Renal Disease. *Nephron* 1999;82:205-13.
15. HodFeins R, Tobar A, Davidovits M. Yield and complications of kidney biopsy over two decades in a tertiary pediatric center. *Pediatr Int* 2017;59:452-7.

Accompanying Infections in Hospitalized Children with Neurological Disease

Hastaneye Yatırılan Nörolojik Hastalığı Olan Çocuklarda Eşlik Eden Enfeksiyonlar

Turgay Çokyaman* (0000-0002-7108-6839), Tolga Kasap** (0000-0002-1046-7638), Taylan Çelik*** (0000-0002-7568-035X)

*Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Neurology, Çanakkale, Turkey

**Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Çanakkale, Turkey

***Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Infection Disease, Çanakkale, Turkey



Abstract

Introduction: Infections in children with neurological disease often require hospitalization and are treated with antibiotics. In this study, it was aimed to determine the accompanying infections, antibiotics used and pathogenic microorganisms grown in cultures in hospitalized children with neurological disease.

Materials and Methods: Digital medical files of patients between one month and 18 years old admitted to the pediatric neurology service were retrospectively analyzed. Diagnoses of neurological and infectious disease, antibiotics and antiepileptics used, and culture antibiogram results were recorded.

Results: The most common infectious disease in children with neurological disease was lower respiratory tract infections (50%). Antibiotic use rate in children with neurological diseases was 51.9% (32.4% single and 19.4% combined). Lower respiratory tract infections (50%) were the leading antibiotic indications. Third generation cephalosporins (46%) were the most used in mono antibiotherapy, carbapenems (26.6%), glycopeptides (26.6%) and broad-spectrum penicillins (10%) were used at higher rates in combined antibiotherapy. Pathogenic microorganisms such as *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii* and *Enterococcus raffinosus* were grown in urine cultures, *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecium* in blood cultures. 59.3% of the children with neurological diseases were receiving antiepileptic treatment. Valproic acid 24.6%, levetiracetam 20.0%, phenobarbital and carbamazepine were used at 10.8% frequency.

Conclusion: The most common infectious disease in hospitalized children with neurological disease is lower respiratory tract infections. Although cephalosporin is mostly preferred in mono-antibiotherapy, carbapenem and glycopeptides come to the fore in combined therapy. It is important to know the infections that may develop in the follow-up of this group of patients and the possible causative pathogens for rapid and effective treatment and to reduce health costs.

Öz

Giriş: Nörolojik hastalığı olan çocuklarda ortaya çıkan enfeksiyonlar sıklıkla hastaneye yatış gerektirmekte ve antibiyotiklerle tedavi edilmektedir. Bu çalışmada hastaneye yatırılan nörolojik hastalığı olan çocuklarda eşlik eden enfeksiyonların, kullanılan antibiyotiklerin ve kültürlerde üreyen patojenik mikroorganizmaların belirlenmesi amaçlanmıştır.

Keywords

Antiepileptics, antibiotics, children, pediatric, treatment

Anahtar kelimeler

Antiepileptikler, antibiyotikler, çocuklar, pediatrik, tedavi

Received/Geliş Tarihi : 02.07.2021

Accepted/Kabul Tarihi : 16/02/2022

DOI:10.4274/jcp.2022.81084

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:
Turgay Çokyaman MD, Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Neurology, Çanakkale, Turkey
Phone: +90 537 513 23 49
E-mail: wolf_6079@hotmail.com

Gereç ve Yöntem: Çocuk nörolojisi servisine yatırılan 1 ay-18 yaş arası hastaların dijital tıbbi dosyaları retrospektif olarak incelendi. Nörolojik ve enfeksiyon hastalığı tanıları, kullanılan antibiyotik ve antiepileptikler ve kültür antibiyogram sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Nörolojik hastalığı olan çocuklarda en sık görülen enfeksiyon hastalığı alt solunum yolu enfeksiyonlarıydı (%50). Antibiyotik kullanım oranı %51,9 (%32,4 mono ve %19,4 kombine) idi. Tekli antibiyotik tedavisinde en çok üçüncü kuşak sefalosporinler (%46) kullanılmıştı. Çoklu antibiyotik tedavisinde ise karbapenemler (%26,6), glikopeptidler (%26,6) ve geniş spektrumlu penisilinler (%10) daha yüksek oranlarda kullanılmıştı. İdrar kültürlerinde *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii* ve *Enterococcus raffinosus*, kan kültürlerinde ise *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus faecium* patojenleri üredi. Nörolojik hastalığı olan çocukların %59,3'ü antiepileptik tedavi almaktaydı. Valproik asit %24,6, levetirasetam %20,0, fenobarbital ve karbamazepin %10,8 sıklıkta kullanılmıştı.

Sonuç: Hastaneye yatırılan nörolojik hastalığı olan çocuklarda en sık görülen enfeksiyon alt solunum yollarına aittir. Mono antibiyoterapide çoğunlukla sefalosporinler tercih edilse de kombine tedavide karbapenem ve glikopeptidler öne çıkmaktadır. Bu grup hastaların takiplerinde gelişebilecek enfeksiyonların ve neden olan olası patojenlerin bilinmesi hızlı ve etkin tedavi ve sağlık maliyetlerinin azaltılması için önemlidir.

Introduction

Since the discovery of sulfonamide and penicillin, antibiotics have become indispensable treatment tools in modern medicine (1). They are at the top of prescription rankings in developed and developing countries in the world at present and are the most commonly prescribed medication in the childhood period in Turkey (2-4). To date, many antibiotics have been developed; however, this situation had led to problems like antibiotic resistance development and additional financial load (5).

Antibiotic use rates in special units like pediatric/neonatal intensive care units (PICU/NICU), pediatric surgery, and hematology-oncology are high compared to other pediatric units (6). Due to antimicrobial stewardship programs (ASPs) developed in these special units, the target is prevention of antibacterial resistance development and reduction of costs (7).

There are many beneficial microorganisms preventing colonization of pathogens in a healthy human body. People with chronic neurological disease experience changes in oropharyngeal, gastrointestinal and urinary tract flora over time (8). Antiepileptic (AED), myorelaxant, immunomodulatory drugs and ketogenic diet used for treatment of neurological diseases in the childhood period contribute to variation in the microbiota (9-11). For example, it is known that the respiratory tract of children with cerebral palsy is colonized by *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) and other gram-negative bacteria, while the urinary systems of children with meningomyelocele and neurogenic bladder are colonized by antibiotic resistant *Escherichia coli* (*E. coli*), *Enterobacteriaceae* and *Klebsiella* (12,13). When we examine the literature, there are very few studies on the change of microbiota in

children with chronic neurological disease, pathogenic microorganisms grown in cultures and appropriate use of antibiotics. Unfortunately, currently there are no guidelines such as ASP for children with neurological diseases. In our study, it was aimed to reveal common infectious diseases, antibiotics used for treatment and pathogens grown in cultures in children hospitalized in the pediatric neurology service in order to contribute to this gap in the field.

Materials and Methods

Patient Selection

This study was designed as a retrospective and cross-sectional study in a tertiary level university hospital. The files of patients with neurological disease who were hospitalized and treated with antibiotics were retrospectively reviewed. Diagnosis of neurological diseases was made by the pediatric neurology division and monitoring of inpatients was completed by the same unit. In necessary situations, consultations were made with other units led by infectious diseases specialists.

The study inclusion criteria; a- children admitted to the pediatric neurology ward from 01. January 2018-31. December 2019, b- to be between 1 month and 18 years old, c- having a neurological disease such as epilepsy, cerebral palsy, demyelinating disease, meningomyelocele, hydrocephalus, muscle and peripheral nervous system diseases, d- having received at least 3 days of antibiotic treatment during hospitalization in the pediatric neurology ward.

The study exclusion criteria; children with prophylactic antibiotic use due to reasons like surgery or burns were not included in the study. Additionally,

children monitored by intensive care or hematology clinics were not included in the study. Cases whose treatment was referred to other units were excluded from the study.

Age, sex, primary neurological disease, comorbid infectious disease, empirical or therapeutic antibiotic use and hospitalization durations were retrospectively collected from digital medical files. Culture and antibiogram results were documented in line with reports from the microbiology laboratory serving in our hospital.

Statistical Analysis

Age, primary neurological disease, infectious diseases, antibiotics, AEDs and hospitalization duration had mean \pm SD, median (minimum-maximum) and percentages calculated. Culture and antibiogram results were presented from the available reports.

Ethical Statement

Ethical approval was received for this study from the local ethics committee of Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine (approval number: 2011-KAEK-27/2019-E.1900186491, date: 15.01.2020).

Results

Within the determined dates, 171 digital medical files suitable for the study were investigated. Cases were divided into two groups as those given and not given antibiotic treatment.

Group receiving antibiotics; A total of 93 cases were detected. Of these, two patients transferred to intensive care, one transferred to hematology, and one patient receiving burn treatment were excluded from the study. Nine cases with similar infection diagnoses and recurrent hospitalizations were also excluded from the study (Figure 1).

A total of 80 cases (51.9%) who were treated with antibiotics that met the study criteria were identified. The mean age in this group was 6.0 ± 4.5 years, median 4.5 years (range: 1.2-17.6) and sex ratio boy/girl 44/36. Hospitalization duration was mean 7.3 ± 4.1 days and median 6.0 days (minimum: 3.0-maximum: 24.0). Among those administered antibiotic treatment, 25 had epilepsy, 21 had cerebral palsy, 18 had cerebral

palsy + epilepsy, four had myelomeningocele, two had acute disseminated encephalomyelitis, two had hydrocephalus, two had Guillain-Barre syndrome (GBS), four had meningomyelocele + hydrocephalus + epilepsy, one had leukoencephalopathy (vanishing white matter disease) and one had Wilson disease (Table 1).

Group not receiving antibiotics; A total of 78 cases who did not receive antibiotic treatment were identified. Those who received treatment for different reasons such as hypotension (1), urticaria (2) and angioedema (1) were not included in the study (Figure 1).

There were 74 cases (48.1%) not administered antibiotics with mean age 4.7 ± 3.8 years, median 5.8 years (minimum: 1.1-maximum: 17.8), sex ratio boy/girl 39/35 and hospitalization duration mean 5.1 ± 2.1 days, and median 6.3 days (minimum: 1-maximum: 13). Of these, 27 had epilepsy, 21 had febrile seizure, 12 had cerebral palsy + metabolic disturbance or malnutrition, 11 had neurometabolic and other undiagnosed diseases, two had hydrocephalus and one had GBS diagnosis (Table 1).

Among the 80 cases with neurological disease administered antibiotics, antibiotic treatment was given for the following diagnoses: 50% had lower respiratory tract infection (LRTI), 23.8% had lower urinary tract infection (LUTI), 11.3% had central nervous system infection (CNSI), 7.5% had gastrointestinal system infection (GISI), 5% had skin and soft tissue infection (SSTI) and 2.5% had occult bacteriemia (OB). A total of 127 cultures from these patients were studied comprising 71 blood samples, 33 urine samples, 11 cerebrospinal fluid (CSF) samples, nine stool samples, two wound samples and one sputum sample (Table 2).

There was grown in 18 urine cultures, eight blood cultures and the two wound cultures. According to urine culture results, *E. coli* (6), *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) (4), *P. aeruginosa* (3), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) (2), *Morganella morganii* (1) and *Enterococcus raffinosus* (1) were accepted as pathogenic microorganisms. *Streptococcus parasanguinis* (1) was not accepted as pathogen with proliferation below 100,000 CFU/mL. According to blood culture results, microorganisms accepted as pathogenic were *Staphylococcus aureus* (2) and *Enterococcus faecium* (1). However, as *Staphylococcus aureus* was not resistant to methicillin

and *Enterococcus faecium* was not resistant to ampicillin and vancomycin, antibiogram results are not presented. *Streptococcus mitis* (2), Coagulase-negative *Staphylococci* (2), and *Staphylococcus epidermidis* (1) proliferating in blood cultures were not accepted as pathogenic. One of the wound cultures produced *Provetella* spp. (1); however, antibiogram results were not given as significant antibiotic resistance was not identified. The other wound culture produced *Staphylococcus hominis* (1); however, this microorganism was not accepted as pathogenic (Table 2). The antibiogram results for gram-negative microorganisms accepted as being pathogenic are also presented in Table 3.

The general antibiotic use rate among children admitted to hospital for neurological disease was 51.9% (80/154). Within the total study population, the monotherapy rate was 32.4% (50/154) and combined treatment rate was 19.4% (30/154). In empirical or pathogen-specific monotherapy were used third generation cephalosporins most at 46%. This was followed by ampicillin-sulbactam at 32%, second

generation cephalosporins at 12% and aminoglycosides at 6%. For combined antibiotic therapy, it was observed that broad spectrum antibiotics like carbapenem (26.6%), glycopeptides (26.6%), aminoglycosides (20%) and broad-spectrum penicillin (100%, fourth generation) were used. Nearly all antivirals (30% acyclovir and oseltamivir) were used within combined therapy (Graphic 1a, b).

It was identified that 59.3% of children with neurological disease administered antibiotic treatment were also receiving antiepileptic treatment. Among these, 33.9% were receiving mono and 25.4% were receiving combined antiepileptic treatment. When we examine the frequency of AED use individually, the order was valproic acid 24.6%, levetiracetam 20.0%, phenobarbital and carbamazepine 10.8%, clobazam 9.2%, topiramate 6.2%, clonazepam, vigabatrin 4.6% and others (lamotrigine, phenytoin, zonisamide, stiripentol) 9.2% (Graphic 2a, b). Little used treatments such as tizanidine, trihexyphenidyl, intravenous immunoglobulin, and steroids were not recorded.

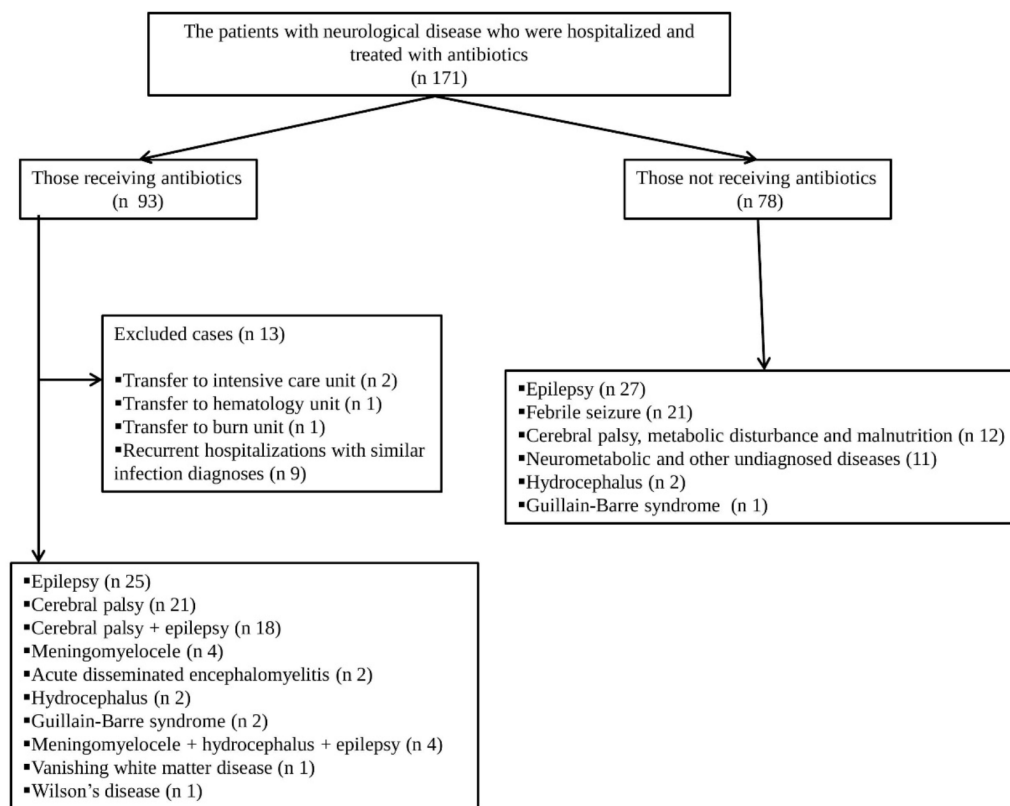


Figure 1. Patients and disease groups included in the study.

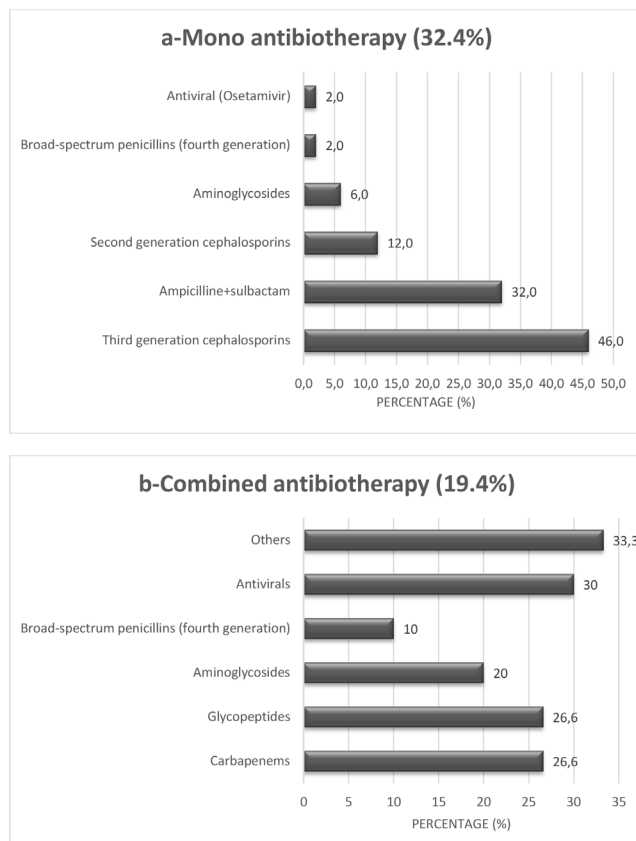
Discussion

In many neurological diseases, especially CP, respiratory tract diseases are seen due to multiple factors such as impaired airway clearance, breathing mechanics, non-effective coughing and oropharyngeal dysphagia (14). Vomiting and occult aspirations seen in other neurological diseases, especially seizures (postictal stage), also facilitate the development of respiratory diseases (15). In addition to these factors, malnutrition also causes deterioration of general health and susceptibility to respiratory infections (16).

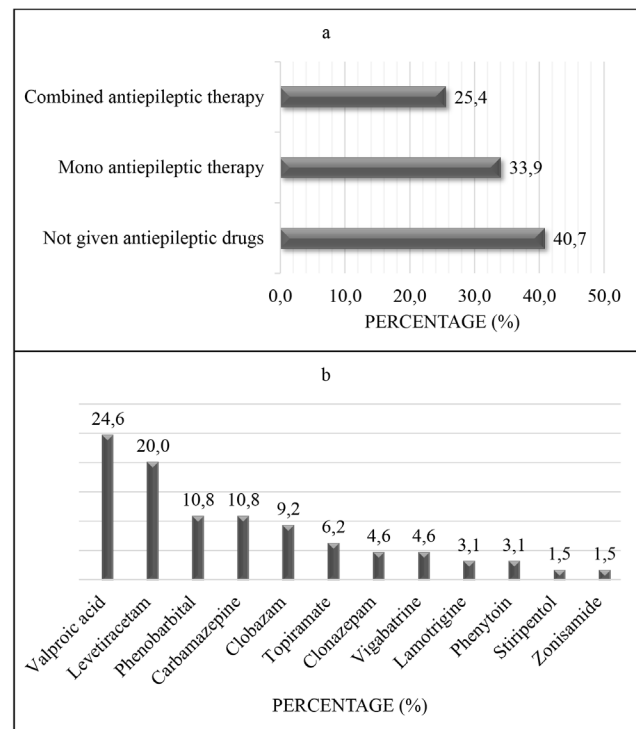
In our study, the majority of children with neurological disease were hospitalized for LRTI. In point prevalence surveys (PPSs) LRTI lead the indications for antibiotic use (17). In our study, respiratory, urinary and gastrointestinal tract infections led the list of antibiotic indications. Differently in our study, the rate was 11.3% for CNSI in terms of antibiotic use indications (Table 2). This rate is higher than rates reported by Versporten et al. (18)

(2010) and Amadeo et al. (19) (2016). This elevation may be due to diseases like encephalitis, meningitis or meningoencephalitis naturally being included in pediatric neurology compared to general pediatrics. However, the lack of pathogen proliferation in CSF cultures indicates deficiencies in technical topics like taking cultures and sending to the laboratory or perhaps a tendency toward overdiagnosis of CNSI.

In our study, the antibiotic use rate for children with neurological diseases hospitalized for treatment was 51.9% (Table 1). This rate is a little higher than antibiotic use rates reported in outpatient PPSs (20). PPSs are also applied in inpatient clinics and antibiotic use rates are reported according to ward (e.g., general pediatrics, PICU/NICU, surgery and hematology-oncology) (21). However, to date, there is no data about antibiotic use in children hospitalized with neurological diseases. Versporten et al. (18) (2016) reported 36.7% antibiotic use in hospitalized children in a multinational PPS, while Gharbi et al. (22) reported 40.9% in multicenter studies, Amadeo et al. (19) (2010) reported 32% and Gerber et al. (23) reported 60%. Antibiotic use rates in special units like the PICU/NICU, surgery and hematology-oncology increase further to reach 60-90% (24).



Graphic 1. Antibiotic use rates in children hospitalized with neurological diseases; (a) frequency of antibiotics used in monotherapy, (b) frequency of antibiotics used in combined therapy.



Graphic 2. Antiepileptic drugs used by children with neurological diseases; (a) mono and combined antiepileptic treatment rates, (b) frequency of antiepileptic drugs.

Table 1. Demographic characteristics of the study group	
Children with primary neurological disease undergoing antibiotherapy (n 80), %51.9	
Age (years)	Mean 6.0±4.5, median 4.5 (minimum: 1.2-maximum: 17.6)
Gender; male/female (%)	44 (55.0%)/36 (45.0%)
Hospitalization lenght (days)	Mean 7.3±4.1 median 6.0 (minimum: 3-maximum: 24)
Neurological diagnoses (n)	
	Epilepsy (n=25)
	Cerebral palsy (n=21)
	Cerebral palsy + epilepsy (n=18)
	Meningomyelocele (n=4)
	ADEM (n=2)
	Hydrocephalus (n=2)
	GBS (n=2)
	Meningomyelocele + hydrocephalus + epilepsy (n=4)
	VWM (n=1)
	Wilson's disease (n=1)
Children with primary neurological disease not receiving antibiotherapy (n=74), 48.1%	
Age (years)	Mean 4.7±3.8, median 5.8 (minimum: 1.1-maximum: 17.8)
Gender; male/female (%)	39 (52.7%)/35 (47.2%)
Hospitalization lenght (days)	Mean 5.1±2.1 median 6.3 (minimum: 1-maximum: 13)
Neurological diagnoses (n)	
	Epilepsy (n=27)
	Febrile seizure (n=21)
	Cerebral palsy, metabolic disturbance and malnutrition (n=12)
	Neurometabolic and other undiagnosed diseases (11)
	Hydrocephalus (n=2)
	GBS (n=1)
n: number of cases, ADEM: Acute disseminated encephalomyelitis, GBS: Guillain-Barre syndrome, VWM: Vanishing white matter disease	

Due to developed ASPs, the target is to treat infections in a short time and effective way. Additionally, one of the important aims of ASPs is to prevent development of antibiotic resistance (25). Due to ASPs developed for PICU/NICU, surgery and hematology-oncology wards, antibiotic resistance development has been brought partially under control. However, the presence of infections with neurological diseases and AED use makes antibiotic treatment very complex. It is necessary to consider the choice of suitable antibiotic and reaching effective blood levels, keeping AED at effective blood levels, effects on liver, kidney and other organ functions, drug-drug interactions (DDIs) and adverse drug reactions that may develop (26). Unfortunately, in practice we

see these parameters are not always considered. This situation makes a range of difficulties in treatment of both infectious disease and neurological disease unavoidable.

The basic target for treatment of infectious diseases is to administer the most effective antibiotic for the possible or identified infectious agent. However, a natural problem like possible antibiotic-AED interaction occurs. For solution of this paradox, paying attention to culture and antibiogram results may provide a guide. Thorburn et al. (27) (2009) reported *P. aeruginosa*, *Klebsiella* and *Enterobacter* species proliferated in throat cultures from children with CP admitted to the PICU and on mechanical ventilation. In our study, CP cases were followed in

Table 2. Infectious diseases using antibiotics in children with neurological diseases and pathogenic microorganisms growing in their cultures

Files reviewed (n=80)				
Infectious diseases		(%)		
	LRTI	50.0		
	LUTI	23.8		
	CNSI	11.3		
	GISI	7.5		
	SSTI	5.0		
	OB	2.5		
Cultures studied		(n)	(n)	Production
	Blood	71	8	<i>Staphylococcus aureus</i> (2)* <i>Streptococcus mitis</i> (2) Coagulase-negative <i>Staphylococci</i> (2) <i>Enterococcus faecium</i> (1)* <i>Staphylococcus epidermidis</i> (1)
	Urine	33	18	<i>Escherichia coli</i> (6)* <i>Proteus mirabilis</i> (4)* <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (3)* <i>Klebsiella pneumoniae</i> (2)* <i>Enterococcus raffinosus</i> (1)* <i>Morganella morganii</i> (1)* <i>Streptococcus parasanguis</i> (1)
	CSF	11	0	
	Sputum sample	1	0	
	Wound	2	2	<i>Staphylococcus hominis</i> (1) <i>Prevotella</i> spp (1)*
	Gaita	9	0	

LRTI: Lower respiratory tract infection, LUTI: Lower urinary tract infection, CNSI: Central nervous system infection, GISI: Gastrointestinal system infection, SSTI: Skin and soft tissue infection, OB: Occult bacteriemia, *: Microorganisms considered pathogenic, CSF: Cerebrospinal fluid

the ward and mechanical ventilation was not applied. Most pathogens like *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis* were identified in the urine cultures of myelomeningocele cases. These pathogens were observed to have multiple antibiotic resistance. Gram negative pathogens easily colonize susceptible hosts due to pili and fimbriae creating chaperone-usher pathway (28). Additionally, another situation which eases pathogen colonization is degradation of mucosal fibronectin by elastase secreted by macrophages with stimulation of chronic diseases and the resulting disruption of the robustness of muco-ciliary clearance (29).

In our study, the majority of children with neurological disease (59.3%) were observed to receive antiepileptic treatment. AEDs with elimination through the liver like valproic acid, phenobarbital,

carbamazepine and benzodiazepine were mostly used (Graphic 2). Levetiracetam with elimination via the renal route was used at 20% levels. In this context, we can say that first generation antiepileptics are more commonly used for epilepsy treatment. AEDs in this group, especially carbamazepine, valproic acid, phenobarbital and phenytoin, may affect the efficacy and safety of medications when used together (30). In our study, it was observed that cephalosporins, ampicillin + sulbactam, aminoglycosides, glycopeptides and carbapenem were frequently chosen for antibiotic treatment (Graphic 1). The frequent use of potent seizurogenic antibiotics like cephalosporin, penicillin and carbapenem in children with neurological disease indicates that infection treatment was prioritized due to identification of resistant pathogens and unfortunately, antibiotic-antiepileptic interactions were ignored.

Table 3. Pathogenic microorganisms produced in cultures of children with neurological diseases and their antibiotic susceptibility

Antibiotics/ Microorganisms	<i>E. coli</i>						<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>			<i>P. mirabilis</i>				<i>M. morganii</i>
	1	2	3	4	5	6	1	2	1	2	3	1	2	3	4	1
Amoxicilin/Cl	S	S	R	R	R	S	S	R	R			S	R	R	R	R
Ampicillin	S	S	R			R	R	R	R			S	R			
Cefixime	S	S	S	S	S	S	S					S		S	R	R
Ceftriaxone	S	S	S	S	S	S	S	R	R				S			
Cefazidim				S	I		S	R	S	S	S		S	S	R	R
Cefepime				S	R		S	R	R		R		R	S	R	S
Gentamicin	S	S	S	R	S	S	S	S	R	S	R	I	R	R	R	S
Amikacin				S	S		S	S	I	S	I	S	I	S	R	S
Piperacillin/Tz	S	S	S	S	S	S	S	I	S	S	S		R	S	S	S
Meropenem				S			S		S	S	S			S	S	S
Ertapenem				S					R							S
Ciprofloxacin	S	S	S	R	S		S	S	S	S	R	R	R	R	R	S
Trimethoprim/Slf	S	S	S	R	S	S	S	R				S	R		S	S
Colistin											S			S		

Cl: Clavulonic acid, Tz: Tazobactam, Slf: Sulfamethooxazole, I: Intermediate susceptibility, R: Resistant, S: Susceptible

One of the important limitations of our study is that plasma levels of AEDs could not be measured. If we had been able to perform these measurements, we could make clearer interpretations about antibiotic-AED pharmacokinetic interactions and proconvulsant character of antibiotics. However, this was not part of our study design and we noted no serious variation in epileptic seizure frequency among children with neurological disease undergoing antibiotic treatment during investigation of the files.

Children receiving antiepileptic treatment and with chronic neurological disease have more variability in microbiota and susceptibility to infectious agents compared to healthy children (31). This situation naturally means that these children are more easily and frequently exposed to infectious diseases. Unfortunately, it is still a complex issue to consider drug interactions between AEDs and antibiotics and to avoid proconvulsive antibiotics. Measurement of the therapeutic plasma levels of both antibiotics and AEDs will bring extra financial load to health expenditure. Important situations that should be recalled are that macrolide, carbapenem and antituberculous medications affect AED blood levels and especially

carbapenem significantly lowers the plasma concentration of valproic acid (32). Additionally, care should be taken that factors like underlying neurological disease, infection, age and nutrition may negatively contribute to DDIs (33).

Conclusion

In this study, a situation determination was made about common infection diseases, antibiotics used, and pathogenic microorganisms produced in cultures in children with neurological disease who were hospitalized in the pediatric neurology ward. Neurological diseases such as epilepsy, CP, hydrocephalus and meningomyelocele are among the diseases that require hospitalization and antibiotic treatment. Upper respiratory tract infections are detected most frequently in this group of patients and they are mostly treated with cephalosporins. Gram-positive cocci such as staphylococci and streptococci grow in blood cultures, and gram-negative pathogens such as *E. coli*, *P. aeruginosa* and *P. mirabilis* in urine cultures. In parallel with technological and pharmacological developments, currently children with epilepsy, CP and other neurological diseases have

longer duration of survival. Knowing the common infection diseases in children with neurological diseases and predicting possible pathogens can provide serious benefits in important issues such as establishing an effective antibiotic treatment strategy and reducing health costs.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethical approval was received for this study from the local ethics committee of Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine (approval number: 2011-KAEK-27/2019-E.1900186491, date: 15.01.2020).

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

- Aminov R. History of antimicrobial drug discovery: major classes and health impact. *Biochem Pharmacol* 2017;133:4-19.
- Fernandes P, Martens E. Antibiotics in late clinical development. *Biochem Pharmacol* 2017;133:152-63.
- Goossens H, Ferech M, Stichele Vander R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.
- Devrim İ, Gülfidan G, Tavlı V, Dizdärer C, Yaşar N, Oruç Y et al. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesinde antibiyotik kullanımına ilişkin nokta prevalans çalışması. *J Pediatr Inf* 2009;3:11-3.
- Shorr AF. Epidemiology and economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: review and analysis of the literature. *Pharmacoeconomics* 2007;25:751-68.
- Abbas Q, Ul Haq A, Kumar R, Ali SA, Hussain K, Shakoor S. Evaluation of antibiotic use in pediatric intensive care unit of developing country. *Indian J Crit Care Med* 2016;20:291-4.
- Hersh AL, De Lurgio SA, Thurm C, Lee BR, Weissman SJ, Courter JD, et al. Antimicrobial stewardship programs in free standing children's hospitals. *Pediatrics* 2015;135:33-9.
- Catanzaro R, Anzalone M, Calabrese F, Milazzo M, Capuana M, Italia A, et al. The gut microbiota and its correlations with the central nervous system disorders. *Panminerva Med*. 2015;57(3):127-43.
- De Caro C, Iannone LF, Citraro R, Striano P, De Sarro G, Constanti A, et al. Can we 'seize' the gut microbiota to treat epilepsy? *Neurosci Biobehav Rev* 2019;107:750-64.
- Dahlin M, Prast-Nielsen S. The gut microbiome and epilepsy. *BioMedicine* 2019;44:741-6.
- Huang C, Li Y, Feng X, Li D, Li X, Ouyang Q, et al. Distinct gut microbiota composition and functional category in children with cerebral palsy and epilepsy. *Front Pediatr* 2019;7:394.
- Gerdung CA, Tsang A, Yasseen AS 3rd, Armstrong K, McMillan HJ, Kovesi T. Association between chronic aspiration and chronic airway infection with *Pseudomonas aeruginosa* and other gram-negative bacteria in children with cerebral palsy. *Lung* 2016;194:307-14.
- Forster CS, Panchapakesan K, Stroud C, Banerjee P, Gordish-Dressman H, Hsieh MH. A cross-section analysis of the urine microbiome of children with neuropathic bladders. *J Pediatr Urol* 2020;16:593.e1-593.e8.
- Marpole R, Blackmore AM, Gibson N, Cooper MS, Langdon K, Wilson AC. Evaluation and management of respiratory illness in children with cerebral palsy. *Front Pediatr* 2020;8:333.
- Velayutham P, Irace AL, Kawai K, Dodrill P, Perez J, Londahl M, et al. Silent aspiration: Who is at risk? *Laryngoscope* 2018;128:1952-7.
- Rodríguez L, Cervantes E, Ortiz R. Malnutrition and gastrointestinal and respiratory infections in children: a public health problem. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8:1174-205.
- Hagedoorn NN, Borensztajn DM, Nijman R, Balode A, vonBoth U, Carrol ED, et al. Variation in antibiotic prescription rates in febrile children presenting to emergency departments across Europe (MOFICHE): A multicentre observational study. *PLoS Med* 2020;17:e1003208.
- Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H, ARPEC Project group. The World wide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developin ghospital quality indicators of antibiotic prescribing for children. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1106-17.
- Amadeo B, Zarb P, Muller A, Drapier N, Vankerckhoven V, Rogues A-M, et al. European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) point prevalence survey 2008: paediatric antimicrobial prescribing in 32 hospitals of 21 European countries. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2247-52.
- van den Broek AK, van Hest RM, Lettinga KD, Jimmink A, Lauw FN, Visser CE, et al. The appropriateness of antimicrobial use in the out patient clinics of three hospitals in the Netherlands. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020;9:40.
- Kepekli E, Soysal A, Yalindag-Ozturk N, Ozgur O, Ozcan I, Devrim I, et al. Healthcare associated infections in pediatric intensive care units in Turkey: a national point-prevalence survey. *Jpn J Infect Dis* 2015;68:381-6.
- Gharbi M, Doerholt K, Vergnano S, Bielicki JA, Paulus S, Menseon E, et al. Using a simple point prevalence survey to define appropriate antibiotic prescribing in hospitalised children across the UK. *BMJ Open* 2016;6:e012675.
- Gerber JS, Newland JG, Coffin SE, Hall M, Thurm C, Prasad PA, et al. Variability in antibiotic use at children's hospitals. *Pediatrics* 2010;126:1067-73.
- Ding H, Yang Y, Lu Q, Wang Y, Chen Y, Deng L, et al. Five-year surveillance of antimicrobial use in Chinese Pediatric Intensive Care Units. *J Trop Pediatr* 2008;54:238-42.
- Godbout EJ, Pakyz AL, Markley JD, Noda AJ, Stevens MP. Pediatric Antimicrobial Stewardship: State of the Art. *Curr Infect Dis Rep* 2018;20:39.
- Esposito S, Canevini MP, Principi N. Complications associated with antibiotic administration: neurological adverse event sand interference with antiepileptic drugs. *Int J Antimicrob Agents* 2017;50:1-8.
- Thorburn K, Jardine M, Taylor N, Reilly N, Sarginson RE, Van Saene HK. Antibiotic-resistant bacteria and infection in children with cerebral palsy requiring mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10:222-226.
- Hull RA, Donovan WH, Del Terzo M, Stewart C, Rogers M, Darouiche RO. Role of type 1 fimbria- and P fimbria-specific

- adherence in colonization of the neurogenic human bladder by *Escherichia coli*. *Infect Immun* 2002;70:6481-4.
29. Parisi L, Gini E, Baci D, Tremolati M, Fanuli M, Bassani B, et al. Macrophage polarization in chronic inflammatory diseases: Killers or Builders. *J Immunol Res* 2018;2018:8917804.
 30. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drug and other drugs. *Epileptic Disord* 2014;16:409-31.
 31. Lum GR, Olson CA, Hsiao EY. Emerging roles for the intestinal microbiome in epilepsy. *Neurobiol Dis* 2020;135:104576.
 32. Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review. *Neurology* 2015;85:1332-41.
 33. Gezmen-Karadağ M, Çelik E, Kadayifçi FZ, Yeşildemir Ö, Öztürk YE, Ağagündüz D. Role of food-drug interactions in neurological and psychological diseases. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2018;78:187-97.

Evaluation of Red Blood Cell Distribution Width-Platelet Ratio as an Early Predictor of Late-Onset Sepsis in Preterm Infants

Preterm İnfantlarda Geç Sepsis Erken Tanısında Eritrosit Dağılım Hacmi/Trombosit Oranının Değerlendirilmesi

Pelin Doğan* (0000-0003-4926-7657), İpek Güney Varal* (0000-0002-3298-066X), Atahan Ararat** (0000-0002-9696-5055), Elif Güler Kazancı*** (0000-0003-0910-1142)

*University of Health Sciences Turkey, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, Division of Neonatology, Bursa, Turkey

**University of Health Sciences Turkey, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, Bursa, Turkey

***University of Health Sciences Turkey, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, Division of Hematology and Oncology, Bursa, Turkey



Abstract

Introduction: Late-onset sepsis (LOS) is a major cause of death and neurodevelopmental impairment in preterm infants. In this study, our aim was to review the role of red cell distribution width to platelet ratio (RPR) to predict LOS in preterm infants.

Materials and Methods: Preterm infants with $\leq 366/7$ gestational weeks who were admitted to the neonatal intensive care (NICU) between January 2018 and 2020 were accepted in this observational cohort study. LOS group had culture-proven LOS and the control group with no LOS during their NICU stay. Complete blood cell parameters were recorded on the day of culture growth in the groups. The study cohort was classified into two groups according to the type of the growing microorganism and the RPR levels were then evaluated in intra- and inter-group analyses.

Results: Eighty -five infants were included in the final analysis. RPR values were significantly higher in the LOS group ($p<0.001$) In the subgroup analyses, RDW and RPR values were significantly higher in the group with Gram-negative sepsis ($p<0.001$). The sensitivity and specificity of an RPR cutoff value of 0.17% were found to be 60% and 92% ($p<0.001$), respectively for predicting LOS.

Conclusion: This study defined that RPR is a practical and useful marker to predict LOS in preterm infants. Future prospective studies with large study groups are needed to evaluate the role of RPR in the prediction of late-onset sepsis.

Keywords

Late-onset sepsis, preterm infants, red cell distribution width to platelet ratio

Anahtar kelimeler

Geç sepsis, preterm infant, eritrosit dağılım genişliği trombosit oranı

Received/Geliş Tarihi : 03.03.2021

Accepted/Kabul Tarihi : 02.02.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.55376

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Pelin Doğan MD, University of Health Sciences Turkey, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, Division of Neonatology, Bursa, Turkey

Phone: +90 505 316 42 68

E-mail: Pelin.Dogan1922@gmail.com

Öz

Giriş: Preterm infantlarda geç sepsis nörogelişimsel gerilik ve ölümün önemli nedenlerinden biridir. Bu çalışmadaki amacımız, eritrosit dağılım genişliği/trombosit (RPO) oranının geç sepsis erken tanısındaki rolünü araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Gözlemsel kohort çalışmaya Ocak 2018 ve 2020 yılları arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi görmüş $\leq 366/7$ gestasyonel haftanın altındaki preterm infantlar dahil edilmiştir. Geç sepsis grubuna kültür kanıtı sepsis izlenenler dahil edilirken kontrol grubuna geç sepsis atağı izlenmemiş hastalar dahil edilmiştir. Kültür üremesi ile eş zamanlı alınmış olan tam kan parametreleri kaydedilmiştir. Ayrıca çalışma grubu kültürde üreme izlenen mikroorganizma tipine göre gruplandırılmış ve gruplar arası ve grup içi analizleri kaydedilmiştir.

Bulgular: Son analize seksen beş infant dahil edilmiştir. Geç sepsis grubunda RPO oranları istatistiksel anlamlı olarak yüksek izlendi ($p<0,001$). Subgrup analizinde RDW ve RPO değerleri Gram-negatif sepsis grubunda belirgin yüksek izlendi ($p<0,001$). Geç sepsis öngörmede RPO eşik değeri olarak %0,17 degerinin sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %60 ve %92 olarak izlendi.

Sonuç: Bu çalışmada geç sepsisi öngörmede RPO değerinin pratik ve yararlı olduğu gösterildi. RPO değerinin geç sepsisi öngörmedeki rolü ile ilgili prospektif ve geniş çalışma grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Introduction

Late-onset sepsis (LOS) is most frequently determined as neonatal sepsis beginning after 3 days of postnatal age, represents a crucial cause of morbidity and mortality in preterm infants (1-4). The frequency of LOS is inversely associated with birth weight (BW) and gestational age. In parallel with the development in the survival rates of preterm infants, there is an increase in other well-known risk factors for LOS such as long mechanical ventilation and intravascular catheterization days, extended duration of parenteral nutrition, and hospitalization days (1,2,5). The incidence of culture-proven LOS alters amongst neonatal units from 21-36% (6,7). The main pathogens causing LOS are coagulase-negative *Staphylococci* (CONS), followed by Gram-negative bacteria, and fungi. In the way of toxin production, CONS are not as serious as Gram-negative bacteria and therefore short-term infectious complications and mortality are monitored rarely with CONS. However, studies implicate the risk of neurodevelopment sequelae was independent of the type of pathogen (1,2,6).

Rapid diagnosis of LOS is still a problematic condition for clinicians because the featuring signs are often non-specific (8). Blood culture is the gold standard for diagnosing sepsis; however, this 'gold standard' testing method has some disadvantages. These disadvantages involve; it may produce false-positive results in addition to false-negative results and also it takes time to get the results (2,3). In neonatal sepsis, various molecules have been studied as possibly useful prognostic markers like procalcitonin, IL-6, IL-8, CD64, presepsin, raised ratios of anti- and pro-inflammatory cytokines (e.g. IL-10/TNF- α and IL-6/IL-10). Also currently molecular-based methods have risen as diagnostic methods for neonatal sepsis (2,4,9). Red blood cell distribution width (RDW) is a quantitative measure of variability in the size of circulating erythrocytes. The crucial role of RDW has been reported in a range of inflammatory diseases in adults and neonates (1,3,10-13). In inflammation,

proinflammatory cytokines and high oxidative stress alter both erythropoiesis and erythrocyte maturation and by entering newer reticulocytes in circulation, RDW is increasing. In addition, inflammation tissue factor causes reduced platelet count (1,3). In recent years many reports have shown that red cell distribution width to platelet ratio (RPR) is a practical and helpful marker of inflammatory diseases (3,10,14). In the present study, the role of RDW and RPR parameters, which are parts of a complete blood count analysis, were interrogated to predict LOS in preterm infants.

Materials and Methods

An observational cohort study was attended at the University of Health Sciences Turkey, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital between January 2018 and 2020 upon approval of the study by the Local Ethics Committee (approval number: 05-18, date: 05.05.2021). The study cohort was divided to two groups: LOS group was preterm infants who were at $\leq 36^{6/7}$ gestational weeks and had culture-proven LOS during their neonatal intensive care unit (NICU) stay and the control group were preterm infants who were at $\leq 36^{6/7}$ gestational weeks with no LOS attack during NICU stay. The definition of neonatal sepsis was the presence of clinical signs of sepsis with positive blood culture, and LOS was defined as a sepsis attack, which developed between day 4 and 30 of postnatal life and infants with more than one episode of LOS only the first LOS episode was taken into account. The exclusion criteria were as follows: infants with previous blood transfusion before the first LOS episode; maternal moderate/severe anemia; maternal medications that may alter the fetal hemopoietic system; positive family history of hematologic diseases such as thalassemias; infants with major congenital anomalies, hydrops fetalis, intrauterine transfusion, perinatal asphyxia, grade 3 and 4 hemorrhage and refusal of parental consent.

Details of maternal medical history, prenatal demographics, antenatal steroid administration

gestational age, birth weight, gender, mode of delivery, Apgar score at 1 and 5 minutes, the type of microorganism grown in blood culture, were recorded. Blood cultures were examined using the fully automatic BACTEC method by BACTEC 9240 device (Becton Dickinson, Heidelberg, Germany).

Two milliliters of blood were collected from a peripheral vein into a K3 EDTA tube (tripotassium ethylenediaminetetraacetic acid) and counts were performed within 1 hour of sample collection. Hematological parameters were determined with a Sysmex-XT-2000i counter (Sysmex, Kobe, Japan). Complete blood cell parameters, including the RDW, platelet count, RPR, and blood cultures were recorded on the day of culture growth in the study group. Complete blood cell parameters taken routinely on the postnatal 10th day were also recorded in the control group. The RPR values recorded in the blood samples received on the day of culture growth were compared between the groups.

Statistical Analysis

Statistical analysis was accomplished using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 20.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The results are shown as median (interquartile range) for the variables showing non-Gaussian distribution and mean \pm standard deviation (SD) for data showing

normal distribution. The Student's t-test was applied for group comparisons of normal distributions, and Mann-Whitney U-test was applied for group comparisons of non-normal distributions. The chi-square test and Fisher's exact test were consumed for the comparison of categorical variables. The Wilcoxon-signed test was applied to correlate paired data. Logistic regression analysis was achieved to consider the association between RDW and mortality. The analysis involved factors that were established in the literature to affect mortality, including gestational week and birth weight were included in the analysis. The predictive power of different variables was defined by the receiver operating characteristic (ROC) curve. A p-value of <0.05 was studied statistically significant.

Results

Of the 20710 live births, a total of 1205 preterm infants were accepted to the NICU during the study period. After excluding infants with exclusion criteria, 85 infants were included in the final analysis. Forty-five (53%) of these infants had LOS, while 40 (47%) infants had no LOS attack during their NICU stay. A detailed flowchart of the study population is shown in Figure 1.

The mortality rate was significantly higher in group 2 ($p=0.001$). Demographic characteristics of the study population are shown in Table 1.

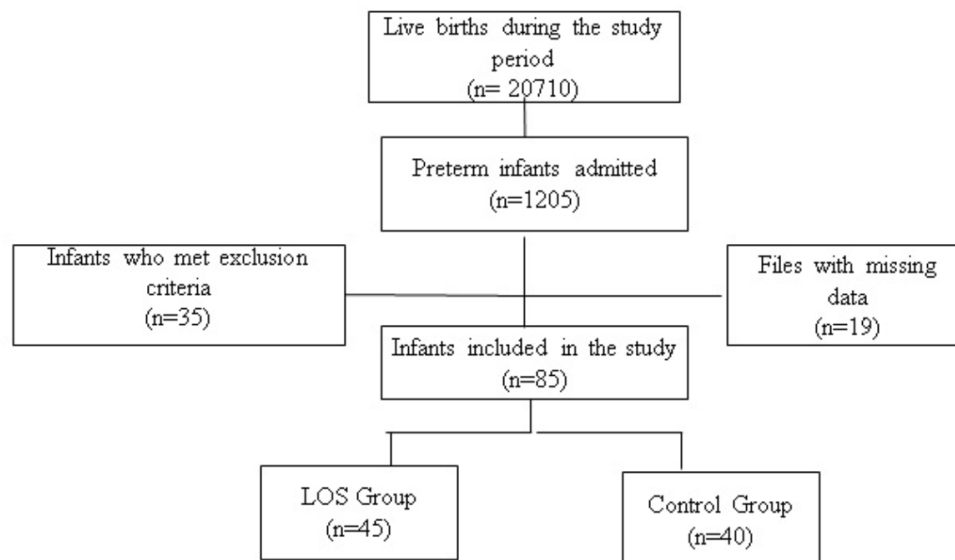


Figure 1. Flowchart of the study population.

Table 1. Neonatal and maternal characteristics of the study population

	LOS group (n=45)	Control group (n=40)	p
GA at birth, wk [median (IQR)]	28 (27-31)	30 (28-32)	0.08 ^a
BW, g [median (IQR)]	1130 (865-1415)	1367 (1010-1892)	0.06 ^a
Sex, n (%)			
Male	24 (53)	24 (60)	0.5 ^b
Female	21 (47)	16 (40)	
C/S delivery, n (%)	39 (87)	32 (80)	0.4 ^b
Apgar score, median (IQR)			
at minute 1	7 (6-8)	6 (6-7)	0.6 ^a
at minute 5	8 (7-9)	8 (7-9)	0.6 ^a
Antenatal steroid, n (%)			
Single/repeat course	18 (38)	23 (59)	0.8 ^b

^a Mann-Whitney U test, ^bChi-square test, GA: Gestational age, BW: Birth weight, C/S: Cesarean section, wk: Week, LOS: Late onset sepsis

When the whole blood cell parameters and CRP levels were taken at the same time with the blood sample in which the culture growth was monitored, the platelet levels were significantly lower in the LOS group ($p < 0.001$). CRP and RDW values were significantly higher in the LOS group ($p < 0.001$ for both). When RPR values were compared in both groups, RPR values were significantly higher in the LOS group ($p < 0.001$). When considered in terms of other hematological parameters, no significant difference was observed between the two groups.

Laboratory findings of the study groups are given in Table 2. Cases with LOS were divided into subgroups according to the type of microorganism grown in culture, as those with Gram-positive and negative growth. Gram-positive growth was observed in 64% of cases with LOS, and Gram-negative growth was observed in 36%. Cases with LOS were divided into subgroups according to the type of microorganism grown in culture, as those with Gram-positive and negative growth. In the subgroup analysis, hemoglobin and platelet values were significantly lower in the group with Gram-negative growth in culture ($p = 0.003$, $p < 0.001$, respectively). CRP value was significantly higher in the group with Gram-negative growth ($p = 0.03$). In addition, RDW and RPR values were significantly higher in the group with Gram-negative growth ($p < 0.001$). Laboratory findings of the subgroups are given in Table 3.

Logistic regression analysis defined a positive association of RPR with LOS when adjusted for the gestational week and birth weight (adjusted odds ratio:

573.7; 95% confidence interval: 9.4-34778; $p = 0.002$). Receiver-operating characteristic (ROC) analysis was accomplished to determine the optimal threshold values of RPR for predicting LOS, the area under the curve (AUC) was determined to be 0.762. The sensitivity and specificity of an RPR value of 0.17% were found to be 60% and 92% ($p < 0.001$), respectively (Figure 2).

Discussion

Premature infants are at high risk for LOS because of many factors as well as immaturity of their innate immune system, extended hospitalization days with frequent invasive procedures. LOS is a major cause of death and neurodevelopmental impairment in premature infants (15). In recent years many researchers reported biomarkers that are potentially

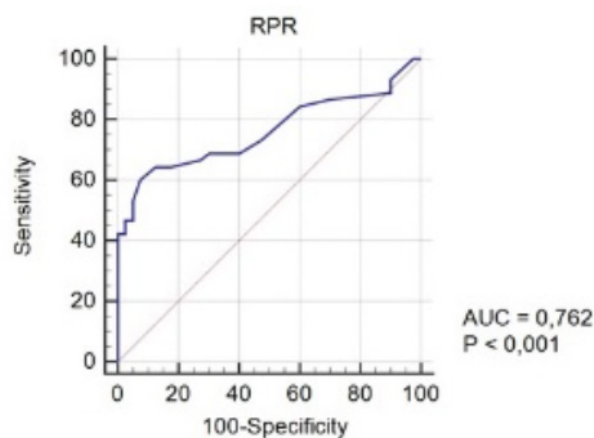


Figure 2. Receiver operating characteristic curves for prediction late-onset sepsis by RPR.

valuable both for diagnosis of LOS and prediction of its outcome. Unfortunately, many of these biomarkers are not readily accessible in many neonatal intensive care units (9,16,17). In the present study, there was a significant increase in RPR during the LOS episode. An RPR value of 0.17% was determined to be a reliable cut-off to predict LOS. To the best of our knowledge, this is the first study that defined RPR as an early predictor of LOS. Our findings demonstrate that RPR, which can be assessed practically in the complete blood count as part of the routine sepsis evaluation, may play a role in the diagnosis of LOS.

The most common pathogens in LOS are coagulase-negative staphylococci (CONS), *S. aureus*, Gram-negative bacteria (*Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *E. Coli*, and *Enterobacter* spp., respectively), and *Candida* spp. (18). Although CONS takes the first place as causative organisms in LOS, Gram-negative infections are associated with a higher risk of morbidity and mortality (19). In most cases, the clinic signs of LOS are often non-specific but can immediately progress to septic shock and death within hours of onset. Despite paramount importance to

find a tool for prediction LOS, it is yet to be found (2,9). In recent years, many researchers have reported many biomarkers and CRP for the early diagnosis of sepsis. Cytokines, such as IL-6, IL-1b, SIL2R, IL-8, and TNF- α , cell surface antigens as biomarkers, such as CD11b, CD64, sCD163 were reported as early predictors of sepsis (18,20,21). A recently published study showed that IL-6 and PCT give important information about the severity of disease and mortality risk in LOS (22). Mostly in NICUs, these biomarkers are not readily available because they are expensive, and not practically accessible (1,9). Because of this, simple and easily available predictive markers are needed. With this point of view, RPR is practically accessible marker, which is a part of the routine complete blood-count parameters. In this study, it is found that an RPR value of 0.17% was found to be a reliable cut-off to predict LOS.

Thrombocytopenia is a frequent pathology in NICUs and is seen in 18–35% of neonates admitted to NICUs. Neonatal thrombocytopenia has been defined into two groups according to the time of onset: early-onset (EOT), which is within 72 h of life, and late-

Table 2. Laboratory findings of the study and control groups

	LOS group (n=45)	Control group (n=40)	p
WBC count ($10^3/\mu\text{L}$) [median (IQR)]	11 (6.1-16.7)	10 (7.2-14.7)	0.9 ^a
Hemoglobin (g/dL) (mean \pm SD)	12.5 \pm 2.3	14.6 \pm 3.6	0.001^b
Platelet count ($10^3/\mu\text{L}$) [median (IQR)]	68 (27-224)	228 (123-279)	<0.001^a
MPV (fL) (mean \pm SD)	9.5 \pm 1.4	9.6 \pm 1.2	0.6 ^b
CRP (mg/L) [median (IQR)]	78 (47-105)	5 (3.5-6)	<0.001^a
RDW (%) [median (IQR)]	19.3 (17.5-21.2)	16.4 (15.9- 19.4)	<0.001^a
RPR (%) [median (IQR)]	0.27 (0.07-0.73)	0.08 (0.05-0.13)	<0.001^a

^aMann-Whitney U test, ^bStudent's t test, WBC: White blood cell, IQR: Interquartile range, MPV: Mean platelet volume, CRP: C-reactive protein, RDW: Red cell distribution width, RPR: Red cell distribution width to platelet ratio, LOS: Late onset sepsis, SD: Standard deviation

Table 3. Laboratory findings of the subgroups

	Gram positive group (n=29)	Gram negative group (n=16)	p
WBC count ($10^3/\mu\text{L}$) [median (IQR)]	12.6 (5.6-21.1)	8.2 (6.2-12.7)	0.2 ^a
Hemoglobin (g/dL) (mean \pm SD)	13.1 \pm 2.6	11.3 \pm 1.3	0.003^b
Platelet count ($10^3/\mu\text{L}$) [median (IQR)]	127 (82-257)	17 (8-29)	<0.001^a
CRP (mg/L) (mean \pm SD)	68.4 \pm 41.3	108.3 \pm 62.6	0.03^b
RDW (%) (mean \pm SD)	18.2 \pm 2.06	21.5 \pm 1.4	<0.001^b
RPR (%) [median (IQR)]	0.12 (0.06-0.23)	1.3 (0.62-2.75)	<0.001^a

^a Mann-Whitney U test, ^bStudent's t-test, WBC: White blood cell, IQR: Interquartile range, MPV: Mean platelet volume, CRP: C-reactive protein, RDW: Red cell distribution width, RPR: Red cell distribution width to platelet ratio, SD: Standard deviation

onset (LOT), after 72 h of life (23). The most frequent causes of thrombocytopenia are prematurity, sepsis, NEC and asphyxia. In a study, it was demonstrated that the mean platelet count in Gram-negative sepsis was significantly lower than gram-positive infection (23). In another recent study sepsis by Gram-negative bacteria was defined as an independent predictor for severe thrombocytopenia (24). RPR is a ratio (red cell distribution width to platelet ratio) therefore when the decrease in platelet count is evident, the RPR rate increases. In this study, the RDW value was higher in the group with Gram-negative growth than the group with Gram-positive growth, while platelet values were also significantly lower. Therefore, the RPR rate was significantly higher in infants with Gram-negative growth. In cases with a high RPR value, Gram-negative sepsis may be the cause of LOS and the empirical treatment plan can be adjusted accordingly.

Study Limitations

There are several limitations of the present study. Firstly, the study is a retrospective study accordingly it is difficult to explain presumed conclusions. Secondly, because of the relatively small sample size, results can be misleading. And at last, in addition to CRP, procalcitonin which is an important and available biomarker in many NICUs, could have been compared with RPR. Concerning the strengths of this study, to our knowledge, this study is the first study that evaluates the association of RPR and LOS, and the results of this study can shed light on future prospective studies.

Conclusion

This study defined that RPR is a practical and useful predictor to predict LOS in preterm infants. In addition, higher RPR values were observed in the group with Gram-negative growth compared to those with gram-positive growth. These results will be essential in the early and adequate management of LOS in preterm infants. Future prospective studies with large study groups are needed to analyze the role of RPR in the prediction of late-onset sepsis.

Ethics

Ethics Committee Approval: An observational cohort study was attended at the University of Health Sciences Turkey, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital between January 2018 and

2020 upon approval of the study by the Local Ethics Committee (approval number: 05-18, date: 05.05.2021).

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. Dogan P, Guney Varal I. Red cell distribution width as a predictor of late-onset Gram-negative sepsis. *Pediatr Int* 2020;62:341-6.
2. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100:257-63.
3. Karabulut B, Arcagok BC. New Diagnostic Possibilities for Early Onset Neonatal Sepsis: Red Cell Distribution Width to Platelet Ratio. *Fetal Pediatr Pathol* 2020;39:297-306.
4. Hibbert J, Strunk T, Simmer K, Richmond P, Burgner D, Currie A. Plasma cytokine profiles in very preterm infants with late-onset sepsis. *PLoS One* 2020;15:e0232933.
5. Greenberg RG, Kandefer S, Do BT, Smith PB, Stoll BJ, Bell EF, et al. Late-onset sepsis in extremely premature infants: 2000-2011. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:774-9.
6. Zonnenberg IA, Dijk JV, Dungen F, Vermeulen RJ, Weissenbruch MMV. The prognostic value of NIRS in preterm infants with (suspected) late-onset sepsis in relation to long term outcome: A pilot study. *PLoS One* 2019;14:e0220044.
7. Alcock G, Liley HG, Cooke L, Gray PH. Prevention of neonatal late-onset sepsis: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr* 2017;17:98.
8. van Maldeghem I, Nusman CM, Visser DH. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) as biomarker in neonatal early-onset sepsis and late-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Immunol* 2019;20:17.
9. Ellahony DM, El-Mekkawy MS, Farag MM. A Study of Red Cell Distribution Width in Neonatal Sepsis. *Pediatr Emerg Care* 2020;36:378-83.
10. Ilhan M, Ilhan G, Gok AF, Bademler S, Verit Atmaca F, Ertekin C. Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width-platelet ratio as early predictor of acute pancreatitis in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:1476-80.
11. Ge W, Xie J, Chang L. Elevated red blood cell distribution width predicts poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Cancer Manag Res* 2018;10:3611-8.
12. Akyuz Unsal AI, Key O, Guler D, Kurt Omurlu I, Anik A, Demirci B, et al. Can Complete Blood Count Parameters Predict Retinopathy of Prematurity? *Turk J Ophthalmol* 2020;50:87-93.
13. Hu ZD, Lippi G, Montagnana M. Diagnostic and prognostic value of red blood cell distribution width in sepsis: A narrative review. *Clin Biochem* 2020;77:1-6.
14. Ozer Bekmez B, Tayman C, Buyuktiryaki M, Cetinkaya AK, Cakir U, Derme T. A promising, novel index in the diagnosis and follow-up of patent ductus arteriosus: Red cell distribution width-to-platelet ratio. *J Clin Lab Anal* 2018;32:e22616.
15. El Manouni El Hassani S, Berkhout DJC, Niemarkt HJ, Mann S, de Boode WP, Cossey V, et al. Risk Factors for Late-Onset

- Sepsis in Preterm Infants: A Multicenter Case-Control Study. *Neonatology* 2019;116:42-51.
16. Khattab AA, El-Mekkawy MS, Helwa MA, Omar ES. Utility of serum resistin in the diagnosis of neonatal sepsis and prediction of disease severity in term and late preterm infants. *J Perinat Med* 2018;46:919-25.
 17. Montaldo P, Rosso R, Santantonio A, Chello G, Giliberti P. Presepsin for the detection of early-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatr Res* 2017;81:329-34.
 18. Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal sepsis. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul* 2020;54:142-58.
 19. Levit O, Bhandari V, Li FY, Shabanova V, Gallagher PG, Bizzarro MJ. Clinical and laboratory factors that predict death in very low birth weight infants presenting with late-onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:143-6.
 20. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2010;37:421-38.
 21. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:125-31.
 22. Kuru S, Simons SHP, Ramakers CRB, De Rijke YB, Kornelisse RF, Reiss IKM, et al. Association of inflammatory biomarkers with subsequent clinical course in suspected late onset sepsis in preterm neonates. *Crit Care* 2021;25:12.
 23. Resch E, Hinkas O, Urlesberger B, Resch B. Neonatal thrombocytopenia-causes and outcomes following platelet transfusions. *Eur J Pediatr* 2018;177:1045-52.
 24. Ribeiro RP, Flor-De-Lima F, Soares H, Rocha G, Guimaraes H. Prevalence, risk factors and predictors of severity of neonatal thrombocytopenia in neonatal intensive care units: a single center study. *Minerva Pediatr* 2019.

Ateşli Çocukların Ebeveynlerinin Kaygı Düzeyleri ile Ateş Yönetimlerinin İncelenmesi

Investigation of Anxiety Levels and Fever Management of Parents of Children with Fever

Pınar Yiğit (0000-0002-1461-069X), Arzu Saralioğlu (0000-0003-3047-8008)

Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği, Erzurum, Türkiye



Öz

Giriş: Araştırma, ateşli çocukların ebeveynlerinin kaygı düzeyleri ile ateş yönetimlerinin incelenmesi amacı ile yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmanın evrenini, Ekim 2020-Mayıs 2021 tarihleri arasında belirtilen hastanenin çocuk acil kliniğine gelen, 0-6 yaşları arasında ateşli çocuğu olan, iletişim problemi olmayan, okur-yazar olan 180 ebeveyn oluşturmuştur. Örneklemeye gidilmeyip 165 ebeveyn ile araştırma tamamlanmıştır. Araştırma verilerinin toplanmasında, “Çocuk ve Ebeveyn Tanıtıcı Bilgi Formu”, “Durumluk Kaygı Ölçeği” ve “Ebeveyn Ateş Yönetimi Ölçeği” kullanılmıştır.

Bulgular: Araştırmada ebeveynlerin hepsinin çocukları ateşlendiği zaman ateş ölçümü yaptığı, %73,9’unun çocuğunun bugüne kadar ateşlendiği, %57,6’sının daha önce ateş nedeniyle çocuğunu hastaneye götürdüğü, %90,9’unun ateşten endişelendiği, %61,2’sinin çocuğunun havale geçirmesinden korktuğu, %52,7’sinin çocuğunun alnından ateşi ölçtüğü, %79,4’ünün ateşin normal sınırlarını bildiği, %47,9’unun 38-38,9 °C aralığını ateş olarak değerlendirdiği, %42,4’ünün 38-38,9 °C aralığı endişelendirdiği, %38,8’inin ateşli durumda ilk uygulama olarak çocuğun üzerindeki çıkardığı, %48,5’inin ılık uygulamayı ılık su ile yaptığı, %56,4’ünün ateş ile ilgili bilgi almadığı belirlenmiştir.

Sonuç: Araştırmada, ateşli çocukların ebeveynlerinin kaygı düzeylerinin düşük ve ateş yönetimlerinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Üniversite mezunu olan, şehirde yaşayan, sosyal güvencesi olan, geliri giderden fazla olan ebeveynlerin ateş yönetimleri puan ortalaması yüksek bulunmuştur.

Abstract

Introduction: The aim of this study is to examine the anxiety levels and fever management of parents of children with fever.

Materials and Methods: The population of the study consisted of 180 parents who came to the pediatric emergency clinic of the specified hospital between October 2020 and May 2021 who had a child with fever aged between 0 and 6 years, had no communication problem, and were literate. The sampling method was not used and the study was completed with 165 parents. “Child and Parent Descriptive Information Form”, “State Anxiety Inventory”, and “Parents’ Fever Management Scale” were used to collect the data of the study.

Results: All of the parents took the temperature of their child when the child had fever, 73.9% of them still had fever at presentation, 57.6% of them had taken their children to the hospital due to fever before, 90.9% of them were anxious about the fever, 61.2% of them were afraid that their child would suffer a seizure, 52.7% of them took the temperature of their children from their forehead, and 79.4% of them knew the normal limits of the fever; 47.9% of them considered the range of 38-38.9 °C as fever, 42.4% of them considered the range of 38-38.9 °C as worrisome,

Anahtar kelimeler

Ateş yönetimi, çocuk, ebeveyn, hemşirelik, kaygı

Keywords

Fever management, child, parent, nursing, anxiety

Geliş Tarihi/Received : 06.09.2021

Kabul Tarihi/Accepted : 12.12.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.57614

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Arzu Saralioğlu

Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği,

Erzurum, Türkiye

Tel.: +90 442 231 57 92

E-posta: arzu.celebi@atauni.edu.tr

38.8% of them undressed the child as the first application in case of fever, 48.5% of them performed warm application with warm water, and 56.4% of them had not received information about fever.

Conclusion: It was determined that the parents of the children with fever had low level of anxiety and their fever management was high. The parents, who were university graduates, were residing in the city, had social security, and had an income higher than expenditure, had a high mean score of fever management.

Giriş

Pek çok hastalığın en önemli belirtilerinden biri olan ateş, özellikle çocuklarda hastaneye başvuruyu gerektiren en yaygın şikayettir (1). Bununla beraber ateş, iyileşmeyi kolaylaştıran ve hızlandıran, hastalığa verilen normal bir fizyolojik tepkidir (2). Çocukların çoğu, çocukluk döneminde 37,8 °C ile 40 °C arasında ateş deneyimler. Bu sebeple ailenin sıklıkla sağlık bakımına ihtiyaç duyduğu semptomlardan birisi ateştir (3). Ateş, doğal bir savunma mekanizması ve bazı hastalıkların teşhisi için gerekli bir uyarı iken ebeveynlerde önemli korku kaynağıdır. Ebeveynler ve sağlık profesyonelleri, ateş ataklarının morbiditeyi artıran faktörlerle ilişkili olabileceğine inanırlar, sık sık korku ve endişe hissederler. Ateşli bir çocuğa doğru yaklaşırken aileler zorlanabilir (4,5).

Vücut sıcaklığındaki artış, çocuğun yaşına bağlı komplikasyonlar açısından önemlidir ve acil müdahale gerektirir. Tedavisi kolaydır fakat bilinçsizce, yerinde ve zamanında yapılmayan uygulamaların olumsuz sonuçları olabilir (6-8). Korkular paniğe ve bazen yanlış yaklaşımlara neden olabilir. Bilgi eksikliği ve yanlış anlaşılmalara nedeniyle anneler, doğru bilgi ve yaklaşımlarla kontrol edebilecekleri ateş için gereksiz yere hastaneye gidebilirler. Ateşin tanımı, faydaları, termometrelerin doğru şekilde kullanımı, ateşin evde izlenmesi ve tedavisi üzerine yapılan araştırmaların, anne babaların ateşle ilgili kaygılarını ve acil kliniklerine gereksiz başvuruları azalttığı bildirilmiştir (9-11).

Ailede çocuğun ateşindeki en ufak bir artış, vücut sıcaklığının hemen düşürülmesi gerektiğini düşündürür ve paniğe neden olabilir. Bu nedenle, zaman zaman normal vücut sıcaklığında bile ateş düşürücü kullanmak, uyuyan çocuğu uyandırmak, ateş düşürmek için soğuk su, alkol veya sirke kullanmak, ateş düşürücü olarak antibiyotik kullanmak, birden fazla ateş düşürücü kullanmak gereksiz uygulamalardır. Bu uygulamalar çocukların sağlığını olumsuz şekilde etkiler (12,13). Ülkemizde

ve yurtdışında yapılan araştırmalarda hem ailelerin hem de sağlık personelinin ateşli bir çocuğa nasıl yaklaşılması gerektiği hususunda hatalı davrandığı bildirilmiştir (14-16).

Ailelere sağlık eğitimi ile yüksek ateşte yapılması gereken ilk uygulamalar anlatılmalıdır. Ateşin neden olduğu olumsuz etkiler doğru yaklaşımla azaltılabilir. Hemşirelerin ailelere, özellikle de annelere, çocuklarının vücut sıcaklığını doğru bir şekilde nasıl ölçeceklerini ve ateşi olan bir çocuğa nasıl yaklaşacakları konusunda bilgi vermede önemli sorumlulukları vardır. Annelere yönelik sağlık eğitiminde, ateş konusunda ne kadar bilgili oldukları ve evde ilk girişimlerinin ne olduğu belirlenmelidir (17,18).

Ebeveynlerin ateş konusundaki kaygılarının düşük olması ateş yönetimini doğru yapabilmeleri için önemlidir. Araştırma, ateşli çocukların ebeveynlerinin kaygı düzeyleri ile ateş yönetimlerinin incelenmesini amaçladı.

Gereç ve Yöntem

Araştırma Soruları

S1: Ateşli çocukların ebeveynlerinin kaygı düzeyleri nedir?

S2: Ateşli çocukların ebeveynlerinin ateş yönetim düzeyleri nedir?

S3: Ateşli çocukların ebeveynlerinin kaygı ve ateş yönetim düzeylerini demografik özellikler etkiler mi?

Araştırmanın Tipi

Araştırma, ateşli çocukların ebeveynlerinin kaygı düzeyleri ile ateş yönetimlerinin incelenmesi amacıyla tanımlayıcı tipte yapılmıştır.

Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, Ekim 2020-Temmuz 2021 tarihleri arasında Hakkari Devlet Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği'nde yapılmıştır.

Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini, Ekim 2020-Mayıs 2021 tarihleri arasında belirtilen hastanenin çocuk acil kliniğine gelen, 0-6 yaşları arasında ateşli çocuğu olan, iletişim problemi olmayan, okur-yazar olan 180 ebeveyn oluşturmuştur. COVID-19 pandemi süreci nedeni ile hastalık bulaşma kaygısı taşıyan 15 ebeveyn araştırmaya katılmayı kabul etmediği için 165 ebeveyn ile araştırma tamamlanmıştır. Örneklem yöntemine gidilmemiştir.

Örneklem büyüklüğünün yeterli olduğunu belirlemek için “G. Power 3.1.9.2 programı” kullanılarak yapılan güç analizinde, araştırmanın “0,05 anlamlılık düzeyinde, %95 güven aralığında, araştırma gücünün 0,99” olduğu saptanmıştır (Correlation $H_1=0,56$, lower critical $r=0,446$, Upper Critical $r=0,657$, power 0,99). Bu değerler araştırma verisinin yeterli olduğunu gösterdi.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri

1. 0-6 yaş arasında çocuğu olması,
2. Çocuğunun ateşi ile hastaneye başvurusu,
3. Okur-yazar olması,
4. Herhangi bir iletişim sorunu bulunmamasıdır.

Veri Toplama Araçları

“Çocuk ve Ebeveyn Tanıtıcı Bilgi Formu”, “Durumluk Kaygı Ölçeği (DKÖ)” ve “Ebeveyn Ateş Yönetimi Ölçeği (EAYÖ)” veri toplama araçları kullanılmıştır.

Çocuk ve Ebeveyn Tanıtıcı Bilgi Formu

Araştırmacı tarafından literature (1,6,9) dayanarak hazırlanan bu formda çocuk ve ebeveynlerin tanıtıcı özellikleri (yaş, eğitim durumu, meslek, yaşadığı yer, ekonomik durum, aile tipi, çocuk sayısı, çocuğun cinsiyeti ve yaşı) ve çocukları ateşlendiğinde ebeveynlerin yaptıkları uygulamaları değerlendiren 22 soru vardır.

Durumluk Kaygı Ölçeği

1964 yılında Spielberg ve ark. (19) tarafından kaygı düzeyini ölçmek için geliştirilen ölçek, 1985 yılında Öner ve Le Compte (20) tarafından Türkçe’ye uyarlanmıştır. Bu ölçek, yalnızca o anda hissedilenler hakkında bilgi verir. DKÖ, 1’den 4’e kadar puan alan 20 maddelik Likert tipi bir ölçektir. DKÖ, “(1) hiç,

(2) biraz, (3) çok, ve (4) tamamıyla” gibi sıklardan oluşmakta ve birey bunlardan birini işaretler. Tersine çevrilmiş ifadelerde 4 değerindeki yanıtlar düşük kaygıyı, 1 değeri yüksek kaygıyı gösterir. DKÖ’ de 10 tane (1., 2., 5., 8., 10., 11., 15., 16., 19. ve 20. maddeler) tersine çevrilmiş ifade vardır. Bu ölçekte puanlama yaparken, ters ifadelerin toplam puanı, doğrudan ifadelerin toplam puanından çıkarılır. Bu sayıya 50 sabit değer eklenir. Ölçekten alınan toplam puan 20 ile 80 arasında değişir. Puan yüksekliği kaygının yüksek olduğunu, puan düşüklüğü kaygının düşük düzeyini gösterir. Ölçeğin Cronbach alpha güvenilirlik katsayısı 0,83-0,92’dir. Bu araştırmada Cronbach alpha güvenilirlik katsayısı 0,92’dir.

Ebeveyn Ateş Yönetimi Ölçeği

2008 yılında Walsh ve Edwards (21) tarafından ebeveynlerde ateşin tedavisini değerlendirmek için geliştirilen ölçek, 2013 yılında Çınar ve ark. (22) tarafından Türkçe’ye uyarlanmıştır. Ölçek sekiz sorudan oluşur. Sorular genellikle ebeveynin çocuğunun ateşi yükseldiği zaman yaptıklarını sorgulamak için sorulur. Katılımcılar “(1) asla, (2) nadiren, (3) bazen, (4) çoğunlukla, (5) daima” şeklinde derecelendirilen likert tipi soruların yanıtlarını seçebilir. Bu ölçekteki en düşük puan 8 ve en yüksek puan 40 olabilir. Yüksek puanlar daha fazla oranda ateş yönetimi uygulamalarını, düşük puanlar daha az oranda ateş yönetimi uygulamalarını gösterir. Ölçeğin Cronbach Alpha güvenilirlik katsayısı 0,79’dur. Bu araştırmada Cronbach Alpha güvenilirlik katsayısı 0,75’dir.

Araştırmanın Değişkenleri

Bağımlı Değişkenler: Ebeveynlerin durumluk kaygı ölçeği ve ateş yönetimi ölçeği puan ortalamaları araştırmanın bağımlı değişkenleridir.

Bağımsız Değişkenler: Ebeveynlerin ve çocukların demografik özellikleri araştırmanın bağımsız değişkenleridir.

Verilerin Toplanması

İlk olarak araştırmanın yürütüldüğü kurumdan resmi izin alınmıştır. Araştırma verileri Ekim 2020-Mayıs 2021 tarihleri arasında toplanmıştır. Araştırmaya dahil edilme kriterlerine uyan ebeveynlere araştırmanın amacı ve gerekli bilgiler verildikten sonra, araştırmaya katılan ebeveynlerden sözel ve yazılı bilgilendirilmiş

onamları alınmıştır. Veri toplama araçları “Çocuk ve Ebeveyn Tanıtıcı Bilgi Formu”, “Durumluk Kaygı Ölçeği”, “Ebeveyn Ateş Yönetimi Ölçeği” yüz-yüze görüşme yöntemi ile toplanmıştır. Veri toplama süresi yaklaşık 15-20 dakika sürmüştür. Veriler toplanırken COVID-19 tedbirleri uygulanmıştır.

İstatistiksel Analizi

Araştırmadan elde edilen veriler SPSS 20 paket programında analiz edilmiştir. Verilerin analizinde, “tanımlayıcı istatistikler, ortalama, verilerin normal dağılıma uyum durumları Kurtosis ve skewness kat sayıları, Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri” ile belirlenmiştir. Normal dağılımlarda “bağımsız gruplarda t testi ve ANOVA testi”, normal olmayan dağılımlarda “Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U” testleri kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Araştırmanın Etik İlkeleri

Araştırmanın gerçekleştirilebilmesi amacıyla “Atatürk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu”ndan B.30.2.ATA.0.01.00/nolu onay ile 26.06.2020 tarihinde etik kurul izni ve kurum izni alınmıştır.

Araştırma kriterlerine sahip ebeveynlere çalışma amacı açıklanıp, sorulan sorular yanıtlanıp sözlü ve yazılı onamları alınmıştır. Verilerin gizliliği korunarak “Gizliliğin Korunması” ilkesi, araştırmaya gönüllü katılım ile “Özerkliğe Saygı” ilkesi yerine getirilmiştir. Araştırmada kişisel haklar korunarak “İnsan Hakları Helsinki Deklerasyonu”na sadık kalınmıştır.

Bulgular

Araştırmaya katılan ebeveynlerin tanıtıcı özelliklerine bakıldığında %84,8’inin anne, %70,3’ünün 26-35 yaş aralığında, %37,6’sının üniversite mezunu, %61,8’inin ev hanımı olduğu saptanmıştır. Ebeveynlerin %78,8’inin şehirde yaşadığı, %88,5’inin sosyal güvencesinin olduğu, %47,9’unun geliri gidere denk, %78,2’sinin çekirdek ailede yaşadığı, %64,2’sinin 1-2 çocuğu olduğu bulunmuştur. Çocukların %52,7’si erkek ve %80,6’sı 1-36 ay yaş grubundadır (Tablo 1).

Tablo 2’ye göre ebeveynlerin hepsinin çocukları ateşlendiği zaman ateş ölçümü yaptığı, %35,8’inin çocuğunun evdeki ateş değerini 38-38,9 °C olarak

Tablo 1. Ebeveynlere ve çocuklara ait demografik özelliklerin dağılımı

Özellikler	n (165)	%
Yaş		
18-25 yaş	31	18.8
26-35 yaş	116	70.3
35 yaş üzeri	18	10.9
Ebeveyn		
Anne	140	84.8
Baba	25	15.2
Eğitim		
İlkokul	41	24.8
Ortaokul	28	17.0
Lise	34	20.6
Üniversite	62	37.6
Meslek		
Memur	47	28.5
İşçi	9	5.5
Serbest meslek	7	4.2
Ev hanımı	102	61.8
Yaşadığı yer		
Köy	15	9.1
İlçe	20	12.1
Şehir	130	78.8
Sosyal güvence		
Var	146	88.5
Yok	19	11.5
Ekonomik durum		
Gelir giderden az	37	22.4
Gelir gidere denk	79	47.9
Gelir giderden fazla	49	29.7
Aile tipi		
Çekirdek aile	129	78.2
Geniş aile	36	21.8
Çocuk sayısı		
1-2 çocuk	106	64.2
3-4 çocuk	48	29.1
5 ve üzeri çocuk	11	6.7
Çocuğun cinsiyeti		
Kız	78	47.3
Erkek	87	52.7
Çocuğun yaşı		
1-36 ay	133	80.6
37-72 ay	32	19.4

Tablo 2. Ateş ile ilgili özelliklerin dağılımı		
Özellikler	n (165)	%
Evdeki ateş ölçümü		
37-37,9 °C	24	14,5
38-38,9 °C	59	35,8
39-39,9 °C	29	17,6
40 °C ve üzeri	11	6,6
Ölçmeyen	42	25,5
Hastanedeki ateş ölçümü		
36-36,9 °C	21	12,7
37-37,9 °C	31	18,8
38-38,9 °C	81	49,1
39-39,9 °C	23	13,9
40 °C ve üzeri	9	5,5
Çocuğun daha önceki ateşlenme durumu		
Evet	122	73,9
Hayır	43	26,1
Daha önce çocuğun ateş nedeniyle hastaneye götürülme durumu		
Evet	95	57,6
Hayır	70	42,4
Ateşin endişelendirme durumu		
Evet	150	90,9
Hayır	15	9,1
Çocuğun konvülsiyon öyküsü durumu		
Evet	13	7,9
Hayır	152	92,1
Ateşten endişelenme nedeni		
Havale geçirmesi	101	61,2
Ölüm korkusu	27	16,4
Beyninin zarar görmesi	37	22,4
Ateşin yükseldiğinin anlaşılma şekli		
Vücudu normale göre daha sıcak gelirse	47	28,5
Cildine dokunarak	64	38,8
Görünümüne bakarak	47	28,5
El ve ayakları soğursa	7	4,2
Çocuk ateşlenince ölçme durumu		
Evet	165	100,0
Ateşi ölçme şekli		
Kulaktan ölçen otomatik derece	3	1,8
Koltuk altından ölçen otomatik derece	28	17,0
El ile	41	24,8

Tablo 2. Devamı		
Özellikler	n (165)	%
Civalı derece ile	30	18,2
Alın infrared termometre ile	63	38,2
Ölçümün yapıldığı bölge		
Koltuk altı	58	35,2
Kulaktan	3	1,8
Rektal (poposundan)	17	10,3
Alından	87	52,7
Ateşin normal sınırlarını bilme durumu*		
Evet	131	79,4
Hayır	34	20,6
Ateş olarak değerlendirilen aralık		
36-36,9 °C	11	6,7
37-37,9 °C	66	40,0
38-38,9 °C	79	47,9
39-39,9 °C	9	5,4
Endişelendiren ateş aralığı		
37-37,9 °C	28	17,0
38-38,9 °C	70	42,4
39-39,9 °C	50	30,3
40 °C ve üzeri	17	10,3
Ateşli durumda ilk yapılan uygulama		
Sağlık kuruluşuna başvururum	5	3,2
Hemen ılık duş aldırırım	24	14,5
Üzerindekileri çıkarırım	64	38,8
Ilık uygulama yaparım	17	10,3
Sirkeli suyla silerim	8	4,8
Ateş düşürücü veririm	22	13,3
Soğuk uygulama yaparım	21	12,7
Odayı soğuturum	4	2,4
Ilık uygulamanın ne ile yapıldığı		
Soğuk su	55	33,3
Ilık su	80	48,5
Duş	14	8,5
Sirke	16	9,7
Ateş düşürücü verilen vücut sıcaklığı aralığı		
37-37,9 °C	62	37,6
38-38,9 °C	87	52,7
39-40 °C	5	3,0
40 °C ve üzeri	11	6,7

Tablo 2. Devamı		
Özellikler	n (165)	%
Ateş düşürücünün verilmesi		
Doktor reçetesine göre veririm	32	19,4
Daha önce ateşlendiği dönemdeki doktorun verdiği ilacından veririm	75	45,5
Eczacının önerdiği ilacı veririm	4	2,4
Yakınlarımla önerdiği ilacı veririm	18	10,9
Evde hangi ateş düşürücü varsa onu veririm	36	21,8
Ateş düşürücünün kaç saat aralık ile verildiği		
Doktor önerisine uygun	31	18,8
Dört saatte bir	49	29,7
İlaç prospektüsünde yazan süreye göre	13	7,8
Yakınlarıma sorarım	4	2,5
Ateşin yükseldiğini düşündüğüm her zaman	68	41,2
Ateş düşmeyince ne yapıldığı		
Doktora götürme	120	72,7
Bekleme	45	27,3
Yüksek ateş tespit edildiğinde ateş ölçüm tekrar zamanı		
15 dk sonra	65	39,4
30 dk sonra	69	41,8
1 saat sonra	16	9,7
2 saat sonra	10	6,1
4 saat sonra	5	3,0
Ateş ile ilgili bilgi alma durumu		
Evet	72	43,6
Hayır	93	56,4
Bilginin alındığı yer**		
Doktor	10	6,1
Hemşire-ebe	10	6,1
Doktor, hemşire-ebe	25	15,2
Kitap, dergi, gazete	6	3,6
Televizyon, radyo, internet	21	12,4
Komşu, akraba, arkadaş	72	43,6
*Ebeveynin kendi ifadesine göre, ** Birden fazla seçenek işaretlenmiştir		

ölçtüğü, %49,1'inin çocuğunun hastanedeki ateş değerinin 38-38,9 °C olarak ölçüldüğü saptanmıştır. Ebeveynlerin %73,9'unun çocuğunun daha öncede ateşlendiği, %57,6'sının daha önce ateş nedeniyle çocuğunu hastaneye götürdüğü, %90,9'unun ateşten endişelendiği, %92,1'inin çocuğunda konvülsiyon

öyküsü olmadığı, %61,2'sinin çocuğunun havale geçirmesinden korktuğu bulunmuştur. Ebeveynlerin %52,7'sinin ateşi çocuğun alnından ölçtüğü, %38,8'inin cilde dokunarak ateşi anladığı, %38,2'sinin alın infrared termometreyi tercih ettiği, %79,4'ünün ifadesine göre ateşin normal sınırlarını bildiği, %47,9'unun 38-38,9 °C aralığını ateş olarak değerlendirdiği, %42,4'ünün 38-38,9 °C aralığı nedeni ile endişelendiği, %38,8'inin ateşli durumda ilk uygulama olarak çocuğun üzerindeki çıkardığı, %48,5'inin ılık uygulamayı ılık su ile yaptığı belirlenmiştir.

Ebeveynlerin %52,7'sinin 38-38,9 °C aralıkta ateş düşürücü verdiği, %45,5'inin daha önce ateşlendiği dönemde doktorun verdiği ilacı kullandığı, %41,2'sinin ateş düşürücüyü ateşin yükseldiği her zaman tekrarladığı, %72,7'sinin ateşi düşmeyince doktora götürdüğü, %41,8'inin yüksek ateşte 30 dakikada bir tekrar ölçtüğü, %56,4'ünün ateş ile ilgili bilgi almadığı, %43,6'sının bilgiyi komşu, akraba, arkadaşından aldığı saptanmıştır (Tablo 2).

Araştırmada kullanılan ölçeklerden elde edilen puanların dağılımı incelendiğinde, DKÖ toplam puan ortalaması 35,24±4,81 olarak belirlenmiştir. EAYÖ toplam puan ortalaması 34,44±4,73 olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 4'te ebeveynlerin ve çocukların tanıtıcı özelliklerine göre DKÖ ve EAYÖ'nden aldıkları puan ortalamaları karşılaştırılmıştır. DKÖ incelendiğinde; yaş, cinsiyet, eğitim durumu, meslek, yaşam yeri, sosyal güvence durumu, ekonomik durum, aile tipi, ailedeki çocuk sayısı, çocuğun cinsiyeti, çocuğun yaşı değişkenlerine göre DKÖ puan ortalamaları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (p>0,05). EAYÖ incelendiğinde; yaş, cinsiyet, meslek, aile tipi, çocuğun cinsiyeti, çocuğun yaşı değişkenlerine göre EAYÖ puan ortalamaları arasında istatistiksel fark bulunmamıştır (p>0,05).

Araştırmada eğitim durumunun EAYÖ puan ortalaması üzerinde anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0,05). Üniversite mezunu olan ebeveynlerin puan ortalaması daha yüksektir. Eğitim durumuna göre farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla yapılan ileri analizde (Dunnett C); üniversite

Tablo 3. DKÖ ve EAYÖ puan ortalamaları		
	Ortalama ± SS	Minimum-maksimum
DKÖ	35,24±4,81	25-62
EAYÖ	34,44±4,73	13-40

Tablo 4. Ebeveynler ve çocuklara ait demografik özelliklere göre DKÖ ile EAYÖ puanlarının karşılaştırılması		
Özellikler	DKÖ Ortalama ± SS Test ve p	EAYÖ Ortalama ± SS Test ve p
Yaş		
18-25 yaş	35,35±4,83	34,16±3,93
26-35 yaş	35,19±5,03	34,76±4,33
35 yaş üzeri	35,38±3,23	32,88±7,68
	KW=0,237	KW=0,997
	p=0,888	p=0,607
Ebeveyn		
Anne	35,43±4,86	34,36±4,68
Baba	34,20±4,44	34,92±5,08
	MU=1540,000	MU=1538,500
	p=0,337	p=0,335
Eğitim durumu		
İlkokul	35,51±4,07	34,63±4,21
Ortaokul	37,03±6,52	33,92±4,90
Lise	35,44±4,89	33,73±3,70
Üniversite	34,29±4,15	35,83±3,85
	KW=7,155	KW=16,008
	p=0,128	p=0,003
Meslek		
Memur	34,10±4,45	35,68±4,14
İşçi	36,11±4,07	35,22±4,20
Serbest meslek	36,71±3,90	33,57±5,62
Ev hanımı	35,59±5,03	33,87±4,91
	KW=7,518	KW=6,219
	p=0,057	p=0,101
Yaşadığı yer		
Köy	36,73±6,04	32,06±5,94
İlçe	35,95±7,12	31,50±7,31
Şehir	34,96±4,19	35,17±3,77
	KW=0,653	KW=9,076
	p=0,721	p=0,011
Sosyal güvence		
Evet	35,23±4,88	35,16±3,67
Hayır	35,31±4,30	28,94±7,72
	MU=1315,000	MU=641,500
	p=0,712	p=0,000
Ekonomik durum		
Gelir giderden az	34,81±4,10	31,54±6,48
Gelir gidere denk	35,62±5,14	34,79±3,76
Gelir giderden fazla	34,97±4,79	36,08±3,56
	F=0,462	F=11,366
	p=0,631	p=0,000

Tablo 4. Devamı		
Özellikler	DKÖ Ortalama ± SS Test ve p	EAYÖ Ortalama ± SS Test ve p
Aile tipi		
Çekirdek aile	35,06±4,09	35,06±3,67
Geniş aile	35,91±6,81	32,25±7,03
	MU=2197,000	MU=1859,000
	p=0,620	p=0,067
Tablo 4. Devamı		
Özellikler	DKÖ Ortalama ± SS Test ve p	EAYÖ Ortalama ± SS Test ve p
Çocuk sayısı		
1-2 çocuk	35,16±4,68	34,84±3,88
3-4 çocuk	35,33±5,39	35,12±4,31
5 ve üzeri çocuk	35,63±3,52	27,63±8,23
	KW=0,751	KW=12,457
	p=0,687	p=0,002
Çocuğun cinsiyeti		
Kız	35,37±5,50	34,23±4,85
Erkek	35,13±4,12	34,64±4,65
	t=0,311	t=-0,558
	p=0,756	p=0,578
Çocuk yaşı		
1-36 ay	34,89±4,47	34,33±4,70
37-72 ay	36,71±5,85	34,90±4,93
	MU=1770,500	MU=1929,000
	p=0,139	p=0,410

mezunu olan ebeveynlerin puanlarının, ilkokul mezunu olanlardan yüksek olduğu belirlenmiştir.

Araştırmada yaşam yerinin EAYÖ puan ortalaması üzerinde anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Şehirde yaşayan ebeveynlerin puan ortalaması daha yüksektir. Yaşadığı yere göre farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla yapılan ileri analizde (Dunnet C); köy ve ilçede yaşayan ebeveynlerin puanlarının, şehirde yaşayanlardan düşük olduğu belirlenmiştir.

Araştırmada sosyal güvence durumunun EAYÖ puan ortalaması üzerinde anlamlı olduğu saptanmıştır. Sosyal güvencesi olan ebeveynlerin puan ortalamasının daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

Araştırmada ekonomik durumun EAYÖ puan ortalaması üzerinde anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Geliri giderden fazla olan ebeveynlerin

puan ortalaması daha yüksektir. Ekonomik duruma göre farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla yapılan ileri analizde (LSD) ise; “geliri giderden az” olanların puanlarının, “gelir gidere denk” ve “gelir giderden fazla” olanlardan düşük olduğu belirlenmiştir.

Araştırmada çocuk sayısının EAYÖ puan ortalaması üzerinde anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Çocuk sayısı fazla olan ebeveynlerin puan ortalaması daha düşüktür. Çocuk sayısına göre hangi grubun farka neden olduğunu saptamak amacıyla yapılan ileri analizde (Dunnet C); “1-2” ve “3-4” çocuğu olan ebeveynlerin puanlarının, “5 ve üzeri” çocuğu olandan yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tartışma

Araştırmada, ebeveynlerin yarıdan azı çocuğunun evdeki ateş değerini $38-38,9^{\circ}\text{C}$ olarak ölçtüğü ve yarıya yakınının çocuğunun hastanedeki ateş değeri $38-38,9^{\circ}\text{C}$ olarak ölçüldüğü bulundu (Tablo 2). Gülcan (23) çalışmasında annelerin evdeki ateş ölçümleri ortalama $38,36\pm 0,79$ ve hastanede ölçülen ateş ölçüm değeri ortalama $38,13\pm 0,78$ olarak saptanmıştır.

Araştırma sonuçları ebeveynlerin çocuklarının ateşini doğru ölçebildiğini gösterdi.

Araştırmada, ebeveynlerin çoğunluğunun çocuğunun daha önce ateşlendiği, yarıdan fazlasının daha önce ateş nedeniyle çocuğunu hastaneye götürdüğü saptandı (Tablo 2). Gülcan (23) çalışmasında annelerin çoğunluğunun çocuklarının daha önce de ateşlendiğini ve sağlık kuruluşuna başvurduklarını bildirmiştir. Macit (24) çalışmasında ebeveynlerin yarıdan fazlasının daha önce acil servise çocuklarını getirdiği ve acile gelme nedeninin ateşin yüksek olduğu saptanmıştır. Sert (25) çalışmasında ebeveynlerin çoğunluğunun çocuklarında en az bir kez ateş olduğu bulunmuştur. Pek çok hastalığın en önemli belirtilerinden biri olan ateş, özellikle çocuklarda hastaneye başvuruyu gerektiren en yaygın şikayettir (1). Çocukların çoğu, çocukluk döneminde $37,8^{\circ}\text{C}$ ile 40°C arasında ateş deneyimler (3).

Araştırmada, ebeveynlerin çoğunluğunun ateşten endişelendiği ve yarıdan fazlasının çocuğunun havale geçirmesinden korktuğu bulundu (Tablo 2). Macit (24) çalışmasında ebeveynlerin çoğunluğunun yüksek ateşten endişelendiği ve endişelenme nedeninin havale korkusu olduğu belirlenmiştir. Sert (25)

çalışmasında ailelerin yaklaşık yarısının çocukları ateşlendiği zaman çok endişelendiği, aileleri en çok endişelendiren durumun havale olduğu bulunmuştur. Literatürde ebeveynlerin en çok korktuğu durumun çocuklarının havale geçirmesi olduğu saptanmıştır (1,6,8,12,13,23,27). Araştırma sonuçları literatüre benzer şekilde bulunmuştur.

Araştırmada, ebeveynlerin yarıdan fazlasının ateşi çocuğun alından ölçtüğü, yarıdan azının cilde dokunarak, genel görünümüne bakarak ateşi anladığı ve alın infrared termometreyi tercih ettikleri saptandı (Tablo 2). Nerkiz ve ark. (12) çalışmasında ebeveynlerin çoğunluğunun derece ile ölçerek, yarıdan azının dokunarak çocuklarının ateşini tespit ettiklerini söylemiştir. Zyoud ve ark. (14) çalışmasında ebeveynlerin yarıdan fazlasının çocuklarının ateşlendiğini sadece dokunarak, yarıdan azının derece ile ölçerek ateşi anladıklarını belirtmiştir. Sert (25) çalışmasında ebeveynlerin yarıdan fazlasının koltuk altından, yarıdan azının alından veya deriden, dokunarak ve çocuğun genel görünümüne bakarak ateşi ölçtüğü bulunmuştur. Literatürdeki çalışma sonuçlarına göre araştırmada ebeveynlerin çocukları ateşlendiğinde benzer ateş belirleme yöntemlerini kullandıkları görülmüştür.

Araştırmada, ebeveynlerin yarıdan azının ateşli durumda ilk uygulama olarak çocuğun üzerindeki çıkardığı, yarıya yakınının ılık uygulamayı ılık su ile yaptığı belirlendi (Tablo 2). Literatürde yapılan çalışmalar, ateşi düşürmeye yönelik çeşitli uygulamaların yapıldığını ortaya koymuştur. Yıldırım ve ark. (9) çalışmasında ebeveynlerin yarıdan azının kıyafetleri çıkarma, ılık uygulama yapma ve ateş düşürücü verme uygulamaları yaptığı görülmüştür. Ulutaş ve Şimşek’in (15) çalışmasında ebeveynlerin yarıdan azının ateşi düşürmek için ılık suyla duş aldırıldığı bulunmuştur. Çiftçi ve Beklen’in (16) çalışmasında ebeveynlerin ateş yükselmesi durumunda çocuklarına yaptıkları uygulamaların en başında kıyafetleri çıkarma, ateş düşürücü verme ve ılık duş aldırma olduğu görülmüştür. Gülcan (23) çalışmasında çocuklarının ateşi yükseldiğinde annelerin yarıdan azının ilk uygulama olarak çocuğun üzerindeki çıkardıkları, ılık uygulamayı tüm vücuda ve ılık su ile yaptıkları saptanmıştır. Sert (25) çalışmasında çocukları ateşlendiğinde kıyafetlerini çıkarmanın, ılık duş aldırmanın ve ateş düşürücü ilaç vermenin ilk yapılan uygulamalar olduğu bulunmuştur. Öztürk ve

ark. (27) çalışmasında ebeveynlerin yarıdan azının ılık su uygulama, bebeğin kıyafetlerini çıkarma, bebeğe ılık duş aldırma yaptığı görülmüştür. Araştırma sonuçları, literatürdeki ateşi çıkan çocuğa evde yapılan uygulamalar ile benzerlik göstermiştir.

Araştırmada, ebeveynlerin yarıdan fazlasının 38-38,9 °C aralıkta ateş düşürücü verdiği, yarıya yakınının daha önce ateşlendiği dönemde doktorun verdiği ilacı kullandığı ve ateş düşürücüyü ateşin yükseldiği her zaman tekrarladığı, çoğunluğunun ateşi düşmeyince doktora götürdüğü, yarıya yakınının yüksek ateşte 30 dakikada bir tekrar ölçtüğü bulundu (Tablo 2). Gülcan (23) çalışmasında annelerin yarıdan azının 38-38,9 °C ateşte doktorun daha önceden verdiği ateş düşürücüyü, 4 saatte bir verdikleri ve çocuklarının ateşini 15 dakikada bir ölçtükleri belirlenmiştir. Macit (24) çalışmasında ebeveynlerin çoğunluğunun evde uygulama yapmış olduğu ve ateş düşürücü verdiği, yarıdan azının ateş kontrol etme sıklığının 16-30 dakika aralığında olduğu saptanmıştır. Baş ve ark. (28) çalışmasında ebeveynlerin yarıdan azının ateş kontrolü sıklığını yarım saat arayla baktığı bulunmuştur.

Araştırmada, ebeveynlerin yarıdan fazlasının ateş ile ilgili bilgi almadığı, yarıya yakınının bilgiyi komşu, akraba, arkadaştan, az kısmının sağlık personelinde ve televizyon, radyo, internetten aldığı belirlendi (Tablo 2). Temel ve ark. (13) çalışmasında ebeveynlerin yarıdan azının ateş düşürücü ve ateşe müdahale konusunda çocuk doktorundan, arkadaşlarından, hemşirelerden ve dergi, internet ve benzeri kaynaklardan bilgi edindiği saptanmıştır. Ulutaş ve Şimşek'in (15) çalışmasında ebeveynlerin çoğunluğunun yüksek ateş ve düşürülmesi konusunda bilgi edindiği, ebeveynlerin yarıdan fazlasının bilgiyi internetten, az kısmının ise sağlık personelinde aldığı belirlenmiştir. Gülcan (23) çalışmasında annelerin yarıdan fazlasının ateş yönetimi konusunda bilgi almadığı, bilgi alanların ise daha çok doktordan bilgi aldığı saptanmıştır. Macit (24) çalışmasında ebeveynlerin çoğunluğunun yüksek ateş ve düşürülmesi konusunda bilgiye sahip olduğu ve yarıdan azının yüksek ateş konusunda bilgi kaynağının sağlık personeli olduğu, aile ve çevresindeki diğer insanlardan bilgi edindiği belirlenmiştir. Araştırmada ebeveynlerin bilgi edinme kaynağı literatürle farklılık gösterdiği saptanmıştır.

Araştırmada, ateşli çocukların ebeveynlerinin kaygı düzeylerinin düşük olduğu belirlendi (Tablo 3). Macit (24) çalışmasında ebeveynlerin kaygı düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Ateşli çocuğun acil servise götürülmesinde iki önemli etkenden biri ailenin kaygısı ile korkusudur (1). Ateşli çocukların ebeveynlerinin kaygı düzeyleri düşük olmasına rağmen çocuğunu acile getirmesi, ebeveynlerin çoğunluğunun üniversite mezunu olması ve bu ebeveynlerin ateşin yan etkilerini düşünmesinden kaynaklanabilir.

Araştırmada, ebeveynlerin ateş yönetim düzeylerinin yüksek olduğu bulundu (Tablo 3). Çınar ve ark. (22) Gülcan (23), Yazıcı (26), Altun ve ark. (29) çalışmalarında da ebeveynlerin ateş yönetim düzeylerinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Araştırma bulgularının literatürle benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Ateşli çocukların ebeveynlerinin ateş yönetimlerinin yüksek olması üniversite mezunu ebeveynlerinin çoğunlukta olmasından kaynaklanabilir.

Araştırmada, üniversite mezunu olan ebeveynlerin ateş yönetimi puan ortalaması daha yüksek saptandı (Tablo 4). Gülcan (23) ve Yazıcı (26) yapmış olduğu çalışmalarda da üniversite mezunu olan ebeveynlerin ateş yönetimi puan ortalaması daha yüksek bulunmuştur. Dokuyucu (30) çalışmasında ise araştırmaya katılan ebeveynlerin eğitim durumu ile ölçek puan ortalaması arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Araştırma bulguları Gülcan (23) ve Yazıcı (26) çalışma bulgularıyla benzerlik göstermiştir. Ebeveynlerin eğitim seviyesi arttıkça çocuğun ateşini daha iyi yönetebilir. Bu durum ateş ile ilgili doğru bilgiler bilmesi ve ateşli çocuğa doğru yaklaşmasından kaynaklanabilir.

Araştırmada şehirde yaşayan ebeveynlerin ateş yönetimi puan ortalaması daha yüksek bulundu (Tablo 4). Yazıcı (26) çalışmasında da şehirde yaşayan annelerin ateş yönetimi puan ortalaması daha yüksek belirlenmiştir. Araştırma bulguları Yazıcı'nın (26) çalışma bulgularıyla benzerlik göstermiştir. Bu durum, şehir merkezindekilerin sağlık kuruluşlarına ulaşımının daha kolay olmasından kaynaklanabilir.

Araştırmada sosyal güvencesi olan ebeveynlerin ateş yönetimi puan ortalaması daha yüksek bulundu (Tablo 4). Bu durum, sosyal güvencesi olanların sağlık hizmetlerinden daha fazla yararlandığından kaynaklanabilir.

Araştırmada geliri giderden fazla olan ebeveynlerin ateş yönetimi puan ortalaması daha yüksek saptandı

(Tablo 4). Gülcan (23) çalışmasında da geliri giderden fazla olan ebeveynlerin ateş yönetimi puan ortalaması daha yüksek bulunmuştur. Araştırma bulguları Gülcan (23) çalışma bulgularıyla benzerlik göstermiştir. Bu durum, eğitim seviyelerinin yüksek olması ve bilinçli olmalarından kaynaklanabilir.

Araştırmada çocuk sayısı fazla olan ebeveynlerin ateş yönetimi puan ortalaması daha düşük bulundu (Tablo 4). Gülcan (23) çalışmasında çocuk sayısı ile ölçek puanı arasında negatif yönde anlamlı düzeyde ilişki belirlenmiştir. Araştırmada, bu çalışma sonucuna benzer şekilde çocuk sayısı arttıkça ölçek puanı azaldı. Bu durum, ebeveynlerin diğer çocukların sorumluluğunun da eklenmesiyle yeterince ateş yönetimini yapamaması şeklinde yorumlanabilir. Dokuyucu (30) çalışmasında ise çocuk sayısı ile ölçek puanı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç

Araştırmada, ebeveynlerin çoğunluğunun çocuğunun bugüne kadar ateşlendiği, yarım fazlasının daha önce ateş nedeniyle çocuğunu hastaneye götürdüğü bulunmuştur. Ebeveynlerin büyük çoğunluğunun ateşten endişelendiği, yarım fazlasının çocuğunun havale geçirmesinden korktuğu belirlenmiştir. Ebeveynlerin yarım fazlasının 38-38,9 °C aralıkta ateş düşürücü verdiği, yarıya yakınının daha önce ateşlendiği dönemde doktorun verdiği ilacı kullandığı, yarıya yakınının ateş düşürücüyü ateşin yükseldiği her zaman tekrarladığı, çoğunluğunun ateşi düşmeyince doktora götürdüğü, yarıya yakınının yüksek ateşte 30 dakikada bir tekrar ölçtüğü saptanmıştır. Ebeveynlerin yarım fazlasının ateş ile ilgili bilgi almadığı, yarıya yakınının bilgiyi komşu, akraba, arkadaştan aldığı bulunmuştur. Ateşli çocukların ebeveynlerinin kaygı düzeylerinin düşük ve ateş yönetimlerinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Üniversite mezunu olan, şehirde yaşayan, sosyal güvencesi olan, geliri giderden fazla olan ebeveynlerin ateş yönetimleri puan ortalaması yüksek bulunmuştur. Çocuk sayısı fazla olan ebeveynlerin ise ateş yönetimi daha düşük saptanmıştır.

Bu sonuçlara göre; bilimsel olarak kanıtlanmış ateş yönetimi hakkında ebeveynlerin bilgilendirilmesi yapılmalıdır. Ateşin tanımı, faydaları, termometrelerin doğru şekilde kullanımı, ateşin evde izlenmesi ve tedavisi üzerine bilgi verilip, ailenin endişesi

azaltılabilir. Çocuklarda ateş ve ateş yönetiminin incelendiği nitel çalışmaların yapılması önerilebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Araştırmanın gerçekleştirilebilmesi amacıyla “Atatürk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu”ndan B.30.2.ATA.0.01.00/nolu onay ile 26.06.2020 tarihinde etik kurul izni ve kurum izni alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Halicioğlu O, Koç F, Akman SA, Teyin A. Ateşli çocuklarda; annelerin evde ateşe yaklaşımı, bilgileri ve sosyodemografik özellikler ile ilişkisi. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Derg 2011;1:13-9.
2. Green R, Jeena P, Kotze S, Lewis H, Webb D, Wells M. Management of acute fever in children: Guideline for community healthcare providers and pharmacists. S Af Med J 2013;103:948-54.
3. Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. Pediatrics 2011;127:580-7.
4. Wallenstein MB, Schroeder AR, Hole MK, Ryan C. Fever literacy and fever phobia. Clin Pediatr 2013;52:254-9.
5. Arslan S, Aydın M. Annelerin ateş fobisi ve ateş yönetimi. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilim Enstitüsü Derg 2015;5:1-6.
6. Kılıç R, Kendir ÖT, Gökay SS, Çelik T, Özkaya AK, Yılmaz HL. Çocuklarda ateş ile ilgili ebeveynlerin tutum ve davranışları. J Pediatr Emerg Intensive Care Med 2016;3:76-85.
7. Çataklı T, Can V, Dallar Y. Annelerin ateş düşürücü kullanma bilgileri yeterli mi? J Pediatr Inf 2012;6:139-43.
8. Özkan H, Öztürk S. Doğu Anadolu bölgesinde bir kent merkezinde iki aile sağlığı merkezine başvuran annelerin çocukları ateşlendiğinde yaptığı uygulamalar. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Derg 2013;3:121-6.
9. Yıldırım A, Bozaykut A, Dalkan C, Özahı İİ, Gönül Sezer R. 6 ay-6 yaş arası yüksek ateşli çocukların annelerinin ateş bilinç seviyesinin değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hastalıkları Derg 2014;4:201-7.
10. Eliaçık K, Kanık A, Oyman G, Rastgel H, Güngör S, Anıl M, Bakiler AR. Ebeveynlerin ateş hakkındaki bilgi, inanış ve yanlış uygulamaları. ADÜ Tıp Fakültesi Derg 2012;13:5-7.
11. Çaka SY, Çınar N, Altunkaynak S. Ateşli çocuğa yaklaşım. Journal of Human Rhythm 2015;1:133-8.
12. Nerkiz P, Doğaner YÇ, Aydoğan Ü, Onar T, Gök F, Sağlam K, Özcan O. Ailelerin ateşli çocuğa yaklaşımı ve ateş bilinç durumu. Eur J Fam Med 2012; 1: 11-6.
13. Temel AB, Arabacı Z, Kahveci T. Annelerin çocuklarında ateş yönetimi ile ilgili bilgi, tutum ve uygulamalarının değerlendirilmesi. Kastamonu Sağlık Akademisi 2016;1:1-17.
14. Zyoud SH, Al-Jabi SW, Sweileh WM, Nabulsi MM, Tubaila MF, Awang R, Sawalha AF. Beliefs and practices regarding childhood

- fever among parents: A cross-sectional study from Palestine. *BMC Pediatrics* 2013;13:66-73.
15. Ulutaş İ, Şimşek I. Annelerin çocuklarının ateşine müdahale yaklaşımlarının belirlenmesi. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi* 2018;7:62-8.
 16. Çiftçi KE, Beklen S. 0-6 yaş arası çocuğu olan annelerin ateş ve ateş düşürücüler ile ilgili bilgi ve inanışları. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg* 2014;11:83-91.
 17. Patricia C. Evidence-based management of childhood fever: What pediatric nurses need to know. *J Pediatr Nurs* 2014;29:372-5.
 18. Thompson HJ, Kagan SH. Clinical management of fever by nurses: Doing what works. *J Adv Nurs* 2011;67:359-70.
 19. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. Manual for state-trait anxiety inventory. California, Consulting Psychologists Press; 1970.
 20. Öner N, Le Compte AW. Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı. 2. Baskı, İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayınları; 1985: p.2-5.
 21. Walsh A, Edwards H. Management of childhood fever by parents: literature review. *JAN* 2006;54:217-27.
 22. Çınar ND, Altun I, Altınkaynak, S, Walsh A. Turkish parents' management of childhood fever: a cross-sectional survey using the PFMS-TR. *Australas Emerg Nurs J* 2014;17:3-10.
 23. Gülcan KM. Çocuk Acil Servisine Ateş Şikayeti ile Başvuran 1-5 Yaş Arası Çocuğa Sahip Annelerin Ateş ile İlgili Bilgi ve Uygulamalarının Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Karaman: T.C Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi; 2020.
 24. Macit F. Ateş Nedeniyle Çocuk Acil Servise Başvuran Ebeveynlerin Kaygı Düzeyleri ve Etkileyen Faktörler. Yüksek Lisans Tezi, Yozgat-Kırıkkale: T.C.Yozgat Bozok Üniversitesi-Kırıkkale Üniversitesi; 2020.
 25. Sert HE. Ebeveynlerin Ateş Hakkındaki Bilgileri ve Ateşli Çocuğa Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Denizli: Pamukkale Üniversitesi; 2021.
 26. Yazıcı T. Beş Yaş Altı Çocukların Annelerinde Ateş Yönetimi ve Akılcı İlaç Kullanımının Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Konya: Necmettin Erbakan Üniversitesi; 2020.
 27. Öztürk Ö, Topan A, Kuzlu AT. Ateş şikâyeti ile acil servise getirilen çocuklarda ateş olgularının değerlendirilmesi. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*; 2015;2:285-96.
 28. Baş NG, Karatay G, Karatay M. Beş yaş altı çocuğa sahip annelerin ateş yönetimine ilişkin bilgi ve uygulamaları. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*; 2016;13:258-63.
 29. Altun İ, Cınar ND, Walsh AM. Psychometric properties of the parents' fever management scale in a Turkish population. *Healthmed*; 2011;5:567-75.
 30. Dokuyucu Z. 1 ay-5 yaş arası (1-60 ay) Çocuğu Olan Ebeveynlerin Sağlık Okuryazarlığı Düzeyi ile Ateş Yönetimi Konusundaki Bilgi ve Uygulamaları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İzmir: T.C. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi; 2020.

Underlying Factors of Childhood Vaccine Refusal and Hesitancy: A Population Based Study

Çocuklarda Aşı Reddi ve Tereddütü ile İlişkili Faktörler: Toplum Temelli Bir Çalışma

Binali Çatak* (0000-0003-2769-990X), Hayrunnisa Bekis Bozkurt** (0000-0001-8642-4872), Can Öner*** (0000-0001-7831-9060)

*Kafkas University Faculty of Medicine, Department of Public Health, Kars, Turkey

**Kafkas University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Kars, Turkey

***Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital, Clinic of Family Medicine, Istanbul, Turkey



Abstract

Introduction: Vaccination of children is one of the most cost-effective methods in preventing infant and child diseases and deaths. The aim of this study was to determine the underlying factors of parents' decisions on childhood vaccine refusal.

Materials and Methods: The population of this descriptive study consisted of 180 families that officially rejected the childhood vaccination of their children. The data was collected by face-to-face interview technique.

Results: Vaccine refusal was more common in parents with higher socioeconomic and sociocultural levels and who have better access to health services. The most important reasons for vaccine refusal were, regarding vaccine production as a commercial market and believing that vaccines had more side effects than their benefits.

Conclusion: The most important factor in vaccine refusal was the negative propaganda of the media. Therefore, the propaganda in the media against vaccination should be limited at both international and national level.

Öz

Giriş: Bebek ve çocuk hastalıklarını ve ölümlerini önlemede en uygun maliyetli yöntemlerden biri çocukların aşılanmasıdır. Bu çalışmanın amacı, ebeveynlerin çocukluk çağı aşılarını reddetme kararlarının altında yatan faktörleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Tanımlayıcı nitelikteki bu çalışmanın evrenini, çocuklarının çocukluk çağı aşılarını resmi olarak reddeden 180 aile oluşturmuştur. Veriler yüz yüze görüşme tekniği ile toplanmıştır.

Bulgular: Sosyoekonomik ve sosyokültürel düzeyi yüksek olan ve sağlık hizmetlerine erişen ebeveynlerde aşı reddi daha yaygındı. Aşı reddinin en önemli nedenleri, aşı üretimini ticari bir pazar olarak görmek ve aşıların yararlarından çok yan etkilerinin olduğuna inanmaktır.

Sonuç: Aşı reddinde en önemli etken medyanın olumsuz propagandasıydı. Bu nedenle medyada aşya karşı yapılan propaganda hem uluslararası hem de ulusal düzeyde sınırlandırılmalıdır.

Keywords

Vaccine, childhood vaccine, vaccine rejection, Turkey

Anahtar kelimeler

Aşı, çocukluk aşısı, aşı reddi, Türkiye

Received/Geliş Tarihi : 03.09.2021

Accepted/Kabul Tarihi : 29.11.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.70446

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Can Öner MD, Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital, Clinic of Family Medicine, Istanbul, Turkey

Phone: +90 506 417 45 73

E-mail: drcanoner@gmail.com

Introduction

In the 20th century, the most important reason for the prolongation of expected life from birth is the decrease in deaths from infectious diseases along with immunization in childhood. From this point of view, the return on investment of childhood vaccination programs is very high. However, infectious diseases remain one of the main causes of illness, disability, and death in children (1).

According to the World Health Organization (WHO) data, in 2018, approximately 86.0% of babies worldwide were vaccinated with diphtheria-tetanus-pertussis- (DTP), which should be routinely performed to protect children from serious illness, disability, or potentially fatal infectious diseases. This shows that in the same period, 19.4 million babies either did not have access to DTP or were not vaccinated due to the vaccine refusal of their parents (2).

The first vaccination against smallpox was started in Turkey in 1930. Vaccination was expanded in 1970 to include seven diseases [smallpox, diphtheria, whooping cough, Bacillus Calmette Guerin (BCG), oral polio, and measles]. Multiple vaccination campaigns were organized in the process, and deficiencies were tried to be eliminated. The last of these campaigns was held in 2017 for immigrant Syrian children under five years of age. Currently, vaccination is provided free of charge against 13 diseases in Turkey (3).

On the one hand, the government is trying to complete deficient vaccines through campaigns, but on the other hand vaccine refusal and/or hesitancy started to increase among parents. For instance, in Turkey, only 183 people rejected childhood vaccination in 2013 while this number dramatically increased over years, reaching more than 10,000 in 2016 (4).

The aim of the study was to determine factors underlying the vaccine refusal, and parents' profile.

Materials and Methods

General Information About Study Place

Geographical structure: There are 81 provinces and 12 health regions in Turkey. Health regions have been further divided into sub-groups. The Northeast Anatolia Region, where the research was carried out, consists of two parts as TRA1 (Erzurum, Erzincan and Bayburt provinces) and TRA2 (Ağrı, Kars, Iğdır and

Ardahan provinces). The research was conducted in the TRA2 region covering an area of 30,193 km² with an altitude of 805 m (Dilucu Plain) to 5,137 m (Mount Ararat). Furthermore, the study area is a neighbor to Georgia, Armenia, Nakhchivan (Azerbaijan), and Iran (5).

Social structure: In the study area, it's the basic livelihood is agriculture and animal husbandry. According to the 2011 data on the socioeconomic development ranking of provinces, the area is below average in Turkey in terms of education and health indicators. Concerning educational level, among 81 provinces, Kars ranks 59th, Ardahan 63rd, Iğdır 68th, and Ağrı 79th. The overall rate of illiteracy in the area is 11.7% and 20.3% in the female population, and the rate of those who have not received any formal education is 13.5%. In terms of health status, Kars has the 68th place, Ağrı 79th, Iğdır 69th, Ağrı 79th, and Ardahan 71st in 81 provinces. The national income per capita is 3,489 dollars for Ağrı, 5,558 dollars for Kars, 6,098 dollars for Iğdır, and 6,384 dollars for Ardahan (Turkey average: 10,602 dollars) (5). In brief, the study area is considered as the least developed region of Turkey.

Health structure: All the provinces in the study area are below the Turkish average in terms of health personnel per 1,000 people. For instance, the average number of expert physicians for per 1,000 people is 0.38 for Ağrı while it is 1.15 for the whole country (5). Both infant mortality (11.2 per 1,000) and maternal mortality (24.5 per 100,000) are above the average in Turkey (6.8 and 14.6 per 100,000, respectively). In terms of vaccination, the TRA2 region has the lowest vaccine rate among all regions of Turkey (2017 data) with the full vaccination rate being approximately 90.1% and the rate of those who have never been vaccinated being 5-9% (6).

Study Design

The population of this descriptive study was 180 families living in the TRA2 region and officially signing a "vaccine refusal form". In order to reach the whole target population, sample selection was not performed. The vaccine refusal forms were collected from the provincial health directorates after obtaining the approval of the local ethics committee (80576354-050-99/116, 26.06.2018) and the necessary permission from the relevant public institutions. These forms included contact number and address, mother's name,

and the assigned family physician providing health care for the family. The data collection form was prepared by the researchers by screening the literature. The data were collected by the researchers using the face-to-face interview technique with the exception of 41 women with transportation difficulties due to geographical reasons who were interviewed over the phone.

Statistical Analysis

The collected data were analyzed by Statistical Package for the Social Sciences v 22 (SPSS, IL, USA). Frequency and percentages were used in the analyses.

Definitions of the Terms Used in Study

Vaccine refusal/rejection: Parents' rejection of all vaccines from the birth of their children despite their availability in the study area.

Age: The age of the baby and/or child in months at the time when the interview was conducted.

Infant and child vaccinations: Free primary health services provided by two public health institutions in Turkey: Family Health Centers (FHCs) and Community Health Centers (CHCs). Vaccination services up to the age of two years are basically provided by FHCs, while booster vaccines, which are known as school vaccines in Turkey, are applied by CHCs.

Vaccine pseudo rejection: Before the administration of booster vaccines, the students are given an informed consent form by the health personnel. This form consists of two parts, vaccine acceptance and vaccine refusal, either of which must be signed by the parents of the students. The health personnel do not vaccinate students, for whom the parents refuse vaccination, as well as those that sign the vaccine refusal part themselves without delivering the form to their parents. The latter case, in which vaccination is not performed despite the lack of parents' actual refusal, is referred to as "Vaccine pseudo rejection" in this paper.

Results

Figure 1 presents the sample (vaccine-related situations of 180 people constituting the population of the study). According to figure, 65.6% of vaccine refusal (118 families) was totally against vaccination and had never had their children vaccinated while 17.8% consisted of vaccine pseudo rejection. All

pseudo rejection cases were students in primary school. When their parents were interviewed, it was determined that they were not actually against vaccination but their children had signed the form themselves. They stated that if they had received the form, they would have given consent to their child receiving the booster vaccine.

Table 1 shows the biodemographic and sociodemographic characteristics of the parents that refused to childhood vaccination. According to this, more than half of the babies (55.1%) were 24-49 months and male (54.2%), 72.9% of the mothers were 20-29 years old, 56.8% had two or more pregnancies, 33.9% of the mothers had three or more children, all pregnancies were intended, and only 3.4% of the mothers underwent assisted reproductive therapy. In addition, 82.3% of the families lived in urban areas, 6.8% were extended families, and 39.8% consisted of five or more members. Approximately one out of every 10 women (11.0%) had cross-cousin marriage, 3.4% were not officially married, and 75.4% of mothers and 78.0% of father had received formal education for nine years or more. While 77.1% of fathers had regular income from their jobs, this rate decreased to 20.3% for mothers, and the total income was sufficient for 80.5% of the families to live comfortably.

Discussion

In this study, 65.6% of the families (n=118) were totally against vaccination and had never had their children vaccinated. These families were typologically composed of mothers who had given birth in the most healthy period of fertility, had one to two children, intended pregnancy, had conceived in the normal way, lived in urban areas, had more than nine years of formal education, were housewives, had health insurance. In the families of these mothers, the education level of the fathers was also nine years or more, 77% of the fathers had regular income, and 83% of these families had sufficient income. The social and economic characteristics of the families refusing vaccination were much higher than the average of the study area (5,7). In studies related to vaccination conducted in Turkey and in the world in the last decade suggest as the reasons for low vaccination rates as the low level of education of the mother, presence of multiple children in the family, living in the countryside, and living in areas with transportation difficulties (8,9). In a study

conducted in schools exempted from compulsory vaccination in the state of California in the United States, it was shown that most of the non-vaccinated students were from families with better social and economic status while the families of the vaccinated children had lower economic and social status (10). In a fact-check study related to 33 cases of vaccine rejection in a different province (Adıyaman) in Turkey, it was reported that families had lower levels in terms of both economic and other social components (11). On the other hand, in a study carried out in Australia, it was found that the vaccination rates of children whose parents had a higher level of management and income levels had lower vaccination rates (12).

Mothers mostly received both prenatal and postnatal care services from primary health care institutions (57.6% and 43.2%, respectively). More than half of the childbirths (52.5%) were performed in secondary health institutions. The mothers were informed about the vaccination of their infants mostly by primary care health institutions (89.0%). However, this information only affected the decision of 34.7% mothers to have their infants vaccinated (Table 2).

Table 3 presents the factors affecting the parents' decision to vaccination refusal. According to this, the most effective factor was the idea that there were harmful chemicals in the vaccines (78.0%) while the least effective was non-conformity to religious beliefs. The characteristics of the information sources that are effective in vaccine refusal are given in Table 4. While social media/internet had a greater effect (61.0%), the effect of opinion leaders or religion authorities/works was less.

When vaccination rejections were evaluated in terms of the type of institutions providing healthcare for the mothers, it was determined that a higher percentage of mothers who rejected vaccination had taken postnatal care at these centers and had fewer unplanned homebirths (Table 3). According to the Demographic and Health Survey of Turkey, 11.9% of the mothers living in the region did not take prenatal care services; 19.3% did not take postnatal care services, and 10.2% had unplanned home births (5). Another interesting finding was that 38.1% of mothers who rejected vaccination had given birth in a private hospital/clinic (Table 3) compared to the 7.4% average

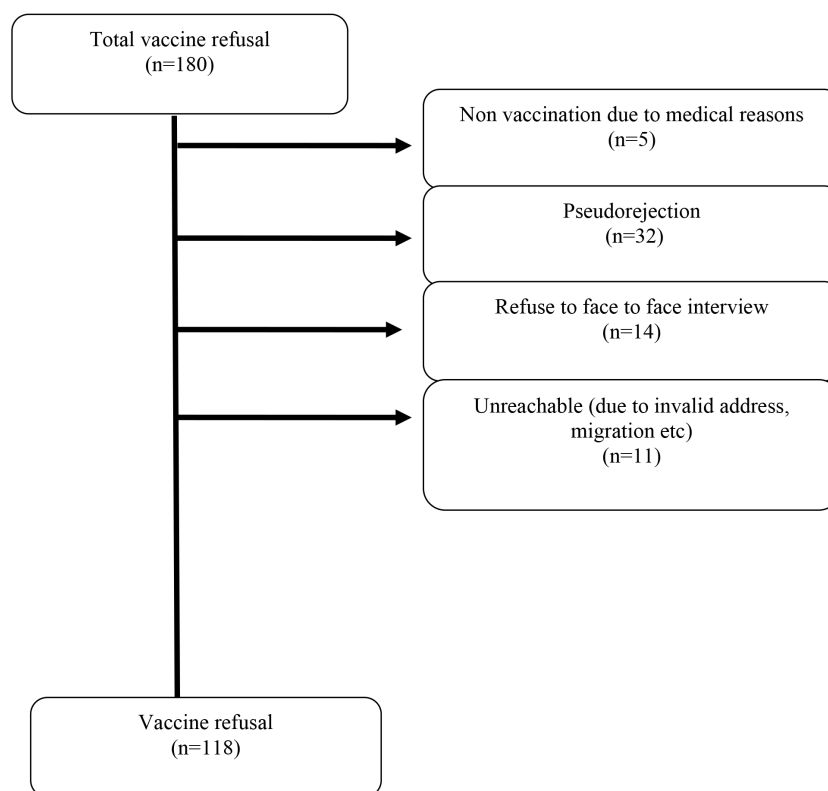


Figure 1. Flowchart of the study population.

of the study area in terms of giving birth in a private hospital/clinic (5).

It was found that 11 out of 100 women who rejected vaccination received no information from the health personnel about the vaccines. On the other hand, one out of four women reported to have been informed about the vaccines from people other than

the healthcare staff, and nine out of 10 women were informed about the positive effects and side effects of the vaccines at a primary health institution. However, the interesting point was that although information was provided for a high percent age of mothers, this affected the decision of only 34.7% of the parents, and even more importantly, this effect was not positive but negative.

When the reasons for vaccine rejection were explored, one of the important findings was that the least effective factor in vaccine rejection was religious beliefs (Table 4). In the global literature, the most important factors affecting vaccine decision are stated as follows:

- Vaccines contain toxic-harmful chemicals and are not compatible with natural and non-chemical philosophy of life (13,14),
- Vaccines are less effective than natural or alternative medicine methods (15),
- Vaccines are the creation of a commercial market as a result of capitalism (13-15),
- The content of the vaccines (eg, aluminum and mercury) can cause serious health problems, such as permanent brain damage, autism, and behavioral disorders (16,17),
- The risks involved in vaccination outweigh its benefits, and religious beliefs and cultural traditions also affect this decision, albeit to a much lesser extent (17,18).

The factors that affected vaccine rejection of parents had certain similarities and differences to the data obtained from the global literature. In the current study, the dominant view of the participants was, “I can’t trust the vaccines because they come from abroad”, and they believe that vaccines are a part of capitalist system commercialized nature of healthcare system.

When the parents were directed the question, “Which sources affected your decision to accept or reject vaccination?”, the majority stated that they followed social media and considered that the information posted on this platform related to the topic was reliable (Table 4). In a study carried out in Italy, 42.8% of the people reported that they obtained information about vaccines from the internet. According to their results of that study, there were 560 anti-vaccine videos (side effects, vaccine-autism relationship, etc.) posted between 2007 and 2017 while a further 224 videos

Demographic and social features		n (%)
Age of infant (month)	≤24	52 (44.1)
	≥25	66 (55.9)
Gender of infant	Female	54 (45.8)
	Male	64 (54.2)
Mother age (years)	21-34	86 (79.2)
	≥35	32 (27.1)
Pregnancy count	First	51 (43.2)
	2 and above	67 (56.8)
Child count	1-2	78 (66.1)
	3 and above	40 (33.9)
Unintended pregnancy	No	118 (100.0)
	Yes	0 (0.0)
Pregnancy type	Normal	114 (96.6)
	Assisted reproductive techniques	4 (3.4)
Residency	Urban	15 (12.7)
	City	103 (82.3)
Family type	Extended	8 (6.8)
	Nuclear	110 (93.2)
House hold count	≤4	71 (60.2)
	≥5	47 (39.8)
Cross-cousin marriage	Yes	13 (11.0)
	No	105 (89.0)
Mother education (years)	≤8	29 (24.6)
	≥9	89 (75.4)
Father’s education (years)	≤8	26 (22.0)
	≥9	92 (78.0)
Mother’s occupation	Yes	24 (20.3)
	No	94 (79.6)
Father’s occupation	Yes	91 (77.1)
	No	27 (22.9)
Total income	Adequate	95 (80.5)
	Non-adequate	23 (19.5)

		n (%)
Prenatal care*	Never	9 (7.6)
	Primary health care	68 (57.6)
	Secondary health care	61 (51.7)
	Tertiary health care	8 (6.8)
	Private care	41 (34.7)
Birth place	Home birth	4 (3.4)
	Secondary health care	62 (52.5)
	Tertiary health care	7 (5.9)
	Private care	45 (38.1)
Postnatal care*	Never	14 (11.9)
	Primary health care	51 (43.2)
	Secondary health care	50 (42.3)
	Tertiary health care	8 (6.8)
	Private care	45 (38.1)
Informed about vaccination*	Never informed from a health care personnel	13 (11.0)
	Primary health care p	105 (89.0)
	Secondary health care	18 (15.3)
	Tertiary health care	7 (6.0)
	Other than health care personnel	30 (25.4)
Information about vaccine	Affect my decision	41 (34.7)
	Not affect my decision	77 (65.3)

*More than one choice the sum is more than 100

		n (%)
I believe that vaccination is unnecessary as there are no vaccine preventable diseases as before.	Yes	85 (72.0)
	No	33 (28.0)
I believe it is more effective to protect the child from diseases with herbal and/or natural methods.	Yes	104 (88.1)
	No	14 (11.9)
I find it contrary to my religious beliefs	Yes	12 (10.2)
	No	106 (89.8)
I don't trust it because it comes from abroad	Yes	96 (81.4)
	No	22 (18.6)
I think it will hurt my kid's intelligence and brain	Yes	94 (79.7)
	No	24 (20.3)
I'm worried that vaccines have too many side effects such as fever, restlessness, allergies.	Yes	98 (83.1)
	No	20 (16.9)
I think there are harmful chemicals in it	Yes	99 (83.9)
	No	19 (16.1)

were added in the first seven months of 2017 (19). In a study conducted in Israel, it was shown that social media groups created for polio vaccines, especially those on Facebook were effective in than academic and medical sources/authorities in parents' decisions related to vaccination (20).

Of the participants that refused vaccination, 66.7% stated that they trusted scientific sources and publications that provided evidence for the harmful effects of vaccination. On the other hand, 45.7% did not trust scientific publications regarding the positive effect of vaccines because they were dominated by pharmaceutical companies (21). An important finding of the study was that more than half of the mothers and/or fathers that trusted scientific essays, books, etc. and more than half of those that did not trust these sources had received formal education for nine or more years.

Well-known people participate in local television programs to discuss nutrition, natural food, and natural life and write books on this subject. This is seen as an important factor in influencing the vaccine decision indirectly instead of directly (14). Another interesting finding obtained from the study was that the vaccine rejection decision of approximately 23 out of every 100 families had been affected by the information provided by healthcare personnel.

Qualitative Data of the Research

The final question of the research posed to the participants was "Can you briefly summarize the reason why you refused to have your child vaccinated?". The most striking responses are given below:

1. "Vaccines are applied by the state in Turkey. The state dwells on vaccines more than anything. There must be a reason for the government dwelling on vaccines so much. I don't think they do this for our benefit.
(Mother is 28, finished high school, housewife;

father is 32, academician).

2. "There are wars in Syria and Africa. They're killing the children's parents and giving their kids free vaccinations (smiles sarcastically). I don't believe that these vaccines were given in a good intent. I think there is a different reason underlying vaccination. For instance, maybe they are using them as a guinea pig.
(Mother and father are 30 years old; both are teachers).
3. "The fact that the vaccines come from abroad is so dangerous. America and Europe do not want our children to develop their brains. Everything that comes from abroad should be examined and should not even be taken."
(Mother is 25 years old, graduated from secondary school, housewife; father is 28, graduated from high school, tradesman).
4. "The vaccine market is a malevolent commercial market. For example, the company producing diabetes medication is also producing chocolate and candy. Is it a coincidence? The owners of vaccine-producing factories do not vaccinate their own children (Gives an exclusive name). In addition, doctors are very lacking in terms of information and research on these issues. For example, have you ever undertaken research about vaccines?"
(Mother is 32 years old; father is 33 years old; both are teachers).
5. "Nearly 50 vaccines are given until the age of two. As if all children have the same type of body. There should be a test before vaccination. I researched it. What if the child has immunodeficiency? What will happen then? Scientifically, these must be determined. Science is in the hands of foreign powers though. There is a documentary that three American doctors made; I recommend you watch it."
(Mother is 27 years old, graduated from university, housewife; father is 29 years old, graduated from university, police officer).
6. "Do you know why children in Africa are vaccinated? To kill them slowly by making them suffer, grow sick, and become helpless. Vaccines may be necessary but in today's world, they are malevolent. A 'make them sick and sell them drugs' policy is being applied. Do you know that doctors who refused vaccines in Europe were mysteriously

Table 4. The sources effective in vaccine refusal

	n (%)
Social media/internet	72 (61.0)
Scientific materials support vaccine refusal	54 (45.8)
Mediatic persons	36 (30.5)
Health personnel	27 (22.9)
Religious materials	7 (5.9)
*More than one choice the sum is more than 100	

killed?”

(Mother is 31 years old; father is 32 years old; both are research assistants).

7. “America gave us milk powder as a favor for years, they said “do not give breast milk; give formula”... Now they are saying “sorry”. Well, who will give the account of the past? Are people guinea pigs? It is not obligatory in their country but it is obligatory in the places that they are trying to exploit (smiles sarcastically). What would you think if you were me? There are also brave doctors who do not recommend the vaccine; they are the exception. I wish all the doctors were like them.
(Mother is 25 years old, finished primary education, housewife; father is 29 years old, finished secondary school, tradesman).
8. “Vaccinated children become infertile when they grow up. For example, my brother/sister has never been vaccinated. Now he/she has a child. One of our neighbors had his/her child vaccinated and he/she did not have any children because of the vaccination. It is said that vaccines cause many diseases.
(Mother is 32 years old, finished primary school, housewife; father is 36 years old, finished primary school, worker).
9. “The heavy metals in the vaccines are very dangerous. As a country, the effects of substances in vaccines can be investigated. If you want, you can research them on the internet. Additionally, vaccine factories produce two things: guns and vaccines. Isn’t that scary? Drug companies support the publication of pharmacology books. It is like first breaking something that is working and then selling products to fix it.”
(Mother is 31 years old, graduated from university, housewife; father is 32 years old, graduated from university, academician).
10. “Natural methods, such as phytotherapy is more valuable than a vaccine. They vaccinate children but what will happen 10-20 years later? There is mercury, aluminum, DNA fragments inside it, and these substances remain in the body for years. After all these elements are introduced, then it is said that autism, Down’s syndrome, and other syndromes increase.”
(Mother is 25 years old, graduated from university, physical education teacher; father is 30 years old, graduated from university, teacher).

11. “Vaccination is contrary to the natural balance of the body, of evolution and creation. A baby is given a lot of vaccines in first two years, in which time he/she has never become sick. It is too dangerous. Vaccination is a market created by drug mafias. Doctors are also very inexperienced. They impose vaccination on the public, but I’m not angry with them because they are a part of the system; they cannot act contrary to what the companies say. If they act in opposition, their salaries will be reduced or they will lose their jobs.

(Mother is 26 years old, graduated from university, teacher; father is 26 years old, graduated from university, teacher).

12. “I do not believe in different hodjas (religious teachers). In hadith, it is narrated that ‘There is no treatment with things that are forbidden by religion’. They (vaccines) contain pig genes. I never get my child vaccinated.”
(Mother is 29 years old, graduated from university, housewife; father is 30 years old, graduated from university, teacher).
13. “People are being vaccinated with flu vaccine, but nothing changes in the next year. The vaccines have little protection. Does America or Europe have a positive attitude to us? Of course, no. I am an imam. Even if there is no compulsion in religion, they impose the vaccine as if it is a verse. It cannot be just with threat and imposition. Nobody knows the side effects; nobody tells the truth. Vaccines contain mercury and other chemicals... People wonder why they insist on vaccination when there are so many harmful things in it...”
(Mother is 23 years old, graduated from high school, housewife; Father is 25 years old, graduated from university, imam).

Conclusion

The development of technology has led to almost the whole of the earth being able to easily access all kinds of information by pressing a few keys on a computer keyboard. However, this access to information has negative as well as positive effects, and this has an impact on the acceptance of vaccination. Recent media coverage has referred to ‘diseases caused by vaccine’ rather than ‘diseases prevented by vaccine’. This propaganda has had an impact on the increase of vaccine rejection. The most important advantage of our study was that it covered one of the largest regions

in Turkey and was undertaken by the face-to-face interview method.

Although the research was planned as a fact-check type to determine the causal relationships in vaccine rejection, it had to be carried out as a descriptive type of research due to logistical problems and difficulties arising from relationships with personnel in public sector. For this reason, interpreting the research in terms of causality should be treated with caution.

Ethics

Ethics Committee Approval: The vaccine refusal forms were collected from the provincial health directorates after obtaining the approval of the local ethics committee (80576354-050-99/116, 26.06.2018) and the necessary permission from the relevant public institutions.

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

- Office of Disease Prevention and Health Promotion. Healthy People 2020: Immunization and infectious diseases [Internet]. Washington DC: Office of Disease Prevention and Health Promotion; 2019 [cited: 07.08.2019]. Available from: <https://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/immunization-and-infectious-diseases>
- World Health Organization. Immunization coverage [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [cited: 06.10.2019]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
- Ministry of Health. Extended Immunization Program Circular [Internet]. Ankara: Ministry of Health; 2009 [cited: 05.06.2019]. Available from: <https://www.saglik.gov.tr/TR,11137/genisletilmis-bagisiklama-programi-genelgesi-2009.html>
- Bozkurt HB. An overview of vaccine rejection and review of literature. *Kafkas J Med Sci* 2018;8:71-6.
- Hacettepe University Institute of Population Studies. Turkey Demographic and Health Survey 2013 [Internet]. Ankara: Hacettepe University Institute of Population Studies, The Scientific and Technological Research Council of Turkey, Ministry of Development; 2014 [cited: 05.06.2019]. Available from: http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2013/rapor/TNSA_2013_ana_rapor.pdf
- Ministry of Health. Health statistics yearbook 2017 [Internet]. Ankara: Ministry of Health; 2018 [cited: 05.06.2019]. Available from: <https://ohsad.org/wp-content/uploads/2017/12/13160.pdf>
- Serhat Development Agency. Region of TRA2, Women Profile Survey 2017 [Internet]. Kars: Serhat Development Agency 2018; [cited:05.06.2019]. Available from: <https://www.serka.gov.tr/assets/upload/dosyalar/tra2-kadin-profil-web.pdf>
- Kurçer MA, Şimşek Z, Solmaz A, Dedeoğlu Y. Vaccination Rate and problems of 0-2 aged children and pregnant women in Harrankapı Health Center Region. *J Harran Univ Med Fac* 2005;2:10-5.
- Argut N, Yetim A, Gokcay G. The factors affecting vaccination acceptance. *J Child* 2016;16:16-24.
- Yang YT, Delamater PL, Leslie TF, Mello MM. Sociodemographic predictors of vaccination exemptions on the basis of personal belief in California. *Am J Public Health* 2016;106:172-7.
- Topcu S, Almis H, Baskan S, Turgut M, Orhon FŞ, Ulukol B. Evaluation of Childhood vaccine refusal and hesitancy intentions in Turkey. *Indian J Pediatr* 2019;86:38-43.
- Bryden GM, Browne M, Rockloff M, Unsworth C. The privilege paradox: Geographic areas with highest socio-economic advantage have the lowest rates of vaccination. *Vaccine* 2019;37:4525-32.
- Attwell K, Ward PR, Meyer SB, Rokkas PJ, Leask J. Do-it yourself: Vaccine rejection and complementary and alternative medicine (CAM). *Soc Sci Med* 2018;196:106-14.
- Attwell K, Smith DT, Ward PR. The unhealthy other': How vaccine rejecting parents construct the vaccinating mainstream. *Vaccine* 2018;36:1621-26.
- Smith TC. Vaccine Rejection and Hesitancy: A Review and Call to Action. *Open Forum Infect Dis* 2017;4:146.
- Harmsen A, Mollema L, Ruiters RAC, Paulussen TGW, de Melker HE, Kok G. Why parents refuse childhood vaccination: a qualitative study using online focus groups Irene. *BMC Public Health* 2013;13:1183.
- Burghouts J, Nogal B, Uriepero A, Hermans PW, Waard JH, Verhagen LM. Childhood vaccine acceptance and refusal among Warao Amerindian Caregivers in Venezuela; A Qualitative Approach. *PLoS One* 2017;12:e0170227.
- Taylor S, Khan M, Muhammad A, Akpala O, Strien M, Morry C, Feek W, et al. Understanding vaccine hesitancy in polio eradication in northern Nigeria. *Vaccine* 2017;35:6438-43.
- Donzelli G, Palomba G, Federigi I, Aquino F, Cioni L, Verani M, et al. Misinformation on vaccination: A quantitative analysis of YouTube videos. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:1654-59.
- Orr D, Baram-Tsabari A, Landsman K. Socialmedia as a platform for health-related public debates and discussions: the Polio vaccine on Facebook. *Isr J Health Policy Res* 2016;5:34.
- Arif N, Al-Jefri M, Bizzi IH, Preano GB, Goldman M, Haq I, et al. Fake News or Weak Science? Visibility and characterization of antivaccine webpages returned by Google in different languages and countries. *Front Immunol* 2018;9:1215.

Assessing How Pediatricians, General Practitioners and Family Physicians Take an Approach to Seizure in Children

Çocuk Hekimleri, Pratisyen ve Aile Hekimlerinin Çocukluk Çağındaki Nöbetlere Yaklaşımının Değerlendirilmesi

Emine Tekin* (0000-0002-5115-8890), Betül Diler Durgut* (0000-0002-0322-2843), Ilgım Yaman** (0000-0002-6070-9279)

*Giresun University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Neurology, Giresun, Turkey

**Giresun University Faculty of Arts and Sciences, Department of Statistics, Giresun, Turkey



Abstract

Introduction: A survey was conducted with the aim of evaluating the attitudes, behaviors and knowledge of physicians in the same province towards pediatric patients with seizures.

Materials and Methods: Questionnaires requested to be filled on a voluntary basis were distributed to pediatricians and general practitioners working in university hospitals, district state hospitals and private hospitals; family physicians working in family and community health centers. The interventions to be performed on the patient with febrile and afebrile seizures, the drugs used, their doses, and which patients to refer to pediatric neurology center were asked.

Results: A total of 110 doctors -58 family physicians, 32 general practitioners, 20 pediatricians- participated in the study. There was a significant difference in the answers about the second drug that should be administered in ongoing seizure and the rectal diazepam dosage according to the title, institution and the duration of status epilepticus according to the institution and whether or not to give medication to the patient whose seizure had stopped according to the title and the duration in practice of the physician. Also, significant difference was determined in the answers about the time to start drug treatment according to the title and response to questions about the complicated febrile convulsion criteria, 3rd line drug to be administered and body temperature accepted as fever according to the institution.

Conclusion: Physicians were found to have different approaches in pediatric patients with seizures. It was thought that it would be possible to use common treatment protocols by conducting in-service training.

Keywords

Seizure, child, pediatricist, general practitioner, status epilepticus

Anahtar kelimeler

Nöbet, çocuk, pediatricist, aile hekimi, status epilepticus

Received/Geliş Tarihi : 24.05.2021

Accepted/Kabul Tarihi : 11.02.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.54926

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:
Emine Tekin MD, Giresun University
Faculty of Medicine, Department of Pediatric
Neurology, Giresun, Turkey
Phone: +90 532 340 42 99
E-mail: dreminetekin@yahoo.com

Öz

Giriş: Aynı ildeki hekimlerin nöbet geçiren pediatrik yaş grubundaki hastaya karşı tutum, davranış ve bilgilerinin değerlendirilmesi, sonuçlar doğrultusunda hizmet içi eğitim programları düzenlenebilmesi hedeflenerek anket çalışması yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Giresun ilinde yapıldı. Üniversite hastanesinde, ilçe devlet hastanelerinde ve özel hastanelerde çalışan çocuk hekimlerine ve pratisyen hekimlere; aile ve toplum sağlığı merkezlerinde çalışan aile hekimlerine anket formu yollandı. Febril ve afebril nöbetle gelen hastaya yapılacak müdahaleler, kullanılan ilaçlar ve dozları, hangi hastaları çocuk nöroloji bölümüne sevk edeceklerine dair soruların gönüllülük esasına uygun olarak doldurulması istendi.

Bulgular: Toplam 110 hekim çalışmaya katıldı. Bunların 58'i aile hekimi, 32'si pratisyen ve 20'si çocuk hekimiydi. Nöbeti devam eden hastada ilk doz ilaçla durdurulamayan nöbette uygulanması gereken ikinci ilacın ne olduğu ve rektal diazepam uygulama dozu sorularında unvan, kurum ve hekimlik süresine göre;

nöbetin kaçınıcı dakikasında status epileptikus kabul edileceği sorusunda kurum ve hekimlik süresine göre; acile geldiğinde nöbeti durmuş hastaya ilaç verilip verilmeyeceği sorusunda unvan ve hekimlik süresine göre anlamlı farklılık vardı. İlaç tedavisinin hangi dakikada başlaması gerektiği unvana göre, nöbeti durmayan hastada 3. uygulanacak ilaç, ateş değeri ve komplike febril nöbet kriterlerinden olmayan hangisidir sorularında kuruma göre anlamlı farklılık tespit edildi.

Sonuç: Hekimlerin acile nöbet ile gelen çocuk hastalarda birbirinden farklı yaklaşımları olduğu görüldü. Hizmet içi eğitim yapılarak ortak tedavi protokollerinin kullanılmasının sağlanabileceği düşünüldü.

Introduction

Seizures are among the most common neurological emergencies encountered in children. It has been reported that 4-10% of children have a non-triggered seizure up to the age of 16 (1). Seizures constitute 1% of emergency admissions (2). Every physician should have sufficient knowledge about the approach to seizures. Pediatricians are more familiar with the seizure management (3).

General practitioners and family physicians who do not keep emergency shifts are unfortunately staying away from this issue because they do not use their knowledge in the clinic. The conditions of the centers worked may cause the formation of different algorithms. For this reason, a questionnaire was sent to physicians working in the city center and districts, family health, community health centers and private hospitals in our city, and their applications were learned.

Materials and Methods

The study was conducted in the province of Giresun. The questionnaire forms were delivered to pediatricians and general practitioners/family physicians in university hospitals, district state hospitals and private hospitals by hand and via e-mail, and they were requested to be filled in on a voluntary basis.

We prepared a questionnaire containing questions to determine the attitude, awareness and level of knowledge of physicians in managing patients with seizures. The sociodemographic data form consisted of seven questions, including age, gender, title, duration of practice, the institution where they were employed, the status of being on shifts, and how many patients with seizures they see per month. In the questionnaire form, there were 20 questions about the febrile and afebrile seizures, interventions and doses of the medications should be used for a patient who had a seizure. These questions were asked as multiple choice

and fill in the blanks, and some questions offered more than one correct option.

Due approval was obtained from Giresun University Clinical Research Ethics Committee for the study (approval number: 15, date: 18.02.2021).

Statistical Analysis

IBM SPSS 23 package program was used. The differences between groups were examined using Kruskal-Wallis test, which is one of the non-parametric tests, and then the binary differences were compared with Tamhane's T² test.

Results

A total of 110 physicians participated in our study. 39 were female, 63 were male and eight physicians did not specify their gender. The questionnaire was filled out by 20 (18%) pediatricians, 58 (53%) family physicians (4 specialist family physicians) and 32 (29%) general practitioners. 52 (47.3%) of the physicians work in family health center (FHC), 3 (2.7%) in community health center (CHC), 22 (20%) in district state hospital (DH), 22 (20%) in university hospital, and 11 (10%) in the private hospitals. 62 (56%) of the physicians stay on duty at the hospital. 46 (43%) physicians did not meet any patient with seizures in the pediatric age group, 52 (47%) physicians meet less than five, and 11 (10%) physicians meet 5 or more patients with seizures per month.

All of the interventions that should be done in the patient who came to the emergency department with an ongoing seizure were given as the choices and wanted to be marked. 26 physicians (11 general practitioners, 11 family physicians, 4 pediatricians) marked all of them. The marking rate of the other procedures with decreasing rates was: supplying vascular access (85%), supplying oxygen (83%), measuring fever (77%), measuring blood glucose (69%), testing biochemical parameters (54%), measuring blood pressure (50%) and aspiration of the patients mouth (48%).

The survey included questions whether the drug would be given to the patient whose seizure had stopped; which drug should be preferred; when to start the drug treatment; what should be the 1st, 2nd and 3rd line drugs; how long the seizure lasts should be considered as status epilepticus; which temperature should be accepted as fever; which were not included in the criteria of complicated febrile seizure (FS); which patient should be referred to the pediatric neurology department and dosage of rectal diazepam, benzodiazepine (BZ) and phenytoin (PHT). The answers of the physicians changed according to the title, the institution studied and the duration of practice. Only the statistically significant ones were written in Table 1-3.

Most of the physicians in FHC left blank the questions asking the dosage of the above written drugs and their correct response rate was very low. The rate of accurate knowledge in the university hospital (BZ: 59% and PHT: 59%, respectively) was lower than the DH (BZ: 77%, PHT: 90%) and the private hospital (BZ: 72%, PHT: 90%). As for the title, it was seen that more than half of family physicians and general practitioners left blank, the rate of correct answer

decreased as pediatrician, general practitioner and family physician, respectively, 85-44-28% for BZ and 95-38-25% for PHT.

Administration routes of midazolam was asked and the answers were marked in decreasing order as intravenous (IV) 90%, intramuscular (IM) and nasal 43%, rectal 38%, buccal 20%. Only 5 physicians (3 family physicians, 1 general practitioner, 1 pediatrician) marked all of them.

The drugs which might be used in status epilepticus were chosen in decreasing rates as benzodiazepine 86%, phenytoin 80%, phenobarbital 55%, valproic acid and general anesthetics 54%, propofol 42%, levetiracetam 41%, thiopental/pentobarbital 33% and ketamine 25%. Six out of the seven physicians who marked all of them true in this question were pediatricians.

It is stated that no physician started an anticonvulsive drug to a patient with first simple FS. After the first simple FS, family physicians and general practitioners choose to refer pediatric neurology at a rate of 70% and this rate was 20% for the pediatricians. It was

Table 1. Questions showing a significant difference in the assessment by title

Questions	Family doctor		Pediatrist		Practitioner		Total		p
	No	%	No	%	No	%	No	%	
Would you give treatment to the patient whose seizure stopped?									
Yes	27	47.4	1	5.3	23	71.9	51	47.2	<0.001*
No	30	52.6	18	94.7	9	28.1	57	52.8	
At what minute of the seizure do you start treatment?									
1. min	36	69.2	10	52.6	28	87.5	74	71.8	0.025*
3. min	5	9.6	5	26.3	3	9.4	13	12.6	
5. min	8	15.4	4	21.1	1	3.1	13	12.6	
10. min	1	1.9	0	0	0	0	1	1	
15. min	2	3.8	0	0	0	0	2	1.9	
If the seizure has not stopped with the first dose of medication. what should be the second drug?									
Benzodiazepine	24	46.2	14	70	22	68.8	60	57.7	0.036*
Phenytoin	22	42.3	5	25	10	31.3	37	35.6	
Valproate	5	9.6	1	5	0	0	6	5.8	
Levetiracetam	1	1.9	0	0	0	0	1	1	
Rectal diazepam dosage									
True	16	28.1	17	85	15	46.9	48	44	<0.001*
False	41	71.9	3	15	17	53.1	61	56	

*Tamhane's T² test

observed that the rate of referral to pediatric neurology including pediatricians increased significantly (>90%) in recurrent FS.

Physicians working in the university hospital answered the question about the indication for performing LP in febrile seizure correctly at the highest rate.

In the question asking about referral of the patient

with afebrile seizure to pediatric neurology, family physicians and general practitioners stated that they would refer the patient with first afebrile seizure at a rate of 50% and the patient with recurrent afebrile seizures at a rate of 80%. The referral rate of the pediatricians was 85% for the first and 95% for the recurrent afebrile seizure.

Table 2. Questions showing a significant difference in the assessment by institution

Questions	Family health center		District hospital		University hospital		Private hospital		Total		p
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	
How many minutes of the seizure will you accept as status?											
5	8	15.1	5	22.7	11	50	0	0	24	22.2	0.015*
10	12	22.6	1	4.5	2	9.1	2	18.2	17	15.7	-
15	9	17.0	3	13.6	4	18.2	1	9.1	17	15.7	-
30	21	39.6	13	59.1	4	18.2	8	72.7	46	42.6	-
60	3	5.7	0	0	1	4.5	0	0	4	3.7	-
If the seizure has not stopped with the first dose of medication. what should be the second drug?											
Benzodiazepine	14	35	12	85.7	10	83.3	1	33.3	37	53.6	0.001*
Phenytoin	21	52.5	1	7.1	2	16.7	1	33.3	25	36.2	-
Valproate	5	12.5	0	0	0	0	1	33.3	6	8.7	-
Levetiracetam	0	0	1	7.1	0	0	0	0	1	1.4	-
Which drug should be administered if it has not stopped despite two doses of benzodiazepines?											
Benzodiazepine	9	25	7	50	2	16.7	0	0	18	27.7	0.011*
Phenytoin	13	36.1	6	42.9	8	66.7	1	33.3	28	43.1	-
Valproate	8	22.2	0	0	0	0	1	33.3	9	13.8	-
Levetiracetam	6	16.7	1	7.1	2	16.7	1	33.3	10	15.4	-
Rectal diazepam dosage											
True	8	14.8	18	81.8	14	63.6	8	72.7	48	44	<0.001*
False	46	85.2	4	18.2	8	36.4	3	27.3	61	56	-
Body temperature accepted as fever											
37	2	4.8	2	14.3	4	33.3	0	0	8	11.3	<0.001*
37.3	2	4.8	1	7.1	0	0	0	0	3	4.2	-
37.5	11	26.2	5	35.7	5	41.7	2	66.7	23	32.4	-
38	19	45.2	4	28.6	3	25.0	1	33.3	27	38.0	-
38.5	8	19.0	2	14.3	0	0	0	0	10	14.1	-
Which is not criteria of complicated FS?											
Seizure lasting more than 15 minutes	6	15.4	0	0	1	8.3	0	0	7	10.3	0.021*
More than one seizure in 24 hours	1	2.6	1	7.1	0	0	0	0	2	2.9	-
Postictal neurological abnormality	0	0	0	0	1	8.3	0	0	1	1.5	-
Focal seizure	11	28.2	3	21.4	1	8.3	0	0	15	22.1	-
Seizure lasting more than 5 minutes	21	53.8	10	71.4	9	75	3	100	43	63.2	-

*Tamhane's T² test

Table 3. Questions showing a significant difference in the evaluation according to the duration of practice

Questions	Duration of medical practice								
	1-5 years		5-10 years		>10 years		Total		p
	No	%	No	%	No	%	No	%	
Would you give treatment to the patient whose seizure stopped?									
Yes	21	63.9	6	27.3	24	45.3	51	47.2	0.029*
No	12	36.4	16	72.7	29	54.7	57	52.8	-
How many minutes of the seizure will you accept as status?									
5	17	51.5	2	9.1	5	9.4	24	22.2	0.006*
10	3	9.1	4	18.2	10	18.9	17	15.7	-
15	1	3.0	6	27.3	10	18.9	17	15.7	-
30	12	36.4	8	36.4	26	49.1	46	42.6	-
60	0	0	2	9.1	2	3.8	4	3.7	-
If the seizure has not stopped with the first dose of medication what should be the second drug?									
Benzodiazepine	23	67.9	15	68.2	22	44.9	60	57.7	0.040*
Phenytoin	9	27.3	6	27.3	22	44.9	37	35.6	-
Valproate	1	3.0	0	0.0	5	10.2	6	5.8	-
Levetiracetam	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	1.0	-
Rectal diazepam dosage									
True	20	60.6	12	54.5	16	29.6	48	44.0	0.010*
False	13	39.4	10	45.5	38	70.4	61	56.0	-

*Tamhane's T² test

Discussion

Assessment and interventions of the patient who comes to the emergency room with a seizure should be performed simultaneously. For this reason, the team should have an algorithm for approaching the patient with a seizure, and this algorithm should be applied routinely to each patient. With this study, we tried to understand the approaches of physicians working in different centers with different titles. Since the deficiencies cannot be corrected without revealing the situation, this study was planned to determine the situation and then plan in-service trainings.

We have seen that blood pressure measurement and aspiration remain secondary among the interventions that should be done to the patient with seizures. Even in the university hospital, interventions were performed at a low rate (aspiration 36%, blood glucose and pressure measurement 50%). In this question, physicians working in the private hospital marked measurement of the blood glucose and the temperature, supplying vascular access and oxygen as 100%. This situation emphasized the importance of establishing the routines of the centers

(2). In addition, this situation can be attributed to the fact that the people working in private hospitals change in a longer period, and the staff change period is shorter in the state hospital and university hospital.

Half of the family physicians and approximately one third of the general practitioners were in favor of administering medication to the patient whose seizure stopped. Most of these physicians did not seem to go on duty so they stay away from clinical practice. Pediatricians stated that they would not prescribe medicine.

When we asked about the time to start drug treatment during the seizure, we realized that all physicians would start at the 1st minute despite the correct answer would be 5 minutes. Since it is not known how long the patient has had a seizure at the arrival, it may be appropriate to start treatment immediately in a patient who comes to the emergency room with seizures. It was clear that our colleagues thought so.

It is known that the majority of seizures are brief, and once a seizure lasts more than 5 minutes it is likely to be prolonged (4). In this case, the first choice drug

preferred to stop seizure is benzodiazepines. If there is no response to the first dose, the second dose can be administered with an interval of 5 minutes (5,6). In the absence of intravenous access, buccal midazolam or rectal diazepam are therefore acceptable first-line anticonvulsants for the treatment of an acute tonic-clonic convulsion that has lasted at least five minutes (7).

As the year of practicing medicine got longer, it was seen that after the first benzodiazepine dose, second line drugs were used instead of second dose of BZ. It was observed that the rate of correct knowledge of the rectal diazepam dose decreased. It was also observed that as the year of practicing medicine got longer, the rate of acceptance of SE as 30 minutes increased. Physicians who had experienced less than 5 years stated SE as more than 5 minutes. We may find this logical if we consider the changes in status epilepticus over time. Also, young physicians were in favor of administering medication to a patient whose seizure had stopped. We thought that, approaches could change along with experience. This situation made us think that information that was not used over the years was forgotten, and stereotyped information was remembered.

There have been many changes in the definition of SE in terms of duration over the time (4,8,9). According to the generally accepted conventional view, it is the seizure activity that lasts 30 minutes or longer or the presence of two or more seizures without improvement in consciousness (10). In 1998, Lowenstein et al. (11) defined SE in children over 5 years old and adults as seizures lasting for at least 5 minutes or 2 or more seizures between which consciousness was not fully recovered. Current definition of SE is a condition resulting either from the failure of the mechanisms responsible for seizure termination or from the initiation of mechanisms, which lead to abnormally prolonged seizures (after time point t1). It is a condition, which can have long-term consequences (after time point t2), including neuronal death, neuronal injury, and alteration of neuronal networks, depending on the type and duration of seizures (12,13). It was reported as t1: 5 min, t2: 30 min for convulsive (tonic clonic) status, and t1: 10 min, t2 >60 min. for focal status with impaired consciousness. It should be taken into consideration that these periods may vary, as there is not enough evidence yet (10-12,14,15). We did not clarify focal or generalized SE and we accepted SE as 30 min.

Consensus reports define fever as 38.0 °C for febrile convulsion (16-18). We see that physicians working in family health centers gave correct answer to the question of body temperature accepted as fever statistically significantly. The pediatricians who encountered more febrile seizures mostly accepted fever as subfebrile fever of 37.5 °C. It was thought that pediatricians gave this answer, since seizures could occur even if the fever value was lower than 38 degrees.

In Keleş et al. (19) studies, 62.1% of the pediatricians participating in the study and 51.6% of the general practitioners stated that the fever should be at least 38.0 °C in order to be called FS.

Regarding the application of LP to the patient who has febrile seizures, it was observed that the approach of all physicians, including pediatricians was not clear. Patients with incomplete vaccination between 6-12 months were not marked by half of the pediatricians despite it should be considered as LP criteria. Misunderstanding of the question or the distracting old information "every patient under the age of 1 year" given in the other answer option may have been confusing. Indications for LP have been reported by the American Academy of Pediatrics for patients presenting with febrile seizures (20). In the report of APA in 1996, lumbar puncture (LP) was strongly recommended for children under 12 months who presented with the first simple febrile seizure, and it was suggested that it should be considered in children aged 12-18 months. APA renewed its recommendations for patients with simple febrile seizures in 2011. In this report, LP was recommended for every child with febrile seizures and clinical signs and symptoms of meningitis. It has been suggested that LP can be considered in babies aged between 6 and 12 months if Hib/pneumococcal vaccines are missing, if the vaccination status is unknown, or if antibiotics were used before the seizure (21).

Insufficient knowledge of the buccal route, one of the routes of application of midazolam was noteworthy. It is known that benzodiazepines can be administered intranasally, buccally and rectally (22), and buccal midazolam is effective in order not to waste time when intravenous route cannot be found (23-25).

We think that the buccal application is not marked because it is still not widely used in Turkey.

The difference between the institutions in the questions of the dosage of the drugs are challenging because in all centers, the patient is first greeted by the general practitioner, then referred to a specialist or pediatrician. It was thought that this result was obtained because the practitioners working in the university hospital directed the patient to the specialist more easily and did not manage the patient one-to-one. Another explanation may be that many different practitioners worked at the University hospital, in the other centers the staff is more stable.

It was more widely known by pediatricians that the patient who presented with the first afebrile seizure should undergo cranial imaging, have an EEG, and anticonvulsive drug should not be initiated. We think that it is because pediatricians have met with pediatric patients in their specialty education and work life.

The accuracy rates of defining febrile convulsion, initiation of antipyretic medication in the patient with febrile seizure and referral to pediatric neurology were listed as pediatrician, general practitioner and family physicians. That is because of the fact that most of the family physicians did not encounter a patient who had a seizure due to their studies on FHC and CHCs.

The fact that no physician would not initiate anticonvulsive drugs to the patient with the first simple FS showed that there was no information gap/ lack of knowledge on this subject.

In Keleş et al. (19) study, it was found that the majority of the practitioners (73.9%) referred the patients to pediatric neurology, while the rate of referral by pediatricians was 4%. In this study it is found that for simple FS referral to pediatric neurology by pediatricians was null; but 23.6% of family physicians and 35.5% of the practitioners referred to pediatric neurology. It is thought that the rate of referral to neurology for simple FS is decreasing by time fortunately. The referral rate, including pediatricians, increased significantly (>90%) in recurrent FS.

In the referral question of the patient with the first and recurrent afebrile seizure, all physicians stated that they referred to pediatric neurology. The rate of referral of pediatricians was 85% and 95% for the first and recurrent seizures, these rates were 53-80% and 68-65% respectively for the family physicians and general practitioners. This this means that there should be awareness on this issue in groups other than pediatricians.

In addition, 55% of the physicians working in private hospitals did not refer the patients with complicated FS and afebrile seizures to pediatric neurology. It was observed that the referral rate was high in DHs. This situation can be explained by the desire of families to go to a more advanced center and the insufficient medical facilities in the hospitals in districts. The situation in private hospitals, on the other hand, may be due to their efforts to deal with the problems within their own, since there were no pediatric neurologists in our city before.

Conclusion

It is very important to reveal the attitudes and knowledge of pediatricians, family physicians and general practitioners about their approach to a child with seizures in terms of identifying deficiencies in this regard and organizing their education.

We have already conducted a study to understand the situation in our city, although it is not appropriate to reflect this to the general, we have seen that pediatricians keep their knowledge, and family physicians and general practitioners need in-service training, although it varies according to the center they work.

In this study, it was seen that there are different applications and deficiencies on the basis of institution and branch. Considering that practitioners in many centers meet the patients with seizures in the emergency room, we thought that their awareness on this issue should be increased.

Ethics

Ethics Committee Approval: Due approval was obtained from Giresun University Clinical Research Ethics Committee for the study (approval number: 15, date: 18.02.2021).

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. Friedman MJ, Shariëff GQ. Seizures in children. *Pediatr Clin North Am* 2006;53:257-77.
2. Santillanes G, Luc Q. Emergency department management of seizures in pediatric patients. *Pediatr Emerg Med Pract* 2015;12:1-25.
3. Chelse AB, Kelley K, Hageman JR, Koh S. Initial evaluation and management of a first seizure in children. *Pediatr Ann* 2013;42:244-8.

4. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol* 2001;49:659-64.
5. Niquet J, Lumley L, Baldwin R, Rossetti F, Schultz M, de Araujo Furtado M, et al. Early polytherapy for benzodiazepine-refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2019;101:106367.
6. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 2016;16:48-61.
7. McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1:Cd001905.
8. Shinnar S, Hesdorffer DC. Pediatric status epilepticus: should the diagnostic evaluation change? *Neurology* 2010;74:624-5.
9. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012;17:3-23.
10. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on epidemiology and prognosis, international league against epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592-6.
11. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40:120-2.
12. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015;56:1515-23.
13. Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure* 2017;44:65-73.
14. Singh A, Stredny CM, Loddenkemper T. Pharmacotherapy for Pediatric Convulsive Status Epilepticus. *CNS Drugs* 2020;34:47-63.
15. Yoong M, Chin RFM, Scott RC. Management of convulsive status epilepticus in children. *Arch Dis Child Ed* 2009;94:1-9.
16. Sugai K. Current management of febrile seizures in Japan: An overview. *Brain Dev* 2010;32:64-70.
17. Febrile Seizures: Clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 2008;121:1281-6.
18. Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, Vigeveno F. Recommendations for the management of “febrile seizures” Ad hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. *Epilepsia* 2009;50:2-6.
19. Keleş S, Yavuz H, Bodur S. The management and the knowledge of pediatricists and general practitioners concerning febrile seizures. *Genel Tıp Derg* 2004.
20. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 2011;127:389-94.
21. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics* 1996;97:769-72.
22. Seinfeld S, Gelfand MA, Heller AH, Buan C, Slatko G. Safety and tolerability associated with chronic intermittent use of diazepam buccal film in adult, adolescent, and pediatric patients with epilepsy. *Epilepsia* 2020;61:2426-34.
23. Detyniecki K, Van Ess PJ, Sequeira DJ, Wheless JW, Meng TC, Pullman WE. Safety and efficacy of midazolam nasal spray in the outpatient treatment of patients with seizure clusters—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2019;60:1797-808.
24. Gaínza-Lein M, Sánchez Fernández I, Jackson M, Abend NS, Arya R, Brenton JN, et al. Association of Time to Treatment With Short-term Outcomes for Pediatric Patients With Refractory Convulsive Status Epilepticus. *JAMA Neurol* 2018;75:410-8.
25. Haut SR, Seinfeld S, Pellock J. Benzodiazepine use in seizure emergencies: A systematic review. *Epilepsy Behav* 2016;63:109-17.

Could Vaccine Hesitancy be a Global Health Threat After Pandemics?: A Observational Study at Early Phase of COVID-19 Pandemic in 2020

Aşı Tereddütü Pandemi Sonrası Küresel Sağlık Tehdidi Olabilir mi?: COVID-19 Pandemisinin 2020 Yılı Erken Evresinde Gözlemsel Bir Çalışma

Firat Erdoğan (0000-0002-6299-7067)

İstanbul Medeniyet University, Göztepe Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, İstanbul, Turkey



Abstract

Introduction: World Health Organization stated that “vaccine hesitancy” is an essential global health threat worldwide. The aim of the present study is to establish the number of families that refuse the hepatitis B vaccine and evaluate the impact of the coronavirus pandemic and the debates about vaccines.

Materials and Methods: This retrospective study examined hospital’s birth records covering the last ten years. The number of births per each year was recorded. A list was made of the patients who declared that they did not want their babies to be given the hepatitis B vaccine after birth.

Results: The total number of families who refused the first dose of hepatitis B vaccine was 103 in the last ten years. Vaccine refusal increased to 15 times in 2016, and 18.5 times in 2021, compared to the first years covered by the study. The most common reasons to refuse vaccination were websites (34.27%) and social media (24.51%). While the majority of the participants refused vaccination due to alleged harmful ingredients in the vaccine while others due to their religious or philosophical beliefs. The mothers had a significantly higher level of education with 71% having a bachelor’s degree or higher.

Conclusion: Contrary to expectation of increased belief in vaccines during coronavirus pandemic, vaccine refusal has increased. Reasons for vaccine refusal are both traditional and social media features and both personal accounts and healthcare professionals in these sources can mislead the society with confusing claims. The failure to effectively provide accurate information leads to an exponential increase in false information, thus risking public health and the gains of long-lasting struggles.

Öz

Giriş: Dünya Sağlık Örgütü, “aşı tereddütünün” dünya çapında temel küresel sağlık tehdidi olduğunu belirtti. Bu çalışmanın amacı, hepatit B aşısını reddeden aile sayısını tespit etmek ve koronavirüs pandemisinin etkisini ve aşı tartışmalarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, hastanenin son on yılı kapsayan doğum kayıtları incelendi. Her yıl başına düşen doğum sayısı kaydedildi. Doğumdan sonra bebeklerine hepatit B aşısı yapılmasını istemediklerini belirten hastaların listesi yapıldı.

Bulgular: Son on yılda hepatit B aşısının ilk dozunu reddeden ailelerin toplam sayısı 103’tür. Aşı reddi, çalışmanın kapsadığı ilk yıllara kıyasla 2016’da 15’e ve

Keywords

Vaccine, vaccine refusal, COVID-19, pandemic

Anahtar kelimeler

Aşılama, aşı reddi, COVID-19, pandemi

Received/Geliş Tarihi : 26.08.2021

Accepted/Kabul Tarihi : 06.12.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.91668

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Firat Erdoğan MD, İstanbul Medeniyet University, Göztepe Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, İstanbul, Turkey

Phone: +90 533 642 54 80

E-mail: firaterdogan34@gmail.com

2021’de 18,5 katına çıkmıştır. Aşırı reddetmenin en yaygın nedenleri web siteleri (%34,27) ve sosyal medyadan (%24,51) edinilen bilgilerdir. Katılımcıların çoğunluğu aşının içerdiği zararlı maddeler nedeniyle aşılamaı reddetmiş, diğerleri ise dini veya felsefi inançları nedeniyle aşırı reddetmiştir. Reddeden annelerin %71’i lisans veya daha yüksek eğitim derecesine sahip olmak üzere önemli ölçüde yüksek eğitim düzeyine sahipti.

Sonuç: Koronavirüs pandemisi sırasında aşılarla olan inancın artması beklentisinin aksine aşı reddinin arttığı görülmektedir. Aşı reddine neden olan bilgilerin kaynağı hem geleneksel medya hem de sosyal medya mecralarıdır ve bu kaynaklarda yer alan kişisel hesapların ve sağlık profesyonellerinin kafa karıştıran iddialarla toplumu yanıltması mümkündür. Doğru bilginin etkin bir şekilde sağlanamaması, yanlış bilgilerin katlanarak artmasına neden olarak halk sağlığını ve uzun süreli mücadelelerin kazanımlarını riske atmaktadır.

Introduction

Many institutions and authorities consider the discovery of vaccines to be one of the inventions that has changed the course of human history, but it is one that has also led to strong objections from numerous sources. Once the importance of social immunity has been understood, the issue of “individual choice” becomes a public health concern, and it is necessary to consider it in terms of state policy.

Vaccination provides individual immunity; protecting the person from the disease and associated complications, thereby providing social immunity. As the number of vaccinated individuals in the society increases, the likelihood of unvaccinated individuals encountering the disease-causing agent, and consequently the incidence of the disease itself, decreases. Every unvaccinated individual could cause other unvaccinated individuals, who have not yet reached the vaccination period, or whose vaccination has not yet been completed, to encounter the disease-causing agent, which could sometimes lead to death (1,2).

It is generally accepted that in societies with a vaccination rate of >90%, individuals who cannot be vaccinated due to their age or medical conditions are protected. World Health Organization (WHO) data reports that the global immunization coverage, which has been around 85% for the last few years, prevents 2-3 million deaths every year. It is estimated that a further 1.5 million could be prevented by increasing the immunization coverage to the target level (3).

The history of objection to vaccines that have been objectively proven to have significant individual and social benefits, dates back almost to the same time as the invention of vaccines. Following the adoption of the act making the newly discovered smallpox vaccine compulsory in England, John Gibbs published a pamphlet in 1854, entitled “Our Medical Liberties”,

in which he interpreted the compulsory vaccination act as a violation of human rights (4). Almost 150 years later, on February 28, 1998, A.J. Wakefield et al. published a study in the Lancet magazine, claiming that the MMR vaccine causes non-specific colitis-like changes in the intestines and the excessive absorption of some substances, leading to a picture similar to autism, which has resulted in wide-reaching academic arguments. Due to the increasing trend, stemming from this and similar discussions, the WHO included “vaccine hesitancy” among the 10 global health threats requiring solution in 2019 (5).

In Turkey, commensurate with figures internationally, the vaccination rate of 98% in 2016 had declined to 96% by 2017. This decline led to a significant increase in those diseases that had been reduced by vaccination; in 2017, the number of children with measles was 85 nationwide, but this increased to 716 in 2018 and to 1958 in 2019. The Ministry of Health has announced that if the number of vaccine refusal cases reaches fifty thousand, the probability of an epidemic is quite high (6).

The leading arguments offered for vaccine refusal have been reported as follows:

- The benefit-to-harm ratio is low due to the side effects of vaccines,
- Due to the ingredients, vaccines are not safe and are harmful to the immune system,
- The diseases for which people are vaccinated are rare and regional; it is not right to vaccinate everyone (7).

Although there is enormous literature in regarding benefits of vaccines, the increase trend of vaccine hesitancy confuse people leading to avoid vaccination, might be mostly influenced by propaganda of anti-vaccine activists. Moreover, there were many information spreading via social media and conventional media without checked or controlled.

We thought that COVID-19 pandemic increase the “vaccine hesitancy” trend despite many event-based medicine researches published benefit and protective effects of COVID-19 vaccines. Due to the first dose of the hepatitis B vaccine is administered within 24 hours of birth in Turkey, our aim is to establish the number of families that refuse the hepatitis B vaccine in our hospital and to compare these figures with those of previous years in order to evaluate the impact of the coronavirus pandemic and the debates about vaccines in this present study.

Materials and Methods

This study was initiated following approval by the Turkish Ministry of Health Directorate General for Health Services and the approval of the local ethics committee, dated 04.02.2021 and numbered E-10840098-772.02-1284. An examination was made of our hospital’s birth records covering the last ten years. The number of births per each year was recorded. A list was made of the patients who declared that they did not want their babies to be given the hepatitis B vaccine after birth, signed the “rejection form” after the information was given by the physician and were discharged without vaccination. Of those families that had more than one child born at our hospital within the 10-year period, only the first child was included in the study. The others were excluded.

First, we determined the change in the number of diseases for which a vaccine was refused over the years.

The following information was collected by interviewing the patients:

- Reasons for vaccine refusal,
- The source of the information that influenced them making their decision,
- The mothers’ educational level.

The participants were asked to state the most important reason for vaccine refusal, and the source of the information that had most affected their decision.

Statistical Analysis

Descriptive statistics were presented as mean (\pm) standard deviation, median (minimum; maximum), frequency distribution and percentage. The normality of the continuous variables was tested using visual (histogram and probability plots) and analytic (Kolmogorov-Smirnov) methods. For categorical

variables, the chi-square test was used to compare the differences in frequency between the groups. The Runs test was conducted for the change in the results over time. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$ in this study. An analysis was made of the data using SPSS statistical software version 25.0.

Results

The total number of families who refused the first dose of hepatitis B vaccine in the last ten years was 103. While the number of vaccine refusal was very low at 2-3 per year, it increased to 15 in 2016, when the debate intensified, and increased 18.5 times in 2021, compared to the first years covered by the study, when the debate on vaccines increased due to the pandemic. The runs test analysis shows that birth admission of hospital in ten years was not differed ($p > 0.05$). Details of the data for each year are provided in Table 1, and the information is shown graphically in Figure 1. In the interviews with the families who refused the vaccination, they were initially asked to provide the sources of the information that led them to make this decision. As shown in detail in Figure 2, the most common reasons were websites (34.27%) and social media (24.51%).

The majority of the participants reported that the reason for refusal was the substances contained in the vaccine. According to the reasons given in detail in Figure 3, some families were of the belief that the ingredients were harmful to health, while others refused the vaccine content, due to their religious or

Table 1. Number of births and vaccine refusals by years

Yıl	Number of births*	Number of vaccine refusal
2011	1894	2
2012	1997	2
2013	1982	3
2014	1879	6
2015	3919	6
2016	1922	12
2017	1512	15
2018	3222	17
2019	1736	9
2020	1520	31

*P=0.737; z=0.335; Runs test

philosophical beliefs. It was noted that the mothers of the babies included in the study had significantly high levels of education with 71% having a bachelor’s degree or higher level of education (Figure 4).

Discussion

The increase in vaccine refusal as a result of global campaigns has led to a decrease in vaccination rates and an increase in vaccine-preventable diseases. While the total number of measles cases worldwide

in 2018 was 324,277, there were 74,338 measles cases in the first two months of 2019 (8). The global trend has also significantly affected Turkey within the last decade. During 2015 in particular, a lawsuit for “obtaining the consent of parents for vaccination” was won, leading to a significant increase in the number of families refusing vaccines in Turkey. According to the data of the Turkish Ministry of Health, the number of families who officially declared that they did not want to have their children vaccinated has increased substantially over the years (183 families in 2011,

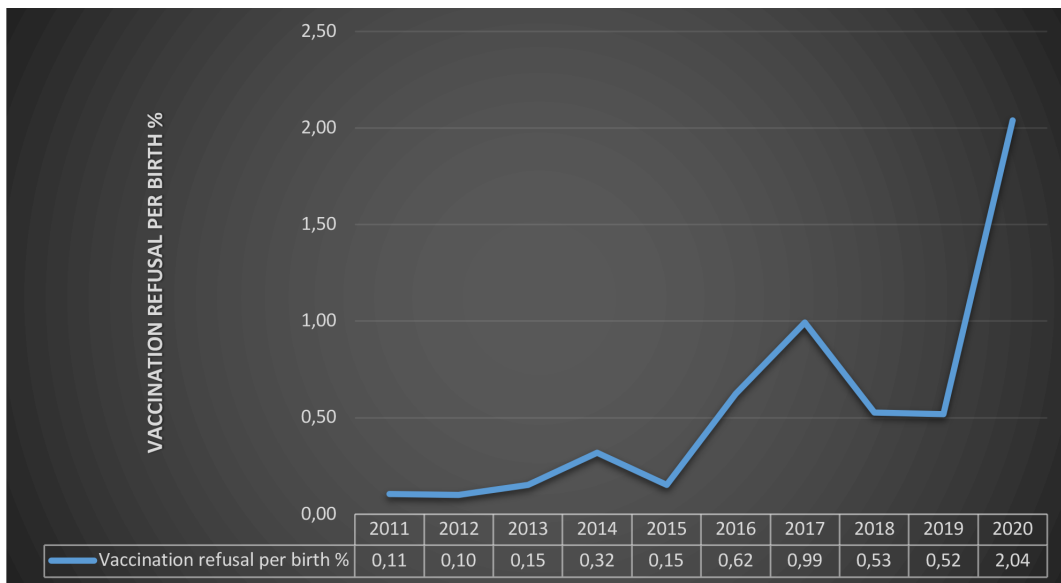


Figure 1. Percentage of people not getting vaccinated by years.

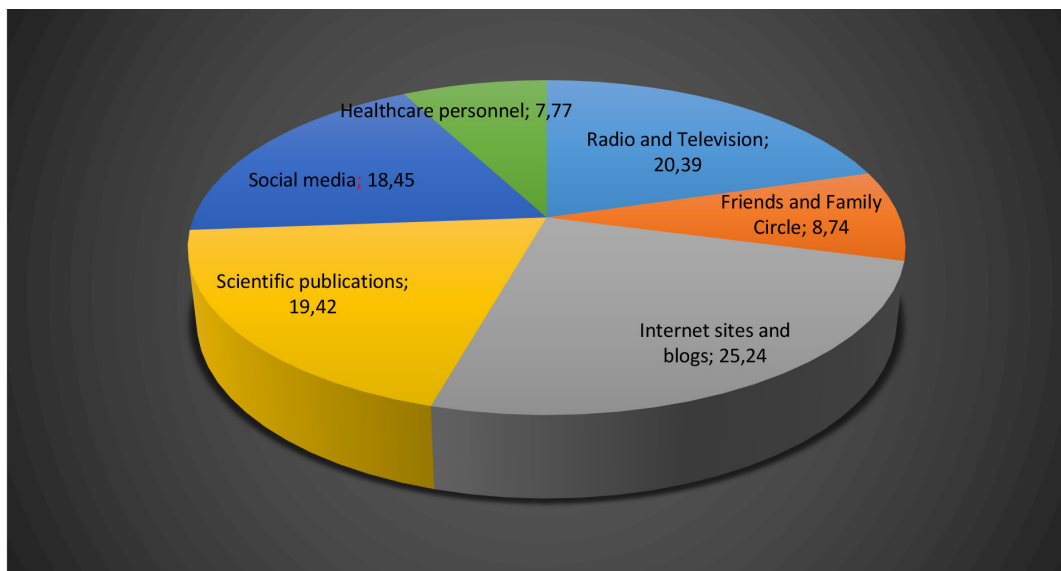


Figure 2. Information resources for those with vaccine refusal.

913 in 2013, 1,200 in 2014, 5091 in 2015, 10,000 in 2016, and 23,060 in 2017). In addition to these essential debate, COVID-19 pandemi may lead to deepen the vaccine hesitate due to propaganda of anti-vaccination supporters via social media, conventional media etc. There are several publications in the literature regarding the consequences of the decrease

in vaccinations. It has been reported that refusing the pertussis vaccine leads to a 22.8 times increase in being at risk of pertussis infection (9), and being at risk of varicella increases 8.6 times when the varicella vaccine is refused (10). Due to this and similar reasons, the WHO regards this issue as one of the leading health concerns.

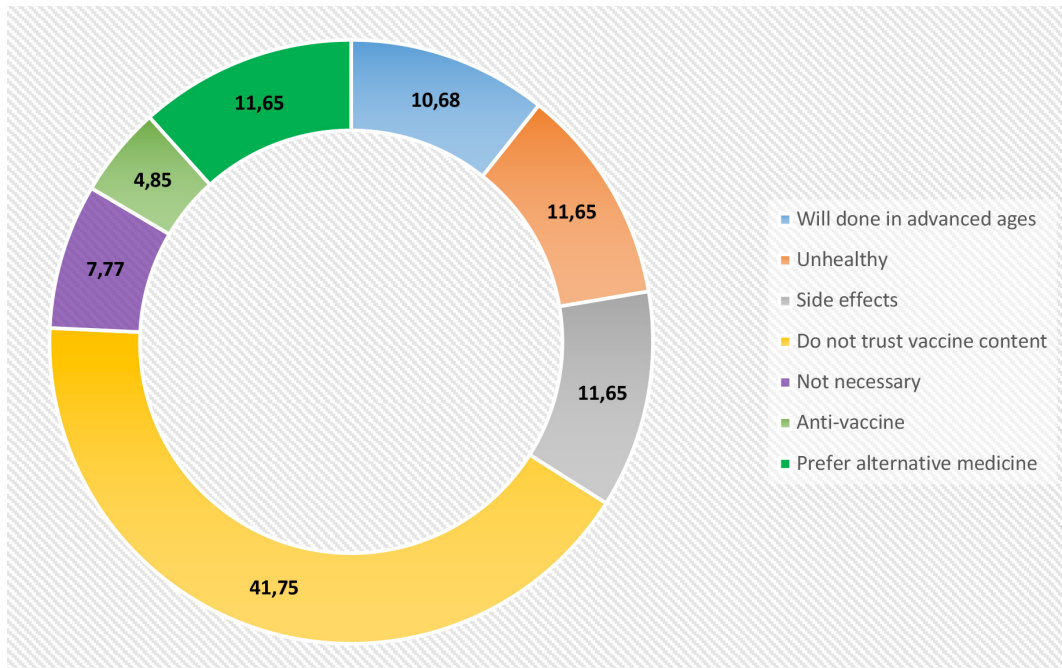


Figure 3. Reasons for vaccine refusal.

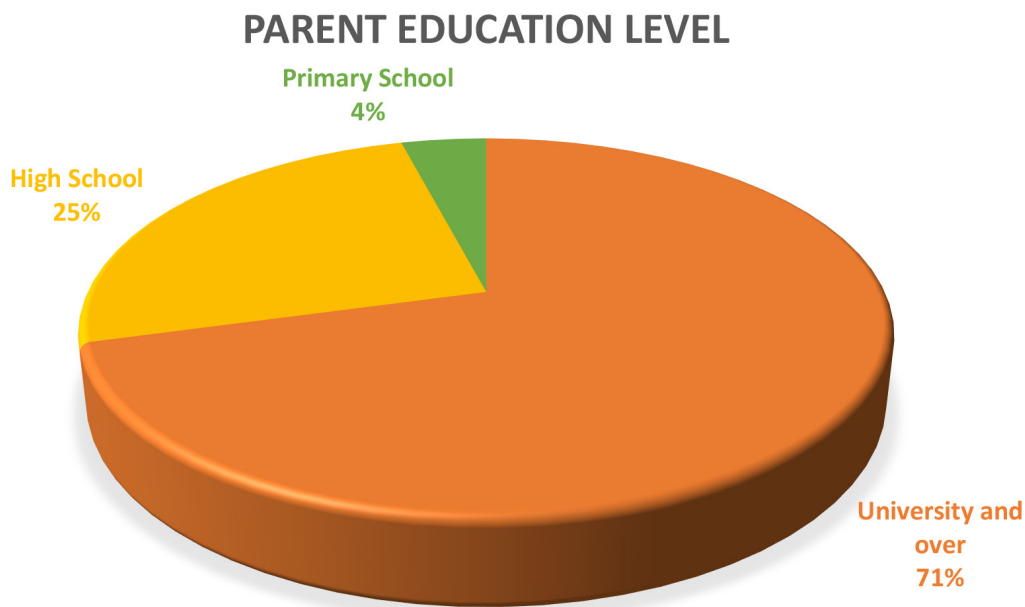


Figure 4. Education levels of mothers who refuse vaccination.

Since the SARS-CoV-2 infection, which was first identified in China in late 2019 and has in a short while become a pandemic, causing many more deaths than anticipated, vaccination studies have been completed and put into use at an unprecedented pace. Thus, vaccines have become the main topic of conversation worldwide, fueling the anti-vaccination debate. All sources of information provide a wide coverage on the general characteristics of vaccines and positive/negative opinions about vaccination campaigns. As a result of this, the discussion has gone far beyond the SARS-CoV-2 vaccine, and all vaccines have been discussed and questioned. The result is that vaccines have become a second public health problem.

Taking into account the figures revealed by our study and excluding the last one year, the rate of families refusing vaccination in the previous decade did not change significantly. Although there could be an “vaccine hesitancy” trend in worldwide, vaccine hesitancy was described as “among the 10 global health threats (5)” by WHO in 2019. However, when the pandemic became the main topic of conversation throughout the world in 2020, the number of families refusing the hepatitis B vaccine in newborn clinic increased significantly compared to previous years. A similar situation was seen in France during the H1N1 influenza vaccination campaign in 2009. With the impact of the discussions presented by the media and social networks, the vaccination rate of the population aged 18 to 75 years, which had been 90% in 2005, decreased to 61% in 2010 (11). Thus, we thought that this preliminary observation should be taken in consideration in regarding to public health policy. Furthermore, data about vaccination rate and vaccine refusal rate should be investigated in national and worldwide.

In Turkey, when the main sources of information relating to the increase in vaccine refusal are questioned, traditional and digital media seem to have a significant effect. Apart from these sources, the main channel that sustains families, who state that their decision is based on their research, are also online sources. While the primary source of the vaccine refusal group was their immediate environment and books in the early days, the internet and social media, which have increased in prevalence and accessibility in recent decades, have become more prominent.

A report prepared in France in 2016 on this matter demonstrated that family physicians, the internet and social media were the most influential factors (12). In similar study conducted in 2020, the sources of information were healthcare professionals (83.6%), internet (37.4%), and immediate environment/relatives (20.1%) (11). The degree of internet influence in our study was almost the same as that reported by Charron et al. (11), and that of obtaining information from the immediate environment was close. We believe that the difference in the number of families receiving information from healthcare professionals was due to the easier access to child development specialists, which is not very common in Turkey. Furthermore, the study examined the vaccine information sources in general, while in the present study the parents were specifically asked about the source of their decision to refuse the vaccine. A study conducted in 2020 showed a strong relationship between the refusal of the MMR vaccine and the use of the Internet as a source of information (11). In a previous study from Turkey, 39.3% of families who refused vaccinations reported that they obtained the information from healthcare professionals and social media/blogs (13).

When the reasons for vaccine refusal are questioned, distrust in the content of the vaccine appears to be significant. The featuring arguments reported by various studies include distrust in content, potential side effects due to vaccines, insufficient efficacy of vaccines, and vaccines being against belief systems/religious beliefs. These concerns, which reached 63% in total in our study, were found to be at a very similar rate in a study from Australia. In a 2017 study, the leading reasons for vaccine refusal were fear of the side effects (35.9%), suspected efficacy of the vaccine (35.9%) and distrust in the pharmaceutical industry (23.1%) (14). In a similar study from Turkey, 46.7% of the participants believed that the substances contained in vaccines were harmful, while 22.8% believed that the vaccine content were against their religious beliefs (thinking it to be sinful). The same study found the rate of not believing that vaccines were beneficial/necessary to be somewhat higher (22.8%) than the rate (8%) we established in a similar study, conducted previously (15). In the study of Topçu et al. (13), 51% of the parents expressed that the vaccines could be dangerous and they had a distrust of vaccines, while

39% had the belief that vaccines were not beneficial, which principally suggests distrust in the content.

Beyond the anti-vaccination debate, the rate of preferring alternative treatments (and prevention methods) was found to be considerably higher in some studies (16-18), this rate was relatively low in our study. This may be due to the differences in social tendencies or the unwillingness of people who use such methods in our country to share this reality. Our study observed that the rate of vaccine refusal increased considerably with the increasing level of parental education, which is consistent with several studies in the literature. Our findings clearly demonstrate that the increase in the level of maternal education is correlated with the increase in the rate of vaccine refusal. There are several studies in the literature that report similar rates, and a study conducted in Italy in 2020 reported the same result as our study (19).

The European Centre for Disease Prevention and Control has reviewed 7492 articles published in Europe since 2004 and assessed the results of 29 articles. According to the findings of the study, groups who are doubtful and hesitant about vaccination could affect society (20). When all these data are evaluated together, it is very important to inform parents accurately through effective channels in order to prevent vaccine refusal, which is an important public health issue, and to achieve the desired level of vaccination rates.

There are some concerns restricting the our findings. Our study included only the first child of the families who had more than one child in our hospital within 10 years. Since the refusal of vaccines for the next child of these families were not taken into account, the data for the following years might have a negative margin of error. Another important limitation is the range of birth admission. Although range of birth admission to our hospital was mostly between 1500-2000, number of admission in 2015 and 2018 was much higher than other days. However these higher admission was not statistically significant. The patients were asked to give a single-item response to the questions about the reason for vaccine refusal and the source of information. In general, there may be more than one reason for both of these issues. Lastly, our study sample was recruited from one hospital, thus, our results should be interpreted cautiously.

Conclusion

While it could be anticipated that people who have faced the realities a pandemic with the coronavirus epidemic, would have an increased belief in vaccines, on the contrary, vaccine refusal has increased, which is not the result we would have expected or one to which we would particularly wish to draw attention. With this study, our findings showed that the main sources supporting the increase in vaccine refusal are both traditional and social media features and that both personal accounts and healthcare professionals in these sources can mislead the society with confusing claims. The failure to effectively provide accurate information leads to an exponential increase in false information, thus risking public health and the gains of long-lasting struggles. We think that in the future it would be revealing to investigate whether the families who refused childhood vaccines have had their own coronavirus vaccines.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was initiated following approval by the Turkish Ministry of Health Directorate General for Health Services and the approval of the local ethics committee, dated 04.02.2021 and numbered E-10840098-772.02-1284.

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

References

1. Dubé E, Vivion M, MacDonald NE. Vaccine hesitancy, vaccine refusal and the anti-vaccine movement: influence, impact and implications. *Expert Rev Vaccines* 2015;14:99-117.
2. Fine P, Eames K, Heymann DL. "Herd immunity": a rough guide. *Clin Infect Dis* 2011;52:911-6.
3. WHO. Immunization coverage. (cited 2019 March 30): Available from: URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
4. Spier RE. Perception of risk of vaccine adverse events: a historical perspective. *Vaccine* 2001;20:78-84.
5. WHO. Ten threats to global health in 2019. (cited: 2019 April 4): Available from: URL: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>
6. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2019: <https://sbsgm.saglik.gov.tr/Eklenti/40564/0/saglik-istatistikleri-yilligi-2019pdf.pdf>
7. Bozkurt HB. An Overview of Vaccine Rejection and Review of Literature. *Kafkas J Med Sci* 2018;8:71-6.
8. Date of access: 25.02.2021. https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measles_Monthly_data/en/
9. Jason M. Glanz, David L. McClure, David J. Magid, et al. Hambidge. Parental Refusal of Pertussis Vaccination Is

- Associated with an Increased Risk of Pertussis Infection in Children. *Pediatrics* 2009;123:1446-51.
10. Glanz JM, McClure DL, Magid DJ, Daley MF, France EK, Hambidge SJ. Parental refusal of varicella vaccination and the associated risk of varicella infection in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:66-70.
 11. Charron J, Gautier A, Jestin C. Influence of information sources on vaccine hesitancy and practices. *Med Mal Infect* 2020;50:727-33.
 12. Gautier A, Verger P, Jestin C. Sources d'information, opinions et pratiques des parents en matière de vaccination en France en 2016. Vaccination des jeunes enfants: des données pour mieux comprendre l'action publique. *Bull Epidemiol Hebd* 2017:28-35.
 13. Topçu S, Almış H, Başkan S, Turgut M, Orhon FŞ, Ulukol B. Evaluation of childhood vaccine refusal and hesitancy intentions in Turkey. *The Indian Journal of Pediatrics. Indian J Pediatr* 2019;86:38-43.
 14. Sandhofer MJ, Robak O, Frank H, Kulning J. Vaccine hesitancy in Austria: A cross-sectional survey. *Wien Klin Wochenschr* 2017;129:59-64.
 15. Hazır E. Frequency and reasons of vaccine rejection of parents of 0-24 months children. *Yüksek Lisans Tezi; İstanbul*; 2018.
 16. Lim WY, Amar-Singh HSS, Jeganathan N, Rahmat H, Mustafa NA, Yusof FM, et al. Exploring immunisation refusal by parents in the Malaysian context. *Cogent Med* 2016;3:1-4.
 17. Chow MYK, Danchin M, Willaby HW, Pemberton S, Leask J. Parental attitudes, beliefs, behaviors and concerns towards childhood vaccinations in Australia: a national online survey. *Aust Fam Physician* 2017;46:145-51.
 18. Attwell K, Ward PR, Meyer SB, Rokkas PJ, Leask J. Do-it-yourself: Vaccine rejection and complementary and alternative medicine (CAM). *Soc Sci Med* 2018;196:106-14.
 19. Bertonecello C, Ferro A, Fonzo M, Zanovello S, Napoletano G, Russo F, et al. Socioeconomic determinants in vaccine hesitancy and vaccine refusal in Italy. *Vaccines* 2020;8:276.
 20. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-literature-review-motivating-hesitant-population-groups-europe-vaccinate>

The Assessment of Factors Related to Family Life in Children with Cerebral Palsy

Serebral Palsili Çocukların Aile Yaşantısı ile İlişkili Faktörlerin İncelenmesi

Kamile Uzun Akkaya* (0000-0003-3608-5192), Sabiha Bezgin** (0000-0002-8459-8956), Bülent Elbasan* (0000-0001-8714-0214)

*Gazi University Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Ankara, Turkey

**Hatay Mustafa Kemal University Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Hatay, Turkey



Abstract

Introduction: Many permanent problems can be seen together in children with cerebral palsy (CP). Therefore they need lifelong care and there are many factors that affect the family life of children with CP. The aim of this study was to investigate the relationship between factors such as the level of independence in daily living activities in children with CP, motor function levels, type of CP, and emotional state, cooperative activities, self-time, and family adjustment in the family.

Materials and Methods: Two hundred and sixteen children with CP in an age range of 4-18 years were included in the study. The relationship between the WeeFIM, motor function levels, the number of siblings, and the parental impact-emotional, parental impact-time, family activities, and family cohesion domains of the CHQ-PF50 were examined. The effects of the type of CP on family life were investigated.

Results: A positive weak correlation was observed between the WeeFIM, the number of siblings and CHQ-PF50 values ($p<0.05$). A negative weak correlation was observed between the motor function levels and parental impact-time ($p<0.05$).

Conclusion: It was concluded that family life was positively affected with the increase in the independence levels of the children with CP in daily living activities. As the motor function levels of children with CP deteriorated, families were negatively affected in terms of time management. It was observed that having siblings had positive contributions to family life for children with CP.

Keywords

Cerebral palsy, activities of daily living, family, child

Anahtar kelimeler

Serebral palsi, günlük yaşam aktiviteleri, aile, çocuk

Received/Geliş Tarihi : 06.10.2021

Accepted/Kabul Tarihi : 09.01.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.48802

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Kamile Uzun Akkaya PT, PhD, Gazi University Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Ankara, Turkey
Phone: +90 312 216 26 83
E-mail: kamileuzunakkaya@gazi.edu.tr

Öz

Giriş: Serebral palsili (SP) çocuklarda pek çok kalıcı problem bir arada görülebilmektedir. Bu nedenle yaşam boyu bakıma ihtiyaç duyarlar ve SP'li çocukların aile yaşamlarını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, SP'li çocukların günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlık düzeyi, motor fonksiyon seviyeleri, SP tipi ile aile içindeki duygusal durum, birlikte yapılan aktiviteler, kendine zaman ayırma ve aile uyumu arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 4-18 yaş arasında SP tanısı almış 216 çocuk dahil edildi. Çocukların WeeFIM değerleri, motor fonksiyon seviyeleri, kardeş sayısı ile CHQ-PF50'nin ebeveynler üzerindeki emosyonel etki, ebeveyn üzerindeki zaman etkisi, aile aktiviteleri ve aile uyumu bölümleri arasındaki ilişki incelendi. SP tipinin aile yaşamına etkileri araştırıldı.

Bulgular: WeeFIM ve kardeş sayısı ile CHQ-PF50 değerleri arasında pozitif yönde ve zayıf bir korelasyon gözlemlendi ($p<0,05$). Motor fonksiyon seviyeleri ile ebeveyn üzerindeki zaman etkisi arasında negatif yönde ve zayıf bir korelasyon olduğu belirlendi ($p<0,05$).

Sonuç: SP'li çocukların günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlık düzeylerinin artmasıyla aile yaşamının olumlu yönde etkilendiği sonucuna varıldı. SP'li çocukların motor fonksiyon seviyeleri kötüleştikçe ailelerin zaman yönetimi konusunda olumsuz yönde etkilendiği belirlendi. SP'li bireylerin kardeş sahibi olmalarının da aile yaşantısına pozitif katkıları olduğu gözlemlendi.

Introduction

Cerebral palsy (CP) is a clinical condition affecting many systems in a developing brain as a result of permanent, but non-progressive, damage. As a result of the involvement of the central nervous system, many physical, mental, emotional, and cognitive problems may occur concurrently (1,2). Because these problems are persistent and progressive, children with CP need lifelong care and treatment. A transdisciplinary approach is very important in the treatment of children with CP and the family is at the center of the rehabilitation process. The existence of a disabled person in the family lay additional responsibilities on all other family members. In addition, families of these children may encounter situations such as not having enough time for their other children and not being able to assume their roles in the society (3).

According to the International Classification of Functioning, Disability and Health-Child and Youth Version, children's essential context is family. Therefore, there is a strong relationship between the well-being of children with neurodisabilities and the well-being of families (4).

The level of functional independence of individuals with CP varies. Age, the affected area in the central nervous system, the degree of involvement, the gains achieved by the individual during the treatment process, and secondary and tertiary problems caused by CP cause the functional independence level of each individual to be different from each other (5,6).

In the event that the severity of dysfunctions increases, many individuals with CP need help from their parents in many daily living activities, such as eating, self-care, dressing, mobility, and bathing. The evaluation of the quality of life of the parents who provide care for a child with CP who has not gained independence in meeting his/her daily needs is an important issue in social life. The impact of the responsibilities and emotions of the parents (towards themselves, each other, and other family members) on the family life should not be overlooked. Parents who have difficulties in coping with difficult and complex problems in time management and individuals with CP

who have disability in self-care should be supported in many areas (7).

In the literature, it has been shown that the quality of life of mothers of children with CP decreased compared to the mothers of typical healthy children (8,9). In addition, it has been reported that stress and depression levels were increased in families with disabled individuals (10-12). It was reported in a study that siblings of children with CP helped their families during the intervention process and were facilitating role models for their siblings (13). The relationships of children with CP with their healthy siblings have been frequently examined in studies; however, there is no study in the literature examining the relationship between the presence of siblings and family life in families of children with CP. It was hypothesized that factors such as the levels of independence of the children with CP in daily living activities, GMFCS, the type of CP, and the number of siblings would affect the family life. The aim of this study was to investigate the relationship between the levels of independence of children with CP in daily living activities and motor function levels, the type of cerebral palsy, the number of siblings, the emotional state in the family, the activities performed together, self-time, and family adjustment.

Materials and Methods

Participants

Two hundred and sixteen children with CP were included in the study. This study complied with the ethical standards of the Declaration of Helsinki, and all subjects and parents received explanations regarding the purpose and procedure of the study before voluntarily agreeing to take part. The ethics committee permission was obtained from the Ethics Committee of Gazi University on 14.05.2019 (approval number: #91610558-604.01.02). A written informed consent was obtained from the parents or legal guardians of all participants.

Inclusion criteria for our study were: being in an age range of 4-18 years, being diagnosed with CP

as a result of appropriate evaluation methods by a pediatric neurologist, and to volunteer to participate in the study. All of the children participating in the study were diagnosed with the disease properly because they all had a disability health report from a well-equipped hospital, and they were attending a special education and rehabilitation center based on this report. Children who had undergone surgery or any invasive intervention within the previous 6 months were not included in the study. After demographic information of the children, such as age and gender, were recorded, their parents' age and the number of siblings were inquired. The type of involvement (Unilateral, Bilateral, Dyskinetic, and Ataxic) of the children with CP was also recorded.

Measures

Gross Motor Function Classification System

The Gross Motor Function Classification System (GMFCS) was used to classify the motor levels of the individuals. The GMFCS is a standard classification system consisting of five levels. Level 1 shows the slightest impact and level 5 shows the most severe impact (14).

WeeFIM

The WeeFIM, known as the Functional Independence Measure, was used to determine the level of independence of the individuals with CP in daily life. The WeeFIM consists of 6 parts and has a total of 18 items: self-care, sphincter control, mobility, locomotion, communication, and social communication. Scoring is done according to whether the individual received help, did the function on time, or needed an assistive device when performing the function in each item in each section. The score for each item is between 1 (fully dependent) and 7 (fully independent), and the lowest score is 18 and the highest score is 126 (15-17).

The Child Health Questionnaire-Parent Form

The Child Health Questionnaire-Parent Form (CHQ-PF50) is a frequently used clinical scale for assessing health-related quality of life in individuals with CP, allowing the assessment through their parents. The reliability and validity of the Turkish version of the scale was established by Ozdogan et al. (18). The scale consists of a total of 50 items in 14 subsections, namely, physical functioning, role/social limitations-physical,

general health perceptions, bodily pain/discomfort, family activities, role/social limitations-emotional/behavioral (considered 2 domains), parental impact-time, parental impact-emotional, self-esteem, mental health, behavior, and family cohesion. It also includes a section on change in health, which compares health change in a child with CP compared to the previous year. The maximum score in each section is 100. Even though the CHQ-PF50 is a scale that evaluates the quality of life of individuals with CP in general, it is not possible to evaluate the quality of life in individuals with CP in separate from their families, especially when they are young. In this study, parental impact-emotional, parental impact-time, family activities, and family cohesion subsections were evaluated and used. These subsections, which inquired about information regarding family lives that the parents provided, were scored separately and included in the evaluation.

The relationship between the GMFCS, the WeeFIM, the number of siblings, and the family-related sections of the CHQ-PF50, namely, parental impact-emotional, parental impact-time, family activities, and family cohesion, was investigated.

Statistical Analysis

Statistical analysis of the study was performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Version 21.0 (SPSS inc., Chicago, IL, USA). The suitability of the variables to normal distribution was examined by visual (histogram and probability graphs) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk tests). Continuous variables are given as mean \pm standard deviation, and categorical variables are given as numbers and percentages. While investigating the associations between non-normally distributed and ordinal variables, the correlations coefficients and their significance were calculated using the Spearman test. Spearman correlation was identified as follows: ≥ 0.80 , strong; 0.70 to 0.40, moderate; < 0.40 , weak (19). Kruskal-Wallis variance analysis was used to compare independent group differences when parametric test assumptions were not met. A p-value of < 0.05 was considered statistically significant in all analyses.

Results

Two hundred and sixteen children with CP were included in the study. The mean age of the subjects

was 9.56 ± 5.75 years (minimum: 4, maximum: 18). Eighty-nine of the subjects were female (41.2%) and one hundred twenty-seven were male (58.8%). According to the GMFCS, 6.9% of the children were in level 1, 17.1% were in level 2, 17.1% were in level 3, 26.4% were in level 4, and 32.4% were in level 5. It was found that 26.4% had unilateral spastic CP, 54.6% had bilateral spastic CP, 10.7% had dyskinetic CP, and 8.3% had ataxic CP (Table 1). The demographic information about the average age of the mother, father, and the sibling in the family are given in Table 1.

Relationships between the WeeFIM and the CHQ-PF50 were examined in children with CP, and a positive weak correlation was observed between the WeeFIM and parental impact-emotional (which is about the emotional effect of the physical and mental well-being of the children with CP and their learning skills on parents) ($p=0.02$, $r=0.16$), parental impact-time (which is about the time-related effect on parents) ($p=0.001$, $r=0.21$), Family activities (which is about the effects on daily activities, conversations, and tasks-planned to accomplish together as a family) ($p=0.02$, $r=0.15$), and Family cohesion (which is about the family's ability to live with each other) ($p=0.01$, $r=0.17$). It was observed that the family life in general was also affected positively by the increase in the independence of the children with CP in daily living activities (Table 2).

When the relationship between WeeFIM and CHQ-PF50 values in child and adolescent participants was examined separately, a weak level of correlation was observed between the independence levels in daily living activities and parental impact-time ($p=0.004$, $r=0.26$), family activities ($p=0.003$, $r=0.26$), and family cohesion ($p=0.003$, $r=0.27$), and in the adolescent group, only a weak degree of correlation was found between WeeFIM and parental impact-emotional ($p=0.015$, $r=0.25$) (Table 2).

Relationships between GMFCS and the CHQ-PF50 were examined in children with CP, and a negative weak correlation was observed between the GMFCS and parental impact-time ($p=0.011$, $r=-0.24$) (Table 2).

It was concluded that there was a weak positive relationship between the number of siblings and parental impact-emotional ($p=0.03$, $r=0.14$), parental impact-time ($p=0.02$, $r=0.15$), and family activities ($p=0.001$, $r=0.22$) (Table 2).

CHQ-PF50 values were similar in different types of cerebral palsy ($p>0.05$) (Table 3).

Discussion

As a result of the present study investigating the effects of independence level of children with CP in daily living activities on family life, it was found that family life was positively affected as the independence levels of the children with CP increased in daily living activities, and thus, our hypothesis was confirmed. It was concluded that the existence of a healthy sibling in the family was positively reflected in the family life. In addition, it was determined in this study that CP type

Table 1. Demographic characteristics of the children and their families

Demographic characteristics	Mean \pm SD	
Age (year)	9.56 \pm 5.75	-
Mother's age (year)	37.41 \pm 8.5	-
Father's age (year)	39.76 \pm 7.01	-
	Number (n)	Percentage (%)
Sex		
Female	89	41.2
Male	127	58.8
GMFCS		
Level 1	15	6.9
Level 2	37	17.1
Level 3	37	17.1
Level 4	57	26.4
Level 5	70	32.4
Types of CP		
Unilateral spastic	57	26.4
Bilateral spastic	118	54.6
Dyskinetic	23	10.7
Ataxic	18	8.3
The number of children in the family		
One	39	18.1
Two or more	177	81.9
Participants		
Children (4-9 years old)	121	56
Adolescents (10-18 years old)	95	44
SD: Standard deviation, GMFCS: Gross motor function classification system, CP: Cerebral palsy		

did not have an effect on family life, but families had difficulty in time management as the functional levels of children worsened.

Many problems occur together in children with CP, and they need lifelong care and treatment. Caregivers for individuals with CP are usually their families. The existence of a disabled individual in the family and their dependence in their daily living activities adversely affect their families physically and psychosocially (3,20). In a study conducted by Ones et al. (9), it was reported that the quality of life and depression levels of the mothers of children with CP were worse compared to those of the mothers of healthy children. Dehghan et al. (21) conducted a study in 424 mothers of children with CP and reported that their quality of life was negatively affected in relation to the child's motor functions and the type of CP. Lin (22) reported that although parents' approaches seem to be different from each other, they are essentially complementary. They basically need positive social relations, they want

the independence of their disabled children, as well as a decrease in the anxiety level in the family. In a study, it was concluded that as children's independence levels in daily life increased, social relations of the mothers were affected positively (23). Eker and Tüzün (24) reported that the families of children with CP had a worse quality of life than that of the families of the children with minor health problems. It was seen in the present study that family life was affected in relation to the daily living activities of the children. It was seen that the children's independence in activities, such as eating, dressing, bathing, mobility, and social communication, contributed positively to the family in terms of emotion and time. It can be said that it is easier to participate in activities planned together in the family and increasing cohesion, which has a positive effect on life. In our study, unlike the literature, the participants were divided into two groups as children and adolescents, and the effects of the independence levels of individuals in daily living activities on

Table 2. The relationship between the WeeFIM, GMFCS, the number of siblings, and the selected subdomains of the CHQ-PF50 in children with CP

		Parental impact-emotional	Parental impact-time	Family activities	Family cohesion
WeeFIM (n=216)	r	0.16	0.21	0.15	0.17
	p	0.02	0.001	0.02	0.01
WeeFIM-Child (n=121)	r	0.09	0.26	0.26	0.27
	p	0.32	0.004	0.003	0.003
WeeFIM-Adolescents (n=95)	r	0.25	0.2	0.06	0.06
	p	0.015	0.06	0.56	0.58
GMFCS (n=216)	r	-0.16	-0.24	-0.13	-0.09
	p	0.08	0.011	0.14	0.32
Number of siblings (n=216)	r	0.14	0.15	0.22	-0.019
	p	0.03	0.02	0.001	0.78

CP: Cerebral palsy, Spearman correlation analysis

Table 3. Comparison of the selected subdomains of the CHQ-PF50 values in different SP types

		Parental impact-emotional (mean ± SD)	Parental impact-time (mean ± SD)	Family effects (mean ± SD)	Family cohesion (mean ± SD)
Type of CP	Unilateral spastic CP	46.81±26.19	50.37±26.39	57.87±26.6	56.93±24.88
	Bilateral spastic CP	44.38±29.17	46.06±33.37	59.77±28.3	60.19±25
	Dyskinetic CP	52.87±30.93	52.02±28.66	55.01±23.1	59.78±25.6
	Ataxic CP	48.95±26.12	43.70±36.16	57.2±28.61	49.72±30.65
	p	0.65	0.69	0.82	0.53

CP: Cerebral palsy, SD: Standard deviation, Kruskal-Wallis variance analysis

family life were investigated in these groups. It was concluded that while independence levels in young children with CP affect family time management, family activities, and family harmony, the level of independence in older adolescents with CP is related to the emotional state of the family. This result shows us that families of the children with CP are able to use time correctly and manage family activities and harmony within the family better in time; however, it was observed that as the independence level of the children of families with adolescents deteriorates, they are affected negatively, albeit at a low level, in an emotional sense. This result shows us that families of the children with CP are able to use time correctly and manage family activities and harmony within the family better in time; however, it was observed that as the independence level of the children of families with adolescents deteriorates, they are affected negatively, albeit at a low level, in an emotional sense. It is also thought that one of the factors affecting this situation may be the adolescence period. It is thought that adolescents with CP experience mood changes and the main reflection of these within the family may be emotional rather than other factors.

Çankaya and Günel (25) reported that the motor levels of children with CP affected families in many ways, and families of children with CP who were severely affected were under more burden and stress. Gemiköz et al. (23) concluded that the motor function levels of children with CP were not related to mothers' quality of life. Erdoğanoğlu and Günel (26) reported that the quality of life of mothers and fathers with severely affected children was worse than that of the families with mildly affected children. Yiğman et al. (27) reported that as the motor and communication skills of children with CP decrease, the burden of caregivers increases and there is variability in the emotional expression processes of the family. In our study, it was concluded that as the motor function levels of children with CP deteriorated, families were negatively affected only by time management. Families of the children with CP are responsible for the care of their children and also, they need to continue their treatment at home. At the same time, they have to regularly take their children to doctor's checkups and special training centers for treatment. Therefore, they have to spend most of their time with their children. As the level of influence of the children worsens, the time

they need to allocate to them increases, so families may have problems with time management.

Sibling relationship is a unique feeling that continues throughout life based on a strong physical and emotional bond. Studies have emphasized that when one of the siblings has a lifetime disability, the support provided by the other sibling/siblings is more than that in normal relationships (28). Because the disabled sibling needs emotional or physical support, the relationship can change in order of magnitude. Many siblings, including younger children, can take on the role of caregiver. Although some researchers argue the opposite, many studies have emphasized that the relationships of individuals with their disabled siblings are satisfactory, strong, and positive (29). In the present study, we examined the effect of the number of siblings on the family life in children with CP. We observed that the presence of siblings supporting the disabled child and their parents contributed positively to the family life, which increases in parallel with the number of children in the family. Although the increasing number of individuals in the household can be considered as a limiting factor for parents in terms of time management, it was seen that this was not the case according to the results of our study. We observed that the healthy sibling had a positive effect on the family life by supporting the care of the disabled sibling and contributing to the development of functional independence of the children with CP. The presence of a physically healthy individual, who is close in age, apart from the parents who provide primary care, is a condition that increases the motivation of children with disabilities. Motivation is a key to the development of motor functions. In addition, individuals learn by imitation. Mirror neurons are of great importance in the realization of motor activity, and mirror neurons are activated even by observing an activity. It is thought that performing motor activities in a wide repertoire of individuals with normal motor development in the home has positive effects on the disabled child (30,31).

This study presented that, as the independence level of children with CP decreased, the difficulties experienced by families increased and their quality of life deteriorated. The effects of the responsibilities and emotions of the families of children with CP (towards themselves, each other, and the other members of the family) on family life should not be overlooked.

Parents who have difficulty in dealing with complex problems as well as with time management and children with CP who are suffering insufficiency in self-care and dependent on others need to be supported in many areas. To this end, investigating the reasons causing difficulties for families and evaluating their family lives can be a guide in reaching a solution.

Study Limitations

In our study, it was determined that the level of independence in daily living activities of children with CP and the presence of siblings in the family may be associated with family life at a low level. It should not be forgotten that there are many factors that affect family life in children with CP, such as education level, socioeconomic factors, the environment in which the family lives, other family members, and the circle of friends. The fact that these factors were not examined was a limitation of our study. Another limitation of our study was that this study was carried out in a single city, in the city center, and in families of similar nuclear family structures. Also, the mental status of the children was not evaluated, which was another limitation of the study. More effective results can be achieved by evaluating families from different socio-cultural regions of the country.

Conclusion

As a result of our study, it was concluded that family life was affected positively in general with the increase in independence levels of the children with CP in daily living activities as well as with the increase in the number of siblings, and it was positively reflected in emotional sense, time management, family activities, and family cohesion. In addition, this study revealed that the families of severely affected children have difficulties in time management. It was also identified that the level of independence in adolescent children with cerebral palsy, unlike younger children, is related to emotional impact in family life. The evaluation of the lives of the families, who are part of the rehabilitation team, is very important for families to take care of their children more effectively. It is thought that family-centered interventions that will increase the level of independence by considering children with CP from a holistic perspective can have positive effects on family life. In addition, it should be emphasized once again that it is important to consciously support families

with severely affected children in time management and in overcoming adolescence issues in adolescent patients with CP.

Acknowledgements: We are grateful for the generous participation of all the children and their families.

Ethics

Ethics Committee Approval: The ethics committee permission was obtained from the Ethics Committee of Gazi University on 14.05.2019 (approval number: #91610558-604.01.02).

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. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007;109:8-14.
2. Reilly S, Skuse D. Characteristics and management of feeding problems of young children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:379-88.
3. Liptak GS, Accardo PJ. Health and social outcomes of children with cerebral palsy. *J Pediatr* 2004;145:36-41.
4. Rosenbaum P. Family and quality of life: key elements in intervention in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:68-70.
5. Schneider JW, Gurucharri LM, Gutierrez AL, Gaebler-Spira DJ. Health-related quality of life and functional outcome measures for children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:601-8.
6. Rosenbaum PL. Cerebral palsy. What parents and doctors want to know. *BMJ* 2003;3:970-4.
7. Waters E, Maher E, Salmon L, Reddihough D, Boyd R. Development of a condition-specific measure of quality of life for children with cerebral palsy: empirical thematic data reported by parents and children. *Child Care Health Dev* 2005;31:127-35.
8. Glinac A, Matović L, Delalić A, Mesalic L. Quality of life in mothers of children with cerebral palsy. *Acta Clin Croat* 2017;56:299-307.
9. Ones K, Yılmaz E, Çetinkaya B, Çağlar N. Assessment of the quality of life of mothers of children with cerebral palsy (primary caregivers). *Neurorehabil Neural Repair* 2005;19:232-7.
10. Britner PA, Morog CM, Pianta CA, Marvin RS. Stress and coping: a comparison of self-report measures of functioning in families of young children with cerebral palsy or no medical diagnosis. *J Child Fam Stud* 2003;2:335-48.
11. Reddon JE, McDonald L, Kysela GM. Parental coping and family stress I: Resources for and functioning of families with a preschool child having a developmental disability. *Early Child Dev Care* 1992;83:1-26.

12. Hanson MJ, Hanline MF. Parenting a child with a disability: A longitudinal study of parental stress and adaptation. *J Early Interv* 1990;14:234-48.
13. Mophosho M, Widdows J, Gomez MT. Relationships between adolescent children and their siblings with cerebral palsy: a pilot study. *J Dev Disabl* 2009;15:81.
14. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:214-23.
15. Tur BS, Küçükdeveci A, Kutlay Ş, Yavuzer G, Elhan AH, Tennant A. Psychometric properties of the WeeFIM in children with cerebral palsy in Turkey. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:732-8.
16. Ottenbacher KJ, Msall ME, Lyon N, Duffy LC, Granger CV, Braun S. Interrater agreement and stability of the functional independence measure for children (WeeFIM): use in children with developmental disabilities. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:1309-15.
17. Msall ME, Ottenbacher KJ, Duffy LC, Lyon N, Heyer N, Phillips L, et al. Reliability and validity of the WeeFIM in children with neurodevelopmental disabilities. *Pediatr Res* 1996;39:378.
18. Ozdogan H, Ruperto N, Kasapcopur O, Bakkaloglu A, Arisoy N, Ozen S, et al. The Turkish version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:158-62.
19. Dancy CP, Reidy J. *Statistics without maths for psychology*. 4th ed. England: Pearson Education; 2007.
20. McManus V, Michelsen SI, Parkinson K, Colver A, Beckung E, Pez O, et al. Discussion groups with parents of children with cerebral palsy in Europe designed to assist development of a relevant measure of environment. *Child Care Health Dev* 2006;32:185-92.
21. Dehghan L, Dalvand H, Feizi A, Samadi SA, Hosseini SA. Quality of life in mothers of children with cerebral palsy: The role of children's gross motor function. *J Child Health Care* 2016;20:17-26.
22. Lin SL. Coping and adaptation in families of children with cerebral palsy. *Except Child* 2000;66:201-18.
23. Gemiköz M, Özgen M, Mutlu F. Anxiety, depression and quality of life levels of mothers with children with cerebral palsy. *JCP* 2020;18:114-24.
24. Eker L, Tüzün EH. An evaluation of quality of life of mothers of children with cerebral palsy. *Disabil Rehabil* 2004;26:1354-9.
25. Çankaya Ö, Günel MK. Comparison of personal factors, everyday activity performance and impact on family in school aged children with cerebral palsy. *JETR* 2020;7:213-20.
26. Erdoğanoğlu Y, Günel MK. Investigation of health-related quality of life of families with have children with cerebral palsy. *Toplum HB* 2007;26:35-9.
27. Yiğman F, Yiğman ZA, Akyüz EÜ. Investigation of the relationship between disease severity, caregiver burden and emotional expression in caregivers of children with cerebral palsy. *Ir J Med Sci* 2020;189:1413-9.
28. Lee CE, Burke MM. Caregiving roles of siblings of adults with intellectual and developmental disabilities: A systematic review. *J Policy Pract Intellect Disabil* 2018;15:237-46.
29. Meltzer A, Kramer J. Siblinghood through disability studies perspectives: Diversifying discourse and knowledge about siblings with and without disabilities. *Disabil Society* 2016;31:17-32.
30. Iacoboni M. Imitation, empathy, and mirror neurons. *Annu Rev Psychol* 2009;60:653-70.
31. Rodríguez ÁL, Cheeran B, Koch G, Hortobágyi T, Fernandez-del-Olmo M. The role of mirror neurons in observational motor learning: an integrative review. *Eur J Hum Mov* 2014;32:82-103.

The Effect of Plasma Endocan and Asymmetric Dimethyl Arginine Levels on Endothelial and Cardiac Functions in Children with Beta-Thalassemia Major

Beta-Talasemi Majörlü Çocuklarda Plazma Endocan ve Asimetrik Dimetil Arjinin Düzeylerinin Endotel ve Kardiyak Fonksiyonlara Etkisi

Utku Aygüneş* (0000-0001-9903-2923), Ümmügülsüm Can** (0000-0002-8967-2924), Melih Timuçin Doğan*** (0000-0003-3565-8606), Merter Keçeli**** (0000-0002-9412-6733), Hatice Koçak Eker***** (0000-0003-2735-6739)

*Konya Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Hematology and Oncology, Konya, Turkey

**Konya Training and Research Hospital, Clinic of Medical Biochemistry, Konya, Turkey

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

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

*****Konya Training and Research Hospital, Clinic of Medical Genetics, Konya, Turkey



Abstract

Introduction: Beta-thalassemia major (BTM) is an autosomal recessive disease characterized by hemolytic anemia. Increased iron load accumulating in the body as a result of frequent erythrocyte transfusions leads to endothelial dysfunction and cardiovascular complications. High asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels disrupt endothelial function. Endocan is a soluble proteoglycan synthesized in vascular endothelial cells in many organs. High levels of endocan indicate endothelial dysfunction. We aimed to determine whether there is a correlation with cardiac evaluation instruments by evaluating circulating ADMA and endocan levels in BTM patient group and healthy control group and whether they can be a prognostic marker in terms of endothelial dysfunction and cardiovascular risk stratification.

Materials and Methods: A total of 39 patients with BTM and 39 age and gender-matched healthy children were enrolled in the study. Medical histories of all patients were recorded and physical examinations were performed. Complete blood count, reticulocyte count, serum ferritin and the iron level, liver, renal function tests, plasma ADMA and endocan, and proBNP. Cardiac examination results were evaluated on all children in both patient and control groups by a pediatric cardiologist.

Results: Mean ADMA level in the BTM group is higher than in the control group. Endocan levels in patients with BTM were not found to be statistically different. Serum endocan and ADMA levels were not associated with cardiovascular functions.

Conclusion: Although serum levels of ADMA were found to be significantly higher in BTM patients, high serum endocan and ADMA levels were not associated with cardiovascular functions.

Öz

Giriş: Beta-talasemi majör (BTM), hemolitik anemi ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Sık yapılan eritrosit transfüzyonları sonucu vücutta biriken artmış demir yükü, endotel disfonksiyonuna ve kardiyovasküler komplikasyonlara yol açar. Yüksek asimetrik dimetilarginin (ADMA) seviyeleri

Keywords

Anemia, cardiac function, child, thalassemia, endothelium

Anahtar kelimeler

Anemi, kalp fonksiyonu, çocuk, talasemi, endotel

Received/Geliş Tarihi : 24.09.2021

Accepted/Kabul Tarihi : 13.01.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.88557

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Utku Aygüneş MD, Konya Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Hematology and Oncology, Konya, Turkey
Phone: +90 332 221 00 00
E-mail: utkuayg@gmail.com

endotel fonksiyon bozukluğunu gösteren bir belirtidir. Endocan, birçok organdaki vasküler endotel hücrelerinde sentezlenen çözünür bir proteoglikandır. Yüksek endocan seviyeleri endotel disfonksiyonu gösterir. Bu çalışmada BTM hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunda dolaşımdaki ADMA ve endocan düzeylerini değerlendirerek kardiyovasküler fonksiyonlar ilişkisini; endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler risk sınıflaması açısından prognostik bir belirteç olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya toplam 39 BTM'li hasta ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 39 sağlıklı çocuk alındı. Tüm hastaların tıbbi öyküleri kaydedildi ve fizik muayeneleri yapıldı. Tam kan sayımı, retikülosit sayımı, serum ferritin ve demir düzeyi, karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, plazma ADMA ve endocan ve proBNP tetkikleri değerlendirildi. Hem hasta hem de kontrol grubundaki tüm çocuklarda pediatrik kardiyolog tarafından kardiyak muayene sonuçları test edildi.

Bulgular: BTM grubunda ortalama ADMA düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksektir. BTM'li hastalarda endocan düzeyleri istatistiksel olarak farklı bulunmadı. Serum endocan ve ADMA seviyeleri kardiyovasküler fonksiyonlarla ilişkisi gösterilemedi.

Sonuç: BTM hastalarında serum ADMA düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen, yüksek serum endocan ve ADMA düzeyleri kardiyovasküler fonksiyonlarla ilişkili bulunmamıştır.

Introduction

BTM is an autosomal recessive disease characterized by hemolytic anemia in which one or more of the hemoglobin beta chain is produced defective (1). Regular erythrocyte transfusion is required to prevent clinical complications due to low hemoglobin levels (2). However, increased iron load accumulated in the body as a result of frequent erythrocyte transfusions leads to many organ damages, including endothelial dysfunction and cardiovascular complications (3,4). Peroxidative damage due to iron load caused by repeated blood transfusions and possibly coronary artery diseases are thought to be responsible for the pathogenesis (5,6). Vascular and cardiac complications are based on endothelial dysfunction and altered carotid artery structure, which are present in the nature of thalassemia (3).

It has been shown in many studies in the literature that the arginine-nitric oxide pathway triggered by hemolysis causes endothelial function (7,8). NO is a mediator that controls vascular tone by vasodilation, causes thrombocyte dysfunction, prevents the adhesion of leukocytes, and reduces vascular intimal cell production (9). NO is synthesized from the endothelium by converting L-arginine to L-citrulline by endothelial NO synthase (eNOS), whose activity is dependent on nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (10). The addition of two methyl radicals to arginine by the action of methyltransferase nuclear proteins leads to the production of ADMA, which competes with L-arginine and reduces NO formation in the vascular wall (11). High ADMA levels inhibit NO synthesis. Thus, it disrupts the endothelial function and supports atherosclerosis. ADMA has been recognized as an early marker for endothelial

dysfunction and also as an independent factor for future cardiovascular disease (12,13).

Endocan [formerly known as endothelial cell-specific molecule-1, (ESM-1)] is a 50 kDa soluble proteoglycan that can be detected in circulation and is synthesized in vascular endothelial cells in many organs (14). It shows its effect by regulating the adhesion rate of cells to the vascular wall. High levels of endocan indicate endothelial dysfunction (15). Apart from that, it plays a role in cell migration, adhesion, proliferation and, neovascularization, which are biologically indispensable (16).

Considering this information, in our study, it was aimed to determine whether there is a correlation with cardiac evaluation instruments by evaluating circulating ADMA and endocan levels in transfusion-dependent BTM patient group and healthy control group. In addition, the utility of these markers in the assessment of endothelial dysfunction and cardiac risk stratification was investigated.

Materials and Methods

Ethics committee approval was obtained in accordance with the Helsinki declaration. A total of 39 patients with BTM and 39 age and gender-matched healthy children (control group) were enrolled in the study. Exclusion criteria were children with other chronic hemolytic anemia, cardiovascular diseases, congenital heart diseases, diabetes mellitus, hypertension, and previously known renal diseases. Patients with hepatic diseases were also excluded.

Medical histories of all patients were recorded and physical examinations were performed. Complete blood count, reticulocyte count, serum ferritin and iron level, liver, renal function tests, plasma ADMA and endocan, and proBNP values were evaluated in

one month period. Cardiac examination results were tested on all children in both patient and control groups by a pediatric cardiologist. Beta globin chain gene mutation analysis and treatment regimens of the patient group recorded. Circulating endocan and ADMA were determined with commercially available ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) kits (Wuhan USCN Business Co., Ltd., China.)

Echocardiographic investigations were performed in the Pediatric Cardiology Department of Konya Training and Research Hospital using General Electric Vivid S60 (General Electric Medical Systems, Horten, Norway) with 5.0 MHz transducers in our pediatric cardiology echocardiography laboratory by the same observer. Echocardiography including conventional Doppler, color images, and M-mode measurements was performed. Echocardiograms were recorded on a flash drive for repeated evaluation. All measurements were performed according to the American Society of Echocardiography. Patients with any congenital or acquired heart disease identified on echocardiography were excluded from the study group.

Ejection fraction and fractional shortening of the left ventricle (LV), interventricular septum diastolic diameter, left ventricular end-systolic and end-diastolic diameter (LVESD and LVEDD) and left ventricular posterior wall diastolic thickness were measured from 2-dimensional- guided M-mode echocardiographic tracings. End-diastolic and end-systolic volumes were also used to calculate EF by Simpson biplane method from the apical 4- and 2-chamber views. The pulse-wave Doppler echocardiographic parameters were as follows: early (E) and late (A) mitral diastolic velocities. Tissue Doppler velocities were obtained from 3 locations; the sample volume was positioned on the lateral aspect of each atrioventricular valve annulus and the basal portion of the interventricular septum. Peak early diastolic myocardial (e'), peak atrial systolic (a'), and peak systolic (s') myocardial velocities were measured using this technique.

Statistical Analysis

Categorical variables were expressed as numbers and percentages, whereas continuous variables were summarized as mean and standard deviation. Chi-square test was used to compare categorical variables between the groups. The normality of distribution for continuous variables was confirmed with the Shapir-

Wilk test. For comparison of continuous variables between groups, the Student's t-test or Mann-Whitney U test was used depending on whether the statistical hypotheses were fulfilled or not. To evaluate the correlations between measurements, Pearson-correlation coefficient or Spearman-rank correlation coefficient was used depending on whether the statistical hypotheses were fulfilled or not. All analyses were performed using IBM SPSS Statistics Version 20.0 statistical software package. The statistical level of significance for all tests was considered to be 0.05.

Results

There was no statistically significant difference between the study and control groups in terms of age and gender. Table 1, 2, Figure 1 show the demographic, laboratory characteristics, and mutation distribution of patients with BTM and the control group. According to the comparisons, a statistically significant difference was found between the two groups in terms of ADMA averages. Accordingly, the mean ADMA in the BTM group is higher than in the control group. When the groups were compared in terms of laboratory measurements and metabolic properties, proBNP, hemoglobin (hgb), hematocrit (htc), mean corpuscular volume (MCV), red blood cell (RBC), reticulocyte, ferritin, and iron measurements were found to be different between the groups. While hgb, htc, MCV and RBC were lower in the BTM, other measurements were higher than in the control group.

ADMA and laboratory measurements were examined in the patient group, there was no correlation between ADMA and other parameters (Table 2, 4).

Endocan and laboratory measurements were analyzed in the patient group, there was no correlation between endocan and other parameters (Table 3).

When the echocardiological measurements of the groups were compared, differences were found between the groups in LVISD, LVIDs (left ventricular end-diastole), LVPWd (left ventricular posterior wall), LPWs (left posterior wall), ejection fraction (EF), mitral E, A mitral, S mitral, S septal, tricuspid A and TR measurements. LVPWd, LPWs, EF, and S mitral measurements were lower in beta-thalassemia group, while other measurements were higher (Table 4).

Among the groups, ADMA and endocan and echocardiography parameters were studied within the groups, only a weak negative correlation was found

Mutation	n (%)
c.118C>T (homozygous)	11
IVS-I-110 G>A (C.93-21 G>A) (homozygous)	7
IVS-I-5 G>C (c.92+5 G>C) (heterozygous) CODON 39 C>T (c.118C>T p.Gln140Ter) (heterozygous)	6
IVS 1.110 [G>A] (double heterozygous)	2
IVS-I-6 T>C (heterozygous) COD 39>T (heterozygous)	2
IVS-I-130 G>C (c.93-1 G>C) (heterozygous) IVS-II-1 G>A (c.315+1 G>A) (heterozygous)	2
IVS-I-1 G>A (C.92+1 G>A) (homozygous)	2
IVS-I-6 T>C (c.92+6 T>C) (heterozygous) c.135delC (p.F46Lfs*16)the portuguese type beta+ (heterozygous)	1
c.112delT (p.Trp38GlyfsTer24) (W38Gfs*24) (homozygous)	1
c.17_18delCT (p.Pro6ArgfsTer17)(P6Rfs*17) (homozygous)	1
HBB: Codon 5 (-CT) c.17_18delCT) (homozygous)	1
IVS1-1G>C (c.93-1G>C) (homozygous)	1
rsa 11p15.4 (HBB) x0 Turkish 7.6 kb B-Thal (double deletion) (HGMD ID: CG931306)	1
IVS-II-1 G>A (c.315+1 G>A) (homozygous)	1

Variables	Study group (n=39)	Control group (n=39)	p-value
Female/male	19 (49%) 20 (51%)	16 (41%) 23 (59%)	0.495
Age (months)	82.2±59.1	81.23±58.1	0.945
Hgb (g/dL)	6.31±1.12	13.0±0.7	<0.001
Htc (%)	19.2±3.7	38.3±2.3	<0.001
MCV (fL)	67.4±10.5	87.1±8.9	<0.001
RBC (10 ⁶ /μL)	2.68±0.84	4.6±0.41	<0.001
Reticulocyte (%)	2.98±1.25	1.17±0.23	<0.001
Iron (mcg/dL)	132.6±58.8	99.1±33.0	0.004
ALT (IU/L)	29.3±27.3	27.1±16.4	0.952
AST (IU/L)	41.5±24.4	33.2±14.9	0.073
Ferritin (ng/mL)	1394.7±1389.6	103.3±41.1	<0.001
Pro-BNP (pg/mL)	100.4±64.2	53.5±2.8	0.013
ADMA (ng/mL)	679.7±171.9	455.3±258.7	<0.001
Endocan (pg/mL)	337.5±344.0	218.14±171.1	0.057

Hgb: Hemoglobin, MCV: Mean corpuscular volume, RBC: Red blood cell, ALT: Alanine aminotransferase, AST: Aspartate aminotransferase, pro-BNP: Pro-brain natriuretic peptide, ADMA: Asymmetric dimethylarginine

between ADMA and tricuspid A. Tricuspid A decreases as the serum level of ADMA increases (Table 5).

Discussion

There are many complications related to the disease in children with BTM. Cardiac complications are the most important of these complications that increase mortality and morbidity (17). Studies have suggested that the most common cardiac complications are heart failure and arrhythmias (18). It has been proven in many studies that endothelial dysfunction plays an important role in the pathogenesis of cardiovascular diseases (19,20). In this study, we aimed to investigate the effects of ADMA and endocan, which are responsible for endothelial dysfunction in many non-hematological cardiac diseases, on cardiovascular function in children with transfusion-dependent BTM.

ADMA is a modified amino acid found in blood and shows its effect by blocking the synthesis of NO. In the control of vascular tone, NO plays a crucial role. As a result, it makes a significant contribution to atherosclerosis (21). In this study, we conducted 39 pediatric patients diagnosed with BTM and gender/age-

similar 39 healthy children, and we observed that there was a significant difference between serum ADMA levels ($p < 0.001$). There are some studies similar to our results showing elevations in plasma ADMA levels in BTM patients. In the study performed by Gürsel et al. (5) with 31 children diagnosed with BTM and 36 healthy controls, by comparing serum soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), P-selectin, and pentraxin-3 levels, a significant relationship was found between ADMA levels and endothelial dysfunction. In another study conducted with 36 BTM patients and healthy controls in which echocardiographic

features were compared, it was found that ADMA levels were statistically significantly higher in the patient group. This result may be interpreted as the increase in serum ADMA levels in BTM patients is an indicator of endothelial dysfunction. In our study, the hemolytic rate was not found to have a positive correlation with serum ADMA levels (22). This result, which contradicts with the literature, may be due to the fact that the average age of our patient group is lower than the studies mentioned above (82.2 ± 59.1 mo. vs 12 and 11.25 yrs) and that hemolytic disease has not yet caused significant endothelial dysfunction. However, in our study, it was observed that there was no correlation between ADMA and parameters related to disease characteristics in the BTM group (Table 1).

The basic diagnostic parameters of BTM (low levels of Hb, Htc, MCV, RBC, reticulocyte, iron, and elevated serum ferritin) were found to be significantly different in the patient group as expected. In addition, it was noticed that the proBNP ($p = 0.013$) values were statistically significantly higher in the BTM group (Table 1). Although the proBNP values were significantly higher in the patient group with BTM, it was observed that they did not show a significant correlation with ADMA. In the BTM patient group, cardiac EF was found to be significantly lower than the control group (Table 3). Cardiac dysfunction due to iron load is an expected complication, and many reports have been published showing that cardiac EF is low in BTM patients (23,24).

Endocan is a soluble proteoglycan released by vascular endothelial cells, which has been linked to the growth of vascular tissue. It is widely known that endothelial inflammation is crucial in cardiovascular disease pathophysiology (25). The relationship of endocan with endothelial function and inflammation has been well defined in previous studies on many diseases such as cancers, systemic inflammatory diseases, and cardiovascular diseases (26). Since it is an indicator of vascular endothelial dysfunction, its role in cardiovascular diseases has attracted the attention of many authors and has been proven by many studies on the subject (15,27,28). However, the aforementioned studies were carried out on adults, and the levels in BTM patients, which are well known to disrupt the endothelial integrity of the endocan, and its relationship with the cardiovascular system have not been discussed before. It is well known that iron

Table 3. Correlations in beta thalassemia group

Pairs	Correlation coefficient	p
ADMA vs		
Age (months)	0.120	-0.253
Endocan	0.057	0.308
proBNP (pg/mL)	0.817	-0.038
Hgb (g/dL)	0.077	0.286
Htc (%)	0.144	0.238
MCV (fL)	0.623	-0.081
RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	0.513	0.108
Retikülosit (%)	0.056	-0.429
Ferritin (ng/mL)	0.112	-0.258
Iron (mcg/dL)	0.928	0.015
ALT (IU/L)	0.326	-0.161
AST (IU/L)	0.459	-0.122
Pairs	Correlation coefficient	p
Endocan vs		
Age (month)	0.888	-0.023
proBNP (pg/mL)	0.761	0.050
Hgb (g/dL)	0.347	0.155
Htc (%)	0.474	0.118
MCV (fL)	0.960	0.008
RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	0.523	0.105
Retikülosit (%)	0.415	-0.134
Ferritin (ng/mL)	0.455	0.123
Iron (mcg/dL)	0.797	0.044
ALT (IU/L)	0.629	0.080
AST (IU/L)	0.491	-0.114

Hgb: Hemoglobin, MCV: Mean corpuscular volume, RBC: Red-blood cell, ALT: Alanine aminotransferase, AST: Aspartate aminotransferase, pro-BNP: Pro-brain natriuretic peptide, ADMA: Asymmetric dimethylarginine

overload causes toxicity in many organs, including the cardiovascular system, in β -thalassemia patients. Cardiac mortality and morbidity remain high in this population, despite the fact that iron chelation therapy has enhanced prognosis. Endothelial cell activation is well documented, and vascular complications are more common in BTM (29). In our study, serum endocan levels in patients with BTM were not found to be statistical difference (337.5 ± 344.0 pg/mL vs 218.14 ± 171.1 pg/mL) ($p=0.057$) (Table 1). To the best of our knowledge, there are no similar studies in the literature comparing serum endocan levels of healthy children with beta-thalassemia major patients. It has been shown that the release of endocan from the endothelium is minimal under physiological conditions and increases in conditions that lead to activation such as endothelial disorders (30). In addition, when

endocan and echocardiographic parameters were compared, no statistically significant relationship was found between them (Table 4, 5). The low average age of the BTM patient group may have contributed to this result.

When the relationship between ADMA and endocan levels and 16 BTM patients who had cardiac T2* MR was evaluated, it was observed that there was no correlation ($r=0.157$, $p=0.560$ and $r=-0.133$ ve $p=0.625$ respectively) To our knowledge, there is no study comparing serum ADMA/endocan levels with cardiac T2* MR in literature. Both the low number of BTM patients with cardiac T2* MRI and the wide distribution of measurements may affect this result (31). The relationship between ADMA and Endocan with echocardiography parameters was evaluated. However, a significant correlation that would affect

Table 4. The comparison of echocardiological measurements between the patient and control group

Group	Control (mm)	Dimensions	p
Beta-thalassemia major (mm)			
IVSd-mean \pm SD	5.68 \pm 1.11	5.9 \pm 1.23	0.412
IVSs-mean \pm SD	9.08 \pm 3.44	9.03 \pm 1.84	0.930
LVIDd-mean \pm SD	35.4 \pm 7.6	5.62 \pm 1.21	<0.001
LVIDs-mean \pm SD	22.9 \pm 6.0	9.1 \pm 2.01	<0.001
LVPWd-mean \pm SD	5.54 \pm 1.14	37.0 \pm 8.5	<0.001
LPWs-mean \pm SD	10.1 \pm 10.4	23.5 \pm 5.4	<0.001
EF-mean \pm SD	64.4 \pm 6.9	67.4 \pm 5.7	0.045
FS-mean \pm SD	34.5 \pm 5.4	35.6 \pm 6.0	0.416
LA-mean \pm SD	21.3 \pm 5.7	20.4 \pm 4.2	0.441
Ao-mean \pm SD	19.6 \pm 8.2	18.5 \pm 4.3	0.494
Simpsons EF-mean \pm SD	60.0 \pm 9.4	62.1 \pm 3.6	0.196
Mitral E-mean \pm SD	121.9 \pm 17.1	106.3 \pm 14.2	<0.001
Mitral A-mean \pm SD	79.7 \pm 19.0	72.9 \pm 12.8	0.069
E mitral-mean \pm SD	16.9 \pm 4.4	16.0 \pm 2.7	0.293
A mitral-mean \pm SD	8.65 \pm 2.45	7.13 \pm 1.79	0.003
S mitral-mean \pm SD	9.27 \pm 2.06	10.56 \pm 2.06	0.008
E septal-mean \pm SD	14.7 \pm 2.6	14.6 \pm 1.6	0.821
S septal-mean \pm SD	8.97 \pm 1.71	7.97 \pm 1.99	0.022
A septal-mean \pm SD	9.19 \pm 3.01	10.33 \pm 3.72	0.146
Tricuspid E-mean \pm SD	19.1 \pm 3.7	17.8 \pm 3.2	0.124
Tricuspid A-mean \pm SD	12.1 \pm 3.0	10.4 \pm 2.2	0.006
Tricuspid S-mean \pm SD	13.6 \pm 2.8	13.7 \pm 2.0	0.899

LPWD: Left ventricular posterior wall dimension, IVSd: Interventricular septum diastolic dimension, IVSs: Interventricular septum systolic dimension, LVIDd: Left ventricular end-diastolic dimension, LVIDs: Left ventricular end-systolic dimension, EF: Ejection fraction, FS: Shortening fraction, LA: Left atrium, Ao: Aort, E: Early, A: Late, s: Systolic, d: Diastolic, SD: Standard deviation

Table 5. Comparison of ADMA, endocan and echocardiography parameters of patient and control groups				
Pairs	Beta-thalassemia major	Control	Correlation coefficient (p)	Correlation coefficient (p)
ADMA vs				
IVSd	0,363	-0.154	0.957	0.009
IVSs	0.719	-0.061	0.402	-0.138
LVIDd	0.131	-0.253	0.244	-0.191
LVIDs	0.116	-0.263	0.771	-0.048
LVPWd	0.216	-0.208	0.672	0.070
LPWs	0.882	0.025	0.796	0.043
EF	0.584	0.093	0.853	-0.031
FS	0.779	0.048	0.925	0.016
LA	0.074	-0.297	0.995	-0.001
Ao	0.693	-0.067	0.567	-0.095
Simpsons EF	0.348	0.159	0.548	-0.099
Mitral E	0.902	-0.021	0.346	0.155
Mitral A	0.599	-0.089	0.754	0.052
E mitral	0.762	-0.052	0.389	0.142
A mitral	0.430	-0.134	0.678	-0.069
S mitral	0.148	0.242	0.214	0.203
E septal	0.371	0.151	0.808	-0.040
S septal	0.383	0.148	0.916	-0.018
A septal	0.877	0.026	0.951	0.010
Triküspit E	0.228	-0.203	0.744	0.054
Triküspit A	0.017	-0.390	0.856	0.030
Triküspit S	0.297	0.176	0.336	0.158
TAPSE	0.421	-0.136	0.329	0.160
TY	0.205	-0.216	0.896	0.022
Pairs	Beta-thalassemia major	Control	Correlation coefficient (p)	Correlation coefficient (p)
Endocan vs				
IVSd	0.210	-0.211	0.744	-0.054
IVSs	0.256	-0.192	0.298	0.171
LVIDd	0.384	0.147	0.583	-0.091
LVIDs	0.108	0.269	0.639	0.078
LVPWd	0.162	-0.235	0.496	0.112
LPWs	0.544	-0.103	0.765	0.049
EF	0.375	-0.150	0.759	0.051
FS	0.581	-0.094	0.668	0.071
LA	0.410	0.140	0.648	0.075
Ao	0.366	0.153	0.666	-0.071
Simpsons EF	0.349	-0.158	0.931	-0.014
Mitral E	0.252	0.193	0.668	-0.071
Mitral A	0.409	0.140	0.497	-0.112

Table 5. Continued				
Pairs	Beta-thalassemia major	Control	Correlation coefficient (p)	Correlation coefficient (p)
Endocan vs				
E mitral	0.906	0.020	0.163	0.228
A mitral	0.535	-0.105	0.327	-0.161
S mitral	0.644	0.078	0.797	0.043
E septal	0.419	0.137	0.741	-0.055
S septal	0.347	-0.159	0.669	-0.071
A septal	0.847	-0.033	0.984	0.003
Tricuspid E	0.431	-0.134	0.229	-0.197
Tricuspid A	0.388	-0.146	0.525	0.105
Tricuspid S	0.687	0.068	0.966	-0.007
TAPSE	0.772	0.049	0.939	-0.013
TY	0.734	-0.059	0.421	0.132

TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion, LPWD: Left ventricular posterior wall dimension, IVSd: Interventricular septum diastolic dimension, IVSs: Interventricular septum systolic dimension, LVIDd: Left ventricular end-diastolic dimension, LVIDs: Left ventricular end-systolic dimension, EF: Ejection fraction, FS: Shortening fraction, LA: Left atrium, Ao: Aort, E: Early, A: Late, s: Systolic, d: Diastolic

cardiac functions could not be established except tricuspid a. Interestingly, in the study conducted by Mohamed et al. (22) with 30 BTM and healthy children, tricuspid regurgitant jet velocity was investigated and it was revealed that high ADMA levels in BTM patients could be associated with pulmonary hypertension. In our study, there was no significant increase in pulmonary artery pressure in BTM patients.

Soluble vascular cell adhesion molecule (sVCAM-1) and soluble intercellular adhesion molecule (sICAM-1) are among the most studied agents in endothelial dysfunction indicator studies in BTM patients. Serum levels of plasma sVCAM-1 and sICAM-1 molecules have been shown to increase inflammation and endothelial dysfunction (29). However, in a thesis study evaluating endothelial

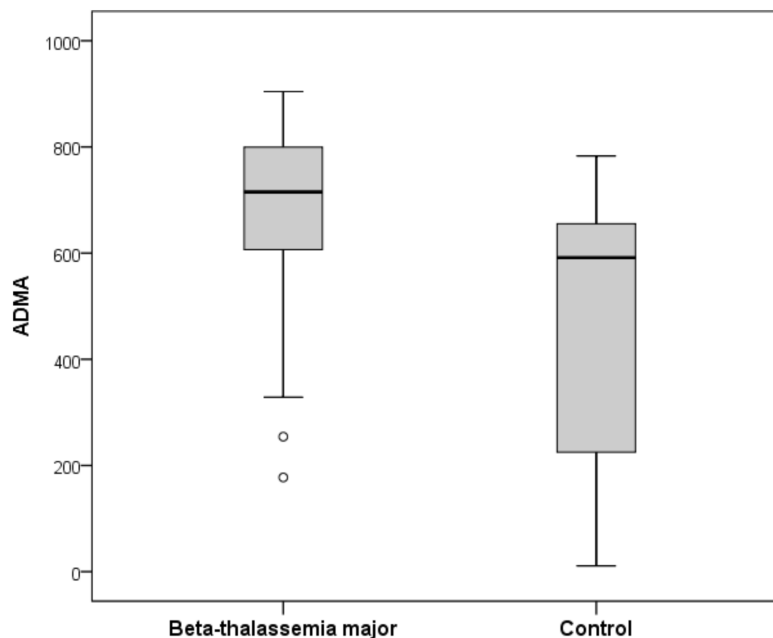


Figure 1. The comparison of serum ADMA levels between the patient and control group. When the correlations between ADMA and laboratory measurements were examined in the patient group, there was no correlation between ADMA and other parameters.

and cardiac functions using endothelial activation indicators in BTM patients, it was shown that sVCAM-1, sICAM-1, neopterin, and endothelin-1 did not differ in patients with and without cardiac hypertrophy (32).

The strength of our study is that it is the first study in which endocan was studied in patients with BTM and its relationship with cardiac functions was investigated. The weakness of the study is that our study was conducted with a relatively small number of patients and the inclusion of patients with low mean age, who were still partially affected by BTM.

Conclusion

ADMA and endocan are new inflammatory markers found in systemic inflammatory and cardiovascular diseases that could be used to predict endothelial damage. Although serum levels of ADMA were found to be significantly higher in BTM patients, serum endocan and ADMA levels were not associated with cardiovascular functions. However, for a more meaningful result, it is necessary to study with more patients with higher average age.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was obtained in accordance with the Helsinki declaration.

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. Origa R. β -Thalassemia. *Genet Med* 2017;19:609-19.
2. Kwiatkowski JL. Hemoglobinopathies. In: Lanzkowsky P, Lipton JM FJ, (eds). *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 6th ed. Elsevier; 2016: p.188.
3. Stoyanova E, Trudel M, Felty H, Lemsaddek W, Garcia D, Cloutier G. Vascular endothelial dysfunction in β -thalassemia occurs despite increased eNOS expression and preserved vascular smooth muscle cell reactivity to NO. *PLoS One* 2012;7:38089.
4. Paul A, Thomson VS, Refat M, Al-Rawahi B, Taher A, Nadar SK. Cardiac involvement in beta-thalassaemia: current treatment strategies. *Postgrad Med* 2019;131:261-7.
5. Gursel O, Tapan S, Sertoglu E, Taşçılar E, Eker I, Ileri T, et al. Elevated plasma asymmetric dimethylarginine levels in children with beta-thalassemia major may be an early marker for endothelial dysfunction. *Hematology* 2018;23:304-308.
6. Cusmà Piccione M, Piraino B, Zito C, Khandheria BK, Di Bella G, De Gregorio C, et al. Early identification of cardiovascular involvement in patients with β -thalassemia major. *Am J Cardiol* 2013;112:1246-51.
7. Frimat M, Boudhabhay I, Roumenina LT. Hemolysis derived products toxicity and endothelium: model of the second hit. *Toxins (Basel)* 2019;11:660.
8. Morris C, Gladwin M, Kato G. Nitric oxide and arginine dysregulation: a novel pathway to pulmonary hypertension in hemolytic disorders. *Curr Mol Med* 2008;8:620-32.
9. Sandoo A, Veldhuijzen van Zanten JJC., Metsios GS, Carroll D et al. The endothelium and its role in regulating vascular tone. *Open Cardiovasc Med J* 2015;4:302-12.
10. Gambardella J, Khondkar W, Morelli MB, Wang X et al. Arginine and endothelial function. *Biomedicines*. 2020;8:277.
11. Landim MBP, Casella Filho A, Chagas ACP. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and endothelial dysfunction: Implications for atherogenesis. *Clinics* 2009;64:471-8.
12. Böger RH, Maas R, Schulze F, Schwedhelm E. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a prospective marker of cardiovascular disease and mortality-An update on patient populations with a wide range of cardiovascular risk. *Pharmacol Res* 2009;60:481-7.
13. Dogru T, Genc H, Tapan S, Ercin CN, Ors F, Aslan F, et al. Elevated asymmetric dimethylarginine in plasma: An early marker for endothelial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease? *Diabetes Res Clin Pract* 2012;96:47-52.
14. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depontieu, F, Motte V, Landolfi C, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): A potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta* 2006;1765:25-37.
15. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Celik T, Iyisoy A, et al. Endocan: A novel inflammatory indicator in cardiovascular disease? *Atherosclerosis* 2015;243:339-43.
16. Delehedde M, Devenyns L, Maurage CA, Vivès RR. Endocan in cancers: A lesson from a circulating dermatan sulfate proteoglycan. *Int J Cell Biol* 2013;2013:705027.
17. Cardiac Complications In Thalassaemia Major - Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT) - NCBI Bookshelf. Accessed March 11, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269371/>
18. Koochi F, Kazemi T, Miri-Moghaddam E. *Ann Hematol* 2019;98:1323-31.
19. Biswas I, Khan GA. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. *Endothel Dysfunct Cardiovasc Dis* 2014;291-308.
20. Haybar H, Shahrabi S, Rezaeeyan H, Shirzad R, Saki N. Endothelial cells: from dysfunction mechanism to pharmacological effect in cardiovascular disease. *Cardiovasc Toxicol* 2019;19:13-22.
21. Dowsett L, Higgins E, Alanazi S, Alshuwayer NA, Leiper FC, Leiper J. ADMA: A Key Player in the Relationship between Vascular Dysfunction and Inflammation in Atherosclerosis. *J Clin Med* 2020;9:3026.
22. Mohamed ES, Ibrahim B, Amr D, Noha El-K, Mokhtar M. Asymmetric dimethylarginine levels in children with β -thalassemia and their correlations to tricuspid regurgitant jet velocity. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1540-3.
23. Chouliaras GL, Kattamis A, Berdoukas V, Gotsis ED, Mavrogeni S, Ladis V. Cardiac magnetic resonance in transfusion dependent thalassaemia: Assessment of iron load and relationship to left ventricular ejection fraction. *Br J Haematol* 2010;151:397-401.

24. Davis BA, O'Sullivan C, Jarritt PH, Porter JB. Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. *Blood* 2004;104:263-9.
25. Unlu M, Karaman M, Ay SA, Balta S, Cakar M, Demirkol S, et al. The comparative effects of valsartan and amlodipine on vascular microinflammation in newly diagnosed hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens* 2013 35(6):418-23.
26. Kali A, Rathan Shetty KS. Endocan: A novel circulating proteoglycan. *Indian J Pharmacol* 2014;46:579-83.
27. Zhao T, Kecheng Y, Zhao X, Hu X, Zhu J, Wang T, et al. The higher serum endocan levels may be a risk factor for the onset of cardiovascular disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e13407.
28. Bessa J, Albino-Teixeira A, Reina-Couto M, Sousa T. Endocan: A novel biomarker for risk stratification, prognosis and therapeutic monitoring in human cardiovascular and renal diseases. *Clin Chim Acta* 2020;509:310-35.
29. Aggeli C, Antoniadis C, Cosma C, Chrysohoou C, Tousoulis D, Ladis V, et al. Endothelial dysfunction and inflammatory process in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia major. *Int J Cardiol* 2005;105:80-4.
30. Menon P, Kocher O, Aird W. Abstract 15455: Endothelial Cell Specific Molecule-1 (ESM-1), a Novel Secreted Proteoglycan Stimulates Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration. *Circulation* 2011;124:A15455.
31. Daar S, Al Khabori M, Al Rahbi S, Hassan M, El Tigani A, Pennell DJ. Cardiac T2* MR in patients with thalassemia major: a 10-year long-term follow-up. *Ann Hematol* 2020;99:2009-17.
32. Ünsal Ç. Cardiac Functions and Indicators Of Endothelial Activation in Patients With B-Thalassemia Major. *Adana*; 2005.

Kronik İdiyopatik Trombositopenik Purpuralı Çocuklarda Psikopatolojik Değerlendirme

Psychopathological Evaluation In Children with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Utku Aygüneş* (0000-0001-9903-2923), Ayla Uzun Çiçek** (0000-0003-2274-3457)

*Acıbadem Adana Hastanesi, Pediatrik Hematoloji/Onkoloji ve Kemik İliği Transplantasyon Kliniği, Adana, Türkiye

**Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye



Öz

Giriş: İdiyopatik trombositopenik purpura (İTP); tanı tedavi ve takip sürecinde fiziksel ve ruhsal zorlanmalar yaşanan kronikleşme riski olan bir hastalıktır. Bu çalışmada, kronik İTP'li çocuklarda psikiyatrik ölçekler kullanarak psikolojik durumu, psikopatolojinin önemini ve anlamlılığını saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Üçüncü basamak sağlık merkezinde takip edilmekte olan 3-18 yaş arası kronik İTP'li hastalarımıza ait kayıtlar değerlendirilmek üzere toplanarak kesitsel çalışma yapılması planlandı. Çalışmaya 35 kronik İTP ve yaş ve cinsiyet benzer 40 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Uzman psikiyatrist eşliğinde hastalar, sağlıklı kontrol grubu ve ebeveynleri psikolojik durumları etkinliği kanıtlanmış veri toplama araçları ile değerlendirildi.

Bulgular: Kronik İTP'li grupta Rosenberg benlik saygısı ölçeği puanı ortalama değerleri, annenin Beck umutsuzluk ölçeği puanı ortanca değerleri, annenin algılanan stres ölçeği puanı ortalama değerleri, güçler güçlükler anne-baba formu toplam güçlük puanı ortanca değerleri, güçler güçlükler anne-baba formu sosyal davranışlar ortanca değerleri, güçler güçlükler ergen formu toplam güçlük puanı ortanca değerleri arasında (her biri için; $p < 0,001$), güçler güçlükler ergen formu sosyal davranışlar değerlendirmesinde her iki grup arasında fark bulunmuştur ($p = 0,003$). Diğer değişkenlerin dağılımları arasında hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,050$).

Sonuç: Çocukluk çağında kronik İTP'de dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik, davranış sorunları, duygusal sorunlar, akran sorunları, sosyal davranış ve benlik problemleri sık görülmektedir. Bu zorlayıcı durum ebeveynleri de etkilemektedir. Kronik İTP'nin de diğer kronik hastalıklar gibi kronik, başa çıkılması güç ruhsal sorunlara yol açtığı bilinmeli ve hastalığın medikal tedavisi beraberinde bu psikiyatrik sürecin de yönetilmesi gerekmektedir.

Abstract

Introduction: Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is a disease with a risk of becoming chronic in which physical and mental difficulties are experienced during diagnosis, treatment and follow-up. In this study, we aimed to determine the psychological status, importance and significance of psychopathology in children with chronic ITP using psychiatric scales.

Materials and Methods: It was planned to conduct a cross-sectional study by collecting the records of our patients with chronic ITP aged 3-18 years, who are being followed in the 3rd level health center, for evaluation. The study included 35 chronic ITP and 40 age- and sex-matched healthy volunteers. The psychological states of the patients, healthy control group and their parents were evaluated with the help of proven data collection tools under the guidance of a specialist psychiatrist.

Anahtar kelimeler

Çocukluk çağı, idiyopatik trombositopenik purpura, psikiyatri

Keywords

Childhood, idiopathic thrombocytopenic purpura, psychiatry

Geliş Tarihi/Received : 07.11.2021

Kabul Tarihi/Accepted : 10.01.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.72677

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Utku Aygüneş, Acıbadem Adana Hastanesi, Pediatrik Hematoloji/Onkoloji ve Kemik İliği Transplantasyon Kliniği, Adana, Türkiye

Tel.: +90 322 455 46 44

E-posta: utkuayg@gmail.com

Results: In the chronic ITP group, a difference was found between the Rosenberg self-esteem scale mean scores, mother's Beck hopelessness scale median scores, mother's perceived stress scale mean scores, strengths difficulties parent form total difficulty score median, strengths parental form social behavior median values, median values of the adolescent form total strengths difficulty score ($p<0.001$; for each), and between the two groups in the assessment of strengths and difficulties adolescent form social behaviors ($p=0.003$). There was no statistically significant difference between the distribution of other variables between the patient and control groups ($p>0.050$).

Conclusion: Attention deficit, hyperactivity, behavioral problems, emotional problems, peer problems, social behavior and ego problems are common in chronic ITP in childhood. This challenging situation also affects parents. It should be known that chronic ITP, like other chronic diseases, causes chronic and intractable mental problems, and this psychiatric process should be managed together with the medical treatment of the disease.

Giriş

İdiyopatik trombositopenik purpura (İTP), antikorla kaplanmış trombositlerin fagositik hücreler tarafından hızlanmış yıkımı ile karakterize bir hastalıktır. Çocukluk çağıında akut İTP geçiren çocukların yaklaşık %10-20'sinde hastalık kronikleşmektedir (1). İki ana grupta değerlendirilir: Akut İTP ve kronik İTP. Akut İTP, benin seyirli olup genellikle kendini sınırlayıcı özellik gösterir. Çoğu zaman öyküde yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyon veya aşılama vardır. Uluslararası İTP Çalışma Grubu, trombositopeni (trombosit sayısı $<150.000/\mu\text{L}$) süresi 1 yılı aşan olguları kronik İTP olarak tanımlamıştır (2). İTP'nin tanı, tedavi ve takip süreci; tekrarlanan hastane yatışları ile yapılan kan tetkikleri, kemik iliği aspirasyonu gibi girişimsel işlemler ve damar içi tedaviler gibi bir dizi işlemi kapsamaktadır. Uygulanan bu can yakıcı prosedürlere ek olarak düşük trombosit değerleri, hasta ve ailesinde kanama riski nedeniyle bir belirsizlik duygusu, endişe ve üzüntüye neden olmaktadır. İTP; patogenezi, tedavisi ve prognozu itibariyle iyi tanımlanmış bir hastalık olmasına rağmen, hastalığın çocuğun duygusal, fiziksel ve sosyal yaşantısına etkisini inceleyen çalışmalar kısıtlıdır (3). Mevcut çalışmalar ise sıklıkla hastalığı tek bir ölçek kullanarak kısıtlı bir bakış açısı ile değerlendirmektedir. Bu çalışmada, kronik İTP'li çocuklarda, hem hasta hem ebeveynlere uygulanan psikiyatrik ölçekler kullanarak psikolojik durumu, psikopatolojinin önemini ve anlamlılığını saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Üçüncü basamak sağlık merkezi çocuk hematoloji-onkoloji polikliniğinde takip edilen 3-18 yaş arası kronik İTP'li hastalarımıza ait kayıtlar değerlendirilmek üzere toplanarak kesitsel çalışma yapılması planlandı. Çalışmaya 37 kronik İTP ve yaş

ve cinsiyet benzer 40 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Ancak 2 İTP hastası ebeveyni katılmak istemediği için çalışmadan çıkarıldı. İTP tanısı almış ve 12 aydan daha uzun süre trombositopenisi (trombosit sayısı $<150 \times 10^9/\text{L}$) olan hastalar "kronik İTP" olarak kabul edildi (4). Etik kurul onayı ile (no: 2019-02/20) hasta ve ebeveynlerinden aydınlatılmış onam alındı. Hastaların dosya kayıtlarından tam kan sayımı, yapılmış ise kemik iliği aspirasyon değerlendirmesi, tedavi biçimi (çalışmanın yapıldığı dönemde verilen tedavi), hastane yatış sayısı, hastalık veya tedaviye bağlı komplikasyon bilgileri alındı. Tüm hastalara ve kontrol grubuna K-SADS Puanlaması, Yenilenmiş Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği (3-18 yaş için), Güçler ve Güçlükler Anketi (SDQ-Tur) ve İTP bilgi formu uygulamaları yapıldı (Şekil 1).

Akut İTP Hastalığında Kronikleşme Sürecine Kadar Yönetim Algoritmamız

Trombositopeni ve/veya kanama bulguları ile başvuran hastaya akut dönemde (0-6 ay) hastane yatışı yapılarak, hastalığın etiolojisini araştırmaya yönelik venöz yoldan (IV) periferik venöz kateter kullanılarak mükerrer sayıda kan tetkiki yapılmaktadır. En az bir defa kemik iliği aspirasyonu uygulanmaktadır. Hastalara bu süre içinde taburculuk sonrası semptomlara ve laboratuvar bulgularına göre tekrar hastane yatışı yapılabilmektedir. Başlangıçta günlük veya gün aşırı, sonrasında haftalık ve aylık hastane başvuruları gerekmekte ve her kontrolde mutlaka venöz kan örnekleme yapılmaktadır. Akut dönemde verilen tedaviler için yine sıklıkla IV yol tercih edilmektedir. IV steroid (taburculuk sonrası oral yoldan verilmek suretiyle), IV immüno globulin, IV rituksimab ve tedavisiz gözlem akut dönemde hastalarda kanama kontrolünde kullandığımız başlıca tedavi yöntemleridir. Kronik dönemde kanama

semptomlarına göre oral steroid, oral eltrombopag (trombopoetin reseptör analogu) ve tedavisiz gözlem başlıca tedavi algoritmamızı oluşturmaktadır. Aynı hastaya, farklı tedavi yöntemleri farklı zamanlarda uygulanabilmektedir.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. 3-18 yaşları arası olmak,
2. Çalışma grubu için kronik İTP tanısı dışında başka herhangi bir hematolojik hastalığa sahip olmamak, kontrol grubu için hematolojik veya ruhsal hiçbir hastalığa sahip olmamak,
3. Tüm gruplarda kafa travması, nörolojik, endokrinolojik hastalığa sahip olmamak; kronik İTP'li grupta İTP dışında eşlik eden herhangi bir kronik hastalığı olmamak,
4. Tüm gruplarda hepatosplenomegali veya lenfadenopati olmaması; tam kan sayımında hemoglobin ve beyaz küre değerlerinin normal olması. Kontrol grubunun tam kan sayımında tüm parametrelerin normal olması,
5. Tüm gruplarda sigara, alkol ve madde kullanmamak,
6. Tüm gruplarda burunda hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilecek akut ve/veya kronik kulak,

burun, boğaz hastalığına ve astıma sahip olmamak, kulak-burun-boğazla ilgili operasyon geçirmemiş olmaktadır.

Dışlama Kriterleri

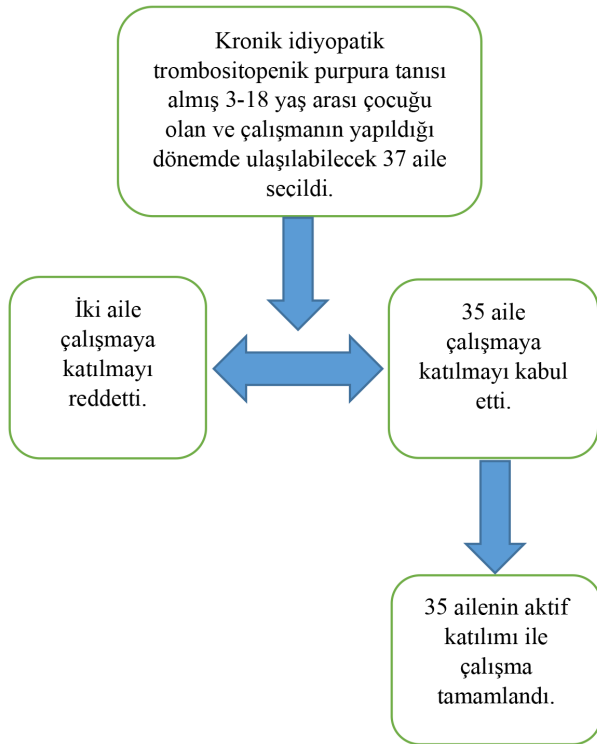
1. 3 yaş altında veya 18 yaş üstü olmak,
2. Çalışma grubu için kronik İTP dışında başka bir hematolojik hastalığa sahip olmak, kontrol grubu için hematolojik veya ruhsal hastalığa sahip olmak,
3. Tüm gruplarda kafa travması, nörolojik, endokrinolojik hastalığa sahip olmak; kronik İTP'li grupta İTP dışında eşlik eden herhangi bir kronik hastalığı olmak,
4. Tüm gruplarda hepatosplenomegali veya lenfadenopati olması; tam kan sayımında hemoglobin ve beyaz küre değerlerinin normal olmaması. Kontrol grubunun tam kan sayımında tüm parametrelerin normal olmaması,
5. Tüm gruplarda sigara, alkol ve madde kullanmak,
6. Tüm gruplarda nazal hava akımını engelleyecek akut ve/veya kronik kulak, burun, boğaz hastalığına ve astıma sahip olmak, kulak-burun-boğazla ilgili operasyon geçirmiş olmaktadır.

Veri Toplama Araçları

1. *Sosyodemografik Veri Formu ve İTP Bilgi Formu*: Araştırmacılar tarafından geliştirilen ve değerlendirilen bu form çocuk ve ergenin kendisi, aile bireyleri, içinde bulunduğu sosyal çevre ve özellikleri hakkında bilgiler İTP'nin özellikleri ve bu hastalığın hasta ve aile bireyleri üzerindeki etkilerine ilişkin soruları içermektedir.

2. *Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG-ŞY: K-SADS-PL)*: ÇDŞG-ŞY, çocuk ve ergenlerin geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir tanı görüşmesidir (5). Türk örnekleminde geçerlik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (6). ÇDŞG-ŞY, anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır. ÇDŞG-ŞY belirtileri şimdi ve geçmişte olmak üzere "yok", "eşik altı" ve "var" şeklinde değerlendirir, belirtilerin şiddeti hakkında bilgi vermez.

3. *Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA)*: Robert Goodman tarafından geliştirilmiş (7). Türk örnekleminde geçerlik ve güvenilirlik çalışması Güvenir



Şekil 1. Katılımcı akış şeması.

ve ark. (8) tarafından yapılmıştır. Bu anketin, 4-16 yaşlar için ebeveyn ve okul formu ile 11-16 yaşlar için ergenin kendisinin doldurduğu ergen formu bulunmaktadır. Ölçek öz bildirim şeklinde doldurulmaktadır. Bazıları olumlu, bazıları ise olumsuz davranış özelliklerini sorgulayan 25 soru içerir. Bu sorular her biri beş soru içeren beş alt başlıkta toplanmıştır; dikkat eksikliği ve aşırı hareketlilik, davranış sorunları, duygusal sorunlar, akran sorunları ve sosyal davranışlar. Her alt başlık kendi içinde değerlendirilip her biri için ayrı puan elde edilebildiği gibi, ilk dört başlığın toplamı ile "Toplam Güçlük Puanı" da hesaplanabilmektedir. Bu çalışmada toplam güçlük puanı ve sosyal davranışlar puanı kullanılmıştır.

4. *Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği (RBSÖ)*: Rosenberg (9) tarafından geliştirilen bu ölçek Çuhadaroğlu (10) tarafından ülkemize uyarlanmıştır. Benlik saygısının olumlu ve olumsuz yönlerini değerlendirmek amacıyla kullanılan bir ölçektir. Bu araştırmada sadece 10 maddeden oluşan ve benlik saygısının olumlu ve olumsuz yönlerini ölçen benlik saygısı alt testi kullanılmıştır. Ölçekteki yüksek puanlar olumlu benlik saygısını ifade etmektedir.

5. *Algılanan Stres Ölçeği (ASÖ)*: Cohen (11) tarafından geliştirilmiştir. Toplam 14 maddeden oluşan ASÖ kişinin hayatındaki birtakım durumların ne derece stresli algılandığını ölçmek için tasarlanmıştır. Katılımcılar her maddeyi "hiçbir zaman (0)" ile "çok sık (4)" arasında değişen 5'li Likert tipi ölçek üzerinde değerlendirmektedir. Maddelerden olumlu ifade içeren 7'si tersten puanlanmaktadır ve puanları 0 ile 56 arasında değişmektedir. Yüksek puan kişinin stres algısının fazlalığına işaret etmektedir. Ölçeğin Türk örnekleme uyarlaması, geçerlik ve güvenilirlik çalışması Eskin ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir (12).

6. *Beck Umutsuzluk Ölçeği (BUÖ)*: Beck ve ark. (13) umutsuzluk ve karamsarlık derecesini belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Ölçek ile ilgili ilk çalışma Seber ve ark. (14), geçerlik çalışması da Durak ve Palabıyıköğlu (15) tarafından yapılmıştır. On bir doğru, 9 yanlış anahtar yanıtı olan 20 doğru-yanlış önermeden oluşmuştur. Ölçek kendi kendine yanıtlanmaktadır. Anahtara uyumlu her yanıt için 1 puan, uyumsuz her yanıt için ise 0 puan verilmektedir. Elde edilen aritmetik toplam "Umutsuzluk puanı" olarak kabul edilmiştir. Puanların olası değişkenliği 0 ile 20 arasındadır. Yüksek puan umutsuzluğu gösterir.

İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İkili gruplara göre normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız iki örnek t-testi ve normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) şeklinde kategorik verilerse frekans (yüzde) olarak sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,050$ olarak alındı.

Bulgular

Çalışmaya 35 kronik İTP hastası ve 40 sağlıklı gönüllü dahil edildi (Tablo 1, 2). İTP ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş grupları bakımından anlamlı fark yoktu ($p=0,951$ ve $p=0,543$, sırasıyla). Katılımcıların aylık maddi kazancı 0-600 dolar bandında yoğunlaşmıştı ve hasta ile sağlıklı grup arasında sosyoekonomik seviye açısından istatistiksel fark yoktu ($p=0,980$). Her iki gruptan katılımcıların il merkezlerinden katıldığı tespit edilmekle birlikte hasta ve gönüllüler arasında fark bulunmadı ($p=0,765$). Katılımcıların %54,6 sıklıkla çekirdek ailelerin çocukları olduğu çalışmada her iki grup arasında aile yapısı bakımından anlamlı fark görülmedi ($p=0,820$). Gruplar arasında anne ve babaların çalışma durumları ve eğitim düzeyleri arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,265$, $p=0,060$, $p=0,541$, $p=0,388$, sırasıyla). Benzer şekilde kardeş sayıları (0-4 ve daha fazla) ve kardeş sıraları (1-4. ve daha fazlası) arasında fark görülmedi ($p=0,959$ ve $p=0,514$, sırasıyla). Ebeveyn tutumunun dağılımlarına bakıldığında İTP grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,011$). Bu farklılık demokratik ve aşırı koruyucu, kollayıcı ve denetimli durumlarının gruplara göre oranlarının farklılık göstermesinden kaynaklanmaktadır. İTP grubunun %22,9'unun ve kontrol grubunun %50'sinin anne baba tutumu demokratik iken İTP grubunun %45,7'sinin ve kontrol grubunun %17,5'inin anne baba tutumu aşırı koruyucu kollayıcı denetimli olarak elde edilmiştir.

Gruplara göre daha önce ruhsal hastalık tanısının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,001$). İTP grubunun %74,3'ünde ve

Tablo 1. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılması					
	ITP	Kontrol	Toplam	Test istatistiği	p
Cinsiyet					
Erkek	16 (45,7)	18 (45)	34 (45,3)	$\chi^2=0,004$	0,951
Kız	19 (54,3)	22 (55)	41 (54,7)		
Yaş grupları					
Okul öncesi yaş	3 (8,6)	6 (15)	9 (12)	$\chi^2=1,220$	0,543
Okul çağı (6-11 yaşlar)	11 (31,4)	9 (22,5)	20 (26,7)		
Ergenlik dönemi (12-18 yaşlar)	21 (60)	25 (62,5)	46 (61,3)		
Sosyoekonomik seviye					
0-300 dolar (asgari ücret)	13 (37,1)	14 (35)	27 (36)	$\chi^2=0,040$	0,980
300-600 dolar	12 (34,3)	14 (35)	26 (34,7)		
600 dolar ve üstü	10 (28,6)	12 (30)	22 (29,3)		
Yaşadığı yer					
İl	20 (57,1)	20 (50)	40 (53,3)	$\chi^2=0,536$	0,765
İlçe	8 (22,9)	12 (30)	20 (26,7)		
Köy	7 (20)	8 (20)	15 (20)		
Aile yapısı					
Çekirdek (<i>nuclear</i>)	18 (51,4)	23 (57,5)	41 (54,7)	$\chi^2=0,397$	0,820
Tek ebeveynli (<i>single-parent</i>)	8 (22,9)	7 (17,5)	15 (20)		
Geniş (<i>extended</i>)	9 (25,7)	10 (25)	19 (25,3)		
Anne çalışma durumu					
Çalışmıyor	27 (77,1)	24 (60)	51 (68)	$\chi^2=2,655$	0,265
Çalışıyor	7 (20)	13 (32,5)	20 (26,7)		
Emekli	1 (2,9)	3 (7,5)	4 (5,3)		
Anne eğitimi					
İlköğretim	20 (57,1)	14 (35)	34 (45,3)	$\chi^2=5,641$	0,060
Lise	9 (25,7)	21 (52,5)	30 (40)		
Üniversite (lisans ve üstü)	6 (17,1)	5 (12,5)	11 (14,7)		
Baba çalışma durumu					
Çalışmıyor	12 (34,3)	10 (25)	22 (29,3)	$\chi^2=1,228$	0,541
Çalışıyor	18 (51,4)	21 (52,5)	39 (52)		
Emekli	5 (14,3)	9 (22,5)	14 (18,7)		
Baba eğitimi					
İlköğretim	17 (48,6)	15 (37,5)	32 (42,7)	$\chi^2=1,891$	0,388
Lise	12 (34,3)	20 (50)	32 (42,7)		
Üniversite (lisans ve üstü)	6 (17,1)	5 (12,5)	11 (14,7)		
Kardeş sayısı					
0	2 (5,7)	4 (10)	6 (8)	$\chi^2=0,635$	0,959
1	7 (20)	8 (20)	15 (20)		
2	15 (42,9)	16 (40)	31 (41,3)		
3	9 (25,7)	9 (22,5)	18 (24)		
4 ve daha fazla	2 (5,7)	3 (7,5)	5 (6,7)		

Tablo 1. Devamı					
	ITP	Kontrol	Toplam	Test istatistiği	p
Kardeş sırası					
1.	8 (22,9)	8 (20)	16 (21,3)	$\chi^2=2,292$	0,514
2.	12 (34,3)	11 (27,5)	23 (30,7)		
3.	11 (31,4)	11 (27,5)	22 (29,3)		
4. ve daha fazla	4 (11,4)	10 (25)	14 (18,7)		
Ebeveyn tutumu					
Demokratik	8 (22,9) ^a	20 (50) ^b	28 (37,3)	$\chi^2=11,047$	0,011
Aşırı eleştirel, disiplinli veya cezalandırıcı	6 (17,1)	3 (7,5)	9 (12)		
Aşırı koruyucu, kollayıcı, denetimli	16 (45,7) ^a	7 (17,5) ^b	23 (30,7)		
Aşırı ilgisiz, ihmalkar, disiplinsiz	5 (14,3)	10 (25)	15 (20)		
Mevcut ruhsal hastalık					
Psikopatoloji yok	6 (17,1) ^a	26 (65) ^b	32 (42,7)	$\chi^2=19,436$	<0,001
Dışa yönelim bozuklukları	9 (25,7)	6 (15)	15 (20)		
İçe yönelim bozuklukları	13 (37,1) ^a	3 (7,5) ^b	16 (21,3)		
Diğerleri (eliminasyon bozuklukları, tik bozuklukları, iletişim bozuklukları, uyku ve yeme bozuklukları, ve diğerleri)	7 (20)	5 (12,5)	12 (16)		
χ^2 : Ki-kare test istatistiği, ^{a,b} : Her bir durum içerisinde aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur					

kontrol grubunun %25'inde daha önce ruhsal hastalık tanısı vardır. Gruplara göre şu an ki mevcut ruhsal hastalık durumlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). ITP grubunun %37,1'inde ve kontrol grubunun %7,5'inde içe yönelim bozuklukları vardır. Gruplara göre diğer kategorik değişkenlerin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,050$).

Gruplara göre çocuğun Rosenberg benlik saygısı ölçeği puanı ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 3). ITP grubunun ortalaması 17,3 iken kontrol grubunun ortalaması 24,9 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre annenin Beck umutsuzluk ölçeği puanı ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). ITP grubunun ortancası 10,0 iken kontrol grubunun ortancası 5,0 olarak elde edilmiştir. Annenin algılanan stres ölçeği puanı ortalama değerleri arasında da anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$).

ITP grubunun ortalaması 31,2 iken kontrol grubunun ortalaması 17,5 olarak elde edilmiştir. Güçler güçlükler anne-baba formu toplam güçlük puanı ortanca değerleri kıyaslandığında yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0,001$). ITP grubunun ortancası

23,0 iken kontrol grubunun ortancası 8,5 olarak elde edilmiştir. Güçler güçlükler anne-baba formu sosyal davranışlar ortanca değerleri arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). ITP grubunun ortancası 7,0 iken kontrol grubunun ortancası 10,0 olarak elde edildi. Güçler güçlükler ergen formu toplam güçlük puanı ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). ITP grubunun ortancası 15,0 iken kontrol grubunun ortancası 8,0 olarak elde edilmiştir. Güçler güçlükler ergen formu sosyal davranışlar değerlendirmesinde her iki grup arasında fark bulunmuştur ($p=0,003$). ITP grubunun ortancası 9,0 iken kontrol grubunun ortancası 10,0 olarak tespit edilmiştir. Diğer değişkenlerin dağılımları arasında hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,050$).

Tartışma

İTP, çocukluk çağında sık görülen, genellikle akut formu ile prezente olan ve klinik olarak iyi seyirli bir hastalıktır. Nadiren kronikleşen hastalık tablosunda tetkik ve tedavi süreci uzamakta alınan tedaviler ve araya giren enfeksiyon vb. nedenler ile morbidite ve mortalitesi artmaktadır (16). Literatürde kronik İTP'li erişkinlerin psikolojik durumunu değerlendiren sınırlı sayıda çalışma olduğu gibi çocuklarla yapılan çalışma

sayısı da yetersizdir (17,18). Yapılan çalışmalar yaşam kalitesini ölçmeye yöneliktir (3,19,20).

Erişkinler ve çocuklarda fiziksel ve ruhsal gelişimin farklı basamaklarda olduğu ve stresle başa çıkma yollarının aynı olmadığı bir gerçektir. Tüm bu

Tablo 2. İTP hastalarına ait tanımlayıcı istatistikler		
	Frekans (n)	Yüzde (%)
Ailede İTP öyküsü		
Var	5	14,3
Yok	30	85,7
Aşılama öyküsü		
Var	15	42,9
Yok	20	57,1
Enfeksiyon öyküsü		
Var	18	51,4
Yok	17	48,6
Nörolojik sekel		
Yok	35	100
Ailenin hastalığa yönelik tutumu		
Olağan tepkiler	14	40
Patolojik tutum ve tepkiler	21	60
Hastalık nedeniyle aile işlevselliğinin bozulması		
Var	17	48,6
Yok	18	51,4
Hastalık nedeniyle sosyal fiziksel aktivitelerde kısıtlanma		
Var	18	51,4
Yok	17	48,6
Hastalık nedeniyle davranışsal sorunlar		
Var	18	51,4
Yok	17	48,6
Hastalık nedeniyle çevre davranışlar		
Var	17	48,6
Yok	18	51,4
Hastalık nedeniyle akademik veya bilişsel gerileme		
Var	18	51,4
Yok	17	48,6
Hastalık nedeniyle özgüven kendinden memnuniyet etkilenmesi		
Var	18	51,4
Yok	17	48,6
Hastalık nedeniyle sorumluluk vermeme		
Var	20	57,1
Yok	15	42,9

nedenlerle bu çalışmada kronik İTP’li çocuklarda; tanı ve tedavi sürecinde yapılan invaziv girişimler, hastane yatışları ve komplikasyon gelişme korkusu, endişeli aile tutumu gibi nedenlere bağlı olarak gelişebilecek psikopatolojik durumun ortaya konması amaçlanmıştır.

Kronik İTP hastası çocukların psikolojik değerlendirmesinde kullanılan “Çocuğun Rosenberg benlik saygısı ölçeği puanı” ve “Güçler güçlükler ergen formu sosyal davranışlar” ölçeklerinde İTP’li çocuklarda anlamlı olarak skor düşük ($p<0,001$ ve $p=0,003$), “Güçler güçlükler ergen formu toplam güçlük puanı” ölçeğinde ise anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$) (Tablo 3). Bununla birlikte çalışmaya alınan hastaların özgeçmişinde psikiyatrik rahatsızlık yokken, şu an (İTP tanısı sonrası dönemde) hasta grubun %37,1’inde içe yönelim bozuklukları olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Bu durum hastalık sürecinde çocuk ve ergenlerin bu süreçten ruhsal olarak etkilendiğini ortaya koymaktadır. Klaassen ve ark.’nın (21) 41 akut ve 49 kronik İTP’li hasta ile yaptığı psikometrik ve bilişsel özelliklerin sorgulanarak (Kid’s ITP Tool ve PedsQL) yaşam kalitesinin ölçüldüğü çalışmada hasta çocuklarda skorların anlamlı olarak düşük olduğu ve İTP hastalarının yalnız basitçe yapılan trombosit sayımı ve kanama takibi ile yönetilemeyeceği ortaya konulmuştur. Hemati ve Kiani (22) 64 erişkin İTP hastası ile yaptığı çalışmada hastaların %74,1’inde artmış stres tespit edilmiştir ($p<0,001$). Ebeveynlerin psikolojik durumunun değerlendirildiği “Annenin Beck umutsuzluk ölçeği puanı”, “Annenin algılanan stres ölçeği puanı”, “Güçler güçlükler anne-baba formu toplam güçlük puanı” ve “Güçler güçlükler anne-baba formu sosyal davranışlar” ölçek puanlarında yine anlamlı ölçüde ebeveyn etkilenmesi (her bir ölçek için; $p<0,001$) olduğu görülmüştür. Hasta çocukların doğal bakıcıları olan ebeveynlerin bu zorlu sürece tanıklık etmeleri, onların yaşadığı fiziksel ve ruhsal sorunlarda refakat etmeleri genel popülasyona göre yüksek çıkan skorları açıklayabilir. Çalışmamızda ebeveyn tutumları incelendiğinde “demokratik” ve “aşırı koruyucu, kollayıcı ve denetimli” davranış kalıbının İTP’li hasta grupta anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Literatürde buna paralel sonuçlar Barlow ve Ellard (23) kronik hastalığı olan (İTP dışı) çocuklar ve ebeveynlerini dahil ettiği çalışmada bildirilmiştir. Anne ve babaların psikososyal iyilik hallerinde (anksiyete ve depresyon) bozulmalar tespit etmiştir (23). Kronik İTP gibi diğer kronik hastalıkların da psikolojik sorunlara

Tablo 3. Gruplara göre nicel verilerin karşılaştırılması

	İTP		Kontrol		Test istatistiği	p
	Ort. ± SS	Ort. (min.-maks.)	Ort. ± SS	Ort. (min.-maks.)		
Yaş	11,4±3,6	12,0 (6,0-16,0)	11,4±3,8	13,0 (5,0-16,0)	U=689,5	0,910
Anne eğitimi yıl	8,9±3,0	8,0 (5,0-15,0)	9,9±2,8	11,0 (5,0-15,0)	U=576	0,168
Baba eğitimi yıl	9,3±3,1	11,0 (5,0-15,0)	9,7±2,8	11,0 (5,0-15,0)	U=651	0,584
Çocuğun Rosenberg benlik saygısı ölçeği puanı	17,3±2,9	17,0 (10,0-23,0)	24,9±3,4	24,0 (17,0-30,0)	t=-10.200	<0,001
Annenin Beck umutsuzluk ölçeği puanı	10,3±2,2	10,0 (6,0-15,0)	5,4±2,2	5,0 (3,0-14,0)	U=78	<0,001
Annenin algılanan stres ölçeği puanı	31,2±5,4	32,0 (17,0-40,0)	17,5±4,4	17,0 (10,0-30,0)	t=12.089	<0,001
Güçler güçlükler anne-baba formu toplam güçlük puanı	21,1±6,3	23,0 (5,0-32,0)	10,2±5,7	8,5 (3,0-25,0)	U=155	<0,001
Güçler güçlükler anne-baba formu sosyal davranışlar	7,5±1,9	7,0 (4,0-10,0)	9,3±1,1	10,0 (6,0-10,0)	U=332	<0,001
Güçler güçlükler ergen formu toplam güçlük puanı	14,7±5,1	15,0 (5,0-28,0)	9,5±6,6	8,0 (2,0-29,0)	U=116,5	<0,001
Güçler güçlükler ergen formu sosyal davranışlar	9,0±1,2	9,0 (6,0-10,0)	9,8±0,6	10,0 (8,0-10,0)	U=168,5	0,003
İTP hastalık süresi yıl	4,3±1,4	4,0 (2,0-8,0)	-	-	-	-
İTP atak sayısı	6,5±2,7	6,0 (2,0-12,0)	-	-	-	-

t: Bağımsız iki örnek t-test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği, İTP: İdiyopatik trombositopenik purpura

yol açması ağırlı işlemler ve hastaneye yatarak tedavi alma endişesi gibi nedenler ile anlaşılabilir. Burada önemli bir husus da hareket kısıtlanması, beyin kanaması ve sonucunda ölüm riski gibi İTP'ye özgü durumların psikolojik duruma yarattığı ekstra etkidir. Kronik sağlık sorunları olan çocuklarda yapılan önceki araştırmalar, aktivite kısıtlaması ile depresyon arasındaki anlamlı bir ilişki olduğu yönündedir (24). Buna rağmen az sayıda olmakla birlikte Trzepacz ve ark.'nın (25) hemofili A hastalarında yaptığı sosyal, emosyonel ve davranışsal skorların değerlendirildiği çalışmada olduğu gibi kronik hastalığa sahip olmanın psikolojik etkisinin sağlıklı popülasyondan anlamlı farklılık içermediği yönünde bildiriler de mevcuttur.

Tek merkezden bildirilen çalışmalar içinde nispeten olgu sayısının çok olması, literatürde kronik İTP'li çocuklarda yapılmış benzer çalışma sayısının sınırlı olması ve hasta, kontrol grupları ve ebeveynler ile psikiyatrik değerlendirmenin birebir-yüz yüze uzman çocuk ve ergen psikiyatri uzmanı eşliğinde yapılmış olması çalışmamızın güçlü yönleridir. Araştırmamızın istatistiksel olarak kesitsel olması nedeniyle çalışmamızın

yapıldığı dönem hasta özelliklerini yansıtması, farklı zamanlarda tekrarlanacak ölçümler ile karşılaştırma yapılmamış olması ve hastaların takipte uzun dönem sonuçları hakkında kısıtlı bilgi vermesi ise zayıf yanları olarak kabul edilebilir.

Sonuç

Çocukluk çağında kronik İTP'de tanı, tedavi ve takip aşamalarında yaşanan fiziksel ve ruhsal zorlanmalar; dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik, davranış sorunları, duygusal sorunlar, akran sorunları, sosyal davranış ve benlik problemlerini içeren bir takım psikolojik sorunları da beraberinde getirmektedir. Bu durum onların doğal bakıcıları konumundaki ebeveynleri de etkilemektedir. Sağlık profesyonellerine organik patolojinin tedavisine ek olarak beraberinde bu psikiyatrik sürecin de yönetilmesi önerilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Etik kurul onayı ile (number: 2019-02/20) hasta ve ebeveynlerinden aydınlatılmış onam alındı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Heitink-Pollé KMJ, Uiterwaal CSPM, Porcelijn L, Tamminga RYJ, Smiers FJ, van Woerden NL, et al. Intravenous immunoglobulin vs observation in childhood immune thrombocytopenia: a randomized controlled trial. *Blood* 2018;132:883-91.
2. Imbach P, Kühne T, Müller D, Berchtold W, Zimmerman S, Elalfy M, et al. Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:351-6.
3. Zilber R, Bortz AP, Yacovich J, Yaniv I, Tamary H.. Analysis of health-related quality of life in children with immune thrombocytopenia and their parents using the kids' ITP tools. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34:2-5.
4. McGuinn C BJ. Disorders of Platelets. In: Lanzkowsky P, Lipton JM FJ, (eds). *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 6th ed. Elsevier; 2016:261.
5. Kaufman J, 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.
6. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür ÇE, Akdemir D, Taner Y. Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi -şimdi ve yaşam boyu şekli- Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg* 2004;11:109-16.
7. R G. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38:581-6.
8. Güvenir T, Özbek A, Baykara B, Arkar H, Şentürk B, İncekaş S. Güçler Ve Güçlükler Anketi Nin (Gga) Türkçe Uyarlamasının Psikometrik Özellikleri. Accessed: October 29, 2021.
9. Rosenberg M. *Society and the Adolescent Self-Image*. New Jersey: Princeton University Press; 1965.
10. Çuhadaroğlu F. Adölesanlarda benlik saygısı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fak, Psikiyatri ABD Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi: Ankara; 1986.
11. Cohen S WG. Perceived stress in a probability sample of the United States. In: Spacapan S OS, ed. *The Social Psychology of Health*. SAGE; 1988: p.31-67.
12. Eskin M, Harlak H, Demirkıran F, Dereboy Ç. The adaptation of the Perceived Stress Scale into Turkish: A reliability and validity analysis. *New/Yeni Symposium J* 2013;51:132-40.
13. Beck AT, Weissman A, Lester D, Trexler L. The measurement of pessimism: the hopelessness scale. *J Consult Clin Psychol* 1974;42:861-5.
14. Seber G, Dilbaz N, Kaptanoğlu C, Tekin D. Umutsuzluk Ölçeği: Geçerlilik Ve Güvenirliği. *Umutsuzluk ölçeği: Geçerlilik ve güvenirliği. Kriz Derg* 1993;1:139-42.
15. Durak A, Palabıykoğlu R. Beck Umutsuzluk Ölçeği Geçerlilik Çalışması. *Kriz Derg* 1994;2:311-9.
16. Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Henter JI, Elinder G, Rosthøj S. Does treatment of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura reduce morbidity? *Arch Dis Child* 2007;92:704.
17. Towner S. The psychological profile of children with immune thrombocytopenia and the factors influencing well-being. Published online 2015.
18. Schulze H, Gaedicke G. Immune thrombocytopenia in children and adults: what's the same, what's different? *Haematologica* 2011;96:1739-41.
19. Snyder CF, Mathias SD, Cella D, Isitt JJ, Wu AW, Young J. Health-related quality of life of immune thrombocytopenic purpura patients: results from a web-based survey. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2767-76.
20. Giordano P, Lassandro G, Giona F, Jankovic M, Nardi M, Nobili B, et al. ITP-QoL questionnaire for children with immune thrombocytopenia: Italian version validation's. *Pediatr Hematol Oncol* 2014;31:534-7.
21. Klaassen RJ, Blanchette VS, Barnard D, Wakefield CD, Curtis C, Bradley CS, et al. Validity, reliability, and responsiveness of a new measure of health-related quality of life in children with immune thrombocytopenic purpura: the Kids' ITP Tools. *J Pediatr* 2007;150.
22. Hemati Z, Kiani D. The comparison of perceived stress in idiopathic thrombocytopenic purpura patients referred to Seyed Al-Shohada Hospital with healthy people in Isfahan, Iran, 2013. *Int J Hematol Stem Cell Res* 2015;9:67.
23. Barlow JH, Ellard DR. The psychosocial well-being of children with chronic disease, their parents and siblings: an overview of the research evidence base. *Child Care Health Dev* 2006;32:19-31.
24. Walters AS, Williamson GM. The role of activity restriction in the association between pain and depression: A study of pediatric patients with chronic pain. *Child Heal Care* 1999;28:33-50.
25. Trzepacz AM, Vannatta K, Davies WH, Stehens JA, Noll RB. Social, emotional, and behavioral functioning of children with hemophilia. *J Dev Behav Pediatr* 2003;24:225-32.

MKRN3 Gen Mutasyonu ile İlişkili Ailesel Santral Puberte Prekoks Olgusu

MKRN3 Gene Mutation in a Case of Familial Central Precocious Puberty

Berna Eroğlu Filibeli* (0000-0002-2696-0195), İlkay Ayrancı* (0000-0001-7898-5311), Hayrullah Manyas* (0000-0002-4775-2950), Özgür Kırbıyık** (0000-0003-1333-2007), Bumin N. Dündar*** (0000-0002-7506-061X), Gönül Çatlı*** (0000-0002-0488-6377)

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, İzmir, Türkiye

***İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye



Öz

Giriş: *KISS1* ve *KISS1R* genlerindeki fonksiyon kazandıran mutasyonlar ile *Delta-like non-canonical Notch ligand 1 (DLK1)* ve imprinted *Makorin ring finger protein 3 (MKRN3)* genindeki paternal kalıtılan fonksiyon kaybı mutasyonları ailesel santral puberte prekoks olgularının en sık genetik nedenleridir. Bu raporda, ailesinde erken ergenlik öyküsü olan ve *MKRN3* geninde patojen varyant saptanan bir kız olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu: Yedi yaş 4 aylık kız hasta, memede üç ay önce başlayan büyüme ve pubik kıllanma şikayeti ile polikliğimize başvurdu. Özgeçmişinde özellik yoktu. Soygeçmişte; anne baba arasında akrabalık olmayıp, babasında ve amca kızlarında erken ergenlik öyküsü vardı. Fizik muayenesinde; ağırlık 34 kg (2,06 SDS), boy 127 cm (0,78 SDS), vücut kitle indeksi 1,95 SDS, hedef boy 148,1 cm (-2,01 SDS, anne boy -1,52 SDS, baba boy -3,44 SDS), meme gelişimi Tanner evre 3, pubik kıllanma evre 2, diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde; bazal LH ve östradiol tetkikleri yüksek olup tiroid fonksiyon testleri ve rutin biyokimyasal incelemeler normaldi. Kemik yaşı, Greulich-Pyle atlasına göre 10,5 yaş ile uyumluydu. Ultrasonografisinde uterus uzun aksı artmıştı. LH-RH testine pubertal yanıt alınarak santral puberte prekoks tanısı konuldu. Baba tarafından aile bireylerinde erken ergenlik öyküsü olduğundan *MKRN3* gen analizi çalışıldı, c.482dupC daha önce tanımlanmış heterozigot varyant saptandı. Saptanan varyantın çerçeve kayması sonucu erken stop kodon oluşumuna neden olduğu ve bu nedenle patojenik olduğu düşünüldü. Aynı varyant babada da tespit edildi. Hastaya GnRH agonist tedavisi başlanarak kemik yaşı 12,5 yaşa ulaşana kadar tedavisine devam edildi. Hastamız şu an 12 yaş 6 aylık olup düzenli adet görmektedir ve tedavinin yardımıyla da boyu hedef boyunu aşmıştır. **Sonuç:** *MKRN3* mutasyonları ailesel santral puberte prekoksun en sık nedeni olduğundan puberte prekoks olgularını değerlendirirken aile öyküsünün dikkatli alınması ve bu olgulara genetik analiz yapılması sonraki kuşakların genetik danışma ile erken tanı ve tedavileri açısından önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler

Santral puberte prekoks, ailesel puberte prekoks, *MKRN3* geni

Keywords

Central precocious puberty, Familial precocious puberty, *MKRN3* gene

Geliş Tarihi/Received : 16.11.2021

Kabul Tarihi/Accepted : 13.01.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.02439

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Berna Eroğlu Filibeli, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 555 580 75 80
E-posta: bernafilibeli@gmail.com

Abstract

Introduction: Gain-of-function mutations in the *KISS1* and *KISS1R* genes and paternally inherited loss-of-function mutations in the *Delta-like non-canonical Notch ligand 1 (DLK1)* and imprinted *Makorin ring finger protein 3 (MKRN3)* genes are the most common genetic causes of familial central precocious puberty (CPP) cases. This report presents a girl with a family history of early puberty and a pathogenic variant in the *MKRN3* gene.

Case Report: The girl who was seven years and four months old with breast and pubic hair development was referred to pediatric endocrinology clinic. Medical history was usual and her parents were unrelated. Her father, paternal uncle, and cousins had a history of CPP. At the time of the first visit; weight was 34 kg (2.06 SD), height 127 cm (0.78 SD), BMI was 1.95 SDS, with a target height of 148.1 cm (-2.01 SD, mother height -1.52 SD, father height -3.44 SD), breast Tanner stage III, pubic hair Tanner stage II. In laboratory examinations, basal LH and estradiol tests were high, thyroid function tests, and routine biochemical studies were normal. Bone age, according to Greulich-Pyle was 10.5 years. On pelvic ultrasound, the long axis of the uterus was increased. LH-RH stimulation test was indicative of CPP. Considering the family medical history of the father's side, we suspected a genetic cause for the CPP and *MKRN3* gene. *MKRN3* gene analysis showed a previously identified c.482dupC heterozygous variant in the patient and her father. Treatment with Gonadotropin-releasing hormone analog was continued until the bone age reached 12.5 years. Our patient is now 12.5 years old and has regular menstruation, and with the help of the treatment, her height has exceeded the target height. **Conclusion:** In evaluating CPP cases, family history and genetic analysis are important in terms of early diagnosis and treatment with genetic counseling of the next generations.

Giriş

Pubertenin başlangıcında, ilk olarak gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) amplitüdü ve frekansındaki artış izlenir. GnRH'nin pulsatil salınımı ile birlikte hipofiz bezi tarafından gonadotropinler, lüteinize edici hormon (LH) ve follikül uyarıcı hormonun (FSH) salgılanması artar ve bunların sonucunda gonadal fonksiyonun aktivasyonu başlar. Hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın erken aktivasyonu, kızlarda 8 yaşından ve erkeklerde 9 yaşından önce sekonder seks karakterlerinin gelişimi ile karakterize santral puberte prekoks (SPP) neden olur. Hipotalamo-hipofizer-gonadal aks embriyogenez sırasında gelişir ve "mini-puberte" olarak da adlandırılan doğumdan hemen sonraki bir aktivasyon dönemi dışında, pubertal gelişimin başlangıcına kadar baskılanmış halde kalır. Puberte zamanlaması, genetik, beslenme, çevresel ve sosyoekonomik faktörler arasındaki karmaşık etkileşimlerden etkilenir (1).

Çeşitli serebral malformasyonlar (hipotalomik hamartom, araknoid kist, nörofibromatoz tip 1 vb.) ve edinilmiş patolojiler (travma, enfeksiyon, radyoterapi vb.), SPP'yle ilişkilendirilmesine rağmen kızlarda olguların sadece %10'unda, erkeklerin ise %50-70'inde tanımlanabilir patolojik değişiklikler vardır (2-4). Ailesel SPP'li hastalarda yapılan genetik çalışmalarda bugüne kadar, dört gendeki [*KISS1*, *KISS1R*, *Makorin ring finger protein 3 (MKRN3)*, *Delta-like non-canonical Notch ligand 1 (DLK1)*] mutasyonlar, SPP'ye yol açan varyantlar olarak tanımlanmıştır. *KISS1* ve *KISS1R* genlerindeki fonksiyon kazandıran mutasyonlar ile *MKRN3* ve *DLK1* genlerindeki paternal kalıtılan fonksiyon kaybı mutasyonları ailesel santral puberte prekoks olgularının en sık genetik nedenleridir. SPP tanısı alan ve ailesinde erken ergenlik öyküsü olması nedeniyle

genetik analiz sonucunda *MKRN3* geninde patojen varyant saptanan bir kız olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Yedi yaş 4 aylık kız hasta, annesi tarafından meme büyümesi nedeniyle getirildi. Öyküsünde bilateral meme büyümesinin ve genital kıllanmanın üç ay önce başladığı öğrenildi. Özgeçmişinde özellik yoktu. Soygeçmişte anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Babası yaşlılarına göre daha erken ergenliğe girdiğini ifade etti. Ayrıca, yurtdışında yaşayan amca kızlarının da erken ergenlik nedeniyle tedavi kullandığı belirtildi. Antropometrik ölçümlerinde ağırlığı 34 kg (2,06 SDS), boyu 127 cm (0,89 SDS), vücut kitle indeksi (VKİ) 1,95 SDS, anne boyu 154,2 cm (-1,52 SDS), baba boyu 155 cm (-3,44 SDS) ve hedef boyu 148,1 cm (-2,01 SDS) idi. Fizik muayenesinde meme gelişimi Tanner evre 3, pubik kıllanma Tanner evre 2, diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde; bazal FSH: 4,1 mIU/mL (N: 0,1-4,3), bazal LH: 0,8 mIU/mL (N<0,1), E₂:17 pg/mL (N<12) olup tiroid fonksiyon testleri ve rutin biyokimyasal incelemeler normaldi. Kemik yaşı, Greulich-Pyle atlasına göre 10,5 yaş ile uyumluydu. Pelvik ultrasonografide uterus uzun aksı 50 mm, sağ over 3,8 mL, sol over 3,3 mL saptandı. LH-RH testinde zirve LH 18 mIU/mL, zirve FSH 14 mIU/mL, zirve LH/FSH oranı 1,28 saptandı ve pubertal yanıt olarak değerlendirildi (Tablo 1).

Organik patolojiyi dışlamak için kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) yapıldı ve normal saptandı. Baba tarafından aile bireylerinde erken ergenlik öyküsü olduğundan *MKRN3* gen sekans analizi çalışıldı, daha önce tanımlanmış c.482dupC heterozigot varyant saptandı (Şekil 1).

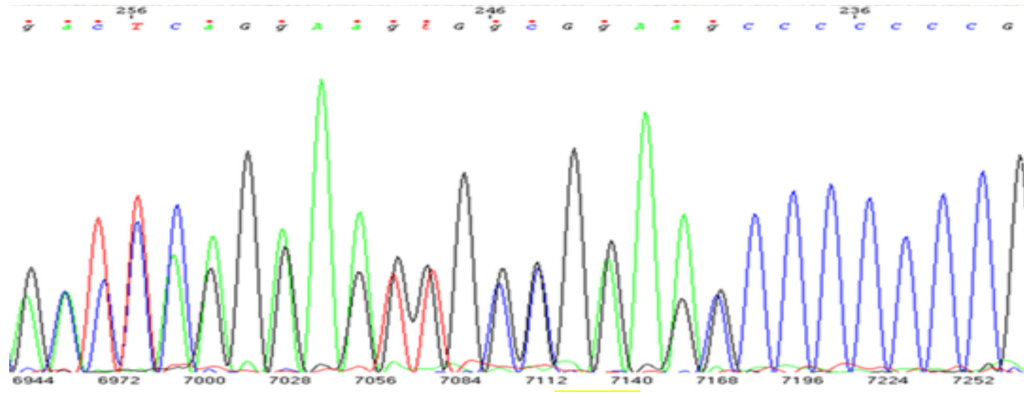
Saptanan varyantın çerçeve kayması sonucu erken stop kodon oluşumuna neden olduğu ve bu nedenle patojenik olduğu düşünüldü. Segregasyon analizinde sağlıklı annede varyant saptanmazken, etkilenmiş baba aynı varyant (c.482dupC) için heterozigottu (Şekil 2).

Hastaya puberteyi durdurmak için uzun etkili GnRH agonist tedavisi (3,75 mg depot leuprolide

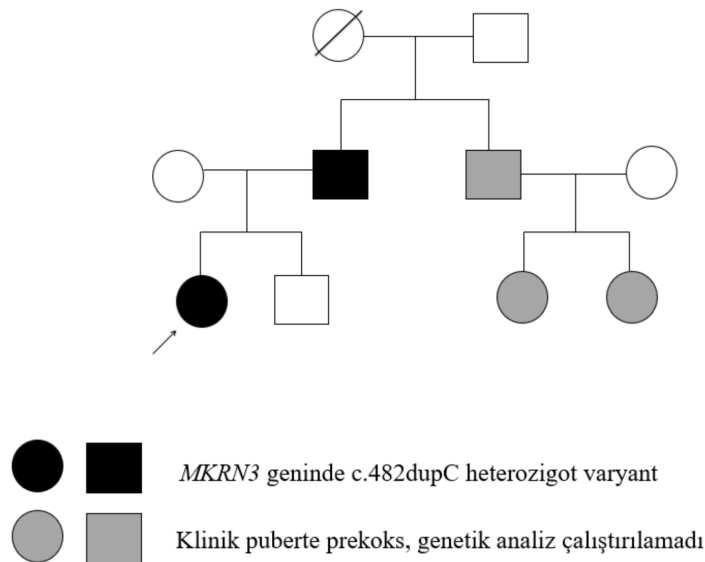
asetat/28 günde bir) başlandı. Tedavinin 6. ayında fizik muayenede meme evre 4, pubik kıllanma evre 3, yıllık büyüme hızı 6,5 cm/yıl olup bazal LH 2,3 mIU/mL, bazal FSH 5,2 mIU/mL ve östradiol 32 pg/mL saptandı. GnRH agonist enjeksiyonununun 90. dakikasında LH 2,6 mIU/mL olarak ölçüldü. Pubertenin yeterince baskılanmadığına karar verilerek GnRH agonist tedavisi 28 günde bir 7,5 mg depot leuprolide asetat şeklinde düzenlendi. GnRH tedavisi takvim yaşı 10 yaş 6 aylık ve kemik yaşı 12,5 yaş (Greulich-Pyle) iken sonlandırıldı. Hastamız en son kontrolünde 12 yaş 3 aylık olup, ağırlığı 63 kg (1,8 SDS), boyu 155 cm (0,11 SDS), VKİ 1,93 SDS ve kemik yaşı 15 yaş ile uyumlu, puberte Tanner evre 5 olup düzenli adet görüyordu.

Tablo 1. LHRH testi			
	LH (mIU/mL)	FSH (mIU/mL)	Östradiol (pg/mL)
0. dakika	0,9	2,6	43
30. dakika	18	12	
60. dakika	13	14	24

LH: Lüteinize edici hormon, FSH: Follikül uyarıcı hormon



Şekil 1. Elektroferogram. İndeks olgu ve babasında *MKRN3* geninde saptanan c.482dupC heterozigot varyant



Şekil 2. *Makorin ring finger protein 3 (MKRN3)* genindeki c.482dupC varyantlı ailenin soy ağacı. Ok, indeks olguyu işaret etmektedir.

Bu olgunun ailesi olgu raporu hakkında bilgilendirilmiştir ve “Aydınlatılmış Onam Formu” alınmıştır.

Tartışma

Sağlıklı kız çocukların %95’inde puberte 8-13 yaşları arasında başlar. Normal pubertal başlangıcın zamanlaması hem genetik hem de çevresel faktörlerden etkilenir, genetik faktörler varyasyonun tahmini %50-75’inden sorumludur (4,5). Günümüzde 50’den fazla genin varyantları, gecikmiş puberteye neden olan hipogonadotropik hipogonadizmle ilişkilendirilirken; SPP’nin etiolojisinde yer alan 4 gen (*KISS1*, *KISS1R*, *MKRN3* ve *DLK1*) tanımlanmıştır.

Hipotalamusun preoptik alanında bulunan kisspeptin nöronları tarafından üretilen kisspeptin, GnRH salınımının en potent uyarıcısıdır. Kisspeptin, pulsatil GnRH salınımını kontrol etmek için doğrudan GnRH nöronları üzerindeki kisspeptin reseptörlerine (*KISS1R*) bağlanır. Bu etkileşim ile hipofizden luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormonun (FSH) salınarak overden östrojen ve progesteron ve testislerden testosteron üretimi gerçekleşir.

SPP’nin ilk tanımlanan monogenik nedeni, kisspeptin reseptörünü kodlayan *KISS1R* genindeki fonksiyon kazandıran mutasyondur ve meme gelişimi doğumdan itibaren olup 8 yaşında Tanner evre 4’e ulaşan bir kız hastada rapor edilmiştir (6). *In vitro* çalışmalar, bu mutasyonun, kisspeptine yanıt olarak hücre içi sinyal yollarında uzun süreli aktivasyona yol açtığını göstermiştir. Daha sonra, *KISS1* genindeki heterozigot yanlış anlamlı mutasyonlar 1 yaşındaki bir erkek çocukta ve 5,5-6 yaşlarında SPP’den etkilenen iki kız çocuğunda tanımlanmıştır (7). *KISS1* ve *KISS1R*’deki aktive edici mutasyonları ortaya koymak adına SPP’li çocuklarda kohort çalışmaları yapılmıştır. Ancak sonuçlar, *KISS1* ve *KISS1R* mutasyonlarının SPP’nin nadir nedenlerinden olduğunu göstermektedir (8,9). *KISS1* ve *KISS1R* genlerindeki fonksiyon kazandıran mutasyonlar GnRH’nin erken pulsatil salgılanması ile SPP’ye neden olmaktadır. Her iki gendeki fonksiyon kaybı mutasyonlarının ise hipogonadotropik hipogonadizmle neden olduğu gösterilmiştir (10-12).

DLK1 mutasyonu ilk olarak ilerleyici SPP tanısı alan 4 kız hastanın yer aldığı bir ailenin tüm genom analizinin incelendiği çalışmada ortaya konulmuştur (13). Aynı babaya sahip 2 üvey kardeş ve baba tarafından kuzenleri olan iki kız kardeşte kompleks

bir *DLK1* varyantı (~14-kb delesyon ve 269-bp duplikasyon) tanımlanmıştır. Bu varyant yalnızca babadan kalıtıldığında erken ergenliğe yol açtığı saptanmıştır. Etkilenen dört kızda meme gelişimi 4,6 ila 5,9 yaşları arasında başlamış, büyüme hızlanması (>6 cm/yıl) ve ileri kemik yaşı görülmüştür. Bu hastalarda, *DLK1* lokusunu da içeren 14q32.2 kromozomundaki anormallikler ile ilişkilendirilen Temple sendromuna ait artmış yağ kitlesi dışında ek bulgular izlenmemiştir. Tam olarak hipotalamik mekanizma aydınlatılmasa da, fare hipotalamusunda ve kisspeptin nöron türevli hücre dizilerinde *DLK1* eksprese edilmiştir (13).

Babadan kalıtılan *MKRN3* mutasyonlarının SPP’nin altta yatan nedenlerinden olduğu ilk kez 2013 yılında Abreu ve ark. (14) tarafından, SPP tanılı 15 ailenin 40 üyesinde yapılan tüm ekzom dizilimi sonucunda gösterilmiştir. Daha sonra pek çok çalışmada ailesel SPP’li hastalarda *MKRN3* mutasyonu bildirilmiştir (15-17). *MKRN3*’teki kusurların hipotalamus-hipofiz ekseninin erken aktivasyonuna yol açmasının kesin mekanizması bilinmemektedir. Farelerde yapılan çalışmalar, *MKRN3*’ün hipotalamusta eksprese edildiğini ve ekspresyonunun cinsel olgunlaşma ile azaldığını göstermektedir (18). Bu nedenle *MKRN3*’ün puberte öncesi çocuklarda hipotalamusta üreme endokrin aktivitesi üzerinde engelleyici bir etkiye sahip olduğu varsayılmıştır (19). Etkilenen birden fazla üyeye sahip ailelerin olgu serilerine göre, *MKRN3* mutasyonlarının prevalansının ailesel olgularda %33 ila 46, sporadik olgularda %0,4 ila 3,8 arasında olduğu tahmin edilmektedir (5).

MKRN3, maternal olarak baskılanmış bir gendir; yani, sadece babadan kalıtılan allel ifade edilir. Sonuç olarak, yalnızca babalarından bir *MKRN3* mutasyonunu miras alan bireylerde SPP gelişir. Babadan kalıtılan *MKRN3* mutasyonu olan erkeklerin bazen asemptomatik taşıyıcılar olabileceği de öne sürülmüştür (20). Bununla birlikte daha önce bildirilen *MKRN3* mutasyonlu ailesel olgularda, çoğu babanın asemptomatik taşıyıcı olduğu bildirilirken, iki olguda mutasyonun babaanneden kalıtıldığı doğrulanmıştır (14,21). Mutasyonu taşıyan babaların taşıyıcı olup olmadıkları, ergenlik başlama yaşı sorusunun cevabı babaların kendi beyanına dayandığı için tartışmaya açık bir konudur. Ergenlik başlangıcını erkeklerde kızlara göre tanımak daha zor olduğundan erken ergenlik olgularının gözden kaçırılmış olabileceği iddia edilmektedir (22). Bu nedenle babadan kalıtılma

potansiyeli olan tüm ailesel olgularda veya babada SPP öyküsü yoksa bile en az iki etkilenmiş kardeş varsa *MKRN3* mutasyonları için tarama yapılması gerektiği düşünölmektedir. Bizim hastamız da *MKRN3* varyantı (c.482dupC) babadan kalıtılmıştı. Babası da ergenliğe erken girdiği ifade etmekle birlikte net bir yaş belirtememişti. Fakat babanın erişkin boyunun 155 cm ve -3,44 SDS olduğunu göz önüne aldığımızda SPP nedeniyle topluma göre oldukça kısa bir final boya sahip olduğu çıkarımını yapabiliriz. Diğer taraftan babanın erkek kardeşinin kızlarında da SPP öyküsü olup bunun için tedavi aldıkları ifade edilmiştir. Bu aile bireylerinde de genetik analiz yapılmak istendi fakat yurtdışında yaşadıkları ve aile içi iletişim zayıf olduğundan gerçekleştirilemedi.

MKRN3 genini de kapsayan 15q11-q13 kromozomunun delesyonu Prader-Willi sendromu ile ilişkili olmakla birlikte, bu bölgedeki hangi spesifik genlerin sendromla ilişkili olduğu henüz netlik kazanmamıştır. Daha önce bildirilen çoğu raporda hastalarda sendromik bulgular gözlenmemiştir (22,23). Fakat *MKRN3* yanında *MAGEL2* ve *NDN* paternal delesyonu olan bir hastada Prader-Willi sendromunun özelliklerinden olan obezite, gelişim geriliği ve yüksek ağrı eşiği raporlanmıştır (14). Bizim hastamızda ek patolojik veya sendromik özelliğe rastlanmamıştır.

MKRN3'teki fonksiyon kaybı mutasyonları nedeniyle SPP tanılı hastaların medyan pubertal başlangıç yaşı kızlarda 6,0 yaş (3,0-7,8 yaş) erkeklerde ise 8,3 yaş (5,9-9,0 yaş) olup *MKRN3* mutasyonları olmayan SPP hastalarına benzerdir (5). Literatürde hastamızda saptanan c.482dupC daha önce pek olgu raporunda bildirilmiştir (14,22,23). Bu olgu raporlarında *MKRN3* geninde c.482dupC varyantına sahip hastaların puberte başlangıç yaşı 4,8 ila 7,5 yaş olarak ve başvuru anındaki puberte evresi Tanner 2 ila 4 olarak bildirilmiştir. Bizim hastamızda pubertal başlangıç yaşı 7,08 ve meme evresi Tanner 3 olup literatür ile uyumludur.

MKRN3 mutasyonu ilişkili SPP'li hastalar GnRH agonisti tedavisine iyi yanıt vermektedir (14,21,24). Hastamıza GnRH agonisti ile tedaviye başlanmıştır fakat tedavinin 6. ayında fizik muayenede meme evresinde ilerleme, artmış yıllık büyüme hızı ve laboratuvar bulguları ile pubertenin yeterli baskılanamadığına karar verilerek GnRH agonisti dozu arttırılmıştı. Doz artışı sonrası diğer raporlarla uyumlu olarak iyi bir tedavi yanıtı göstermiştir ve

takvim yaşı 10,5 yaş, kemik yaşı 12,5 yaş olduğunda tedavi kesilmiştir. Tedavi bitiminden 8 ay sonra menarş olmuş ve menstruasyonları düzenli devam etmektedir. Tedavinin de etkisiyle hedef boyuna ulaşıp bunun üzerine de çıkmıştır.

Erken menarşın psikososyal sorunlar, kısa boy, obezite, kardiyovasküler hastalık ve yetişkinlikte tip 2 diyabet riski dahil olmak üzere kısa ve uzun vadeli etkileri mevcuttur (25). Genetik etiyojiler dahil olmak üzere SPP'nin daha yaygın nedenlerini anlamak, SPP'li olguların değerlendirilmesinde aile öyküsünün dikkatli alınması ve bu olgulara genetik analiz yapılması sonraki kuşakların genetik danışma ile erken tanı ve tedavileri açısından oldukça önem taşımaktadır.

Etik

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Farello G, Altieri C, Cutini M, Pozzobon G, Verrotti A. Review of the Literature on Current Changes in the Timing of Pubertal Development and the Incomplete Forms of Early Puberty. *Front Pediatr* 2019;7:147.
2. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:265-74.
3. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2002;56:129-48.
4. Stephen MD, Zage PE, Waguespack SG. Gonadotropin-dependent precocious puberty: neoplastic causes and endocrine considerations. *Int J Pediatr Endocrinol* 2011;2011:184502.
5. Zhu J, Kusa TO, Chan YM. Genetics of pubertal timing. *Curr Opin Pediatr* 2018;30:532-40.
6. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, Trabach EB, Kuohung W, Xu S, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *New Engl Journal Medicine* 2008;358:709-15.
7. Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, Abreu AP, Brito VN, Santos MG, et al. Mutations of the *KISS1* gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2276-80.
8. Krstevska-Konstantinova M, Jovanovska J, Tasic VB, Montenegro LR, Beneduzzi D, Silveira LF, et al. Mutational analysis of *KISS1* and *KISS1R* in idiopathic central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:199-201.
9. Leka-Emiri S, Louizou E, Kambouris M, Chrousos G, De Roux N, Kanaka-Gantenbein C. Absence of GPR54 and TACR3 mutations in sporadic cases of idiopathic central precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2014;81:177-81.
10. Topaloglu AK, Kotan LD. Genetics of Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Dev* 2016;29:36-49.

11. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS, Jr., Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Medicine* 2003;349:1614-27.
12. Pallais JC, Bo-Abbas Y, Pitteloud N, Crowley WF, Jr., Seminara SB. Neuroendocrine, gonadal, placental, and obstetric phenotypes in patients with IHH and mutations in the G-protein coupled receptor, GPR54. *Mol Cell Endocrinol* 2006;254-255:70-7.
13. Dauber A, Cunha-Silva M, Macedo DB, Brito VN, Abreu AP, Roberts SA, et al. Paternally Inherited DLK1 Deletion Associated With Familial Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:1557-67.
14. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med* 2013;368:2467-75.
15. Simsek E, Demiral M, Ceylaner S, Kirel B. Two Frameshift Mutations in MKRN3 in Turkish Patients with Familial Central Precocious Puberty. *Horm Res Paediatr* 2017;87:405-11.
16. Lu W, Wang J, Li C, Sun M, Hu R, Wang W. A novel mutation in 5'-UTR of Makorin ring finger 3 gene associated with the familial precocious puberty. *Acta Biochim Biophys Sin* 2018;50:1291-3.
17. Varimo T, Iivonen AP, Käsäkoski J, Wehkalampi K, Hero M, Vaaralahti K, et al. Familial central precocious puberty: two novel MKRN3 mutations. *Pediatr Res* 2021;90:431-5.
18. Liu H, Kong X, Chen F. Mkrn3 functions as a novel ubiquitin E3 ligase to inhibit Nptx1 during puberty initiation. *Oncotarget* 2017;8:85102-9.
19. Macedo DB, Silveira LF, Bessa DS, Brito VN, Latronico AC. Sexual Precocity--Genetic Bases of Central Precocious Puberty and Autonomous Gonadal Activation. *Endoc Dev* 2016;29:50-71.
20. Dimitrova-Mladenova MS, Stefanova EM, Glushkova M, Todorova AP, Todorov T, Konstantinova MM, et al. Males with Paternally Inherited MKRN3 Mutations May Be Asymptomatic. *J Pediatr* 2016;179:263-5.
21. de Vries L, Gat-Yablonski G, Dror N, Singer A, Phillip M. A novel MKRN3 missense mutation causing familial precocious puberty. *Hum Reprod* 2014;29(12):2838-43.
22. Simon D, Ba I, Mekhail N, Ecosse E, Paulsen A, Zenaty D, et al. Mutations in the maternally imprinted gene MKRN3 are common in familial central precocious puberty. *Euro J Endocrinol* 2016;174:1-8.
23. Schreiner F, Gohlke B, Hamm M, Korsch E, Woelfle J. MKRN3 mutations in familial central precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2014;82:122-6.
24. Macedo DB, Abreu AP, Reis AC, Montenegro LR, Dauber A, Beneduzzi D, et al. Central precocious puberty that appears to be sporadic caused by paternally inherited mutations in the imprinted gene makorin ring finger 3. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E1097-103.
25. Yoo JH. Effects of early menarche on physical and psychosocial health problems in adolescent girls and adult women. *Korean J Pediatr*. 2016;59:355-61.

Pediatric İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Güncel Beslenme Tedavisi Yaklaşımları

Current Nutritional Therapy Approaches in Pediatric İnflammatory Diseases

Öznur Aydın (0000-0001-8463-6660), Arzu Kabasakal Çetin (0000-0001-7432-9130), Gülhan Samur (0000-0003-0456-4623)

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye



Öz

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), küresel olarak milyonlarca kişiyi etkileyen, etiyojisi bilinmeyen kronik, tekrarlayan bir immün bozukluktur. İBH'lerin etiopatogenezi karmaşıktır ve genetik, çevresel ve mikrobiyal faktörlerin ve immünolojik yanıtların etkileşimini içermektedir. İBH'nin bilinen kesin bir tedavisi olmasa da temel amaç, mukozal inflamatuvar yanıtı tersine çeviren, hastalık remisyonunu sürdüren, maligniteyi önleyen, beslenmeyi optimize eden ve yaşam kalitesini artıran bir tıbbi ve cerrahi tedavi ile beslenme müdahalesi sağlayabilmektir. Diyet ve beslenme faktörleri, İBH'nin etiyojisinde rol oynayan önemli çevresel faktörlerdendir. Yüksek miktarda yağ ve rafine şeker ve düşük miktarda posa ve sebze ile karakterize Batı diyetinin bağırsaktaki kronik inflamasyonu şiddetlendirerek artmış proinflamatuvar sitokin seviyeleri, bozulmuş bağırsak geçirgenliği ve bağırsak mikrobiyotası değişiklikleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Pediatric İBH'de beslenme tedavisinin temel hedefleri semptomları ortadan kaldırmak, remisyonu sürdürmek, yaşam kalitesini yükseltmek, normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak ve komplikasyonların oluşmasını engellemektir. İBH olan çocukların multidisipliner olarak değerlendirilmesi teşvik edilmeli ve beslenme önerileri bireye özgü olarak geliştirilmelidir. Bazı durumlarda tek tedavi seçeneği olarak düşünülen tıbbi beslenme tedavisi, hastalığın ilerlemesini, besin ögesi eksikliklerini, malnütrisyonu veya uzun dönemde görülebilecek diğer komplikasyonları önleme açısından da büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, crohn hastalığı, ülseratif kolit, beslenme, pediatri

Keywords

Inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, nutrition, pediatrics

Geliş Tarihi/Received : 09.08.2021

Kabul Tarihi/Accepted : 26.12.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.39019

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Gülhan Samur, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 305 10 94
E-posta: gsamur@hacettepe.edu.tr

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic, recurrent immune disorder of unknown etiology that affects millions of people globally. The etiopathogenesis of IBD is complex and involves the interaction of genetic, environmental, and microbial factors and immunological responses. Although there is no known definitive treatment for IBD, the main goal is to provide a medical and surgical treatment and nutritional intervention that reverses the mucosal inflammatory response, maintains disease remission, prevents malignancy, optimizes nutrition, and improves quality of life. Diet and nutritional factors are important environmental factors that play a role in the etiology of IBD. It is known that the Western diet, characterized by high amounts of fat and refined sugar, and low amounts of fiber and vegetables, exacerbates chronic inflammation in the gut and is associated with increased levels of proinflammatory cytokines, impaired intestinal permeability and intestinal microbiota changes. The main goals of nutritional therapy in pediatric IBD are to relieve symptoms, maintain remission, improve quality of life, ensure normal growth and development, and prevent complications. Multidisciplinary

evaluation of children with IBD should be encouraged and nutritional recommendations should be developed individually. Medical nutrition therapy, which is considered as the only treatment option in some cases, is also of great importance in terms of preventing the progression of the disease, nutrient deficiencies, malnutrition or other long-term complications.

Giriş

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) başta olmak üzere bağırsak hastalıkları ailesini tanımlamak için kullanılan bir terimdir (1). ÜK ve CH dışında kalan üçüncü bir tür ise sınıflanamayan kolit olarak adlandırılmaktadır (2,3). Genetik olarak duyarlı bireylerde, intestinal mikroorganizmalara karşı uygun olmayan bir inflamatuvar yanıt sonucunda ortaya çıkan İBH, gastrointestinal sistemde (GIS) kontrolsüz inflamasyona yol açan çok faktörlü bir etiyojijiye sahip kronik ve ilerleyici bozukluklardır (4). İBH'nin bilinen kesin bir tedavisi bulunmamakla birlikte bu hastalıklarda uygulanan tedavinin temeli bağırsak inflamasyonunu azaltmaya yöneliktir. Böylece İBH semptomlarında iyileşme ve cerrahi/malignite gibi komplikasyonların prevalansında azalma sağlanmaktadır (5). Çocuklarda büyüme geriliği, pubertal gecikme ve zayıf sosyal iletişim gibi sık karşılaşılan komplikasyonların da göz önünde bulundurulması gerekmektedir (6,7).

ÜK, rektumdan başlayıp kolona doğru proksimal olarak uzanan, sürekli mukozal inflamasyon ile karakterize bir hastalıktır ve inflamasyon genellikle mukoza ile sınırlıdır (2,3). Crohn hastalığı ise, gastrointestinal sistemde, ağızdan anüse kadar herhangi bir alanda görülebilen ancak en yaygın olarak terminal ileum ve ileoçekal bölgeleri tutan inflamatuvar bir hastalıktır (2,3). Crohn hastalarında gözlenen inflamasyon, aftöz lezyonlar şeklinde kendini gösterebilmekte ve mukozadan serozaya uzanarak transmural şekilde olabilmektedir (1,3). Çocukluk çağı İBH'nin genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir (Tablo 1).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının Epidemiyolojisi ve Etiyojiji

Ülseratif kolit ve CH dahil İBH'ler, en yaygın olarak adölesan dönemde ve genç yetişkinlik döneminde ortaya çıkmakta ve genel popülasyonda görülme sıklığı, batılılaşmış bölgelerde daha yüksek olmak üzere, küresel olarak artmaktadır (2,3,8,9). Genel prevalansının artmasının yanı

sıra pediatrik popülasyonda da İBH'nin görülme sıklığı artmaktadır. Çocuklarda İBH insidansının 1994'ten 2009'a kadar, 100.000'de 9,4'ten 13,2'ye yükseldiği görülmektedir (10). Yapılan bir meta-analizde bildirilen en yüksek prevalansın Avrupa'da (Norveç'te 100.000'de 505; Almanya'da 100.000'de 322 ÜK) ve Kuzey Amerika'da (ABD'de 100.000'de 286 ÜK; Kanada'da 100.000'de 319 CH) olduğu görülmektedir (11). Türkiye'de İBH insidansı ÜK için 100000'de 2,6 ve CH için 100.000'de 1,4 olarak bildirilmiştir (12).

ÜK ve CH, benzer başlangıç yaşlarına sahiptir ve cinsiyetler arası önemli bir prevalans farkı bulunmamaktadır (9). Pediatrik İBH'nin ortalama tanı yaşı ise genellikle 10-12 yıl arasındadır, 5 yaşından daha küçük yaşlarda semptomlarla başvuran çocuklarda da çok erken başlangıçlı İBH teşhis edilebilmektedir ve bu grup pediatrik İBH olgularının yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır (2). İBH olanların yaklaşık %25'i ise 20 yaşından önce tanı almaktadır, etkilenen tüm çocuk ve adölesanların yaklaşık dörtte biri tanı anında 10 yaşın altındadır (3,14). Çocuk ve adölesanlarda, yetişkinlere göre tanıda daha şiddetli bağırsak tutulumu ve hastalığın daha hızlı ilerleme olasılığı bulunmaktadır (14).

İBH'nin etiopatogenezi karmaşıktır ve genetik, çevresel, mikrobiyal faktörlerin ve immünolojik yanıtların etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (1,15). Duyarlı genler ve bir veya daha fazla çevresel faktör arasındaki karmaşık etkileşim, İBH gelişiminde olası tetikleyiciler olarak kabul edilmektedir. Yapılan genetik çalışmalarda İBH ile ilişkili 200'den fazla genetik lokus tanımlanmıştır (16).

Normalde gastrointestinal sistemi kaplayan mukoza, besin sindirimi ve emilimine izin veren bir yüzey sağlamalı, aynı zamanda diyet proteinlerinin ve lümen bakterilerinin girişini önlemek için sıkı bir bariyer görevi görmelidir (1). Bağırsak epiteliyle lümen içeriği arasındaki bu sürekli etkileşim, dengeleyici pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar immünolojik faktörlerin mukozal homeostaz dengesini belirlediği bir "fizyolojik inflamasyon" durumuna yol açmaktadır.

Tablo 1. Çocuklarda inflamatuvar bağırsak hastalıklarının özellikleri (1,13)

Parametre	Ülseratif kolit	Crohn hastalığı
En yaygın belirtiler	Kanlı diyare, abdominal ağrı	Abdominal ağrı, diyare, ağırlık kaybı, anoreksi, büyüme geriliği
Rektal kanama	++++	++
Diyare	++	++++
Abdominal ağrı	+++	++
Vücut ağırlığı kaybı	++	++
Büyüme geriliği	+	+++
Hastalığın gastrointestinal sistemdeki dağılımı	Kolon ve rektum	Ağızdan anüse (en çok ileum ve çekum)
Fistül/apse/darlık	Yaygın değil	Yaygın
Lokasyon	Mukozal	Transmural
Histoloji	Kript apsesi, kriptit	Doku granülomu
Cerrahi prognoz	İyileşir ("pouchitis" geliştirebilir)	Genellikle yinelenir
Kolon kanseri riski	Yüksek	Yüksek (koliti olan hastalarda)
+: Hastaların %0-25'inde varlığını gösterir; ++: Hastaların %26-50'sinde varlığını gösterir; +++: Hastaların %51-75'inde varlığını gösterir; ++++: Hastaların %76-100'ünde varlığını gösterir		

İBH olanlarda gözlenen mukozal hasarın, bu sıkı düzenlenmiş immünolojik ortamda bir dengesizliğin sonucu oluşabileceği ve kalıcı bir inflamatuvar yanıtla sonuçlandığı düşünülmektedir (1).

Diyet ve beslenme faktörleri, İBH'nin etiolojisinde rol oynayan önemli çevresel faktörler olarak kabul edilmektedir. Yüksek miktarda yağ ve rafine şeker ve düşük miktarda posa ve sebze ile karakterize Batı diyetinin İBH gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (8). Bu tür diyetlerin bağırsaktaki kronik inflamasyonu şiddetlendiren artmış pro-inflamatuvar sitokin seviyeleri, bozulmuş bağırsak geçirgenliği ve bağırsak mikrobiyotası değişiklikleri ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (8). İBH patogeneğinde önemli bir rolü olan bağırsak mikrobiyotası incelendiğinde İBH hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük mikrobiyal çeşitlilik ve daha yüksek bir mikrobiyal disbiyoz indeksi olduğu bildirilmektedir (8). Sezaryen doğum, anne sütü almama, diyetle yüksek yağ alımı ve antibiyotiklere erken maruz kalma, İBH etiolojisinde rol oynayabileceği düşünülen çevresel risk faktörlerindendir (3).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Klinik Semptomlar ve Tanı

Endoskopik muayene, yetişkinlerde ve çocuklarda İBH tanısı koymak için altın standarttır (1). İBH

karın ağrısı, diyare, rektal kanama, ağırlık kaybı veya büyüme geriliği, konstipasyon, ateş, ağız yaraları, solukluk, baş dönmesi ve dehidratasyon gibi heterojen semptomlar kümesiyle ortaya çıkmaktadır (2). Pediatrik İBH ile yetişkin İBH arasındaki temel farklardan biri, hastalığın büyüme ve gelişme üzerindeki etkisidir. Crohn tanısı sırasında yaygın, ÜK sırasında daha az yaygın olarak çocuklarda büyüme geriliği ve pubertal gecikme görülebilmektedir (2). Pediatride büyüme hızı en kritik faktörlerden biridir ve yavaşlamış büyüme hızı, özellikle CH olgularında İBH'nin belirgin semptomlarından önce gelebildiğinden dikkatli olunmalıdır (2). Çocuklarda ve adölesanlarda İBH'nin ekstraintestinal bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir (Tablo 2).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının Tedavisi

Pediatrik İBH'de tedavinin amacı, klinik remisyonu sağlamak ve sürdürmek, beslenmeyi optimize etmek, normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak, yaşam kalitesini ve psikolojik sağlığı iyileştirmek ve ilaç toksisitesini minimum düzeyde tutmaktır (1,2,17). Bunlara ek olarak optimal tedavinin altın standardı, mukozal inflamatuvar yanıtı tersine çevirerek hastaneye yatış, ameliyat ve artan kolorektal kanser riski dahil üzere ilerleyici bağırsak yıkımının komplikasyonlarını önlemek için mukozal iyileşmeyi sağlamaktır (1,2).

Tablo 2. Çocuklarda ve adölesanlarda inflamatuvar bağırsak hastalıklarının ekstraintestinal bulguları (3)	
Sistem	Belirti
Dermatolojik	Eritema nodozum
	Piyoderma gangrenozum
İskelet-Kas	Artrit
	Büyüme geriliği
	Osteopeni
	Osteoporoz
Hepatik	Ankilozan spondilit
	Primer sklerozan kolanjit
	Otoimmün hepatit
Oküler	Episklerit
	Üveit
	Iritis
Renal	Nefrolitiyazis
Pankreatik	Pankreatit
Hematolojik	Anemi
	Venöz tromboembolizm

İBH'li çocukları için mevcut ilaç tedavileri yetişkinler ile benzerlik göstermektedir ve hastalıkların indüksiyon ve remisyon dönemlerinde farklı ilaç tedavileri tercih edilmektedir (6). Kortikosteroidler çocuklarda CH ve ÜK'de klinik remisyonun sağlanmasında etkilidir ve çoğunlukla orta ve şiddetli İBH'si olanlarda kullanılmaktadır (3,6). Ancak daha güvenli alternatif tedavilerin etkisiz olduğu veya kontrendike olduğu nadir durumlar haricinde, uzun dönemde doğrusal büyüme kısıtlaması, osteopeni ve insülin direnci gibi potansiyel ciddi yan etkileri nedeniyle remisyonu sürdürmek için kortikosteroidlerin uygun bir seçenek olmadığı düşünülmektedir (3,6). 5-aminosalisilatlar, İBH tedavisinde immünomodülatör ve anti-inflamatuvar etkilerinden dolayı uzun süredir kullanılan ilaçlardır (6). Azatioprin sodyum ve aktif metaboliti merkaptopürin gibi tiyopürin ilaçları da CH ve ÜK'de remisyonun sürdürülmesinde kullanılabilmektedir ancak etkilerinin görülmesi yaklaşık 12 hafta sürdüğünden remisyonun sağlanmasında etkili olmayan immünosupresif ajanlardır (3,6).

Metotreksat sodyum, pediatrik CH'de remisyonun sürdürülmesi için kullanılan başka bir immünomodülatördür (1,3). Pediatrik ÜK'de kullanımını destekleyen kanıtlar ise sınırlıdır (6,18). Metotreksatın yan etkileri mide bulantısı,

hepatotoksisite ve miyelosupresyondur ve bu ilaç folik asit antagonisti olduğundan hastaların metotreksat alırken folik asit takviyesi almaları sağlanmalıdır (3). Crohn hastalığı ve ÜK'de bir pro-inflamatuvar sitokin olan tümör nekrozis faktöre yönelik terapötik monoklonal antikorlar kullanılabilmekte, ayrıca siklosporin ve takrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri de kortikosteroidde yanıt vermeyen akut şiddetli ÜK'de kullanılabilmektedir (3,6). Cerrahi tedavi ise, çocuklarda ÜK ve CH'nin yönetiminde önemli bir tedavi seçeneğidir (3). Medikal tedavideki gelişmelere rağmen, yaşamlarının bir noktasında ÜK'li hastaların yaklaşık %30-40'ında ve CH'li hastaların %70-80'inde cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır (19).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Tıbbi Beslenme Tedavisi

İBH'lerde beslenme tedavisinin temel hedefleri çocuklarda semptomları ortadan kaldırmak, remisyonu sürdürmek, yaşam kalitesini yükseltmek, normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak ve komplikasyonları engellemektir (3). Remisyondaki tüm İBH hastaları, beslenme durumlarının iyileştirilmesi ve yetersiz beslenme ve ilgili komplikasyonların önlenmesi amacıyla multidisipliner yaklaşımın bir parçası olarak diyetisyen tarafından takip edilmelidir (20).

Genel Beslenme Önerileri

Hastalığın aktif döneminde İBH hastalarında remisyonu desteklemek için genel olarak önerilebilecek bir "İBH diyeti" yoktur. Bu nedenle İBH'nin remisyon aşamasında genel olarak belirli bir diyetin izlenmesi önerilmemektedir (20). Ancak bireysel olarak besin intoleransları İBH hastalarında sıklıkla görülmektedir ve tolere edilemeyen besinlerin diyetten çıkarılması gerekebilir. Laktoz içeren süt ve süt ürünleri, baharatlar, kızartılmış besinler, gaz yapıcı ve posa bakımından zengin besinler en sık tolere edilemeyen besinler arasında yer almaktadır (20).

Genel olarak, İBH'li hastaların enerji gereksinimlerinin, sağlıklı popülasyonunkine benzer olduğu söylenmektedir (20). Pediatrik İBH hastalarının da sağlıklı çocuklara kıyasla enerji ve makro besin ögesi gereksinimlerinin arttığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle İBH'li pediatrik hastaların sağlıklı çocuklar ile benzer gereksinimleri olduğu söylenmektedir. Ancak hastaların klinik

diyetisyen tarafından yeterli enerji alımı açısından dikkatle izlenmesi önerilmektedir (21).

Remisyondaki İBH'li çocuklar için protein gereksinimi, sağlıklı popülasyon ile benzerdir ancak hastalığın aktif döneminde protein ihtiyacının artabileceği söylenmektedir (21). Yetersiz beslenme durumu, ağırlık kaybı veya büyüme geriliği olan aktif hastalık sırasında, protein alımının başlangıçta veya doğrusal büyüme düzeline kadar en az %25 artırılması önerilmektedir (21). Çocukların büyüme ve gelişme çağında olması, hastalığın aktif döneminde çocukların genellikle besin alımının azalması ve inflamasyon sırasında protein kaybı olması gibi çeşitli nedenlerden dolayı hastalığın aktif döneminde protein alımının artırılması önerilmektedir (21).

Pediatrik İBH'si olanların sağlıklı çocuklara kıyasla karbonhidrat ve yağ gereksinimlerinde farklılık olduğunu gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Karbonhidrat alımı, günlük toplam enerjinin %45-60'ını sağlamalıdır. Yağ gereksinimi, çocukların yaşlarına göre değişmektedir (Tablo 3) (21).

Posa takviyesinin ÜK ve poşit tedavisinde etkili olabileceği düşünülmekte ancak CH'de yüksek veya düşük posalı beslenmenin olumlu etkilerinin olduğuna dair yeterli düzeyde kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle kısıtlayıcı fenotipte olmayan İBH'li hastalarda posa sınırlaması önerilmemektedir (21).

İBH'de demir, kalsiyum, selenyum, çinko, magnezyum, özellikle B₁₂ vitamini ve folik asit gibi suda çözünen vitaminler ile A, D ve K vitamini gibi yağda çözünen vitaminler en yaygın mikro besin ögesi eksiklikleri arasında yer almaktadır (22). Pediatrik İBH hastalarında mikro besin ögesi seviyelerinin takibi ve takviyesi için de bazı öneriler bulunmaktadır (21). Yetersiz veri nedeniyle, İBH'li çocuklarda rutin olarak magnezyum, çinko ve selenyum ölçümü ve takviyesi önerilmemektedir. Sadece uzun

sürekli diyare epizodları varlığında (>4 hafta) çinko durumunun değerlendirilmesi gerektiği ve eksikliği durumunda kısa süreli (2-4 hafta) oral çinko takviyesi önerilmektedir (21).

Demir yetersizliği anemisi durumunda tüm pediatrik İBH hastalarında hemoglobin düzeyini ve demir depolarını normalleştirmek için demir takviyesi önerilmektedir. İBH olan çocuk ve adölesanlarda ayrıca kalsiyum alımı izlenmeli ve düşük miktarda kalsiyum alınması durumunda takviyesi düşünülmelidir (21). Yetersiz kanıt nedeniyle, kalsiyum takviyesi için belirli bir doz önerilmemekte ancak genel pediatrik popülasyon için Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) önerilerinin izlenmesi tavsiye edilmektedir (1-3 yaş arası 450 miligram (mg), 4-8 yaş 800 mg, 9-18 yaş 1150 mg kalsiyum) (21). Ayrıca İBH'li tüm çocuklarda D vitamini seviyelerinin izlenmesi ve D vitamini eksikliği olan çocuklarda [<20 nanogram (ng)/mililitre (mL)] 25 (OH) D konsantrasyonları takviye yapılması önerilmektedir. Yetersiz veri nedeniyle, kronik karaciğer hastalığının olmadığı durumlarda A, E ve K vitaminlerinin rutin olarak ölçülmesi veya takviyesi önerilmemektedir (21).

İBH olan çocuklarda B₁, B₂, B₃, B₆ ve C vitamini seviyelerinin rutin ölçümü veya takviyesi önerilmemektedir. Folik asidin yıllık olarak izlenmesi ve metotreksat tedavisi alan İBH'li çocuklarda folik asit takviyesi (günde 1 mg veya haftada 5 mg) önerilmektedir (21). Ayrıca B₁₂ vitamini eksikliği görülen pediatrik İBH hastalarına intramüsküler B₁₂ vitamini takviyesi önerilmektedir. Terminal ileal rezeksiyonu >20 santimetre (cm) olan CH hastaları, B₁₂ vitamini eksikliği açısından en büyük riske sahiptir ve distal ileal rezeksiyonu >60 cm olan hastalarda ömür boyu B₁₂ vitamini takviyesi gerekmektedir (21).

Enteral Beslenme

İBH'lerde oral beslenme yeterli değilse destekleyici tedavi olarak enteral beslenme düşünülmelidir. Aktif İBH'de birincil ve destekleyici beslenme tedavisi için standart enteral beslenme ürünleri (polimerik, orta düzeyde yağ içeriği, özel takviye içermeyen) kullanılabilir (20). İBH hastalarında enteral veya parenteral destekte spesifik formülasyonlar veya substratlar (glutamin, omega-3 yağ asitleri gibi) önerilmemektedir (20).

Destek olarak verilen enteral beslenmenin yanı sıra son yıllarda CH'de remisyonu sağlamak için tek

Tablo 3. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan 4-18 yaş çocukların makro besin ögesi gereksinimleri (21)

Makro besin ögesi	Günlük toplam kalorinin yüzdesi	Günlük önerilen miktar
Protein	%10-30	Yaş ve cinsiyete göre
Karbonhidrat	%45-60	Belirlenmemiş
Yağ	%40-6-12 ay	Belirlenmemiş
	%35-40-1-3 yaş	
	%20-25->4 yaş	

başına enteral ürünlerin kullanıldığı bir yöntem ortaya atılmıştır. Enerji ihtiyacının neredeyse %100'ünün sıvı formüllerle sağlanması olarak tanımlanan tek başına enteral beslenme [*exclusive enteral nutrition* (EEN)] tedavisinin, CH olan çocuklarda klinik remisyona sağlanmasında kortikosteroid tedavisi kadar etkili olduğu söylenmektedir (3,15,21). Yu ve ark. (23) yaptıkları bir meta-analizde EEN'nin, CH olan çocuklarda remisyona sağlanmasında kortikosteroidler kadar etkili olduğunu göstermiştir. Yakın tarihli bir Cochrane derlemesinde de EEN'nin CH'de remisyona indüksiyonu üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ve kanıtlar çok düşük kalitede sınıflandırılmakla birlikte, EEN'nin aktif CH'li çocuklarda remisyona indüksiyonu için steroidlerden daha etkili olabileceği söylenmiştir (24). EEN tedavisinin bağırsaktaki etki mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bu beslenme tedavisinin bağırsak mikrobiyotasında değişiklik oluşturarak, geleneksel diyetten gelen besin antijenlerine mukozal maruziyette azalma sağlayarak ve bağırsakta inflamatuvar araçların sentezini baskılayarak olumlu etki gösterdiği düşünülmektedir (25). Günümüzde EEN bazı merkezlerde ilk basamak indüksiyon tedavisi olarak yaygın şekilde kullanılmakta ve giderek yaygınlaşmaktadır (3).

Tek başına enteral beslenme tedavisinin süresi tipik olarak 6-8 haftadır (17). EEN tedavisi sırasında tam proteinli ürünlerin oral olarak verilmesi, elemental formülaların inek sütü protein alerjisi gibi tıbbi endikasyon durumlarında kullanılması önerilmektedir. Yeterli oral alımın sağlanamaması durumunda nazogastrik tüpler tercih edilebilmektedir. Ancak EEN, iki hafta içinde klinik yanıtı neden olmazsa, alternatif bir tedavi düşünülmelidir (17,21).

Farmakolojik ajanlarla karşılaştırıldığında EEN'nin en önemli özelliği çok ciddi yan etkilerinin olmamasıdır (2). Hastalar tarafından EEN'nin en yaygın olarak bildirilen yan etkileri diyare, bulantı ve kusmadır (21,26). EEN genelde güvenli ve iyi tolere edilen bir tedavi olmakla beraber nadir olarak görülebilecek bir yan etkisi refeeding sendromudur. Bu nedenle EEN alacak olan ileri derecede malnütrisyonlu hastalarda tedaviye başlamadan önce hastane ortamında klinik kontrol yapılması önemlidir (21,27). Tek başına enteral beslenme tedavisinin birincil dezavantajı ise katı şekilde uygulanması gereken sıvı formüle diyetidir (3). Örneğin ülkemizde 4-18 yaş arası CH

olan 10 çocukta yapılan bir çalışmada tanı anında tüm hastalara EEN tedavisi başlanmış ancak hastaların sadece 2'sinin (%20) bu beslenme tedavisini tolere edebildiği görülmüştür (28).

Kortikosteroid tedavisi ile karşılaştırıldığında bu yaklaşımın avantajları arasında EEN ile büyümenin desteklenmesi, kemik sağlığının iyileşmesi, kortikosteroidle bağlı yan etkilerden kaçınılması, yaşam kalitesinin iyileşmesi ve mukozanın daha etkili şekilde düzelmesi yer almaktadır (3,21,29). Örneğin; Cohen-Dolev ve ark. (30) tarafından hafif-orta dereceli CH'li 147 pediatrik hastada (ortalama yaş 12,9±3,2 yıl) yapılan bir prospektif çalışmada, EEN kullanımının steroide benzer nöks ve komplikasyon oranlarına rağmen steroidden daha yüksek remisyona oranları ($p=0,05$) ve daha iyi büyüme eğilimi ($p=0,055$) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Hastalığın tutulum yerinin EEN tedavisinin etkinliği üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir. Genellikle EEN, gastrointestinal yolun herhangi bir bölgesinde görülen CH için önerilmektedir (25). Aktif lüminal CH'li çocuklarda remisyona indüklenmesinde Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) ve Avrupa Parenteral ve Enteral Nutrisyon Derneği (ESPEN) tarafından ilk basamak tedavi olarak EEN önerilmektedir ancak indüksiyon aşamasından sonra hastaların uyumu giderek zorlaştığından remisyona sağlanmasında uzun dönemde kullanılması önerilmemektedir (17,20,21). Ayrıca ESPGHAN'ye göre EEN, ÜK'li hastalar için endike değildir. Ancak bu diyetin güvenli görüldüğü ve sadece şiddetli ÜK olan hastalarda standart beslenme tedavisine ek bir tedavi olarak uygulanabileceği söylenmektedir (25). Yeni ESPGHAN-Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonu (ECCO) rehber güncellemesinde de hafif-orta luminal pediatrik CH'de remisyona indüksiyonu için ilk tedavi seçeneği olarak EEN önerilmektedir (31).

Tek başına enteral beslenme tedavisinin nasıl sonlandırılacağı ile ilgili kesin bir bilgi bulunmamaktadır. EEN sonunda normal beslenmeye geçiş aşamasında 2-3 haftalık bir dönem boyunca her 2-3 günde bir, mama hacminde eşzamanlı azalma ile birlikte kademeli olarak yeniden besin alımının artırılması önerilmektedir (17,21). Hastalık seyri sırasında relaps durumunda EEN'nin tekrar kullanılabilmesi de öneriler arasında yer almaktadır

(21). Tek başına enteral beslenme tedavisinin genel özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir (Tablo 4).

Remisyon induksiyonu için EEN, CH'li çocuklarda açıkça yararlı olsa da remisyonun uzun dönemde sürdürülmesi için genellikle daha az uygulanabilir. Düzenli bir diyetle birlikte formüle ile sağlanan kısmi enteral beslenmenin (partial enteral nutrition - PEN) CH nüks oranını yaklaşık %50 azaltabildiği gösterilmiştir (29). Enerjinin %100'ünün enteral beslenmeden sağlanmadığı, PEN tedavisinin de etkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak yapılan çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir.

Örneğin; Lee ve ark. (33) tarafından yapılan bir çalışmada EEN (formüle ile toplam enerji alımının %90'ı) ve PEN'in (formüle ile toplam enerji alımının %53'ü) pediatrik Crohn hastaları üzerinde etkileri incelenmiş ve EEN'nin semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirmenin yanı sıra mukozal iyileşmeyi indüklemeye daha üstün olduğu gösterilmiştir (33). Bu nedenle kısmi enteral beslenmenin CH'nin remisyonunu uzatmak için idame tedavisi olarak bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir ancak tek başına kullanımı konusunda bir fikir birliği veya öneri bulunmamaktadır (17,21,25). ESPHGAN-

ECCO rehber güncellemesinde de PEN, CH remisyon induksiyonu için tek başına tavsiye edilmemekle beraber remisyonun uzatılması amacıyla veya tedaviler arasında kısa süreli bir köprü olarak kullanılabilceği söylenmektedir (31).

Parenteral Beslenme

Parenteral beslenme, İBH'de oral beslenme veya enteral beslenmenin yetersiz olduğu durumlarda, gastrointestinal sistem disfonksiyonel olduğunda, beslenme tüpünün tıkanması durumunda veya anastomoz sızıntısı veya yüksek çıkışlı bağırsak fistülü gibi komplikasyonların varlığında tercih edilmelidir (20). Total parenteral beslenme (TPN) ve enteral beslenme karşılaştırıldığında, TPN daha yüksek maliyet ve sepsis gibi önemli risklerle ilişkilendirildiğinden enteral olarak yeterli beslenemeyen hastalarla sınırlandırılması önerilmektedir (34). Tamamen kontrendike olmadıkça enteral nütrisyon, parenteral nütrisyonu tercih edilmelidir (20).

Prebiyotik ve Probiyotikler

Pediatrik ÜK ve CH'de remisyonun sağlanmasında ve sürdürülmesinde probiyotik, prebiyotik ve/veya sinbiyotiklerin rutin kullanımına yönelik yeterli kanıt bulunmamaktadır (21). Hafif-orta dereceli pediatrik ÜK'de remisyonun sağlanmasında standart tedaviye ek olarak VSL#3 veya *L. reuteri* ATCC 55730'un kullanılmasına dair sınırlı düzeyde kanıt bulunmaktadır. Hafif ve orta derece pediatrik ÜK'de özellikle mesalazin intoleransında remisyonun sürdürülmesinde 5-ASA tedavisine alternatif olarak VSL#3 veya *E. coli* Nissle kullanımının lehine kanıtlar bulunmaktadır (21). Miele ve ark. (35), pediatrik yeni tanı konmuş ÜK'de standart tedaviye eklendiğinde, VSL#3'ün hem remisyonun sağlanmasında hem de sürdürülmesinde 1 yıllık takipte plaseboya üstün olduğunu göstermiştir.

Ancak pediatrik CH'de remisyonun sağlanmasında veya sürdürülmesinde probiyotik kullanımı önerilmemektedir (21). Örneğin; Bousvaros ve ark. (36) *Lactobacillus* GG'nin pediatrik CH'de standart idame tedavisine ek olarak plasebodan üstün olmadığını göstermiştir. Shen ve ark. (37) tarafından yapılan başka bir meta-analiz çalışmasında, *Lactobacillus* GG'nin CH olan çocuklarda relaps insidansını artırabileceği sonucuna varılmıştır. Bu nedenle pediatrik ÜK ve CH'de remisyonun sağlanmasında ve sürdürülmesinde

Tablo 4. Tek başına enteral beslenme (EEN) tedavisinin genel özellikleri (32)

Endikasyonlar (tanı anında Paris sınıflamasına göre)	B1 (inflamatuvar)
Avantajlar	- Yüksek klinik remisyon ve mukozal iyileşme oranları - Steroid kullanmadan remisyonların artması - Steroidlere bağlı yan etkilerden kaçınma - Malnütrisyon ve besin ögesi eksikliklerinin tedavisi - Yeterli büyüme ve daha iyi yaşam kalitesi
Dezavantajlar	- Düşük tüketilebilirlik - Başka besinlerin tüketilmesine izin verilmez - EEN'nin erken bırakılma riski yüksek - Elemental diyet nedeniyle yüksek maliyet - Olası yan etkiler (çoğunlukla ishal ve kusma)
Uygulama yolu	- Oral (tercih edilen seçenek) - Nazogastrik tüp
Tedavi süresi	Minimum 6 haftadan 12 haftaya kadar
Formüle tipi	Polimerik veya elemental

probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotikler rutin olarak kullanılmamaktadır (21).

Kısıtlayıcı Diyetler

İBH olan pediatrik ve yetişkin hastalar için diyetten bir veya daha fazla besinin elimine edildiği çeşitli kısıtlayıcı diyetlerin semptomların ve/veya inflamasyonunun iyileştirilmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (21). Kısıtlayıcı diyetler, hastaların beslenme durumunu, psikolojik durumunu ve yaşam kalitesini etkileyebilmektedir. Besin kısıtlaması, özellikle pediatrik hastalarda bazı makro ve mikro besin ögesi eksikliklerine yol açabilmektedir. Özellikle çocuk ve adölesanlarda bu diyetlerin önerilebilmesi için olası faydalarının zararlarından daha fazla olması gerekmektedir (21).

Spesifik Karbonhidrat Diyeti (SCD)

İBH tedavisi için sıklıkla çalışılan diyetlerden biri, spesifik karbonhidrat diyetidir (SCD). Spesifik karbonhidrat diyeti, ilk defa 1930'larda çölyak hastalığının tedavisi için Dr. Sydney Haas tarafından öne sürülmüş ve 1940'lı yıllarda popülerite kazanmaya başlamıştır (29,38). Spesifik karbonhidrat diyeti, monosakkaritler (glikoz, fruktoz ve galaktoz) dışında tüm karbonhidratları (nişasta, polisakkaritler ve disakkaritler) kısıtlamakta ayrıca tatlandırıcıları, çoğu işlenmiş besini ve 24 saatten daha uzun süre fermente edilmiş sert peynirler ve yoğurt dışındaki tüm süt ürünlerini diyetten çıkarmaktadır (21,29). Disakkarit ve polisakkarit sindiriminin yeterli düzeyde olmadığı ve bu durumun artan mukus üretimi, ince bağırsak hasarı ve malabsorpsiyonla birlikte bağırsak bakterilerinin aşırı büyümesine neden olabileceği ve dolayısıyla SCD'nin İBH tedavisinde önerilebileceği düşünülmektedir (21).

Cohen ve ark. (38) tarafından CH'li 10 çocukta SCD kullanımının değerlendirildiği prospektif bir çalışmada, hastalarda 12. ve 52. haftalarda önemli klinik ve mukozal iyileşmeler olduğu gösterilmiştir (38). Suskind ve ark. (39), 7-18 yaşlarında hafif/orta düzeyde aktif 18 CH'de yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada, SCD diyetine başladıktan sonra remisyonun sağlanabildiğini göstermiştir. Ancak geniş katılımlı ve uzun süreli yeterli klinik çalışma bulunmadığından pediatrik İBH hastalarında remisyonun indüksiyonu veya sürdürülmesinde rutinde SCD önerilmemektedir (39). Ayrıca SCD, çoğu karbonhidratın kısıtlanması

nedeniyle CH ve ÜK riskiyle ilişkilendirilen yüksek protein ve yüksek yağ alımına yol açan dengesiz bir diyet olarak görülmektedir. Sonuç olarak SCD lehine daha fazla kanıt bulunmadan önce İBH'li çocuklara önerilememelidir. Bu diyetin pediatrik İBH hastalarında rutin kullanımı için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (21).

Laktosuz Diyet

Karın ağrısı, şişkinlik ve diyare gibi laktoz intoleransı semptomları aktif İBH semptomları ile benzerlik göstermektedir. İBH'li çocuk ve adölesanlarda laktoz intoleransını düşündüren semptomların varlığında laktoz alımının azaltılması semptomların da azalmasını sağlayabilmektedir (21). Ancak tüm İBH hastalarında laktoz intoleransı görülmemektedir. Laktoz intoleransı durumunda, laktaz eksikliğinden şüpheleniliyorsa veya hastada intolerans gözleniyorsa İBH hastalarına süt ürünlerinden kaçınmaları, yüksek laktoz içeren ürünleri azaltmaları ve/veya laktosuz ürünler veya enzim replasmanı önerilmektedir (21).

Fermente Olabilen Karbonhidrat (Oligosakkaritler, Disakkaritler, monosakkaritler ve Poliöl) İçeriği Düşük Diyet (Düşük FODMAP Diyeti)

İBH tarafından uygulanabilen başka bir diyet, fermente olabilen oligosakkaritler, disakkaritler, monosakkaritler ve polioller gibi karbonhidratların (FODMAP) kısıtlandığı düşük FODMAP diyetidir (25). FODMAP'lerin ozmotik olarak aktif moleküller oldukları ve kolona sindirilmeden geçtikleri için kolon bakterileri tarafından hızlıca fermantasyona uğrayarak gaz üretimini artırdıkları ve sonuçta abdominal distansiyon, şişkinlik ve rahatsızlığa neden oldukları düşünülmektedir. Bu nedenle, düşük FODMAP içeriğine sahip diyetin İBH semptomlarının kontrolünde faydalı olabileceği öne sürülmektedir (25).

Katı şekilde uygulanan düşük FODMAP diyeti oldukça kısıtlayıcıdır ve besin çeşitliliğini azaltabilmekte ve disbiyozise yol açabilmektedir. Uzun dönem uygulanması kalsiyum, folat, tiamin, B₆ vitamini gibi besin ögesi eksikliklerine neden olabilmektedir (21). Pediatrik İBH'de düşük FODMAP diyetinin uygulanmasına yönelik yeterli kanıt bulunmaması nedeniyle İBH'li çocuk ve adölesanlarda remisyonun

sağlanmasında ve sürdürülmesinde düşük FODMAP diyeti önerilmemektedir (21).

Crohn Hastalığı Dışlama Diyeti (CDED)

Crohn hastalığı dışlama diyeti (CDED), meyve ve sebzeler, bazı et türleri ve işlenmiş et ürünleri (balık dahil), hayvansal yağ, gluten, süt ürünleri, emülgatörler, konserve yiyecekler ve bazı monosakkaritlerin tüketimini sınırlayan bir diyettir (25). Bu diyetle günlük enerji alımının %50'sinin de polimerik bir formüladan sağlanması önerilmektedir. Bu diyetin bakteriyel translokasyonu azaltabileceği ve bazı diyet bileşenlerinin pro-inflamatuvar etkiyi önleyerek ilaçların etkisini kolaylaştırabileceği düşünülmektedir (25). Son yıllarda CDED'nin, klinik ve biyokimyasal remisyona elde etmede EEN kadar etkili olduğu ayrıca tolerans ve uyum açısından EEN'den üstün olduğu söylenmektedir. EEN'den farklı olarak CDED'nin, remisyona sürdürmek için uzun vadeli bir strateji oluşturabileceği düşünülmektedir (27).

Yapılan küçük çaplı çalışmalarda bu diyetin olumlu etkileri olabileceği söylenmektedir. Sigall-Boneh ve ark. (40) tarafından hafif ila orta derecede aktif CH olan 47 çocuk ve genç erişkin üzerinde CDED ile birlikte PEN'nin etkilerinin incelenmesi amacıyla yapılan retrospektif bir çalışmada, 12. haftada klinik yanıt ve remisyona sırasıyla %78,7 ve %70,2 olduğu gösterilmiştir. Levine ve ark. (41) tarafından yapılan hafif-orta CH'li 74 pediatik hastayı içeren (ortalama yaş: 14,2±2,7 yıl) randomize kontrollü başka bir çalışmada da EEN veya CDED ile PEN kombinasyonunun etkileri değerlendirilmiştir. Sonuçta PEN ile CDED kombinasyonunun EEN'den daha iyi tolere edildiği ve 12. haftada önemli ölçüde daha yüksek kortikosteroidsiz remisyona oranıyla sonuçlandığı gösterilmiştir (%76,6'ya karşı %45,1, p=0,01) (41). Ancak bu diyetin CH'de remisyona sağlanması veya sürdürülmesinde rutin kullanımına dair yeterli kanıt bulunmadığından pediatik İBH hastaları için şu an önerilmemektedir (21,25).

Yeme Diyeti ile Crohn Hastalığı Tedavisi (CD-TREAT)

Son yıllarda önerilen bir beslenme müdahalesi de sıradan besinleri kullanarak EEN'nin kompozisyonunu ve dolayısıyla mikrobiyom üzerindeki etkisini kopyalamayı amaçlayan bireyselleştirilmiş bir diyet

olan Crohn Hastalığı Yeme Diyeti Tedavisidir (CD-TREAT) (42). CD-TREAT, tolere edilebilirliği artırmak için tam besinleri kullanarak CH'de remisyona sağlamak amacıyla EEN diyetinin bileşimini taklit etmek amacıyla oluşturulan kişiselleştirilmiş bir anti-inflamatuvar diyet olarak tanımlanmaktadır (42).

EEN'nin, bağırsak fonksiyonunu iyileştirmesi ve mikrobiyota bileşimi açısından zararlı olduğu düşünülen diyet bileşenlerinin dışlanması yoluyla işe yarayabileceği söylenmektedir. Bu nedenle EEN'ye benzer şekilde, CD-TREAT'de de bazı spesifik bileşenler diyetten çıkarılmakta (laktöz, gluten, işlenmiş etler, hayvansal yağlar, alkol veya bazı katkı maddeleri gibi), diğerlerine ise izin verilmektedir (yağsız etler, balık yumurtaları, bazı meyve ve sebzeler) (42,43). Bu diyet kısaca inflamatuvar mikrobiyomu değiştirmek için protein, vitaminler, mineraller ve lif içeriğini artırırken kompleks karbonhidratlar gibi belirli diyet bileşenlerinin dışlanmasını içermektedir (32). Svolos ve ark. (42) tarafından yapılan bir pilot çalışmada CD-TREAT, aktif CH'li 5 çocuğa 8 hafta boyunca uygulanmış ve sonuçta klinik remisyona indüklemeye etkinlik gösterdiği görülmüştür. Ancak pediatik hastalarda yeterli veri bulunmadığından bu diyetin kullanımına dair şu an kesin bir öneri bulunmamaktadır (21).

Diğer Kısıtlayıcı Diyetler

Paleolitik diyet, vegan diyet, glutensiz diyet, IgG4 testine dayalı bir diyet dahil olmak üzere aktif CH veya ÜK tedavisi için başka birçok diyet önerilmiştir. Ancak bu diyetlerin hiçbirisi yeterli kanıt olmadığından şu anda İBH'li çocuk ve adölesanlara önerilmemektedir (21). Gereksiz ve aşırı diyet kısıtlamalarının malnütrisyon, ağırlık kaybına, immünite yetersizliğine ve artan hastalık komplikasyon oranlarına yol açacağı akılda tutulmalıdır (44). Bu nedenle İBH tedavisinde bu kısıtlayıcı diyetlerin önerilebilmesi için uzun süreli ve geniş örneklemlerle klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (29). İBH'de kullanılan bazı kısıtlayıcı diyetlerle ilgili temel özellikler Tablo 5'te gösterilmiştir (Tablo 5).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının Uzun Dönem Komplikasyonları

İBH pediatik yaş grubunda çeşitli zorluklar ortaya çıkarmaktadır çünkü kronik inflamasyon

Tablo 5. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında kullanılan kısıtlayıcı diyetler ve ilgili riskler (21)		
Dışlama diyetleri	Elimine edilen besinler	Risk*
Ovo-lakto-vejeteryan	Kırmızı et, balık	Yok
Laktosuz (azaltılmış)	Hayvan sütleri/laktoz içeriği yüksek ürünler	Eğer laktoz içeriği düşük olanlar tüketiliyorsa yok
Vegan	Tüm hayvansal kaynaklı besinler	Yetersiz A, B ₁₂ ve D vitamini, çinko ve protein alımı
Paleolitik diyet	Patates, kurubaklagiller, tam taneli tahıllar, tüm süt ürünleri, meyve suları, asitli içecekler, rafine şeker	Yağ alımında artış, hipokalsemi
Spesifik karbonhidrat diyeti (SCD)	Mono ve disakkaritler, patates, kurubaklagiller, konserve ürünler, tam taneli tahıllar, süt, şeker, margarin, bira	Azalmış enerji, B ve D vitamini alımı, hipovitaminosis, hipokalsemi, hiposideremi
Düşük FODMAP diyeti	Mono, di ve oligosakkaritler, posa, buğday, çavdar, birçok meyve ve sebze	Uzun dönem uygulanırsa kalsiyum, folat, tiamin ve B ₆ vitamin alımında azalma
CH özgü kısıtlama diyeti (%50 polimerik formüle) (CDED)	İzin verilen formüle hariç süt ürünleri, margarin, gluten, işlenmiş ve tütsülenmiş kırmızı et ve balık eti, konserve ürünler, soya, patates ya da mısır unu, asitli içecekler, meyve suları, alkollü içecekler, kahve, çikolata, kek, kurabiye, sakızlar	Yok
IgG4'e bağlı kısıtlama	Bireysel, daha çok süt ürünleri, yumurta, domuz ve sığır eti	Diyetten çıkartılan besin grubuna bağlı

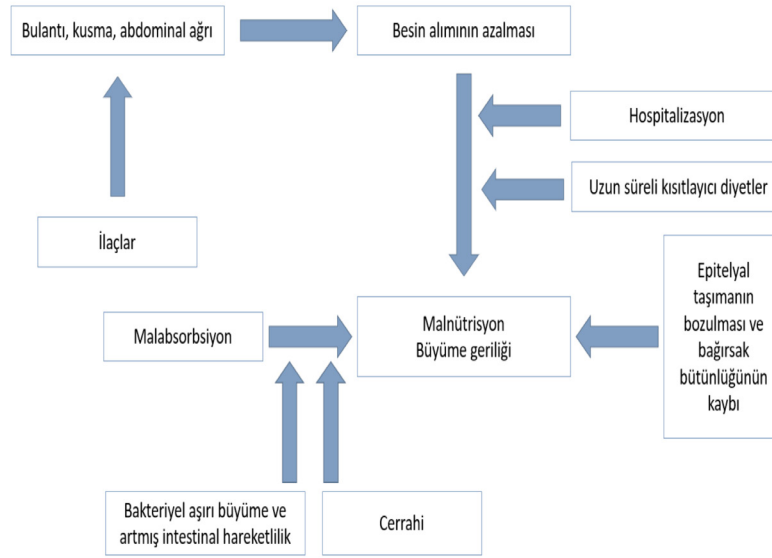
*Beslenme tavsiyesi olmadan diyet uygulayan çocuklarda olası beslenme riskleri

çocuklarda büyüme geriliği, vücut ağırlığı kaybı, pubertal gecikme ve bozulmuş kemik mineral yoğunluğu riski oluşturmaktadır (29). Büyüme geriliği CH olan çocuklar arasında nispeten daha yaygındır ve hastaların yaklaşık %25'ini etkilediği düşünülmektedir. İBH olan çocuklarda büyüme geriliğinin nedenleri genellikle karmaşıktır ve yetersiz enerji alımı, emilim bozuklukları, kronik inflamasyon ve değişmiş metabolizma nedeniyle artan metabolik ihtiyaçtan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (29). Ayrıca, çocuklarda doğrusal büyüme ve beslenme durumu, uygulanan farmakolojik tedavilerden de etkilenebilmektedir. Bunlar arasında kortikosteroidler doğrusal büyüme hızı üzerinde olumsuz etkileriyle en dikkat çeken gruptur. İBH olan pediatrik grupta malnütrisyonun erken saptanması ve yapılacak müdahale, yaşamın sonraki dönemlerinde geri dönüşü olmayan sonuçlardan kaçınmak için kritik öneme sahiptir (29).

İBH'lerde büyüme geriliği önlenmeye ve tedavi edilmeye çalışılmasına rağmen bu çocukların çoğunun hedef yetişkinlik boylarına ulaşamadığı düşünülmektedir. Fransa'da Ley ve ark. (45) popülasyon temelli yaptıkları bir çalışmada CH olan çocukların %29'unun hedef boy uzunluklarına ulaşamadığını ve ulaşılan boy ve hedef boy arasında

ortalama 6,6±3,1 cm fark olduğunu göstermiştir. Türkiye'de 45 çocuk ve adolesan İBH hastasında yapılan başka bir çalışmada da bireylerin %11,1'inin yaşa göre boy uzunluğu Z-skoruna göre çok kısa/bodur olduğu görülmüştür (46). Bu durum doğrusal büyüme bozukluğu riski taşıyan çocuklarda erken teşhis ve müdahalenin önemini göstermektedir (47). İBH'li hastalarda malnütrisyon prognozu, komplikasyon oranlarını, mortaliteyi ve yaşam kalitesini kötüleştirdiği için uygun şekilde tedavi edilmelidir (20).

İBH olan çocukların kemik metabolizmasında çeşitli bozukluklara rastlanmaktadır (3). İBH tanısı yeni konan çocukların yaklaşık %40'ında kemik kütlelerinde azalma olduğu düşünülmektedir (2). Yetersiz beslenme, pubertede gecikme, azalmış fiziksel aktivite, emilim bozuklukları, kronik inflamasyon ve kortikosteroid kullanımı gibi birçok faktörün kemik metabolizması üzerinde olumsuz etkisi bulunmaktadır. Yetişkin kemik kütlelerinin çoğuna, erkek ve kızlarda sırasıyla 16 ve 18 yaşlarında ulaşıldığından, İBH'li çocuklarda uygun tedavi ve izlemin sağlanmadığı durumlarda optimal kemik kütlelerine ulaşamamakta ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde kırık ve osteoporoz riski artmaktadır (3). İBH'lerde görülen malnütrisyon



Şekil 1. İnflamatuvar bağırsak hastalarında görülen malnütrisyon ve büyüme geriliğinin nedenleri (22).

ve büyüme geriliğinin nedenleri Şekil 1’de gösterilmiştir (22).

İBH’lerin uzun dönem komplikasyonlarından biri de bazı kanser risklerinin artmasıdır. İBH olan çocuk ve adölesanlar arasında kanser nadir olsa da İBH teşhisi konan gençler, özellikle kolorektal kanser, lenfoma ve melanom dışı cilt kanseri gibi kanserlerin gelişimi açısından risk altındadır. Hem hastalıkla ilişkili özellikler (kötü kontrollü kolon inflamasyonu gibi) hem de tedavi, pediatrik başlangıçlı İBH olgularında kanser riskinde artışa yol açabilmektedir (3,47). İBH olan çocuklar ayrıca depresif bozukluklar, sosyal sorunlar ve okulla ilgili problemler açısından da yüksek risk altındadır. Bu çocukların özellikle aktif hastalık sırasında psikososyal işlevleri değerlendirilmeli ve ilgili uzmanlara yönlendirilmelidir (9).

İBH olan çocuk ve adölesanların beslenme durumu, malnütrisyon ve hastalıkla ilişkili komplikasyonları önleyebilmek amacıyla diyetisyen tarafından değerlendirilmeli ve yeterli miktarda enerji ve besin ögesi alımı sağlanmalıdır (2). Hastalığın aktif döneminde demir, D vitamini ve çinko gibi besin ögesi eksiklikleri belirgin hale geldiğinden ve özellikle terminal ileum rezeksiyonunda B₁₂ vitamini eksikliği görülebildiğinden bu besin öğelerinin yeterli düzeyde alınıp alınmadığı ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır (2). Çocuğun her klinik ziyaretinde beslenme durumunun değerlendirilmesi için ağırlık, boy ve beden kütle indeksi z skorları belirlenmeli, bu veriler

en az 6 ayda bir değerlendirilerek çocuğun büyüme ve gelişmesi yakından takip edilmelidir (20).

Sonuç

İBH, dünya çapında milyonlarca kişiyi etkileyen, etiyolojisi bilinmeyen kronik, tekrarlayan bir immün bozukluktur. İBH’lerin etiyopatogenezi karmaşıktır ve genetik, çevresel ve mikrobiyal faktörlerin ve immünolojik yanıtların etkileşimini içermektedir (15). İBH’lerin bilinen kesin bir tedavisi olmasa da temel amaç, mukozal inflamatuvar yanıtı tersine çeviren, hastalık remisyonunu sürdüren, maligniteyi önleyen, beslenmeyi optimize eden ve yaşam kalitesini artıran bir tıbbi ve cerrahi tedavi ile beslenme müdahalesi sağlayabilmektir (1).

İBH’lerde hastalığın seyrini çok sayıda çevresel faktör etkilemektedir. Diyet ve beslenme bu çevresel faktörler arasında olmakla birlikte, herhangi özel bir diyet İBH’ye neden olmadığı gibi bazı diyet kısıtlamaları da İBH’yi iyileştiremez (48). Ancak tedaviye bazı diyet değişikliklerinin dahil edilmesinin terapötik değeri bulunmaktadır. EEN ve bazı spesifik diyetlerin, pediatrik İBH hastalarında remisyon sağlamada ve sürdürmede tıbbi tedavi kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Bunların optimal, düşük riskli, yüksek fayda sağlayan tedavi stratejileri olarak daha fazla araştırılması önerilmektedir (48).

İBH’lerde beslenmenin hem patogeneizde hem de bu hastalıkların tedavisinde önemli bir rol

oynadığı bilinmektedir (49). Bu nedenle İBH'li hastaların multidisipliner olarak değerlendirilmesi teşvik edilmeli ve beslenme önerileri her zaman her hasta için özel olarak geliştirilmelidir (22). Bazı durumlarda diyet tedavisi tek tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir. Ayrıca, hastalığın ilerlemesini, besin ögesi eksikliklerini, malnütrisyonu veya uzun dönemde görülebilecek diğer komplikasyonları önleme açısından da büyük önem taşımaktadır (50). Ayrıca çocukluk ve adölesan dönemde büyüme ve puberte önemli noktalar olduğundan potansiyel beslenme tedavileri daha dikkatli değerlendirilmelidir (26). Bu nedenle pediatrik İBH varlığında tıbbi beslenme tedavisi uygulamaları ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (50).

Etik

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Rufo PA, Bousvaros A. Current Therapy of Inflammatory Bowel Disease in Children. *Pediatr Drugs* 2006;8:279-302.
- Conrad MA, Rosh JR. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Clin North Am* 2017;64:577-91.
- Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr* 2015;169:1053-60.
- Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009;361:2066-78.
- D'Arcangelo G, Aloï M. Treat-to-Target in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: What Does the Evidence Say? *Paediatr Drugs* 2020;22:463-72.
- Baldwin KR, Kaplan JL. Medical management of pediatric inflammatory bowel disease. *Semin Pediatr Surg* 2017;26:360-6.
- Amaro F, Chiarelli F. Growth and Puberty in Children with Inflammatory Bowel Diseases. *Biomedicines* 2020;8.
- Park S, Kang Y, Koh H, Kim S. Increasing incidence of inflammatory bowel disease in children and adolescents: significance of environmental factors. *Clin Exp Pediatr* 2020;63:337-44.
- Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care* 2017;44:673-92.4.
- Benchimol EI, Mack DR, Nguyen GC, Snapper SB, Li W, Mojaverian N, et al. Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014;147:803-13.e7; quiz e14-5.
- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet (London, England)* 2018;390:2769-78.
- Buran T. İnflamatuvar Barsak Hastalığında Epidemiyoloji, Prevalans ve İnsidansı. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2017;10.
- Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ (Clinical Res)* 2017;357:j2083-j.
- Däbritz J, Gerner P, Enninger A, Claßen M, Radke M. Inflammatory Bowel Disease in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114:331-8.
- Sood A, Ahuja V, Kedia S, Midha V, Mahajan R, Mehta V, et al. Diet and inflammatory bowel disease: The Asian Working Group Guidelines. *Indian J Gastroenterol* 2019;38:220-46.
- Kim JY. Dietary role in the development and treatment of inflammatory bowel disease. *Clin Exp Pediatr* 2020;63:355-6.
- Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:1179-207.
- Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67:257-91.
- Hancock L, Windsor AC, Mortensen NJ. Inflammatory bowel disease: the view of the surgeon. *Colorectal Dis* 2006;1(Suppl8):10-4.
- Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2020;39:632-53.
- Miele E, Shamir R, Aloï M, Assa A, Braegger C, Bronsky J, et al. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66.
- Balestrieri P, Ribolsi M, Guarino MPL, Emerenziani S, Altomare A, Cicala M. Nutritional Aspects in Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients* 2020;12.
- Yu Y, Chen KC, Chen J. Exclusive enteral nutrition versus corticosteroids for treatment of pediatric Crohn's disease: a meta-analysis. *World J Pediatr* 2019;15:26-36.
- Narula N, Dhillon A, Zhang D, Sherlock ME, Tondeur M, Zachos M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4(4):Cd000542.
- Souza GN, Draghi PF, Yonamine GH. Oral and Enteral Nutrition Therapy in Inflammatory Bowel Diseases Among the Pediatric Population: A Literature Review. *Rev Paul Pediatr* 2020;38:e2019032.
- Scarallo L, Lionetti P. Dietary Management in Pediatric Patients with Crohn's Disease. *Nutrients* 2021;13:1611.
- Herrador-López M, Martín-Masot R, Navas-López VM. EEN Yesterday and Today ... CDED Today and Tomorrow. *Nutrients* 2020;12.
- Sevinç, E. İnflamatuvar barsak hastalığı olan çocuk hastalarımızın değerlendirilmesi. *Endoskopi Gastrointestinal* 2017;25:35-9.
- Lane ER, Lee D, Suskind DL. Dietary Therapies in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: An Evolving Inflammatory Bowel Disease Paradigm. *Gastroenterol Clin North Am* 2017;46:731-44.

30. Cohen-Dolev N, Sladek M, Hussey S, Turner D, Veres G, Koletzko S, et al. Differences in Outcomes Over Time With Exclusive Enteral Nutrition Compared With Steroids in Children With Mild to Moderate Crohn's Disease: Results From the GROWTH CD Study. *J Crohns Colitis* 2018;12:306-12.
31. van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*; 2020.
32. Cucinotta U, Romano C, Dipasquale V. Diet and Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients* 2021;13.
33. Lee D, Baldassano RN, Otley AR, Albenberg L, Griffiths AM, Compher C, et al. Comparative Effectiveness of Nutritional and Biological Therapy in North American Children with Active Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1786-93.
34. Durchschein F, Petritsch W, Hammer HF. Diet therapy for inflammatory bowel diseases: The established and the new. *World J Gastroenterol* 2016;22:2179-94.
35. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:437-43.
36. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, Botelho C, Evans J, Ferry GD, et al. A randomized, double-blind trial of Lactobacillus GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:833-9.
37. Shen J, Ran HZ, Yin MH, Zhou TX, Xiao DS. Meta-analysis: the effect and adverse events of Lactobacilli versus placebo in maintenance therapy for Crohn disease. *Intern Med J* 2009;39:103-9.
38. Cohen SA, Gold BD, Oliva S, Lewis J, Stallworth A, Koch B, et al. Clinical and mucosal improvement with specific carbohydrate diet in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:516-21.
39. Suskind DL, Lee D, Kim YM, Wahbeh G, Singh N, Braly K, et al. The Specific Carbohydrate Diet and Diet Modification as Induction Therapy for Pediatric Crohn's Disease: A Randomized Diet Controlled Trial. *Nutrients* 2020;12.
40. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, Zangen T, Boaz M, Levine A. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1353-60.
41. Levine A, Wine E, Assa A, Sigall Boneh R, Shaoul R, Kori M, et al. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2019;157:440-50.e8.
42. Svolos V, Hansen R, Nichols B, Quince C, Ijaz UZ, Papadopoulou RT, et al. Treatment of Active Crohn's Disease With an Ordinary Food-based Diet That Replicates Exclusive Enteral Nutrition. *Gastroenterology* 2019;156:1354-67.e6.
43. Sasson AN, Ananthakrishnan AN, Raman M. Diet in Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:425-35.e3.
44. Bekiç C, Ünsal B. Ulcerative colitis and diet. *TJG* 2012;23(Suppl 2):3-6.
45. Ley D, Duhamel A, Behal H, Vasseur F, Sarter H, Michaud L, et al. Growth Pattern in Paediatric Crohn Disease Is Related to Inflammatory Status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:637-43.
46. Pekmez CT, Samur G, Aydemir Y, Özen H, Yüce A. İnflamatuvar Barsak Hastalığı Olan Çocuklarda Malnütrisyon ve Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi. *Bes Diy Der* 2015;43.
47. Nasiri S, Kuenzig ME, Benchimol EI. Long-term outcomes of pediatric inflammatory bowel disease. *Semin Pediatr Surg* 2017;26:398-404.
48. Di Chio T, Sokollik C, Peroni DG, Hart L, Simonetti G, Righini-Grunder F, et al. Nutritional Aspects of Pediatric Gastrointestinal Diseases. *Nutrients* 2021;13.
49. Wędrychowicz A, Zajac A, Tomasik P. Advances in nutritional therapy in inflammatory bowel diseases: Review. *World J Gastroenterol* 2016;22:1045-66.
50. Green N, Miller T, Suskind D, Lee D. A Review of Dietary Therapy for IBD and a Vision for the Future. *Nutrients* 2019;11.