



# The Journal of Current Pediatrics

# Güncel Pediatri

Cilt/Volume: 20 Sayı/Issue: 3 Aralık/December 2022

Baş Editör / Editor-in-Chief

Ömer Tarım

Editörler / Editors

Yakup Canitez

Biröl Baytan

Hilal Özkan

Erdal Eren

## Özgün Araştırmalar / Original Articles

### Medical Education in Times of Pandemic: To Practice or to Protect?

Pandemi Döneminde Pediatri Eğitimi: Korunmak mı Öğrenmek mi?

Gültekinçil et al.

### Markers of Target Organ Damage in Children with Essential Hypertension

Esansiyel Hipertansiyonu Olan Çocuklarda Hedef Organ Hasarının Belirteçleri

Çelakıl and Taktak

### Tüberkülozlu Çocuk Olgularının Değerlendirilmesi: 10 Yıllık Retrospektif Çalışma

Evaluation of Children with Tuberculosis: A 10-year Retrospective Study

Yeşil ve ark.

### Evaluation of Intoxication Cases Followed up in Pediatric Intensive Care Unit During COVID-19 Pandemic with Social Restrictions

COVID-19 Pandemisi Sırasında Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Sosyal Kısıtlamalarla Takip Edilen İntoksikasyon Olgularının Değerlendirilmesi

Varol et al.

### Herpes Zoster in Children; Should the Varicella Vaccine be Administered as a Single Dose or a Double Dose?

Çocuklarda Herpes Zoster; Suçiçeği Aşısı Tek Doz mu Yoksa Çift Doz mu Uygulanmalı?

Çelik and İnan

### Prematüre Bebeklerde Nörogelişimsel Risk Faktörleri

Neurodevelopmental Risk Factors in Premature Babies

Aslan ve Çalkavur

### The Impact of COVID-19 Pandemic and Quarantine Process a Center in Turkey on Anxiety Levels of Pediatric Patients with Epilepsy

Türkiye'deki Bir Merkezde COVID-19 Pandemisi ve Karantina Sürecinin Epilepsili Çocuk Hastaların Kaygı Düzeylerine Etkisi

Yıldız Miniksar et al.

### Prematüre Bebeklerde İntrakranial Kanamanın Etiyolojisi ve Prognozu, Kohort Araştırması

Etiology and Prognosis of Intracranial Hemorrhage in Premature Infants, Cohort Research

Aygün Arı ve ark.

### Evaluation of Symptomatic Treatment Approaches of Pediatricians for Pediatric Patients with Upper Respiratory Tract Infection Regarding to Rational Drug Use

Pediatristlerin Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Çocuk Hastalarda Semptomatik Tedavi Yaklaşımlarının Akılcı İlaç Kullanımı Açısından Değerlendirilmesi

İzgi et al.

### Öğretmenlerin Aşılar ile İlgili Bilgi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi

Assessment of Teachers' Knowledge and Attitudes Towards Vaccines

Muz ve ark.

### Türkiye'de Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi'nin 10 Yıllık Olaylı Sağlık Analizi

10-year Survival Analysis of Pediatric Hematology and Oncology in Turkey

Mehmet Fatih Orhan

### Being Small for Gestational Age Affect Neurodevelopmental Outcomes in Very Preterm Infants

Gestasyon Haftasına Göre Küçük Olmak Prematüre Bebeklerde Nörogelişimsel Sonuçları Olumsuz Etkiler

Ceran et al.

### Investigating Vaccine Hesitancy and Refusal Among Parents of Children Under Five: A Community-based Study

Beş Yaş Altı Çocukların Ebeveynlerinde Aşı Tereddüt ve Reddinin Araştırılması: Toplum Temelli Bir Araştırma

Soysal and Akdur

### Infectious Diseases and Migration: Measles Cases in a Province, Turkey Before and After the Pandemic

Bulaşıcı Hastalıklar ve Göç: Türkiye'de Bir İlde Pandemi Öncesi ve Sonrası Kızamık Olguları

Yılmaz and Üçeş Harmanoğulları

### Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Aşılarla İlgili Bilgi ve Tutumunun Değerlendirilmesi

Evaluation of Medical Students' Knowledge and Attitude Towards Vaccines

Ergin ve ark.

### Çocukluk Çağının Akut Benign Miyozitinde Klinik ve Laboratuvar Bulguların Değerlendirilmesi

Evaluation of Clinical and Laboratory Findings in Acute Benign Myositis in Childhood

Kaba ve ark.

### Evaluation of Clinical Characteristics of Vitamin D Dependent Rickets Type 1 (VDDR-1) Patients and Importance of Early Diagnosis

D Vitamini Bağımlı Raşitizm Tip 1 (VDDR-1) Hastalarının Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi ve Erken Tanının Önemi

Yıldırım et al.

## Derleme / Review

### The Effect of Interventions on the Prevention of Parental Vaccine Refusal and Hesitancy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Ebeveyn Aşı Red ve Tereddütünün Önlenmesine Yönelik Girişimlerin Etkisi: Randomize Kontrollü Çalışmaların Sistemik Bir İncelemesi ve Meta-analizi

Düzgün and İşler Dalgıç



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

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



# The Journal of Current Pediatrics

## Güncel Pediatri

### Baş Editör / Editor in Chief

**Prof. Dr. Ömer Faruk Tarım**

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

### 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  
Uludağ 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 Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Hematology, Bursa, Turkey  
E-mail: birol@uludag.edu.tr  
ORCID ID: 0000-0002-9375-2855

**Prof. Dr. Hilal Özkan**

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

**Prof. Dr. Erdal Eren**

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

### İstatistik Danışmanı / Statistical Consultant

**Prof. Dr. İlker Ercan**

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



Güncel Pediatri Dergisi

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

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

### Danışma Kurulu / Advisory Board

• **Prof. Dr. Cezmi A. Akdiş**

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

• **Prof. Dr. Mübeccel Akdiş**

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

• **Prof. Dr. Cem Akın**

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

• **Prof. Dr. Birol Baytan**

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

• **Prof. Dr. Abdullah Bereket**

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

• **Prof. Dr. Özlem M. Bostan**

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

• **Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu**

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

• **Doç. Dr. Yakup Canitez**

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

• **Prof. Dr. Agop Çıtak**

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

• **Prof. Dr. Ergün Çil**

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

• **Prof. Dr. Haluk Çokuğraş**

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

• **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



# The Journal of Current Pediatrics

## Güncel Pediatri

• **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*

• **Prof. 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. 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*

• **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*



# The Journal of Current Pediatrics

## Güncel Pediatri

• **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 Sevinç**

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. Şekerel**

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**

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*

**İngilizce Dil Editörü**

**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*

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

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

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

Online Yayınlanma Tarihi/Online Printing Date: Aralık 2022 / December 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 yayınlamaktır.

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

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

Güncel Pediatri Dergisi, **Emerging Sources Citation Index (ESCI), Scopus, EBSCO, CINAHL, Embase, Gale, Proquest, J-GATE, 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 Atf-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](mailto: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](mailto: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, J-GATE, 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](mailto: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](http://www.galenos.com.tr)

E-mail: [info@galenos.com.tr](mailto:info@galenos.com.tr)





# The Journal of Current Pediatrics

## Güncel Pediatri

### YAZARLARA BİLGİ

#### GENEL KURALLAR

1. Yazıların dergide yayınlanmak üzere kabul edilmesi için; önemli, orijinal, bilimsel ve akademik üst düzeyde olması ön koşuldur.
  2. Yayınlanan bütün yazıların içerikleri yazarların görüşlerini yansıtır, hiçbir şekilde editörler, yayın kurulu ve yayıncı sorumlu değildir. Dergiye gönderilen yazılara telif hakkı ödenmez. Yazarlardan, başvuru ve yayın aşamalarında herhangi bir ücret talep edilmemektedir.
  3. Yayınlanmak üzere gönderilen bütün makalelerin dergimizin yazım kurallarına titizlikle uyularak hazırlanmış olması gerekir. Yayınlanmak üzere gönderilen yazılar en az iki hakem tarafından değerlendirildikten sonra yayınlanması uygun görülürse dergide basılır. Editör konunun özelliğine göre gerekli gördüğünde, yazıyı yayın kurulunda yer alan hakemler dışında hakemlere gönderebilir.
  4. Yayın Kurulu yayın koşullarına uymayan yazıları yayınlamamak, düzeltmek veya kısaltmak üzere yazarlara geri göndermek, ayrıca yazıları biçim olarak düzenlemek yetkilerine sahiptir. Yazarlar; Türkçe ve İngilizce dili açısından, metinde anlam değişikliği yapmamak kaydı ile düzeltmelerin gerektiğinde editörlerce de yapılmasını kabul etmiş sayılır.
  5. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Tüm Türkçe yazı içeriklerinde Türk Dil Kurumu "yazım kılavuzu" kurallarına sadık kalınması esastır (www.tdk.gov.tr). Sayılarda kesirler virgül ile ayrılır (örnek; 15,2 veya 5,26). Anatomik terimlerin Latinceyi kullanılmamalıdır. Gündelik tıp diline yerleşmiş terimler ise okundukları gibi Türkçe yazım kurallarına göre yazılmalıdır. Yazar tarafından yabancı dildeki şekli ile yazılması istenen terimler tırnak içinde belirtilmelidir. Kısaltmalar yazı içinde ilk geçtiği yerde açıklandıktan sonra yazı içinde kısaltma şeklinde verilebilir. Kısaltmalar, özet ve/veya ana metin içerisinde ilk geçtiğinde ve açıklandığında kısaltma şeklinde verilebilir.
  6. Yazılar Word dosyasına, standart A4 ebatında, 11 punto ile Times News Roman karakterinde, çift aralıklı olarak yazılmalı; sayfanın her iki tarafında 2,5 cm boşluk bırakılmalı, sayfalara başlık sayfasından başlayarak sırayla numara verilmelidir. Sayfa numarası her sayfanın alt kısmına yazılmalıdır. Tablo, grafik ve fotoğraflarla birlikte online makale sistemine yüklenmelidir.
  7. Özet, tablolar ve kaynaklar hariç, araştırma makaleleri ve derlemeler 5000 kelimeyi, olgu bildirimleri 3500 ve editöre mektuplar 2000 kelimeyi geçmemelidir.
  8. Derginin bir sayısında, ilk isim olarak bir yazarın ikiden fazla eseri basılamaz.
  9. Deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara uygun etik kurul kararı alınmalıdır. Ayrıca birey veya velisinden izin alınmış olduğu belirtilmelidir. Araştırmalara yapılan kısmi de olsa nakdi ya da aynı yardımların hangi kurum, kuruluş veya ilaç-gereç firmalarının yapıldığı dip not olarak belirtilmelidir. (Genişletilecek)
  10. Deneysel ve klinik çalışmalar, ilaç araştırmaları ve bazı olgu sunumları için WMA Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects ve Guide for the Care and Use of Laboratory Animals çerçevesinde hazırlanmış etik komisyon raporu gerekmektedir. Gerekli görülmesi halinde etik komisyon raporu veya eşdeğeri olan resmi bir yazı da yazarlardan talep edilebilir. Deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, çalışmanın yapıldığı kişilere uygulanan prosedürlerin niteliği tümüyle açıklandıktan sonra, onaylarının alındığına ilişkin bir açıklamaya metin içinde yer verilmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılanlar açık bir şekilde belirtilmelidir. Hasta onamları, etik kurulun adı, onay belgesinin numarası ve tarihi tam metin dosyasında yer alan Yöntemler başlığı altına yazılmalıdır.
- Etik Kurul Raporu veya Aydınlatılmış Onam Formu eklenmelidir.

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

#### YAZI BÖLÜMLERİ

##### A. Başlık Sayfası

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

##### B. Türkçe ve İngilizce Özet Sayfası

Özgün araştırma, olgu sunumu ve derleme yazılarında 300 kelimeyi geçmeyen Türkçe ve İngilizce özet yazılmalıdır. Türkçe ve İngilizce başlık 150 karakteri geçmemelidir. İngilizce başlık ve özet, Türkçe başlık ve özetle eş anlamlı olmalıdır. Özet, çalışma ve araştırmanın amacını ve kullanılan yöntemleri kısaca belirtmeli, ana bulgular varılan sonucu destekleyecek ölçüde ayrıntılarla belirtilmelidir. Özgün araştırmaların Türkçe özetinde giriş, gereç ve yöntem, bulgular, sonuç, İngilizce özetlerde ise "Introduction, materials and methods, results, conclusions" alt başlıklarını içermelidir. Olgu sunumlarında ise; giriş, olgu sunumu, tartışma alt başlıklarını içermelidir.

Olgu sunumlarının İngilizce özetinde ise; Introduction, case report, conclusions" alt başlıklarını içermelidir. Derleme yazılarında özet konunun içeriğini açıklayacak şekilde olmalıdır.

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

##### C. Ana Metin

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

##### Araştırma Makaleleri

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

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

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

**3- Bulgular:** Elde edilen bulgular açık bir şekilde metinde verilmeli ve gerektiğinde kullanılan istatistiksel yöntemler belirtilmelidir. Metin içinde tablonun tamamının aynen tekrarı yazılmamalıdır. Tablo veya şekiller (çizim,



# The Journal of Current Pediatrics

## Güncel Pediatri

### YAZARLARA BİLGİ

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

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

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

**6- Sonuç:** Çalışmadan elde edilen sonuç vurgulanmalıdır.

#### D. Kaynaklar

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

#### Periyodik Yayınlar

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

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

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

#### Kitaplar

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

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

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

Tek yazarlı kitap için özgün sayfa numarası kullanılır.

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

Kongre bildirileri; aşağıdaki örnekte olduğu gibi verilmelidir:

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

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

Yayınlanmamış gözlemler ve kişisel görüşmeler kaynak olarak kullanılmaz. Yayına kabul edilmiş ancak henüz yayınlanmamış yazılara kaynaklarda "baskıda" sözcüğü belirtilerek yer verilebilir. Diğer çeşitli kaynak yazımları konusundaki geniş bilgi

"International Committee of Medical Journal Editors" web sitesinden edinilebilir (www.icmje.org).

#### E. Tablolar, Şekiller ve Fotoğraflar

Tablolar metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirme amacı ile hazırlanmalıdır. 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](http://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](http://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, Rodríguez 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:

**Ildırım İ, Köksal N, Canitez Y:** Yenidoğan döneminde Salmonella typhimurium enfeksiyonu. XXXV. Milli Pediatri Kongresi, 12-15 Kasım 1991, Adana, *Bildirir 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](http://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](http://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](http://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

237

##### **Medical Education in Times of Pandemic: To Practice or to Protect?**

Pandemi Döneminde Pediatri Eğitimi: Korunmak mı Öğrenmek mi?

Ayşe Gültekinçil, Elif Canbolat, Fazıl Serdar Gürel, Esra Baskın; Ankara, Turkey

242

##### **Markers of Target Organ Damage in Children with Essential Hypertension**

Esansiyel Hipertansiyonu Olan Çocuklarda Hedef Organ Hasarının Belirteçleri

Mehtap Çelakıl, Aysel Taktak; Sakarya, Hatay, Turkey

249

##### **Tüberkülozlu Çocuk Olguların Değerlendirilmesi: 10 Yıllık Retrospektif Çalışma**

Evaluation of Children with Tuberculosis: A 10-year Retrospective Study

Edanur Yeşil, Çisel Sezer, Solmaz Çelebi, Cansu Turan, Beyhan Bülbül, Mustafa Hacimustafaoğlu; Mersin, Bursa, Türkiye

258

##### **Evaluation of Intoxication Cases Followed up in Pediatric Intensive Care Unit During COVID-19 Pandemic with Social Restrictions**

COVID-19 Pandemisi Sırasında Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Sosyal Kısıtlamalarla Takip Edilen İntoksikasyon Olgularının Değerlendirilmesi

Fatih Varol, Yaşar Yusuf Can, Aziz Kılıç, Ahmet Can Kotcioğlu, Cansu Durak, Uğur Altaş, Şirin Güven, Halit Çam; İstanbul, Turkey

266

##### **Herpes Zoster in Children; Should the Varicella Vaccine be Administered as a Single Dose or a Double Dose?**

Çocuklarda Herpes Zoster; Suçiçeği Aşısı Tek Doz mu Yoksa Çift Doz mu Uygulanmalı?

Taylan Çelik, Doğan Bahadır İnan; Çanakkale, Niğde, Turkey

272

##### **Prematüre Bebeklerde Nörogelişimsel Risk Faktörleri**

Neurodevelopmental Risk Factors in Premature Babies

Fatma Aslan, Şebnem Çalkavur; Bursa, İzmir, Türkiye

281

##### **The Impact of COVID-19 Pandemic and Quarantine Process a Center in Turkey on Anxiety Levels of Pediatric Patients with Epilepsy**

Türkiye'deki Bir Merkezde COVID-19 Pandemisi ve Karantina Sürecinin Epilepsili Çocuk Hastaların Kaygı Düzeylerine Etkisi

Dilşad Yıldız Miniksar, Betül Kılıç, İsmail Kaytan, Esra Özpınar, Ökkeş Hakan Miniksar, Yasemin Topçu, Kürşad Aydın; Yozgat, İstanbul, Turkey

289

##### **Prematüre Bebeklerde İntrakranial Kanamanın Etiyolojisi ve Prognozu, Kohort Araştırması**

Etiology and Prognosis of Intracranial Hemorrhage in Premature Infants, Cohort Research

Demet Aygün Arı, Şule Yiğit, Ayşe Korkmaz Toygar, Murat Yurdakök; Ankara, İstanbul, Türkiye

300

##### **Evaluation of Symptomatic Treatment Approaches of Pediatricians for Pediatric Patients with Upper Respiratory Tract Infection Regarding to Rational Drug Use**

Pediatristlerin Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Çocuk Hastalarda Semptomatik Tedavi Yaklaşımlarının Akılcı İlaç Kullanımı Açısından Değerlendirilmesi

Aslı İzgi, Zehra Yılmaz, Elif Oğuz, İbrahim Koruk; Şanlıurfa, İstanbul, Turkey

310

##### **Öğretmenlerin Aşılardan İlgili Bilgi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi**

Assessment of Teachers' Knowledge and Attitudes Towards Vaccines

Feyza Nehir Öznur Muz, Selma Metintaş, Muhammed Fatih Önsüz, Cüneyt Çam, Ali Kılınc, Sevil Aydoğan Gedik; Eskişehir, Türkiye



# The Journal of Current Pediatrics

## Güncel Pediatri

### İçindekiler / Contents

318

#### **Türkiye’de Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi’nin 10 Yıllık Olaylı Sağlık Analizi**

10-year Survival Analysis of Pediatric Hematology and Oncology in Turkey

Mehmet Fatih Orhan; Sakarya, Türkiye

331

#### **Being Small for Gestational Age Affect Neurodevelopmental Outcomes in Very Preterm Infants**

Gestasyon Haftasına Göre Küçük Olmak Prematüre Bebeklerde Nörogelişimsel Sonuçları Olumsuz Etkiler

Burak Ceran, Mehmet Büyüktiryaki, Esin Okman, Gülsüm Kadioğlu Şimşek, Hayriye Gözde Kanmaz Kutman, Zeynep Üstünyurt Konuk, Fuat Emre Canpolat; Ankara, İstanbul, Turkey

339

#### **Investigating Vaccine Hesitancy and Refusal Among Parents of Children Under Five: A Community-based Study**

Beş Yaş Altı Çocukların Ebeveynlerinde Aşı Tereddüt ve Reddinin Araştırılması: Toplum Temelli Bir Araştırma

Gonca Soysal, Recep Akdur; Tokat, Ankara, Turkey

349

#### **Infectious Diseases and Migration: Measles Cases in a Province, Turkey Before and After the Pandemic**

Bulaşıcı Hastalıklar ve Göç: Türkiye’de Bir İlde Pandemi Öncesi ve Sonrası Kızamık Olguları

Tuba Duygu Yılmaz, Leyla Üçeş Harmanoğulları; Mersin, Turkey

356

#### **Tip Fakültesi Öğrencilerinin Aşılarla İlgili Bilgi ve Tutumunun Değerlendirilmesi**

Evaluation of Medical Students’ Knowledge and Attitude Towards Vaccines

Ahmet Ergin, Bilge Betül Kılıç, Ceyda Gökçen Gökdeniz; Denizli, Türkiye

367

#### **Çocukluk Çağının Akut Benign Miyozitinde Klinik ve Laboratuvar Bulguların Değerlendirilmesi**

Evaluation of Clinical and Laboratory Findings in Acute Benign Myositis in Childhood

İlknur Kaba, Havva Nur Peltek Kendirci, Samet Can Demirbaş; Çorum, Türkiye

373

#### **Evaluation of Clinical Characteristics of Vitamin D Dependent Rickets Type 1 (VDDR-1) Patients and Importance of Early Diagnosis**

D Vitamini Bağımlı Raşitizm Tip 1 (VDDR-1) Hastalarının Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi ve Erken Tanının Önemi

Ruken Yıldırım, Edip Ünal, Aysel Tekmenüray; Diyarbakır, Turkey

### Derleme / Review

379

#### **The Effect of Interventions on the Prevention of Parental Vaccine Refusal and Hesitancy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials**

Ebeveyn Aşı Red ve Tereddütünün Önlenmesine Yönelik Girişimlerin Etkisi: Randomize Kontrollü Çalışmaların Sistematik Bir İncelemesi ve Meta-analizi

Mustafa Volkan Düzgün, Ayşegül İşler Dalgıç; Antalya, Turkey

392

#### **Erratum**

### İndeks / Index

2022 HAKEM İNDEKS / 2022 REFEREE INDEX

2022 YAZAR İNDEKS / 2022 AUTHOR INDEX

2022 KONU İNDEKS / 2022 SUBJECT INDEX

# Medical Education in Times of Pandemic: To Practice or to Protect?

## Pandemi Döneminde Pediatri Eğitimi: Korunmak mı? Öğrenmek mi?

Ayşe Gültekingil\* (0000-0001-7955-5735), Elif Canbolat\* (0000-0001-9264-6164), Fazıl Serdar Gürel\*\* (0000-0002-6657-6147), Esra Baskın\* (0000-0003-4361-8508)

\*Başkent University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Ankara, Turkey

\*\*Başkent University Faculty of Medicine, Department of Medical Education, Ankara, Turkey



### Abstract

**Introduction:** In the beginning of March 2020 with first case of COVID-19 reported in Turkey, measures that were assumed to decrease the spread of SARS-CoV-2 were taken quickly. Use of personal protective equipments and limiting number of people contacting with the patients were some of the most important precautions. Although these precautions protected medical student from risk of infection, they limited their practical learning opportunities and probably negatively effected their education. Aim of our study was to measure the effect of pandemic on medical education of grade 6 medical students.

**Materials and Methods:** We had 6<sup>th</sup> grade medical students that finished their education between July 2020 and June 2021 fill out a questionnaire that measures their self-esteem on evaluation and procedural practice in pediatric patients and presents their subjective opinions on this period and their solution suggestions with closed and open ended questions.

**Results:** Forty nine grade 6 student was included in the study. Their self-esteem was average (general competency in pediatric patients was  $2.31\pm 0.94$  and general self reported competency in clinical practices was  $2.65\pm 1.42$ ). The practice they feel most confident was hand washing ( $4.44\pm 1.16$ ), and the practice the feel least confident was establishment of vascular access ( $1.94\pm 1.09$ ). When they were asked to evaluate their self-competency in pediatric patients from 1 to 5, the procedure they most frequently observed was establishment of vascular access (74%) and least frequently observed was lumbar puncture (12%). Most frequently performed procedure was urinary catheterization (20%). 80.9% them stated that they felt unlucky to be 6<sup>th</sup> grade in COVID-19 pandemic and they would like to have more opportunities to contact with the patients with personal protective equipment (PPE).

**Conclusion:** Education of 6<sup>th</sup> grade medical students affected negatively with decreasing number and diversity of patients and limited opportunity to evaluate patients and observe and perform procedures. Improvements should be made in pediatric departments to increase possibility of student to encounter patients and continue hands on learning with the right precautions.

### Öz

**Giriş:** Mart 2020 itibariyle COVID-19 salgının Türkiye’de de görülmeye başlamasıyla beraber tüm sağlık merkezlerinde enfeksiyon bulaşını engellemeye yönelik yoğun önlemler alınmıştır. Özellikle kişisel koruyucu ekipman kullanımı ve hastaya olabildiğince az personel ile müdahale edilmesi bu tedbirlerin başında gelmektedir. Bu önlemler tıp öğrencilerini de olası enfeksiyon riskinden korumakta ancak pratik imkanını azaltarak eğitim sürecine olumsuz etkisi de olabilmektedir. Çalışmamızın amacı, pandemi döneminin dönem 6 tıp fakültesi öğrencilerinin pediatri eğitimine etkisini değerlendirmektir.

### Keywords

COVID-19, infection, pandemic, medical education, clinical practice, pediatrics

### Anahtar kelimeler

COVID-19, enfeksiyon, pandemi, tıp eğitimi, klinik pratik, pediatri

Received/Geliş Tarihi : 04.06.2022

Accepted/Kabul Tarihi : 05.08.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.38802

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Ayşe Gültekingil MD, Başkent University  
Faculty of Medicine, Department of  
Pediatrics, Ankara, Turkey  
Phone: +90 532 492 49 49  
E-mail: aysegultekingil@gmail.com

**Gereç ve Yöntem:** Temmuz 2020-Haziran 2021 arasında dönem 6 tıp eğitimini almış olan kişilerin anket metodu ile kapalı ve açık uçlu sorular sorularak pediatrik hastaları değerlendirme ve girişim yapma konusunda kendine güvenleri değerlendirilmiştir ve çözüm önerileri öğrenilmiştir.

**Bulgular:** Kırk dokuz dönem 6 tıp fakültesi öğrencisi çalışmaya dahil edilmiştir. Öğrencilerin genel yeterlilik algıları ortalama düzeydedir (Pediatri hastalarını değerlendirmedeki yeterlilik 5 üzerinden  $2,31\pm 0,94$  ve klinik uygulamalar konusunda yeterlilik  $2,65\pm 1,42$ ). Çeşitli pratik uygulamalarda kendilerini ne kadar yeterli hissettikleri 5 üzerinde değerlendirildiğinde, en yeterli hissettikleri alanın el yıkama ( $4,44\pm 1,16$ ), en yetersiz hissettikleri alanın ise damar yolu açma ( $1,94\pm 1,09$ ) olduğu görülmüştür. En sık gözlemedikleri işlem damar yolu açma (%74), en sık yaptıkları işlem idrar sondası takmadır (%20), en az gözlemedikleri işlem ise lomber ponksiyondur (%12). Öğrencilerin %80,9'u bu dönemde internlik yaptıkları için kendilerini şanssız hissettiklerini belirtmişlerdir. Açık uçlu sorularda hasta sayısı ve çeşitliliğindeki azalmanın eğitimlerini olumsuz etkilediğini belirtmişler ve çözüm önerisi olarak gerekli koruyucu ekipmanlar sağlanarak daha fazla hastanın tanı ve tedavisine müdahil olmayı gerekli bulduklarını belirtmişlerdir.

**Sonuç:** Tıp fakültesinin 6. yıl eğitimine pandeminin olumsuz etkisi olmuş, hasta sayısının azalması, hastaları değerlendirme ve pratik işlemleri uygulama imkanları azalmıştır. Öğrencileri hastalardan uzak tutmak yerine kişisel koruyucu ekipman sağlanarak hasta ile ilgilenmelerini sağlamak bu zorluğun aşılmasında en önemli adım olarak görülmektedir.

## Introduction

In the beginning of March 2020 with a global warning of COVID-19 pandemic by WHO and concurrently first case of COVID-19 reported in Turkey, measures that were assumed to decrease the spread of SARS-CoV-2 were taken quickly. One of the first cautionary measures was shut down of schools completely including universities and complete transition to online education (1). Medical school curriculum was also converted into online form in a short time (2,3). However even if theoretical sessions can be completely converted to online format, it was not possible to switch to online completely for practical sessions therefore cancellation of many clinical rotations severely limiting hands-on learning opportunities (4,5). It was especially troublesome for 6<sup>th</sup> grade students of medical school, as their complete year was dedicated for face to face contact with patients as interns and evaluation of patients and practice procedures under supervision (4,6). However protective measures for COVID-19 in hospitals hindered that as personal protective equipment was scarce especially at the beginning of pandemic and it was advised to be as little person as possible to be with the patients to lessen to spread of virus (6). That resulted in much less contact of interns with the patients. At first these measures seem very reasonable as students would not get the risk of infection by contact with patients or be vectors for the spread of it and it was expected to fill in these educational gaps after pandemic slowing down in a couple of months (6). However, this period

first thought to be short got longer, it become less possible to fulfill the object of hands-on learning with patients (7,8).

The aim of our study is to find out the effect of COVID-19 pandemic on the education of 6<sup>th</sup> grade medical students.

## Materials and Methods

This study was designed as single-centered cross-sectional descriptive survey study. 6<sup>th</sup> grade medical students that completed their internship between July 2020 and June 2021 were included in the study. The students that do not want to be involved were excluded. All students were reached face to face or by email; a detailed description of the study and our aims were told then each student was asked to fill out the questionnaires.

The questionnaire was composed of four parts. The first part included demographic characteristics, and general information about pediatric rotation. Second part that included questions of self-evaluation is about student performance in pediatric patients both in general and in various specific subjects (febrile child, child with convulsions, child with respiratory problems, vital signs, radiographic and electrocardiographic findings) and practices (pediatric life support, hand washing, vascular access, nasogastric and urinary catheter placement and injection). The aim of the third part of the questionnaire was the specification of clinical procedures each student has observed or performed. The fourth part was composed of open-ended questions and the aim was the general evaluation



of pediatric internship in the COVID era, problems in education, and possible solutions.

The study protocol was approved by Baskent University Ethics Committee (approval number: KA21/447, date: 22.11.2021) and carried out by the Declaration of Helsinki.

### Statistical Analysis

Data analysis was performed using SPSS 17.0 statistical program. Descriptive analysis presented frequencies and percentages for discrete variables and mean and standard deviation for continuous variables.

### Results

A total of 450 medical students were included in the study. The mean age of the students was  $23.87 \pm 0.66$ ; 70% were girls. Medical school was their first choice in the university entrance examination in 96%.

The pediatric emergency department (PED) was one of the most frequently visited rotation departments in Pediatrics, 30% of them studied in PED. Out of all students, 40% worked in the pediatric ward and 24% in the pediatric intensive care unit (PICU). Of all students, 58% of them stated that they evaluated less than 60 pediatric patients in pediatric rotation. When they were asked about clinical procedures they observed or performed in pediatric rotation, the procedure they most frequently observed was the establishment of vascular access (74%), and the least frequently observed was lumbar puncture (12%). The most commonly performed procedure by interns was urinary catheterization (20%), and the least often performed was a lumbar puncture; none of them performed that procedure (Table 1). When they were asked to evaluate their self-competence in pediatric patients from 1 to 5, self-reported general competency in pediatric patients was  $2.31 \pm 0.94$ , and general self-reported competency in clinical practices was  $2.65 \pm 1.42$ . The practice they felt most confident was hand washing ( $4.44 \pm 1.16$ ), and the practice they felt least confident about was the establishment of vascular access ( $1.94 \pm 1.09$ ) (Table 2).

80.9% of them stated that they felt unlucky to be an intern during the COVID-19 pandemic. In open-ended questions, they expressed that a decrease in the number and diversity of patients negatively impacted their education. They had very limited time with patients and less opportunity to practice the clinical procedures.

They found protective measures very beneficial for them; however, if they had the opportunity, they would step in and evaluate every patient referred to PED or outpatient clinics and patients in wards and PICU if necessary personal protective equipment was provided. When asked to offer a solution for the current situation, they noted they would feel more confident if they had the opportunity to have necessary personal protective equipment (PPE) and evaluate more pediatric patients.

Table 1. Frequency of procedures observed or performed by 6<sup>th</sup> grade medical students

Clinical procedures	Observed (%)	Performed (%)
Airway placement	16 (32)	1 (2)
Bag and mask ventilation	20 (40)	3 (6)
Intubation	22 (44)	1 (2)
Cardiac compression	10 (20)	1 (2)
Vascular access	37 (74)	3 (6)
Intraosseous access	8 (16)	1 (2)
Nasogastric tube placement	14 (28)	3 (6)
Urinary catheterization	25 (50)	10 (20)
Lumbar puncture	6 (12)	0
Suture placement in simple wounds	8 (16)	4 (8)

Table 2. Average self evaluation of students about clinical practices in a scale of 1 to 5

	Mean $\pm$ standard deviation
General competency in evaluation of pediatric patients	$2.31 \pm 0.94$
Evaluation of febrile child	$3.02 \pm 0.83$
Evaluation of child with convulsions	$2.86 \pm 1.07$
Evaluation of respiratory disorders	$2.90 \pm 1.05$
Evaluation of vital signs	$3.38 \pm 1.16$
Evaluation of radiographic findings	$2.94 \pm 1.15$
Evaluation of electrocardiography	$2.74 \pm 1.06$
Competency in clinical practices	$2.65 \pm 1.42$
Competency in pediatric basic and advanced life support	$2.26 \pm 1.29$
Competency in hand washing	$4.44 \pm 1.16$
Competency in urinary catheterization	$3.46 \pm 1.37$
Competency in nasogastric tube placement	$2.82 \pm 1.32$
Competency in establishing intravascular access	$1.94 \pm 1.09$
Competency in injection	$2.80 \pm 1.41$

## Discussion

COVID-19 pandemic affected different aspects of medicine in unexpected and sometimes conflicting ways. Especially at the beginning of the pandemic, an effort to prevent the spread of the virus overwhelmed every area, which had some consequences we later observed. Education is one of the most affected areas in that way (6,7,9). Although online learning is a good alternative for theoretical lessons, they still suffer from a lack of face-to-face contact with the educator (5,9-11). Practical sessions such as case presentations and bedside practices suffered more as such replacements do not exist for clinical training. Students should gather and contact and communicate with patients (and parents in pediatrics) for such learning (4,9,11).

Unpreparedness for a pandemic on such a scale was the biggest obstacle at the beginning, shortage of personal protective equipment naturally limited the number of persons that could contact patients (6). The necessity for social distancing and working in shifts decreased the number of physicians in clinics (4). Patients referring to outpatient clinics and emergency departments also dropped sharply, reducing the number of different patients medical students can come in contact with as a result (6,12-14). Supervision and role modeling at the bedside also suffered from the limited contact with the patients as usually a more senior staff member performs examination and procedures alone (5,6,9).

This is an important finding in our study as well. The number of patients each student evaluated is less than expected. As our research showed, this resulted in low self-esteem in evaluating patients and applying procedures to patients. The number of methods they had the chance to observe had also dropped with decreasing patients and the limited number of people contacting patients. Therefore, it is not surprising for them to feel “unlucky”. Although the preventive measures were necessary at the beginning of the pandemic, students missed education opportunities and would have consequences as time passed. Therefore, recommendations to withdraw students from the clinical environment were reversed (7,15). Today shortage of PPE is a less bothering issue. Therefore, it is easier to supply PPE for students as well. Also, vaccination for COVID-19 is available now for this age group with great effectiveness (16).

## Implications for Practice

Now it is understood that COVID-19 is not a temporary pandemic but a disease that will be seen in years ahead; it is better for doctors of the future to come into contact with these patients as well, and even the whole medical curriculum can gain a new perspective with COVID-19 pandemic by putting public health, infectious diseases and epidemic management into focus again (4,8,10). It is also better for medical students, especially internship students, to feel like part of a medical team that combats a disease if they voluntarily would like to participate with supervision (5,6,14,17). Creative solutions can be found for students with medical conditions that keep them from evaluating these patients. As innovative solutions: COVID research is one of the fields that these students can study for their future professional life (11,14). Another creative solution is; that they can participate in telehealth teams or public awareness efforts on social media or community services (5,6,14).

Improvements in virtual learning and haptic simulation can also help students and educators. Case presentations, electrocardiographic and radiographic discussions can be continued on digital platforms, and physical examination and communications skills can be enhanced by standardized patients and virtual-haptic simulations (5,6,11,15,18). Many different specialties can gather on the same platform, increasing the ability to learn and the sense of being in a community (11).

The results of our study helped us to improve medical education in our department. We stopped working in shifts one year ago, and every staff member is ready at the department. We increased the number of PPE enough for the student to examine patients. Every student now has the opportunity to examine and evaluate patients and observe procedures. We also supplied more advanced manikins and studied every procedure on them routinely with every student. We also improved our virtual platforms, and case-based learning sessions were added to the curriculum.

## Study Limitations

Our study has some limitations. First, it is a single-centered study that prevented different effects of different measures on education. Second, we only evaluated one year and could not see the impact of improvements in education on students. An

interventional study can be planned to measure each intervention's effect on students' education.

### Conclusion

Our study results showed that the education of 6<sup>th</sup>-grade medical students was affected negatively by decreasing number and diversity of patients and limited opportunity to evaluate patients and observe and perform procedures. Considering that COVID-19 may have changed medical education permanently and it is difficult to replace clinical hands-on learning, pediatric departments should improve the possibility of a student encountering patients and continuing hands-on learning with the proper precautions.

### Ethics

*Ethics Committee Approval:* The study protocol was approved by Baskent University Ethics Committee (approval number: KA21/447, date: 22.11.2021) and carried out by the Declaration of Helsinki.

*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

- Sahu P. Closure of Universities Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Impact on Education and Mental Health of Students and Academic Staff. *Cureus* 2020;12:e7541.
- Sarac Y, YÖK. Üniversitelerdeki Uzaktan Eğitim Süreci ve YKS'nin Yeni Tarihi İlişkin Basın Açıklaması. [PressRelease]. Available from: <https://www.yok.gov.tr/Sayfalar/Haberler/2020/YKS%20Ertelenmesi%20Bas%C4%B1n%20A%C3%A7%C4%B1klamas%C4%B1.aspx>
- Important guidance for medical students on clinical rotations during the coronavirus (COVID-19) outbreak. Press release. Association of American Medical Colleges. Published March 17, 2020. Accessed March 23, 2020. Available from: <https://www.aamc.org/news-insights/press-releases/important-guidance-medical-students-clinical-rotations-during-coronavirus-covid-19-outbreak>
- Tokuc B, Varol G. Medical Education in Turkey in Time of COVID-19. *Balkan Med J* 2020;37:180-1.
- Kaul V, Moraes AG, Khateeb D, Greenstein Y, Winter G, Chae J, et al. Medical Education During the COVID-19 Pandemic. *Chest* 2021;159:1949-60.
- Rose S. Medical Student Education in the Time of COVID-19. *JAMA* 2020;323:2131-2.
- Tolsgaard MG, Cleland J, Wilkinson T, Ellaway RH. How we make choices and sacrifices in medical education during the COVID-19 pandemic *MedTeach* 2020;42:741-3.
- Phillips N. The coronavirus is here to stay - here's what that means. *Nature* 2021;590:382-4.
- Hammond D, Louca C, Leeves L, Rampes S. Undergraduate medical education and Covid-19: engaged but abstract. *Med Educ Online* 2020;25:1781379.
- Singh K, Srivastav S, Bhardwaj A, Dixit A, Misra S. Medical Education During the COVID-19 Pandemic: A Single Institution Experience. *Indian Pediatr* 2020;57:678-9.
- Hilburg R, Patel N, Ambruso S, Biewald MA, Farouk SS. Disease-2019 Pandemic: Learning From a Distance. *Adv Chronic Kidney Dis* 2020;27:412-7.
- Pines JM, Zocchi MS, Black BS, Carlson JN, Celedon P, Moghtaderi A, et al. US Acute Care Solutions Research Group. Characterizing pediatric emergency department visits during the COVID-19 pandemic. *Am J Emerg Med* 2021;41:201-4.
- Dopfer C, Wetzke M, Scharff AZ, Mueller F, Dressler F, Baumann U, et al. COVID-19 related reduction in pediatric emergency health care utilization - a concerning trend. *BMC Pediatr* 2020;20:427.
- Chinelatto LA, Costa TR, Medeiros VMB, Boog GHP, Hojaj FC, Tempski PZ, et al. What You Gain and What You Lose in COVID-19: Perception of Medical Students on their Education. *Clinics (Sao Paulo)* 2020;75:e2133.
- Binks AP, LeClair RJ, Willey JM, Brenner JM, Pickering JD, Moore JS, et al. Changing Medical Education, Overnight: The Curricular Response to COVID-19 of Nine Medical Schools. *Teach Learn Med* 2021;33:334-42.
- Tregoning JS, Flight KE, Higham SL, Wang Z, Pierce BF. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol* 2021;21:626-36.
- Liang ZC, Ooi SBS, Wang W. Pandemics and Their Impact on Medical Training: Lessons From Singapore. *Acad Med* 2020;95:1359-61.
- Almarzooq ZI, Lopes M, Kochar A. Virtual Learning During the COVID-19 Pandemic: A Disruptive Technology in Graduate Medical Education. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2635-8.

# Markers of Target Organ Damage in Children with Essential Hypertension

## Esansiyel Hipertansiyonu Olan Çocuklarda Hedef Organ Hasarının Belirteçleri

Mehtap Çelakıl\* (0000-0002-5354-1455), Aysel Taktak\*\* (0000-0001-7724-9160)

\*Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology, Sakarya, Turkey

\*\*Mustafa Kemal University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology, Hatay, Turkey



### Abstract

**Introduction:** Hypertension (HT) is a common health problem that may cause target-organ damages (TOD). Our study aimed to investigate the clinical, laboratory and radiological findings associated with TOD.

**Materials and Methods:** The medical records of 102 patients diagnosed with essential HT were analyzed.

**Results:** A total of 102 patient were evaluated in this study. There was 53 girls (%52) and 49 boys (%48); the mean age was  $13.7 \pm 1.97$  years. Twenty-five patients (24.5%) were dipper and 77 (75.5%) were non-dipper. Sixty-three patients (64%) had single TOD, 22 (21.6%) had two TOD and 9 (8.8%) had three TOD. For obesity, there was a significant difference between patients without TOD and those with TOD in all groups. Serum uric acid, creatinine and sodium levels were significantly higher in all groups with TOD than those without TOD. Similarly, the WBC/lymphocyte ratio was significantly higher among the. RI values were higher in all groups with TOD.

**Conclusion:** The kidney is the first organ affected in essential HT and the earliest sign of TOD is microalbuminuria. Therefore, it may be possible to prevent other TOD that may occur if the kidney is well protected. In our study, the risk of developing TOD over time was found to be significantly higher in patients who did not have TOD at the time of diagnosis but had a high RI value. Reasonable adjustment of salt-protein balance and close monitoring of serum sodium, uric acid and creatine levels have prognostic importance in these patients.

### Öz

**Giriş:** Hipertansiyon (HT), hedef organ hasarlarına neden olabilen yaygın bir sağlık sorunudur. Çalışmamız hedef organ hasarı ile ilişkili klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Esansiyel HT tanısı alan 102 hastanın tıbbi kayıtları analiz edildi.

**Bulgular:** Bu çalışmada toplam 102 hasta değerlendirildi. Elli üç kız (%52) ve 49 erkek (%48); ortalama yaş  $13,7 \pm 1,97$  yıl idi. Hastaların 25'i (%24,5) dipper, 77'si (%75,5) non-dipper idi. Altmış üç hastada (%64) tek hedef organ hasarı, 22 hastada (%21,6) iki hedef organ hasarı ve 9 hastada (%8,8) üç hedef organ hasarı vardı. Obezite için tüm gruplarda hedef organ hasarı olmayan ve olan hastalar arasında anlamlı bir fark vardı. Hedef organ hasarı olan tüm gruplarda serum ürik asit, kreatinin ve sodyum düzeyleri olmayanlara göre anlamlı derecede yüksekti. Hedef organ hasarı olan tüm gruplarda RI değerleri daha yüksekti.

**Sonuç:** Böbrek, esansiyel HT'den etkilenen ilk organdır ve hedef organ hasarının en erken belirtisi mikroalbuminüridir. Bu nedenle böbrek iyi korunursa oluşabilecek diğer organ hasarlarını önlemek mümkün olabilir. Çalışmamızda tanı anında hedef

### Keywords

Essential hypertension, target organ damage, prognosis, child

### Anahtar kelimeler

Esansiyel hipertansiyon, hedef organ hasarı, prognoz, çocuk

Received/Geliş Tarihi : 07.01.2022

Accepted/Kabul Tarihi : 09.08.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.34735

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Mehtap Çelakıl MD, Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology, Sakarya, Turkey

Phone: +90 507 562 00 63

E-mail: mehtapcelakil@yahoo.com

organ hasarı olmayan ancak RI değeri yüksek olan hastalarda zamanla hedef organ hasarı gelişme riski anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Tuz-protein dengesinin makul şekilde ayarlanması ve serum sodyum, ürik asit ve kreatin düzeylerinin yakından izlenmesi bu hastalarda prognostik öneme sahiptir.

## Introduction

Hypertension (HT) is a common health problem that may cause target-organ damages (TOD) such as retinopathy, cardiovascular diseases, and, end-stage kidney disease. These mentioned TOD are the most important causes of morbidity and mortality in HT; therefore, it requires early, careful assessment and management (1,2). There are multiple risk factors identified for the risk of TOD, such as the severity of elevated blood pressure (BP), family history, duration of hypertension, and ethnicity (3). There are also many studies conducted on the presence of factors that may predict prognosis before the onset of TOD. Markers such as white blood cell (WBC)/lymphocyte ratio, serum amyloid protein, phospholipase level, renal resistive index (RI), blood sodium-uric acid level, and 24-hour blood pressure monitoring results (24-h ABPM) are among the prognostic factors in various studies (4-8).

Our study aimed to investigate the clinical, laboratory, and radiological findings associated with TOD in our patients who were followed up with the diagnosis of essential hypertension.

## Materials and Methods

The medical records of 102 patients diagnosed with essential HT were analyzed. Necessary ethic permission was granted by The Mustafa Kemal University Ethics Committee. The definition of hypertension was made according to the American Academy of Pediatrics guideline (9). Office BP was measured using the standard auscultatory technique by a nephrologist with a stethoscope and a sphygmomanometer on at least three accurate systolic and diastolic readings. Office HT was determined when average systolic BP (SBP) or diastolic BP (DBP) levels were  $\geq 95^{\text{th}}$  percentiles for age, sex, and height. After hypertension was diagnosed, all patients were evaluated for secondary causes in a routine algorithm (renal Doppler ultrasonography, laboratory tests, eye examination for retinopathy, echocardiography, urine tests for microalbuminuria) to determine essential HT (10). In patients that met with HT definition, BP was confirmed by 24-h ABPM.

## 24-h-ABPM

24-h ABPM was performed with the oscillometric method using a portable automatic monitor (Spacelabs ABPM Model no: 90207; SpaceLabs Medical, Redmond, WA). An appropriate cuff was chosen from three available sizes and placed on the non-dominant arm. Measurements were taken every 20 minutes during the day and every 30 minutes at night. The day was defined as the hours from 08:00-20:00 and night as 00:00-07:00. Blood pressure load was defined as the percentage of total BP measurements exceeding the upper limit of normal according to age, sex, and height during awake and sleeping periods. A blood pressure load of 25% or more was accepted as hypertension. To calculate individual nocturnal BP falls, each patient had the mean nocturnal (00:00-07:00) values compared with the mean daytime values (08:00-20:00), and the difference was expressed as a percentage of the daytime mean value. Night dipping was defined as at least a 10% reduction in BP during sleep. According to the European reference standards, standard deviation scores (SDS) for SBP, DBP, mean arterial pressure (MAP), and heart rate were used to make height-, sex, and age-dependent corrections to BP (11).

Secondary HT, 'white coat' HT, masked HT, renal artery stenosis, presence of Diabetes Mellitus (DM), familial hyperlipidemia, heart disease, urinary anomalies with HT, a history of nephrectomy, patients on drug treatment in the past 15 days were excluded from the study. Ethics committee approval was received from the Ethics Committee of Mustafa Kemal University Faculty of Medicine. Demographic data included age, gender, family history with HT, and preterm birth were noted. Weight and height were measured in all patients, and body mass index (BMI) was calculated as weight (kg)/height (m<sup>2</sup>). BMI percentile was determined for patients, according to the 2000 center control and prevention growth charts (12). Obesity was defined as BMI > 95<sup>th</sup> percentile for age and gender.

### Target Organ Damage Decision

**Retinopathy:** A detailed eye ground examination was performed on all patients, and the diagnosis was confirmed by OCT (ocular tomography) in suspicious patients.

**Left ventricular hypertrophy:** All patients' evaluation were performed by the same pediatric cardiologist and the same echocardiography transducer. Interventricular septal thickness (IVSTd), left ventricular diameter at end-diastole (LVDd) and end-systole (LVDs), LV mass was calculated using the Devereux and Reichek formula (13). LV mass was indexed for height. LVH was defined as LV mass index (LVMI) $>36.88 \text{ g/m}^{2.7}$  in girls and  $>39.36 \text{ g/m}^{2.7}$  in boys (95<sup>th</sup> percentile) (14).

**Microalbuminuria:** Microalbuminuria was measured by the nephelometric method by determining three separate 24-hour urine samples collected at least one week apart. 30-300 mg/day albumin excretion in urine in at least two of the three samples was accepted as microalbuminuria.

**Renal Doppler and urinary ultrasonography:** Ultrasonographic examinations were performed using duplex Doppler sonography. Kidney length (between upper and lower poles of the kidney), kidney size, parenchyma echogenicity, cortical thickness were measured for all patients. Intrarenal Doppler signals were obtained from three representative proximal segmental arteries. Peak systolic velocity (PSV) and minimum end-diastolic velocity (EDV) were determined using the angle correction menu of the apparatus. Resistive index (RI) was defined with (PSV-EDV)/PSV formula (15).

### Statistical Analysis

The statistical analysis was performed by SPSS software version 21. The continuous data were described as mean and standard deviation, median and minimum-maximum where appropriate. The categorical data were described as percentages and compared with the chi-square test. The Kolmogorov-Smirnow test was used to determine the distribution of variables. Independent parametric and non-parametric variables were compared with Student's t-test and Mann-Whitney U test where appropriate. Parametric and non-parametric multiple groups were compared with one-way ANOVA and Kruskal-Wallis test. Bonferroni correction was performed in multiple

group statistical analysis.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

### Results

A total of 102 patients were evaluated in this study. There were 53 girls (52%) and 49 boys (48%); the mean age was  $13.7 \pm 1.97$  years (range 8-17 years). Fourteen patients (13.7%) had hypertension in their family history, and 57 (55.9%) patients had obesity. The mean daytime systolic blood pressure load (DSL) and nocturnal systolic blood pressure load (NSL) was  $23.3 \pm 16.02\%$  (range 1-90%) and  $24.17 \pm 22.7\%$  (range 1-90%) respectively. The mean daytime diastolic blood pressure load (DDL) and nocturnal diastolic blood pressure load (NDL) was  $26.48 \pm 17.73\%$  (range 3-85%) and  $21.48 \pm 16.80\%$  (range 1-74%) respectively. Twenty-five patients (24.5%) were dipper and 77 patients (75.5%) were non-dipper. The mean daytime systolic and diastolic blood pressure was  $121 \pm 12$  (range 96-160) mmHg and  $73 \pm 11$  (range 48-123) mmHg. The mean nocturnal systolic and diastolic blood pressure was  $107 \pm 15$  (range 79-156) mmHg and  $62 \pm 10$  (range 43-120) mmHg, respectively. The mean laboratory levels were as follows; BUN was  $18.82 \pm 7.65$  (range 8-45) mg/dL, creatinine was  $0.73 \pm 0.43$  (range 0, 43-8) mg/dL, uric acid was  $5.89 \pm 1.13$  (3.30-8.10) mg/dL, sodium was  $137.16 \pm 13.84$  mg/dL, potassium was  $5.78 \pm 1.12$  mg/dL, WBC to lymphocyte ratio was  $2.69 \pm 1.07$ . The mean RI of left kidney was  $0.64 \pm 0.13$  (range 0, 42-1). Sixty-three patients (64%) had single TOD, 22 patients (21.6%) had two TOD and 9 patients (8.8%) had three TOD (Table 1). Microalbuminuria was the most seen TOD. TOD situation was divided into four groups: Patients with no TOD, patients with one TOD, patients with 2 TOD, and patients with 3 TOD. The comparative demographic, laboratory and radiological results were shown in Table 2.

For obesity, there was a significant difference between patients without TOD and those with at least two TOD ( $p < 0.001$ ), but there was no difference in terms of age and gender. In DSL, there was a significant difference between those without TOD and those with at least two TOD and between those with single TOD and those with 3 TOD ( $p = 0.001$ ,  $p = 0.007$ , respectively). There was a significant difference in DDL between those with no TOD and 3 TOD ( $p = 0.003$ ). Among those without TOD and at least two TOD, there was a significant difference in NSL and NDL ( $p < 0.001$ ,

p=0.003). There is a significant difference between those without TOD and those with at least two TOD in terms of DSP and DDP (p=0.001, both). In terms of left RI, a significant difference was observed between those without TOD and all groups with TOD

(p<0.001). There was no difference between groups in BUN levels, but patients with at least 2 or 3 TOD had significantly higher creatinine values (p<0.001). Serum uric acid levels were significantly higher in all groups with TOD than those without TOD (p=0.008 in 1 TOD, p=0.002 in 2 TOD, p<0.001 in 3 TOD). Similarly, the WBC/lymphocyte ratio was significantly higher among the groups (p<0.001). Contrary to many studies, it was observed that being dipper and non-dipper alone did not significantly affect retinopathy, left ventricle hypertrophy and microalbuminuria (p=0.194, p=0.058, p=0.166, respectively). However, RI was significantly higher in patients with non-dipper than in dipper patients (p=0.01).

Table 1. Patients with target organ damage

Target organ damage	n (%)
One TOD	50 (49%)
Microalbuminuria	36
Retinopathy	5
Left ventricular hypertrophy	9
Two TOD	22 (21.6%)
Microalbuminuria + retinopathy	21
Microalbuminuria + left ventricle hipertrophy	1
Retinopathy + left ventricle hipertrophy	-
Three TOD	9 (8.8%)
Microalbuminuria + retinopathy + left ventricle hipertrophy	9
TOD: Target organ damage	

### Discussion

Essential hypertension is a common health problem that needs to be treated early as it causes progressive TOD. Therefore, it is crucial to define the prognostic factors that may cause TOD and take precautions before chronic damage occurs. For this purpose, there are

Table 2. Demographic, clinical and radiological comparison of the group with target organ damage and the group without target organ damage

Target organ damage	Patients with TOD (n=50)			Patients with no TOD (n=52)	p
	Single TOD (n=19)	Two TOD (n=22)	Three TOD (n=9)	-	-
Gender (girl/boy)	9/10	9/13	1/8	34/18	>0.008
Age (year)	13.10±2.33	14.40±1.53	13.77±2.16	13.73±1.94	>0.008
Obesity	12	21	8	16	<0.001
DSL (%)	21.38±8.39	30.26±14.77	51.64±19.62	16.16±10.84	<0.001
DDL (%)	25.31±13.83	33.61±19.90	48.61±24.59	20.06±12.10	=0.003
NSL (%)	22.82±22.30	33.20±22.42	52.46±25.40	15.96±17.09	<0.001
NDL (%)	24.78±17.36	29.97±18.68	31.10±18.76	15.10±12.63	=0.003
DSP (mmHg)	118±9.5	126±11	140±9.5	117±10	=0.001
DDP (mmHg)	69±5	75±12	89±15	71±10	=0.001
NSP (mmHg)	105±15	117±17	126±14	103±10	>0.008
NDP (mmHg)	59±6	64±10	79±16	59±7	>0.008
Dipper/non-dipper (%)	4/16	5/17	0/9	16/36	<0.003
RI	0.62±0.12	0.73±0.11	0.84±0.14	0.57±0.08	<0.001
Urea (mg/dL)	19.47±8.61	22.18±8.12	23.88±9.26	16.28±5.7	>0.008
Creatinine (mg/dL)	0.67±0.11	1.07±1.55	0.81±0.95	0.58±0.11	<0.001
Sodium (mEq/L)	139±1.60	134±2.98	140±1.93	137±2.30	=0.002
Uric acid (mg/dL)	6.15±0.70	6.93±0.64	6.75±1.19	5.21±0.93	<0.001
DSL: Daytime systolic blood pressure load, DDL: Daytime diastolic blood pressure load, NSL: Nocturnal systolic blood pressure load, NDL: Nocturnal diastolic blood pressure load, RI: Resistive index, TOD: Target organ damage					

many studies conducted in the literature. Early markers related to the risk of TOD identified up to now are; serum Na and uric acid levels, RI on Doppler USG, the severity of elevated BP values, family history, obesity, duration of hypertension, and ethnicity (3,5). In our study, we aimed to examine the clinical, demographic and radiological characteristics of patients followed up with essential HT and prognostic factors that play a role in TOD formation.

In the evaluation of our patients, in terms of socio-demographic and clinical risk factors, no significant relationship was found between age and gender with TOD in our study. However, obesity was significantly higher in patients with TOD ( $p < 0.005$ ). In 24h-ABPM results, daytime systolic-diastolic loading and non-dipper status of obese patients were significantly higher than non-obese patients. Since the risk of cardiovascular disease is increased in obese children diagnosed with hypertension, it is crucial to take precautions against obesity and to reach normal weight targets in obese children (16).

In the laboratory findings, serum creatine, sodium and uric acid values were significantly higher in all groups in patients with TOD. This demonstrates how nutrition and diet plays an important role in the development of hypertension and TOD. In many studies conducted on the subject, revealed that salt and protein intake should be balanced. Otherwise, the risk of TOD will increase (6,7).

In recent years, many studies were shown the relationship between increased RI value in the Doppler USG and TOD, and it was found to be significantly higher in patients with microalbuminuria (5). Similarly, in our study, RI values were higher in all groups with TOD (microalbuminuria + retinopathy, microalbuminuria + left ventricle hypertrophy or only one TOD). It was observed that TOD developed in the follow-up of patients who did not have TOD at the time of diagnosis but had a high RI. Even if RI is affected by factors such as increased vascular compliance, systemic pulse pressure, decreased GFR (glomerular filtration rate), urine microalbumin excretion, heart rate and rhythm, it is usually an indicator of renal vascular resistance and can be used in the diagnosis of renal vascular involvement because it is a non-invasive and easily accessible method. It was also considered that the RI value might be affected by age and pulse pressure, and normal RI values for

age were defined in studies (17). In another study, as a result of 3.1 years of follow-up of 426 patients, the prognostic importance of the increase in the RI value was shown in patients with cardiorenal involvement, mainly when evaluated together with the decrease in GFR (18).

It has been shown that patients who received medical treatment regressed in RI value. Therefore, it has been suggested that the RI value can also be used for predicting the effect of treatment (19). In our study, unlike the literature, the RI value was found to be significantly higher in patients with isolated retinopathy or accompanying microalbuminuria. The relationship between RI and retinopathy has not been investigated in studies conducted so far. RI values were high in all 5 patients with isolated retinopathy. However, it would be wrong to say that this increase in RI is prognostic for retinopathy since most of our patients with retinopathy also had microalbuminuria. Likewise, 9 patients with isolated increased LVMI had higher RI values.

In our study, 36 patients had microalbuminuria, 5 patients had retinopathy, and 9 patients had left ventricular hypertrophy in patients with a single TOD. In other patients, 2 or more TOD were together. Interestingly, patients with 2 or more TOD had microalbuminuria. This made us think that the main trigger leading to TOD is renal parenchymal damage. Therefore, protecting the kidney should be the main goal in these patients. For this purpose, it will be beneficial for the long-term prognosis of the patients to determine the factors that will contribute to the development of microalbuminuria and to follow them more closely. RI can be used for this purpose because it is non-invasive and easily applicable. The significantly higher RI value in our patients with isolated retinopathy and isolated left ventricular hypertrophy supports this idea.

When the patients were examined in terms of 24h-ABPM results on admission, twenty-five patients (24.5%) were dipper, and 77 patients (75.5%) were non-dipper. Studies have found that the risk of TOD is significantly higher in patients with non-dipper and high DSL (20,21). Similarly, it was observed that there is a positive correlation between cardiac involvement and day and night systolic BP (22). When we evaluated our patients in two separate groups as dipper and non-dipper, there was no significant



difference between the groups in terms of TOD, unlike the literature. However, when we retrospectively examined patients who had no TOD at the time of diagnosis but developed TOD during follow-up, we found that patients with a high RI value who were non-dipper at the beginning developed significantly more TOD than patients with a normal RI ( $p=0.001$  for microalbuminuria,  $p=0.003$  for retinopathy,  $p=0.005$  for left ventricular hypertrophy). Therefore, the RI value may be an important prognostic parameter in predicting the development of TOD along with the 24-h ABPM results.

Although our study was conducted with a limited number of patients, we think it will contribute to the literature since the clinical, laboratory, and radiological findings that may be prognostic in TOD have been investigated in detail and collectively.

### Conclusion

In conclusion, the kidney is the first organ affected in essential HT, and the earliest sign of TOD is microalbuminuria. Therefore, it may be possible to prevent other TOD that may occur if the kidney is well protected. In our study, the significantly higher risk of developing TOD in the follow-up in patients with a high RI value before TOD occurs, suggesting that the use of RI measurements in early diagnosis may be beneficial in terms of prognosis. Thus, we think that the development of TOD can be prevented by closer monitoring and more aggressive treatment of patients with high RI values. Similarly, reasonable adjustment of salt-protein balance and close monitoring of serum sodium, uric acid and creatine levels have prognostic importance in these patients.

### Ethics

*Ethics Committee Approval:* Ethical approval was received for this study from the Mustafa Kemal University Ethics Committee (decision number: 25, 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

- Lurbe E. Diagnosis and treatment of hypertension in children. *Curr Hypertens Rep* 2010;12:480-6.
- Lurbe E. Hypertension and target organ damage in children and adolescents. *J Hypertens* 2007;25:1998-2000.
- McCordle BW. Assessment and management of hypertension in children and adolescents. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:155-63.
- Lai CL, Xing JP, Liu XH, Qi J, Zhao JQ, Ji YR, et al. Relationships of Inflammatory Factors and Risk Factors with Different Target Organ Damage in Essential Hypertension Patients. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130:1296-302.
- Viazzi F, Leoncini G, Derchi LE, Pontremoli R. Ultrasound Doppler renal resistive index: a useful tool for the management of the hypertensive patients. *J Hypertens* 2013;32:149-53.
- Cailar Gd, Ribstein J, Mimran A. Dietary sodium and target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:222-9.
- Ofori SN, Odiya OJ. Serum uric acid and target organ damage in essential hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2014;2:253-61.
- Andreadis EA, Agaliotis G, Kollias A, Kolyvas G, Achimastos A, Stergiou GS. Night time home versus ambulatory blood pressure in determining target organ damage. *J Hypertens* 2016;34:438-44.
- Marcon D, Tagetti A, Fava C. Subclinical Organ Damage in Children and Adolescents with Hypertension: Current Guidelines and Beyond. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention* 2019;26:361-73.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group. High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-6.
- Dionne JM. Updated Guideline May Improve the Recognition and Diagnosis of Hypertension in Children and Adolescents; Review of the 2017 AAP Blood Pressure Clinical Practice Guideline. *Curr Hypertens Rep* 2017;19:84.
- Kuczumski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. CDC growth charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11 2000;246:1-190.
- de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1251-60.
- Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Khoury P, Meyer RA. Indexing left ventricular mass to account for differences in body size in children and adolescents without cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1995;76:699-701.
- Radermacher J. Ultrasonography of the kidney and renal vessels. I. Normal findings, inherited and parenchymal diseases. *Urologe A* 2005;44:1351-63.
- Wühl E. Hypertension in childhood obesity. *Acta Paediatr* 2019;108:37-43.
- Afsar B, Ozdemir NF, Elsurur R, Sezer S. Renal resistive index and nocturnal nondipping: is there an association in essential hypertension? *Int Urol Nephrol* 2009;41:383-91.
- Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, Kamide K, Hayashi S, Kubota Y, et al. Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension* 2012;60:770-7.
- Erman C, Koc AS. Renal resistive index significantly increased in hypertensive children and it is independently related to the pulse pressure and left ventricular mass index. *Clin Exp Hypertens* 2019;41:607-14.

20. Conkar S, Yılmaz E, Hacıkara Ş, Bozabalı S, Mir S. Is Daytime Systolic Load an Important Risk Factor for Target Organ Damage in Pediatric Hypertension? *The J Clin Hypertens* 2015;17:760-6.
21. Mule G, Nardi E, Andronico G, Cottone S, Raspanti F, Piazza G, et al. Relationship between 24h blood pressure load and target organ damage in patients with mild to moderate essential hypertension. *Blood Press Monit* 2001;6:15-23.
22. Karpettas N, Nasothimiou E, Kollias A, Vazeou A, Stergiou SG. Ambulatory and home blood pressure monitoring in children and adolescents: diagnosis of hypertension and assessment of target organ damage. *Hypertens Res* 2013;36:285-92.

# Tüberkülozlu Çocuk Olguların Değerlendirilmesi: 10 Yıllık Retrospektif Çalışma

## Evaluation of Children with Tuberculosis: A 10-year Retrospective Study

Edanur Yeşil\* (0000-0002-8926-9959), Çisel Sezer\*\* (0000-0002-3928-3453), Solmaz Çelebi\*\*\* (0000-0002-3536-0263), Cansu Turan\*\*\*\* (0000-0003-3146-6391), Beyhan Bülbül\*\*\* (0000-0002-5720-1212), Mustafa Hacımustafaoğlu\*\*\* (0000-0003-4646-660X)

\*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

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

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

\*\*\*\*Dörtçelik Çocuk Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Bursa, Türkiye



### Öz

**Giriş:** Çocukluk çağı tüberkülozu toplumda erişkin tüberkülozunun iyi kontrol altına alınmadığının bir göstergesidir. Bu çalışmada tüberküloz tanısıyla takip ettiğimiz olguların epidemiyolojik ve klinik verilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Hastanemiz Çocuk Enfeksiyon Kliniği ve Polikliniği'ne 2010-2020 yılları arasında başvuran ve tüberküloz tanısı alan olguların klinik verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 2020-5/3 no'lu karar ile onam alındı.

**Bulgular:** Toplam 175 olgunun ortalama yaşları  $125 \pm 66,038$  (medyan 132, 3-216) ay olup %51'i kız cinsiyeteydi. Olguların %88'i (n=154) Bursa'da yaşamakta olup başvuruların çoğunluğu Osmangazi (n=41, %23,4), Yıldırım (n=40, %22,9), İnegöl (n=20, %11,5) ve Nilüfer (n=19, %10,9) ilçelerindendi. Olguların %55'inde (n=96) akciğer tüberkülozu, %42'sinde (n=74) akciğer dışı tüberküloz, %3'ünde (n=5) ise akciğer ve akciğer dışı tüberküloz görüldü. Tüm olguların %25,7'sinde (n=45) tüberküloza temas öyküsü vardı. Olguların %6,3'ünde (n=11) öncesinde profilaksi alma öyküsü vardı. Olguların %46'sında (n=81) öksürük, %29'unda (n=50) ateş, %14'ünde (n=24) kilo kaybı, %13'ünde (n=22) gece terlemesi, %5'inde (n=8) hemoptizi yakınmaları vardı. Olguların Sedimentasyon değeri ortalama  $36 \pm 28,85$  (medyan 27, 5-140) mm/saat, CRP değeri ise ortalama  $16 \pm 41,94$  (medyan 1, 1-258) mg/L idi. Olguların %65'inin (n=114) tüberkülin cilt testi pozitifti. Mikobakter ARB (aside rezistan basil) ve kültür bakılan olguların (n=142) %19'unda (n=27) ARB pozitif, %18'inde (n=25) kültür pozitifti. Mikobakter PCR bakılan toplam 104 olgunun %45'inin (n=47) PCR'ı pozitifti. Olguların %11'inde yan etki izlenmiş olup en sık hepatotoksisite (n=11, %6,3) gözlemlendi. Bir olgu tedavinin yedinci ayında kistik fibrozise bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi.

**Sonuç:** Tüberküloz *Mycobacterium tuberculosis* bakterisinin neden olduğu oldukça bulaşıcı ve tedavi edilmezse mortalite ile sonuçlanabilecek bir hastalıktır. Çalışmamızda kültür pozitifliği %18 tespit edilmiş olup, en sık hepatotoksisite yan etkisi gözlenmiştir.

### Anahtar kelimeler

*Mycobacterium tuberculosis*, pediatri, tüberküloz

### Keywords

*Mycobacterium tuberculosis*, pediatrics, tuberculosis

Geliş Tarihi/Received : 01.04.2022

Kabul Tarihi/Accepted : 17.07.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.71542

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Edanur Yeşil, Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Mersin, Türkiye  
Tel.: +90 532 012 41 28  
E-posta: eda\_hacettepe@hotmail.com

## Abstract

**Introduction:** Childhood tuberculosis is a perspective that adult tuberculosis is not well controlled in the community. In this study, it was aimed to evaluate the epidemiological and clinical data of the cases we followed up with the diagnosis of tuberculosis.

**Materials and Methods:** The clinical data of the cases who admitted to the Pediatric Infection Clinic and Outpatient Clinic of our hospital between 2010 and 2020 and were diagnosed with tuberculosis were retrospectively analyzed. Approval for the study was obtained from the Ethics Committee of Uludag University Medical Faculty with the decision no. 2020-5/3.

**Results:** The mean age of 175 cases was 125±66,038 (median 132, 3-216) months, and 51% were female. 88% of the cases (n=154) live in Bursa and the majority of the admissions are from Osmangazi (n=41, 23.4%), Yıldırım (n=40, 22.9%), İnegöl (n=20, 11.5%) and Nilüfer (n=19, 10.9%). Pulmonary tuberculosis was seen in 55% (n=96) of the cases, extrapulmonary tuberculosis in 42% (n=74), and pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in 3% (n=5). 25.7% (n=45) of all cases had a history of contact with tuberculosis. 6.3% (n=11) of the cases had a history of taking prophylaxis before. Cough in 46% (n=81) of cases, fever in 29% (n=50), weight loss in 14% (n=24), night sweats in 13% (n=22), 5% (n=8) had complaints of hemoptysis. The mean sedimentation value of the cases was 36±28.85 (median 27. 5-140) mm/hour, and the mean CRP value was 16±41.94 (median 1. 1-258) mg/L. The tuberculin skin test was positive in 65% (n=114) of the cases. Mycobacter ARB (acid-resistant bacillus) was positive in 19% (n=27) and culture was positive in 18% (n=25) of the cases evaluated microbiologically (n=142). PCR was positive in 45% (n=47) of the 104 cases in which mycobacterial PCR was examined. Side effects were observed in 11% of the cases, and hepatotoxicity was observed most frequently (n=11, 6.3%). One patient died in the seventh month of treatment due to complications related to cystic fibrosis.

**Conclusion:** Tuberculosis is a highly contagious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* and may result in mortality if left untreated. In this study, culture positivity was found to be 18%, and the most common side effect was hepatotoxicity.

## Giriş

Tüberküloz (TB) dünyada tek bir enfeksiyöz ajandan kaynaklanan ölümlerin en önde gelen nedenidir. Etkeni *Mycobacterium tuberculosis* olup solunum yolu ile bulaşmaktadır. Dünya nüfusunun dörtte birinin tüberküloz ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Enfekte kişilerde hayat boyu %5-10 arasında hastalık gelişmektedir. Özellikle HIV başta olmak üzere, diyabet, malnutrisyon, sigara ve alkol bağımlılığı gibi risk faktörleri varsa bu oran çok daha yüksektir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporunda 2020 yılında tüm tüberküloz olgularının %12'sini 15 yaş altı çocukların oluşturduğu belirtilmektedir (1). 2019 yılında tüberkülozdan 1,2 milyon kişinin öldüğü ve %16'sını <15 yaş çocuk grubunun oluşturduğu bildirilmiştir ve bu oran 15 yaş altı çocuklarda tüberküloz mortalitesinin daha büyük yaş grubuna göre daha yüksek olduğunu düşündürmektedir (1). Özellikle 5 yaş altı çocuklarda tüberkülozun primer ya da latent enfeksiyondan hızla hastalığa ilerleyebildiği ve miliyer tüberküloz ya da tüberküloz menenjit gibi ağır bulgulara neden olabildiği bilinmektedir (2). Çocukluk çağı tüberkülozu toplumda erişkin tüberkülozunun iyi kontrol altına alınmadığının bir göstergesidir.

Tüberküloz hastalığının mikrobiyolojik tanısı için balgam, mide açlık sıvısı ya da gelen materyalde yayma mikroskopik olarak incelenerek tüm mikobakteriler

için “aside rezistan basiller (ARB)” görülebilir. ARB pozitif olması için mililitrede 5000-10000 basil bulunmalıdır. Altın standart kültürdür, tüm örnekler uygulanmalıdır. Kültürde mikobakteri üreyebilmesi için hasta örneklerinin mililitresinde 10-100 canlı basil bulunmalıdır (3). Akciğer tüberkülozunun kesin tanısı kültürde üreme olması ve bazı durumlarda da histopatolojik yöntemler ile konulur (3).

Türkiye’de tüberküloz insidansı 2018 yılında 100,000 nüfusta 14,1 iken, Bursa için bu oran 18,8 olarak tespit edilmiştir (4). Bu çalışma ile tüberküloz tanısıyla takip ettiğimiz olguların epidemiyolojik ve klinik verilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Hastanemiz Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Kliniği ve Polikliniği’ne 1 Ocak 2010 ile 1 Ocak 2020 yılları arasında başvuran ve tüberküloz tanısı alan olguların başvuru yakınmaları, laboratuvar değerleri (sedimentasyon, CRP, Quantiferon ve kültür sonuçları) radyolojik bulguları olguların elektronik dosyalarından retrospektif olarak incelendi.

Tüberkülin cilt testi tüm hastalara deneyimli tek bir çocuk enfeksiyon aşı polikliniği hemşiresi tarafından deri içerisine uygulanıp 72 saat sonra endürasyon ölçümü yapıldı. Tüberkülin cilt testi BCG (Bacillus Calmette-Guèrin) aşısız olguda  $\geq 10$  mm, 1 BCG

aşılı olguda  $\geq 15$  mm, 2 BCG aşılı olguda  $\geq 17,5$  mm, immünsüprese olguda ise  $\geq 5$  mm pozitif olarak kabul edildi (5).

Akciğer tüberkülozu araştırılmasında mide açlık sıvısı (sabah ilk örnek ve çocuk aç iken) ve balgam örnekleri 3 ardışık gün üst üste usulüne uygun olarak alındı. Tüberküloz meningoensefalit düşünülen olgulara lomber ponksiyon yapıp BOS örneği, süpüratif lenfadenit olan olgularda apse materyali ARB, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ve kültür bakılmak üzere gönderildi. Örnekler %4 sodyum hidroksit-trisodyum sitrat ile dekontaminasyon ve konsantrasyon yöntemleri ile hazırlanıp Ziehl-Nielsen ile boyanarak mikroskopik incelendi. Materyaller Löwenstein-Jensen besiyerine aseptik koşullarda inoküle edildi. BBL-MGIT (Mycobacteria-Growth Indicator Tube) Bactec otomatik kültür sisteminde (Becton-Dickinson Diagnostic Instrument Systems, ABD) izlendi. *Mycobacterium tuberculosis* PCR çalışılmasında Xpert MTB/RIF ve Xpert MTB/RIF Ultra Nükleik asit amplifikasyon testleri kullanıldı.

Akciğer tüberkülozu tanısı akciğer parankimini ya da trakea bronş ağacını tutan tüberküloz için, akciğer parankimi dışı organ tutulumu olan olgularda ise akciğer dışı tüberküloz tanısı konuldu. Miliyer TB ise akciğer ve akciğer dışı TB olarak tanımlandı. Akciğer tüberkülozu düşünülen olgulara tanı klinik ve radyolojik ya da klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik yöntemlerle konuldu. Akciğer dışı tüberküloz tanısı klinik, radyolojik, mikrobiyolojik ya da histopatolojik yöntemlerle konuldu. Akciğer grafileri posteroanterior ve lateral grafi olarak çekildi, akciğer tomografileri kontrastlı uygulandı. Çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD TB) terimi hem izoniyazid hem rifampisine dirençli olgularda kullanılmış olup birlikte başka ilaç dirençleri de eşlik edebilmekteydi.

#### İstatistiksel Analiz

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onam alındı (karar no: 2020-5/3, tarih: 18.03.2020). Araştırma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapıldı.

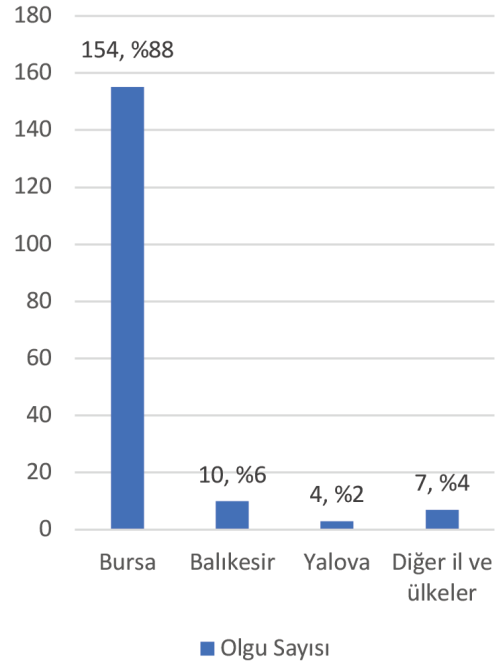
İstatistiksel analizlerde SPSS 23.0 kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart deviasyon, medyan, minimum ve maksimum olarak verildi.

#### Bulgular

On yıllık sürede takip edilen toplam 175 olgunun ortalama yaşları  $125 \pm 66,038$  (medyan 132, 3-216) ay

olup %51'i kız cinsiyetteydi. Olguların %88'i (n=154) Bursa'da yaşamakta olup başvuruların çoğunluğunu Osmangazi (n=41, %23,4), Yıldırım (n=40, %22,9), İnegöl (n=20, %11,5) ve Nilüfer (n=19, %10,9), Mustafakemalpaşa (n=8, %4,6) ilçeleri oluşturdu (Şekil 1, 2). En az Gemlik (n=5, %2,9), Mudanya (n=5, %2,9), Yenişehir (n=4, %2,3), Gürsu (n=4, %2,3), Karacabey (n=3, %1,7), Orhangazi (n=2, %1,1), Büyükorhan (n=1, %0,5), Kestel (n=1, %0,5) ve Orhaneli (n=1, %0,5) idi (Şekil 2). Olguların 5'i (%3) yabancı uyruklu idi. Olguların %23'ünde (n=40) altta yatan hastalık mevcut olup başlıcaları epilepsi (n=8, %4,5), immün yetmezlik (n=7, %4,1), malignensi (n=6, %3,5), kistik fibrozis (n=4, %2,3), astım (n=4, %2,3), kardiyak komorbidite (n=3, %1,8) ve diğer komorbiditeler (n=8, 4,5) idi (Tablo 1). İmmün yetmezlikli olguların ikisi anti-TNF tedavi almaktaydı, birinde IL-12 reseptör defekti vardı.

Olguların %55'i (n=96) akciğer tüberkülozu, %42'si (n=74) akciğer dışı tüberküloz, %3'ü (n=5) ise akciğer ve akciğer dışı TB idi (Tablo 1). Akciğer dışı tüberküloz olgularında başlıca lenf bezi (n=35, %47) ardından gastrointestinal sistem tutulumu (n=15, %20), meningoensefalit (n=12, %16), plevra (n=7, %9), cilt (n=3, %4), perikard (n=2, %3), göz



Şekil 1. Hastanemize başvuran tüberkülozlu çocuk olguların il olarak dağılımı.

(n=1, %1) tutulumu görüldü (Tablo 1). Tüm olguların %25,7'sinde (n=45) TB temas öyküsü vardı. Olguların %6,3'ünde (n=11) öncesinde TB profilaksisi alma öyküsü vardı. Olguların %46'sında (n=81) öksürük, %29'unda (n=50) ateş, %14'ünde (n=24) kilo kaybı, %13'ünde (n=22) gece terlemesi, %5'inde (n=8) hemoptizi yakınmaları vardı.

Olguların %93'ü (n=164) 1 BCG aşısı ile, %2'si (n=3) 2 BCG aşısı ile aşı olup, %5'i (n=8) aşısızdı. Aşısız 8 olgunun biri tüberküloz meningoensefaliti, diğerleri akciğer tüberkülozuydu.

Olguların laboratuvar verileri incelendiğinde ortalama sedimentasyon değeri  $36 \pm 28,85$  (medyan 27, 5-140) mm/saat, CRP değeri ise ortalama  $16 \pm 41,94$  (medyan 1, 1-258) mg/L idi. Anti-HIV pozitif hasta yoktu.

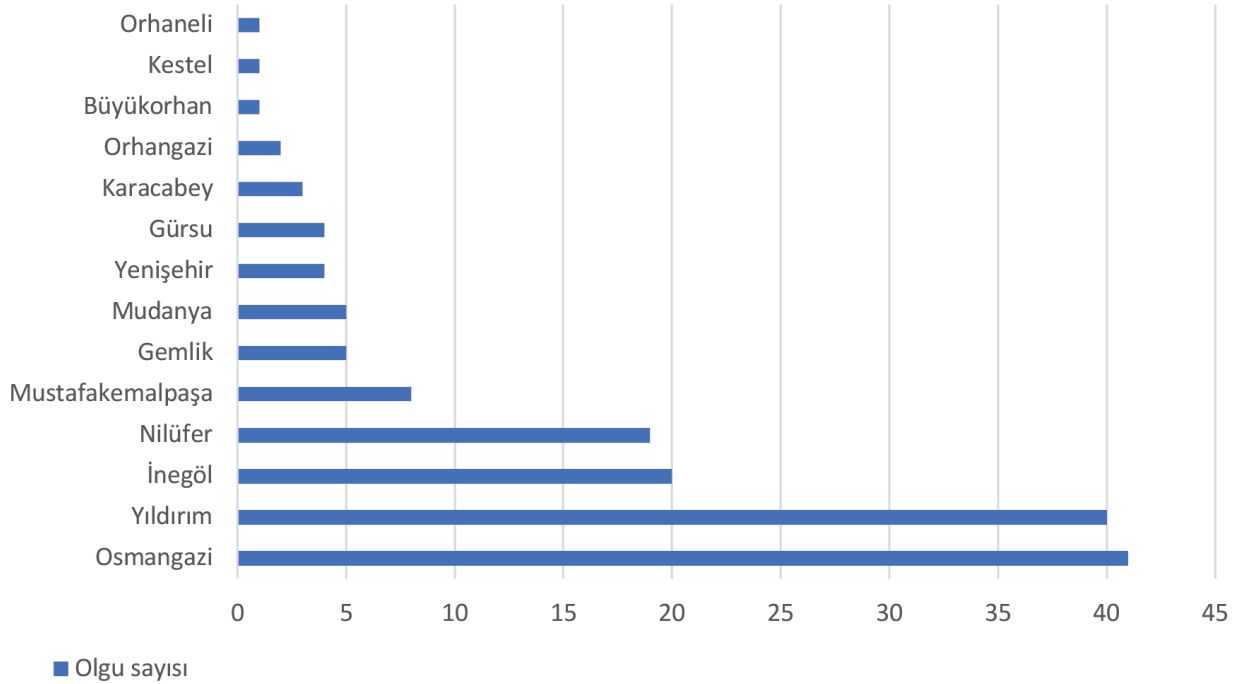
Tüm olgulara tüberkülin cilt testi (TCT) yapıldı. Olguların %65'inin (n=114) TCT'si pozitif. Akciğer tüberkülozu olanların %69'u (n=66), akciğer dışı tüberkülozların %60'ı (n=44), akciğer ve akciğer dışı tüberkülozların %80'inde (n=4) tüberkülin cilt testi pozitif. Olguların %35'ine (n=61) Quantiferon bakılabildi ve bakılanların %61'i (n=37) pozitif.

Mikobakter ARB ve kültür bakılan olguların (n=142) %19'unda (n=27) ARB pozitif, %18'inde

(n=25) kültür pozitif. Mikobakter PCR bakılan olguların (n=104), %45'inin (n=47) PCR'ı pozitif. Tüberküloz tutulum yerine göre ARB, PCR ve kültür yüzdeleri değişmekle beraber en fazla PCR pozitifliği gözlemlendi (Tablo 2). Tüm olguların %20'sinin (n=35) histopatolojik olarak, %14'ünün (n=25) kültür pozitif olarak doğrulanmış tüberküloz hastalığı mevcuttu. Kültür üremesi olan olguların %4'ü (n=1) izoniyazide dirençli, %16'sı (n=4) ise ÇİD TB olgularıydı. Kalan olgular klinik ve radyolojik tanı alan tüberküloz olgularıydı.

Olguların radyolojik özellikleri değerlendirildiğinde akciğer tüberkülozu (n=96) olan olguların %38'inde (n=36) bilateral akciğer tutulumu mevcut olup %30'unda (n=29) ise sağda tutulum daha belirgindi. Akciğer dışı tüberkülozlu olguların (n=74) %57'sinin (n=42) akciğer görüntülemesi normaldi.

Olguların %89'unda yan etki gözlenmemişken, en sık gözlenen yan etki hepatotoksisite (n=11, %6,1), ardından ilaç erüpsiyonu (n=3, %1,7), göz bulgusu (n=3, %1,7), tinnitus (n=1, %0,5), kusma (n=1, %0,5) ve tendinit (n=1, %0,5) idi. Bir olguda optik nörit nedeniyle etambutol, başka bir olguda tinnitus nedeniyle amikasin kesildi. Dört olguda hepatotoksik olmayan rejime geçildi. Klinik ve radyolojik olarak



Şekil 2. Bursa ilinde ilçeler arası tüberkülozlu olguların dağılımı.

tanı konulan akciğer tüberkülozlu bir olgu tedavinin 7. ayında kistik fibrozise bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi. Tüberküloz hastalığına bağlı mortalite görülmedi.

Tablo 1. Tüberkülozlu çocuk olguların sosyodemografik özellikleri

	Ort ± SS (med, min-maks)	n (%)
Toplam hasta sayısı	-	175 (100)
Yaş (ay)	125±66,038 (132, 3-216)	-
Cinsiyet (kız)	-	89 (51)
Alta yatan hastalığı olanlar	-	40 (23)
-Epilepsi	-	8 (4,5)
-İmmün yetmezlik	-	7 (4,1)
-Malignensi	-	6 (3,5)
-Kistik fibrozis	-	4 (2,3)
-Astım	-	4 (2,3)
-Kardiyak komorbidite	-	3 (1,8)
-Diğer	-	8 (4,5)
Akciğer tüberkülozu	-	96 (55)
Akciğer dışı tüberküloz	-	74 (42)
-Lenf bezi	-	35 (47)
-Gastrointestinal	-	15 (20)
-Meningosensefalit	-	12 (16)
-Plevra	-	7 (9)
-Cilt	-	3 (4)
-Perikard	-	2 (3)
-Göz	-	1 (1)
Akciğer ve akciğer dışı TB*	-	5 (3)

\*TB: Tüberküloz, SS: Standart sapma, min: Minimum, maks: Maksimum, med: Medyan, Ort: Ortalama

## Tartışma

Tüberküloz *Mycobacterium tuberculosis* bakterisinin neden olduğu oldukça bulaşıcı ve tedavi edilmezse mortalite ile sonuçlanabilecek bir bulaşıcı hastalıktır. Erken tanı bulaş ihtimalini düşürür. Özellikle çocukluk çağı tüberkülozunda tanı ve tedavinin gecikmesi erişkin tüberkülozunda da artışa neden olmaktadır. Çocukluk döneminde tanı alır ve tedavi edilirse erişkin tüberkülozunun önemli bir kısmının da önüne geçilmiş olur. Dünya’da ölüm nedenleri içerisinde ilk 10’da bulunan tüberküloz hastalığı tek bir enfeksiyon hastalıktan kaynaklanan ölümlerin başta gelen nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü raporunda 2018 yılındaki tüm tüberküloz olgularının %11’ini, 2019 yılı raporunda ise %12’sini 15 yaş altı çocukların oluşturduğu belirtilmektedir (1,6). Türkiye’de olguların %5,1’i 15 yaş altı çocuktur. Türkiye’de tüberküloz insidansı 2018 yılında 100000 nüfusta 14,1 iken, Bursa için bu oran 18,8 olarak hesaplanmıştır (4). Bursa ilinde TB başvurularının çoğunluğunu Osmangazi (%23,4), Yıldırım (%22,9), İnegöl (%11,5) ve Nilüfer (%10,9), Mustafakemalpaşa (%4,6) ilçeleri oluşturmuştur (Şekil 1, 2). En az TB başvurusu olan ilçelerden bazıları Gemlik (%2,9) ve Mudanya (%2,9) olmuştur. Bursa ili nüfus yoğunluğu incelendiğinde ilk sırada gelen ilçeler sırayla Osmangazi (tüm nüfusun %28’i), Yıldırım (%21), Nilüfer (%16), İnegöl (%9), Gemlik (%4), Mudanya (%3) ve Mustafakemalpaşa’dır (%3). Nüfus yoğunluğuna göre İnegöl’de ve Mustafakemalpaşa’da TB sıklığının daha fazla olduğu, Nilüfer ve Osmangazi’de ise beklenenden daha düşük TB yoğunluğu olduğu varsayımı yapılabilir.

Ülkemizde 2018 yılı tüberkülozlu olguların %0,6’sı anti-HIV pozitif olup çalışmamızda anti-HIV pozitif olgu bulunmamaktaydı (4). Türkiye 2018 verilerinde %65,7 akciğer tüberkülozu görüldüğü

Tablo 2. Tüberküloz tutulum yerlerine göre olguların mikrobiyolojik özellikleri<sup>1</sup>

Tüberküloz tutulum yeri	ARB + (n, %)	PCR + (n, %)	Kültür + (n, %)
Akciğer TB (n=96) <sup>2</sup>	19, %20	31, %41	17, %18
Akciğer dışı TB (n=74) <sup>3</sup>	8, %19	14, %54	8, %19
Akciğer ve akciğer dışı TB (n=5) <sup>4</sup>	ARB negatif	2, %67	Kültür negatif
Toplam (N=175, %100)	27 (%19)	47 (%45)	25 (%18)

<sup>1</sup>Tüm olguların %81’ine (n=142) mikobakter ARB ve kültür, %59’una (n=104) mikobakter PCR çalışıldı, <sup>2</sup>Akciğer tüberkülozlu olguların hepsine (n=96) mikobakter ARB, kültür çalışıldı, %57’sine (n=75/132) mikobakter PCR çalışıldı, <sup>3</sup>Akciğer dışı tüberküloz olgularının %56’sına (n=41/74) mikobakter ARB ve kültür, %35’ine (n=26) mikobakter PCR çalışıldı, <sup>4</sup>Akciğer ve akciğer dışı TB olgularının hepsine (n=5) mikobakter ARB ve kültür, %60’ına (n=3) mikobakter PCR çalışıldı.

TB: Tüberküloz, ARB: Aside rezistan basil, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

bildirilmiş olup, çalışmamızda da %55'inin akciğer tüberkülozu olduğu görülmektedir. Türkiye 2018 tüberküloz istatistiklerinde olguların %57,5'i erkek olup %10,8'inin doğum yeri Türkiye dışı olduğu görülmüştür (4). Çalışmamızda ise %49 erkek cinsiyet görülmüş olup, %3 yurtdışı doğum yeri olan olgu görülmektedir ve Türkiye ortalamasından düşük olduğu dikkat çekmiştir.

Çocuklarda akciğer tüberkülozu ve intratorasik lenfadenopati en sık görülen tüberküloz formlarıdır (7,8). Akciğer dışı TB, çocuklarda lenfohematojen yayılım riskinin fazla olması nedeniyle erişkinlere oranla daha sık görülür. Çalışmamızda akciğer dışı TB olguların %42'sinde görülmüş olup en sık literatür ile uyumlu olacak şekilde en sık TB lenfadenopati görülmüştür.

Çalışmamızda en sık başvuru yakınmaları öksürük (%46), ateş (%29) ve kilo kaybı (%14) olarak saptanmıştır. Dilen ve ark.'nın (9) yapmış olduğu çalışmada en sık kilo kaybı (%45), ateş (%42) ve öksürük (%42) yakınmaları gözlenmiştir. Aygün ve ark.'nın (10) çalışmasında en sık başvuru yakınması öksürük (%82), ateş (%74) ve kilo kaybı (%33) olup semptom sıralaması çalışmamıza benzerdir.

Çocuk tüberkülozunda genellikle tedaviye erişkin indeks olgudan alınan kültür ve ilaca duyarlılık sonuçları kılavuzluk eder. Negatif bir tüberküloz cilt testi (TCT), tüberküloz hastalığını ekarte ettirmez. TCT'nin yanlış uygulanması veya yorumlanması, altı aydan küçük çocuklar, HIV veya diğer nedenlerle immünsüpresyon, bazı viral hastalıklar, bazı ilaçlar nedeniyle, yakın zamanda canlı viral aşılama, ileri tüberküloz hastalığı TCT'nde yanlış negatifliğe neden olabilir (11,12). Kültürle doğrulanmış tüberküloz hastalığı olan bağışıklığı baskılanmamış çocukların %40'ına kadarında TCT negatif olabilir (13,14). Tüberkülin cilt testi pozitiflik oranları hastalığın formuna göre değişir; akciğer tüberkülozunda %90 ve ekstrapulmoner tüberkülozda %80 olarak genellikle TCT pozitif saptanır. Miliyer tüberküloz ve tüberküloz menenjitte ise TCT genellikle olguların sadece %50'sinde pozitifdir (15,16). Çalışmamızda akciğer tüberkülozu olanların %69'unda (n=66), akciğer dışı tüberkülozların %60'ında (n=44) literatüre göre düşük oranda; akciğer ve akciğer dışı tüberkülozların ise literatüre göre yüksek oranda, %80'inde (n=4) TCT pozitifliği tespit edildi. Meningoensefalit olan olguların literatüre benzer şekilde %50'sinde (n=12) TCT pozitifliği tespit edildi.

Akciğer tüberkülozu düşünülen olgulara bakteriyolojik inceleme yapmak gerekir (17). Fakat çocukta balgam örneğine ulaşmak genellikle güçtür. Sekiz yaşından sonra etkili balgam alınabilmekte olup 8 yaş öncesi ve balgam çıkaramayan çocuk için mide açlık sıvısı aspirasyonu ya da indüklenmiş balgam çıkartısı tercih edilmektedir (18). Çocuklarda tüberküloz sıklıkla klinik olarak teşhis edilir. Çocuklarda akciğer tüberkülozu genellikle kaviter olmayan akciğer hastalığı ile kendini gösterdiğinden, bakteriyolojik doğrulama çocukların %50'sinden ve infantların %75'inde azında elde edilebilir (13). Erişkin tüberkülozuna göre bakteriyolojik doğrulama ihtimali daha düşüktür. Mide açlık sıvısı aspirasyonu örneklerinin sadece %30-40'ında *M. tuberculosis* üretilir, %10'undan daha azında ARB pozitifliği saptanabilir (19). Başka bir çalışmada erişkinlerin balgam ya da mide sıvısında tüberküloz basil pozitifliği %75'lerde iken, çocukluk çağı tüberkülozunda bu oranın %20'den daha düşük olduğu bildirilmiştir (20). Ayrıca tüberküloz dışı mikobakterilere bağlı yalancı pozitif ARB yayma sonuçları ortaya çıkabilir (13). Güney Afrika'da akciğer tüberkülozu şüphesi olan 452 çocuğu içeren randomize bir çalışmada, çocukların %6'sında pozitif balgam yayması, %16'sında pozitif balgam kültürü ve %13'ünde pozitif balgam Xpert MTB/RIF PCR tespit edilmiştir (21). Çalışmamızda da akciğer tüberkülozlu olguların %20'sinde ARB, %18'inde kültür ve %41'inde PCR pozitifliği tespit edilmiş olup ARB ve PCR ile mikobakter saptama olasılığı çalışmamızda daha yüksek, kültür üremeleri ise benzer saptanmıştır (Tablo 2). Demir ve ark.'nın (22) 1999 yılında yapmış olduğu bir çalışmada 65 hastanın %9,2'sinde ARB pozitifliği, Göçmen ve ark.'nın (23) çocuk tüberkülozlu hastalarında %28 Kurt ve ark.'nın (24) 39 çocuk hastada yapmış olduğu çalışmada ise %69'unda ARB pozitifliği saptamışlardır (24). Literatürde oldukça farklı değerlerde sonuçlara rastlamak mümkündür.

Akciğer dışı tüberküloz tanısı için de bakteriyolojik kültür örnekleri alınmalıdır. Aside rezistan basil yayma sonuçlarından bağımsız her numunenin kültürü yapılmalıdır. Örneklem yerine göre değişmekle beraber, ARB genellikle örneklerin %30'undan azında tespit edilebilmektedir (7). Çalışmamızda da %19 akciğer dışı TB olgusunda ARB ve kültür pozitifliği tespit edilmiştir (Tablo 2). Akciğer dışı tüberkülozda daha düşük oranda ARB pozitifliği saptanmasının



sebebi tüberküloz lenfadenit olgularının fazla sayıda olması ve bu hastalardan alınan örneklerde akciğer tüberkülozuna göre daha az miktarda basil olmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda akciğer, akciğer dışı ve akciğer ile akciğer dışı tüm TB olgularınının %18'inde (n=25) kültür pozitifliği tespit edilmiş olup Aygün ve ark.'nın (10) çalışmasında da benzer şekilde %19,4 *Mycobacterium tuberculosis* kültür üremesi saptanmıştır. Özkütük ve ark.'nın (25) yaptıkları çalışmada %64'ü akciğer, %36'sı akciğer dışı tüberküloz tanı olgulardan elde ettikleri örneklerin %10'unda kültür pozitifliği saptamışlardır. Yağcı ve ark.'nın (26) ise olgularınının %8,1'inde kültür pozitifliği tespit etmiş olup çalışmamızdan düşük değerlerdedir. *Mycobacterium tuberculosis* kültürde %30-40 oranında üretilmektedir (27). Bizim çalışmamızda da akciğer tüberkülozu tanısı alan hastaların %18'inde, akciğer dışı tüberküloz tanısı alan hastaların %19'unda literatürden düşük oranda *M. tuberculosis* üremesi saptandı. Bu farklı dağılım çalışmaların birbirinden bağımsız değişik kurumlarda yapılmasına, bu kurumların özellikle hasta muayene ve takip zincirinde gösterdikleri duyarlılığa, kullanılan tetkiklerin farklılığına bağlanabilir.

Klinik olarak pulmoner tüberküloz tanısı alan küçük infant ve çocukların gastrik aspiratlarında direkt bakı ile basil görülme oranı %5-10 iken kültürde üreme oranları %30-40 olarak bildirilmiştir (3,28). Ekstrapulmoner tüberkülozda ise materyalin alınmasındaki zorluklar nedeniyle mikrobiyolojik doğrulama çok daha düşük olabilmektedir. Çalışmamızda da direkt bakı ile ARB pozitifliği %19 olmasına rağmen kültürde üreme daha düşük gelmiştir (%18). Bu durum örneklerin alınmasındaki hatalar ya da laboratuvar koşullarındaki yetersizlikten kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle örnek alacak kişilere gerekli eğitimin verilmesi ve laboratuvarların altyapılarının geliştirilmesinin uygun olacağı kanısındayız.

Çalışmamızda PCR pozitifliği akciğer TB olgularında %41, akciğer dışı TB'de %54, akciğer ve akciğer dışı TB'de ise %67 olup, Aygün ve ark.'nın (10) çalışmasında akciğer TB olgularında %21,8, akciğer dışı TB'de %17,6, akciğer ve akciğer dışı TB'de ise %23 olarak çalışmamızdan düşük saptanmıştır.

2014 yılında tüberküloz hastalığı gelişen yaklaşık bir milyon çocuktan 58.000'inde (%5,8) izoniazid-dirençli tüberküloz, 25.000'inde (%2,5) çoklu ilaca

dirençli (ÇİD) tüberküloz ve 12.000'inde (%1,2) yaygın ilaca dirençli tüberküloz olduğu tahmin edilmektedir. Çocukluk çağı tüberkülozunda da ilaç direnci önemli bir sorun oluşturmaktadır (29). Çalışmamızda kültür üremesi olan olguların %16'sı ÇİD TB tespit edilmiştir. Türkiye'de 2019 Verem Savaş Raporu'nda bu oran %3,2 olarak verilmiş olup Türkiye ortalamasının oldukça üzerindedir (30). Hastanemizin üniversite hastanesi olması ve refere olguların da başvuruyor olması yüksek dirençte önemli bir etken olarak gösterilebilir.

Anteroposterior ve lateral şeklinde iki yönlü akciğer grafisi çocuklarda intratorasik tüberküloz tanısı için önemlidir. Çalışmamızda radyolojik özellikler değerlendirildiğinde akciğer tüberkülozu (n=96) olan olguların %38'inde (n=36) bilateral akciğer tutulumu mevcut olup %30'unda (n=29) ise sağda tutulum daha belirgindi. Sağda tutulumun daha fazla olmasının nedeni lenfatik drenaj ile açıklanabilir.

Çocuklarda pek çok tüberküloz olgusunda, laboratuvar doğrulaması güçtür. Bu nedenle ampirik tedaviye klinik ve radyografik yanıt olduğunda tanı kuvvetlenir. Çalışmamızda da tüm olguların %2'sinin (n=35) histopatolojik olarak, %14'ünün (n=25) kültür pozitifliği ile bakteriyolojik olarak doğrulanmış tüberküloz hastalığı mevcuttu. Kalan %66 olguya klinik ve radyolojik olarak tanı konuldu. Reis ve ark. (31), 117 çocuk tüberkülozlu hastalarının %100'üne radyolojik, %91'ine epidemiyolojik, %80'ine klinik, %39'una immünolojik ve %3,4'üne bakteriyolojik/histolojik tanı koymuştur. Hastalarımızda tüberkülozun kliniği ve radyolojik bulguları değişik özelliklerdeydi.

Çalışmamızda olguların %11'inde ilaca bağlı yan etki gözlenmiştir. Aygün ve ark.'nın (10) çalışmasında olguların %8,3'ünde ilaç yan etkisi gözlenmiş olup, çalışmamıza benzer şekilde çoğunluğunu geçici hepatotoksisite oluşturmuştur. Çalışmamızda bir olgu tedavinin yedinci ayında kistik fibrozise bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi, tüberküloza bağlı mortalite görülmedi. Kaba ve ark. (32) yapmış olduğu çalışmada ekstra pulmoner tüberkülozlu çocuk olguların %2,8'i kaybedilmiştir.

#### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılığı çalışmanın retrospektif olması ve 2010-2020 hastane bilgi yönetim sisteminin değişmesi nedeniyle tüm laboratuvar verilerine ulaşılamamasıdır. Mikrobiyolojik verilerin bir

kısmı tüberküloz veri tabanından ve verem savaş dispanserlerinden temin edilmiştir.

### Sonuç

Tüberküloz *Mycobacterium tuberculosis* bakterisinin neden olduğu oldukça bulaşıcı ve tedavi edilmezse mortalite ile sonuçlanabilecek bir hastalıktır. Çalışmamızda kültür pozitifliği %18 tespit edilmiş olup, en sık hepatotoksisite yan etkisi gözlenmiştir.

Sonuç olarak tüberkülozda çocukta mikrobiyolojik tanı erişkine göre azdır. Hekim şüphesi ile klinik tanı ve erken tedavi önemlidir. Özellikle erişkin çağı tüberkülozunu kontrol altına almak için çocuk olguların iyi değerlendirilmesi ve tüberküloz hastalığının akılda tutulması gerekmektedir.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onam alındı (onay numarası: 2020-5/3, tarih: 18.03.2020).

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir

### Kaynaklar

- Chakaya J, Khan M, Ntoumi F, Aklillu E, Fatima R, Mwaba P, et al. Global Tuberculosis Report 2020 - reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts. *Int J Infect Dis* 2021;113:7-12.
- Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselink AC, Obihara CC, Nelson LJ, et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:278-85.
- T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, Ankara 2019.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tüberküloz Dairesi Başkanlığı. Tüberküloz İstatistikleri. Erişim Tarihi: 2 Ekim 2021. Erişim Adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/tuberkuloz-istatistikler>
- Ildirim I, Hacimustafaoglu M, Ediz B. Correlation of tuberculin induration with the number of bacillus calmette-guérin vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14.
- WHO. Global tuberculosis report 2019. World Health Organization. 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565714>
- Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev* 2007;8:107-17.
- Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med* 2012;367:348-61.
- Dilen MF, Çelik T, Tolunay O, Çelik Ü. Kliniğimizde takipli çocukluk çağı tüberkülozlarında klinik özellikler. *J Pediatr Infect* 2018;12:129-34.
- Aygün D, Yıldırım T, Başoğlu Öner Ö, Şiraneci R. Evaluation of clinical and laboratory characteristics of childhood tuberculosis. *Turk Pediatri Ars* 2020;55:236-43.
- World Health Organization Geneva. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd edition. WHO Press. 2014. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748_eng.pdf)
- Drobac PC, Shin SS, Huamani P, Atwood S, Furin J, Franke MF, et al. Risk factors for in-hospital mortality among children with tuberculosis: the 25-year experience in Peru. *Pediatrics* 2012;130:373-9.
- Kimberlin D, Barnett E, Lynfield R, Sawyer M, editors. Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2021. In: American Academy of Pediatrics Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. 32nd ed. Itasca, IL; 2021.
- Hatherill M, Hawkrige T, Zar HJ, Whitelaw A, Tameris M, Workman L, et al. Induced sputum or gastric lavage for community-based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis? *Arch Dis Child* 2009;94:195-20.
- Steiner P, Rao M, Victoria MS, Jabbar H, Steiner M. Persistently negative tuberculin reactions: their presence among children with culture positive for mycobacterium tuberculosis (tuberculin-negative tuberculosis). *Am J Dis Child* 1980;134:747-50.
- Van Den Bos F, Terken M, Ypma L, Kimpen JLL, Nel ED, Schaaf HS, et al. Tuberculous meningitis and miliary tuberculosis in young children. *Trop Med Int Heal* 2004;9: 309-13.
- Siqueira AM, Alencar AC, Melo GC, Magalhaes BL, Machado K, Alencar Filho AC, et al. Fixed-Dose Artesunate-Amodiaquine Combination vs Chloroquine for Treatment of Uncomplicated Blood Stage *P. vivax* Infection in the Brazilian Amazon: An Open-Label Randomized, Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2017;64:166-74. Erratum in: *Clin Infect Dis* 2017;64:1468.
- Pereira L. Tuberculosis: role of etiologic diagnosis and tuberculin skin test. *Pediatr Pulmonol* 2004;26:240-2.
- Starke JR. Pediatric tuberculosis: time for a new approach. *Tuberculosis (Edinb)*. 2003;83:208-12.
- Starke JR. Mycobacteria tuberculosis. In: Rudolph A, Lister G, First L, Gershon A, (eds). *Rudolph Pediatrics*. 22nd ed. 2013. p.1049-57.
- Nicol MP, Workman L, Isaacs W, Munro J, Black F, Eley B, et al. Accuracy of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children admitted to hospital in Cape Town, South Africa: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2011;11:819-24.
- Demir T, Çelik E, Antmen E. Çocuk tüberkülozu olgularının retrospektif olarak incelenmesi. *Solunum Hast* 1999;10:384-91.
- Göçmen A, Cengizler R, Özçelik U, Kiper N, Şenyay R. Childhood tuberculosis: a report of 2205 cases. *Turk J Pediatr* 1997;39:149-58.
- Kurt A, Poyrazoğlu G, Turgut M, Akarsu S, Kurt AN, Aydın M, et al. Tüberküloz tanısı ile izlenen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri. *Fırat Tıp Derg* 2006;11:55-7.
- Özkütük N, Sürücüoğlu S, Sezgin C, Özbakkaloğlu B: Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikobakteriyoloji Laboratuvarı

- verilerinin değerlendirilmesi. X Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 2001, s.15-9.
26. Yağcı A, İlki A, Söyletir G. Marmara Üniversitesi Hastanesi Mikobakteriyoloji Laboratuvar Verileri. XXIX Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı. Antalya. 8-13 Ekim. p.355.
  27. Pamukçu Uyan A. Çocukluk çağı tüberkülozunda tanı sorunları. *Güncel Pediatr* 2008;6:26-30.
  28. Singh M, Ahsan Moosa NV, Kumar L, Sharma M. Role of gastric lavage and broncho-alveolar lavage in the bacteriological diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Indian Pediatr* 2000;37:947-51.
  29. Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:1193-201.
  30. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye'de Verem Savaş 2019 Raporu. Ankara 2020. Erişim adresi: [https://hsqm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz\\_db/raporlar/Tu\\_rkiye\\_de\\_Verem\\_Savas\\_2019\\_Raporu\\_son\\_1.pdf](https://hsqm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz_db/raporlar/Tu_rkiye_de_Verem_Savas_2019_Raporu_son_1.pdf)
  31. Reis G, Bedran M, Moura J, Irmgard A, Rodriguez M. Six-month Isoniazid-Rifampin treatment for pulmonary tuberculosis in children. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:996-9.
  32. Kaba Ö, Kara M, Odacılar CA, Kamer İ, Sütçü M, Demir SÖ, et al. Evaluation of cases of pediatric extrapulmonary tuberculosis: a single center experience. *Turk Pediatr Ars* 2019;54:86-92.

# Evaluation of Intoxication Cases Followed up in Pediatric Intensive Care Unit During COVID-19 Pandemic with Social Restrictions

## COVID-19 Pandemisi Sırasında Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Sosyal Kısıtlamalarla Takip Edilen İntoksikasyon Olgularının Değerlendirilmesi

Fatih Varol\* (0000-0002-2424-6887), Yaşar Yusuf Can\* (0000-0002-1767-1551), Aziz Kılıç\*\* (0000-0001-8994-1090), Ahmet Can Kotcioğlu\*\* (0000-0002-4507-7808), Cansu Durak\* (0000-0001-6309-8859), Uğur Altaş\*\*\* (0000-0001-5871-2033), Şirin Güven\*\* (0000-0001-8727-5805), Halit Çam\* (0000-0002-2611-9515)

\*University of Health Science Turkey, Sancaktepe Şehit Prof. İlhan Varank Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Intensive Care, İstanbul, Turkey

\*\*University of Health Science Turkey, Sancaktepe Şehit Prof. İlhan Varank Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, İstanbul, Turkey

\*\*\*Sultanbeyli State Hospital, Clinic of Pediatrics, İstanbul, Turkey



### Abstract

**Introduction:** Intoxication's are the preventable cause of mortality and morbidity. While most pediatric cases are asymptomatic at presentation, some patients might present with life-threatening symptoms. Patients with life-threatening symptoms need close follow-up in the pediatric intensive care unit (PICU). In this study we aim to retrospectively evaluate the demographic, epidemiologic, clinical features, and prognosis of the patients that are followed up in PICU when the social restrictions were on and to investigate the effect of these restrictions on patients with intoxication.

**Materials and Methods:** Patients that are followed up with intoxication between August 2020 and December 2021 when the social restrictions were on due to COVID-19 in İstanbul University of Health Sciences Turkey, Sancaktepe Şehit Prof. İlhan Varank Training and Research Hospital PICU were included.

**Results:** There were 50 patients with the diagnosis of intoxication that were followed up in our PICU between August 2020 - December 2021. Thirty-two of them (64%) were female and 18 of them were male (36%), and the median age was 14.9 (0.25-17.8) years. Four (8%) of our patients needed invasive mechanical ventilation support, while 5 (10%) of them needed noninvasive mechanical ventilator support. Therapeutic plasma exchange (TPE) was applied to 6 patients and charcoal hemoperfusion (CH) therapy was applied to 8 (16%) patients with various drug intoxication symptoms.

**Conclusion:** Life-threatening pediatric intoxication cases may be encountered. Extracorporeal therapies such as TPE and CH may be lifesaving in chosen cases. In our opinion, our study will contribute to the literature regarding the use of extracorporeal therapies without any mortal complications.

### Keywords

Pediatric intensive care unit, pediatric drug intoxication, charcoal hemoperfusion

### Anahtar kelimeler

Çocuk yoğun bakım ünitesi, pediatrik ilaç zehirlenmeleri, kömür hemoperfuzyonu

Received/Geliş Tarihi : 28.06.2022

Accepted/Kabul Tarihi : 26.07.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.18199

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:  
Fatih Varol MD, University of Health Science  
Turkey, Sancaktepe Şehit Prof. İlhan Varank  
Training and Research Hospital, Clinic of  
Pediatric Intensive Care, İstanbul, Turkey  
Phone: +90 530 702 62 47  
E-mail: dr\_fvarol@yahoo.com

## Öz

**Giriş:** Zehirlenmeler önlenebilir mortalite ve morbidite nedenidir. Pediatrik olguların çoğu başvuru anında asemptomatik iken, bazı hastalar yaşamı tehdit eden semptomlarla başvurabilir. Hayatı tehdit eden semptomları olan hastaların çocuk yoğun bakım ünitesinde (ÇYBÜ) yakın takibi gerekir. Bu çalışmada, sosyal kısıtlamalar devam ederken ÇYBÜ’de izlenen hastaların demografik, epidemiyolojik, klinik özellikleri ve prognozlarını retrospektif olarak değerlendirmeyi ve bu kısıtlamaların intoksikasyonlu hastalar üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi ÇYBÜ’de COVID-19 nedeniyle sosyal kısıtlamaların devam ettiği Ağustos 2020 ile Aralık 2021 tarihleri arasında zehirlenme ile takip edilen hastalar dahil edildi.

**Bulgular:** Ağustos 2020 - Aralık 2021 tarihleri arasında ÇYBÜ’de zehirlenme tanısı ile takip edilen 50 hasta vardı. Hastalarımızın 32’si (%64) kadın, 18’i erkek (%36) olup, ortanca yaş 14,9 (0,25-17,8) yıl olarak saptandı. Hastalarımızın 4’ü (%8) invaziv mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duyarken, 5’i (%10) noninvaziv mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duydu. Çeşitli ilaç intoksikasyon semptomları olan 6 hastaya terapötik plazma değişimi, 8 (%16) hastaya kömür hemoperfüzyon (CH) tedavisi uygulandı.

**Sonuç:** Hayatı tehdit eden pediatrik zehirlenme olgularıyla karşılaşılabilir. TPE ve CH gibi ekstrakorporeal tedaviler seçilmiş olgularda hayat kurtarıcı olabilir. Çalışmamızın ekstrakorporeal tedavilerin zehirlenme olgularında mortal komplikasyonlara yol açmadan kullanılması konusunda literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

## Introduction

Intoxication is commonly observed during childhood and it’s a preventable cause of mortality and morbidity. It is also one of the leading causes of hospitalization (1,2). Especially most of the cases before 4<sup>th</sup> age happens accidentally and better packaging technics and toxic substance awareness are significantly important for the prevention of these accidents (3). In 2020, the Annual Report of the American Association of Poison Control Centers’ National Poison Data System (NPDS) has recorded more than 2 million cases of the exposure to toxic substances, and more than 55% of these cases are acute intoxications of children under 5 years of age (4).

According to the 2018-year report by National Poison Solidarity Center, 52.5% of the intoxication cases (total number: 217.323) were below 19 of age, and 51.4% of these were children under 5 years of age (5).

While most pediatric cases are asymptomatic at presentation, some patients might present with life-threatening symptoms. Patients with life-threatening symptoms need close follow-up in the pediatric intensive care unit (PICU) (6). Although it is stated that the majority of the patients with intoxication followed-up in PICU didn’t require any major medical intervention, there is no reliable scoring system to set indications for PICU regarding acute intoxications (7). Due to this, most of the cases are internalized to PICU whether symptomatic or not.

The epidemiology of pediatric intoxications varies from country to country, and may even vary due to

regional, sociocultural, and economic specifications (8,9). Epidemiologic research is needed for preventive measures to be feasible.

World Health Organization (WHO) declared COVID-19 a pandemic on 11<sup>th</sup> March 2020, after more than 118,000 cases were observed and social restrictions were applied all over the world (10). A study from Finland between January 2017 - December 2020 has shown that lockdown and social restrictions did not reduce the incidence of heavy alcohol and drug consumption among teenagers. Even though the social restrictions have reduced the incidence of pediatric alcohol intoxications in Spring 2020, the incidence was found to be higher than past 3 years in Summer 2020 when the restrictions were lifted (11). There were no other data found regarding the intoxication cases that required pediatric intensive care during social restrictions.

In this study we aim to retrospectively evaluate the demographic, epidemiologic, clinical features, and prognosis of the patients that are hospitalized and followed up in PICU for 16 months when the social restrictions were on and to investigate the effect of these restrictions on patients with intoxication.

## Materials and Methods

### Patients

Patients that are followed up with intoxication between August 2020 and December 2021 when the social restrictions were on due to COVID-19 in Istanbul University of Health Sciences Turkey,

Sancaktepe Şehit Prof. İlhan Varank Training and Research Hospital PICU were included. Our PICU has 12 level three pediatric intensive care capacity. Our study is a single-centered retrospective cohort study. The patients were initially assessed at our pediatric emergency department and ones that are exposed to toxic dose of a drug, have signs of intoxication, and are advised to be followed up in PICU by National Poison Solidarity Center were internalized to our unit. Information about the patients such as gender, age, chronic disease, time and place of intoxication, arrival time to hospital, symptoms and signs, activated charcoal therapy and gastric lavage application, the poisoning severity score and treatments (mechanical ventilator support, noninvasive ventilation, hemoperfusion, plasmapheresis, renal replacement therapies, etc.) were recorded from patients' files, retrospectively. Ethics Committee Approval was given by University of Health Science Turkey, Sancaktepe Şehit Prof. İlhan Varank Training and Research Hospital Ethics Committee (Protocol Number: 13.04.2022/E-46059653-020-325). This study is carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. Patients with missing/unreachable records and food poisoning cases except mushrooms were excluded.

#### *Therapeutic Plasma Exchange*

The therapeutic plasma Exchange (TPE) is preferred in poisoning cases with protein binding drugs when the clinical state worsens despite the conventional medical management. TPE was performed by membrane separation. Prismaflex® (Baxter, USA) TPE 1000 and TPE 2000 sets were used. The amount of plasma was calculated as "estimated plasma volume (L)=0.07 x weight (kg) x (1 - hematocrit)". Fresh frozen plasma was used as the replacement fluid. Saline 0.9% was used to prime the TPE circuit. Heparin 10-20 U/kg was administered hourly. During the TPE procedures, blood flow was adjusted to 2-6 mL/min/kg. Vital signs were thoroughly monitored during TPE procedures. Control blood samples were taken immediately before and after TPE.

#### *Hemoperfusion*

There are two major types of adsorbent materials; activated charcoal and resins. Charcoal hemoperfusion is a method that benefits from the adsorption capacity of activated carbon. Charcoal efficiently removes

molecules between the range of 1,000-1,500 kDa and has a great affinity for water-soluble molecules, whereas resins have a higher affinity for lipid-soluble molecules. Uremic metabolites, toxic substances, and creatinine easily pass through the membrane and are adsorbed from the plasma (12). In this method, blood is perfused through the Adsorba 150 and 300 (Gambro Inc., Hechingen, Germany) cartridge of charcoal granules. It is proven that these cartridges efficiently absorb the following drugs; barbiturates, organophosphates, bromocarbamide, paracetamol, ethchlorvynol, paraquat, meprobamate, phenacetin, methaqualone, and salicylate (12). In this study, hemoperfusion was performed at least for six hours according to the clinician's discretion. Blood flow was determined according to age, and heparin was used as the primary anticoagulant. Charcoal hemoperfusion (CH) therapy is preferred when the clinical state gets worse despite conventional medical management.

#### *Statistical Analysis*

Data collected were analyzed using SPSS Data Analysis version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). This analysis included frequency (counts) and percentages for nominal variables, medians, and minimum-maximum values for continuous variables. Kolmogorov-Smirnov tests were used to assess the normality of the distribution of continuous variables. The alpha error was set at 0.05.

#### **Results**

There were 50 patients with the diagnosis of intoxication that were followed up in our PICU between August 2020 - December 2021. Thirty-two of them (64%) were female and 18 of them were male (36%), and the median age was 14.9 (0.25-17.8) years. The most frequent months for intoxication were March, August, and September. Forty-two (84%), 7 (14%), and 1 (2%) of the patients were exposed to toxic material at home, on the streets, and in hospitals, respectively. Among all 9 (18%) patients have a chronic disease (Table 1).

Of 50 patients 11 (22%) were symptomatic and the most frequent presentation was metabolic acidosis (n=10, 20%), followed by arrhythmia (n=6, 12%), nausea vomiting (n=5, 10%), bradycardia (n=4, 8%), stomachache (n=4, 8%), respiratory distress (n=3, 6%), tachycardia (n=3, 6%), coma (n=3, 6%), tachypnea

(n=3, 6%), mydriasis (n=2, 4%), myosis (n=1, 2%), diarrhea (n=1, 2%) and hypersalivation (n=1, 2%). Activated charcoal and gastric lavage were applied to 37 (74%) and 35 (70%) patients, respectively. According to the poisoning severity scores, 37 (74%), 3 (6%), 1 (2%) and 9 (18%) patients have scores of 0, 1, 2 and 3, respectively (Table 2). Forty-five (90%) patients had drug-related intoxications, while 2 (4%) patients had inhaled gas, 1 (2%) patients had mushrooms, 1 (2%) patient had ecstasy and 1 (2%) patient had alcohol-related intoxications. Also, 24

(48%) patients had multiple-drug intoxications. The most frequent drug was paracetamol (n=10, 20%), followed by methylphenidate (n=5, 10%), risperidone (n=4, 8%) and metformin (n=4, 8%) (Table 3).

Four (8%) of our patients needed invasive mechanical ventilation support, while 5 (10%) of them needed noninvasive mechanical ventilator support. TPE was applied to 2 patients with calcium channel blocker, 2 patientst with paracetamol, 1 patient with colchicine, and 1 patient with mushroom intoxication (Table 3). Renal replacement therapies were not applied.

Table 1. Sociodemographic characteristics of the patients

Features	
Gender, n (%)	
Female	32 (64)
Male	18 (36)
Age (months), median (minimum-maximum)	
	179.5 (3-214)
Month, n (%)	
January	3 (6)
February	5 (10)
March	8 (16)
April	2 (4)
May	4 (8)
June	2 (4)
July	0 (0)
August	8 (16)
September	8 (16)
October	1 (2)
November	3 (6)
December	6 (12)
Time of the day, n (%)	
08:00-16:00	17 (34)
16:00-00:00	27 (52)
00:00-08:00	6 (12)
Place, n (%)	
Home	42 (84)
Street	7 (14)
Hospital	1 (2)
The duration between exposure and application, median (minimum-maximum)	
	2 (1-72)
Underlying disease, n (%)	
Yes	9 (18)
No	41 (82)

Table 2. Clinical characteristics of the patients

Features	
Presence of symptoms, n (%)	
Yes	11 (22)
No	39 (78)
Type of symptoms, n (%)	
Metabolic acidosis	10 (20)
Arrhythmia	6 (12)
Vomiting	5 (10)
Bradycardia	4 (8)
Stomachache	4 (8)
Respiratory failure	3 (6)
Tachycardia	3 (6)
Coma	3 (6)
Tachypnea	3 (6)
Mydriasis	2 (4)
Myosis	1 (2)
Diarrhea	1 (2)
Hypersalivation	1 (2)
Use of activated charcoal, n (%)	
Yes	37 (74)
No	13 (26)
Gastric lavage, n (%)	
Yes	35 (70)
No	15 (30)
*Poisoning severity score, n (%)	
0	37 (74)
1	3 (6)
2	1 (2)
3	9 (18)

\*A standardized scale for grading the severity of poisoning allows qualitative evaluation of morbidity caused by poisoning, better identification of actual risks, and comparability of data.

CH therapy was applied to 8 (16%) patients with various drug intoxication symptoms. Five of them were female and 3 of them were males. The median age was 162.5 months. Three patients were admitted to the PICU with calcium channel blocker intoxication, 2 patients with paracetamol intoxication, 1 patient with colchicine intoxication, 1 patient with metformin

Features	
Hospitalization duration, median (minimum-maximum)	3 (1-11)
Agent, n (%)	
Drug	45 (90)
Inhaled gas	2 (4)
Mushrooms	1 (2)
Ecstasy	1 (2)
Alcohol	1 (2)
Multidrug usage, n (%)	
Yes	24 (48)
No	26 (52)
Mostly used drugs, n (%)	
Paracetamol	10 (20)
Methylphenidate	5 (10)
Risperidone	4 (8)
Metformin	4 (8)
Mechanical ventilation, n (%)	
Yes	4 (8)
No	46 (92)
Noninvasive mechanical ventilation, n (%)	
Yes	5 (10)
No	45 (90)
Renal replacement therapy, n (%)	
Yes	0 (0)
No	50 (100)
Plasma exchange, n (%)	
Yes	6 (12)
No	44 (88)
Hemoperfusion, n (%)	
Yes	8 (16)
No	42 (84)
Use of inotropes, n (%)	
Yes	2 (4)
No	48 (96)

intoxication, and 1 patient with mushroom intoxication diagnosis. Regarding the cardiovascular symptoms, atrioventricular block was observed in 2 patients, persistent hypotension was observed in 2 patients and 2 (4%) of the patients needed inotropic support (Table 4). CH therapy was initiated due to persistent cardiovascular symptoms despite all the conventional methods. The existing symptoms were regressed dramatically in the first hour of the CH treatment. Combination of gastric lavage, activated charcoal, and N-acetyl-cysteine protocol was applied to 2 patients with paracetamol intoxications. CH treatment was initiated due to worsening clinical symptoms and laboratory findings caused by high drug concentration. All existing findings were improved after CH therapy.

Our patient with mushroom intoxication was treated with combination of gastric lavage, activated charcoal, N-acetyl-cysteine, and silybin. CH was initiated due to the worsening of clinical condition and findings were recovered after the CH therapy. None of the patients with intoxication was dead.

## Discussion

Poisoning cases are common in pediatric emergencies and intensive care units. Exposure to the toxic substance might be through enteral way, by contact, inhalation, or parenteral way. Factors such as time of exposure, the biological properties of the toxic substance, the amount of intake, the removal methods for toxic substance, and the presence of antidotes are significant for the prognosis (6).

When the intoxication cases in the literature were evaluated regarding the gender and the age, the accidental intoxications were found to be more common in younger males and the suicidal intoxications were found to be more common in adolescent females (13). Although, there was no significant difference between males and females regarding the frequencies (14,15). In our study, female cases were found to be predominant (n=32, 64%). According to the study by Jung et al. (16), it is stated that poisoning cases were more common in children younger than 5 years of age, especially between 1-2 years. In a study by Gokalp (13), it is reported that the majority of the cases were male and the mean age was 51 months. In our study, the median age was 179.5 (3-214) months. In our opinion, the difference between the literature and our study is caused by the fact that the majority of our cases were suicidal.



The incidences of intoxications vary seasonally and the poisoning cases were found to be more common in spring (14), winter (16), and summer (17), according to the different studies. It is thought that the majority of the poisonings in winter and summer were due to carbon monoxide gas and suicidal intoxications, respectively. When we analyze our study in terms of date and time, we found that most of the cases were observed in March, August, and September, and most of them were applied to hospitals between the hours of 16:00-24:00. As in terms of age and gender, our data mostly represents the suicidal intoxications, rather than accidental ones.

The application time is a crucial factor for the treatment plan. The mean application time was found as 60 minutes in the study of Gokalp (13). According to many studies, most of the patients had applied to the hospital in the first hour of exposure (16). In our study,

the median application time is 2 hours (1-72), which is longer than that of in the literature. It is detected that the majority of the patients reside around our hospital. In our opinion, the delayed hospital application despite the accessible and central localization of our hospital is due to lack of knowledge and experience of the families and the suicidal nature of our cases.

The most frequent substances related to intoxications vary according to the regions and the countries. In two different studies from Romania and Brazil, the most frequent substances causing the intoxications were non-medical materials and the majority of them were chemical products that are used in the household (3,18). In a study by McGregor et al. (19), the most common substances according to the NPDS data were cosmetic products. In another study by Hassan and Siam (20), the most frequent substances were reported as pesticides. On the other hand, there

Table 4. Clinical applications of the cases treated with hemoperfusion

Cases	1	2	3	4	5	6	7	8
Age (month)	162	182	163	155	74	101	214	200
Gender	F	F	F	M	F	F	M	M
Drugs	Metformin + metoprolol	Paracetamol + multidrug	Amlodipine + valsartan	Verapamil	Verapamil	Mushroom	Colchicine	Paracetamol
Ventilation	+	+	-	-	-	-	+	-
Plasmapheresis	-	+	-	+	+	+	+	+
Inotrope need	-	-	+	+	-	-	-	-
ECG	Bradycardia	None	Prolonged QT	2 <sup>nd</sup> degree AV Block	1 <sup>st</sup> degree AV Block	None	Prolonged QT	None
*QTc 0 (msec)	466	458	485	504	481	424	500	380
*QTc 24 (msec)	460	464	443	436	446	438	450	380
*Plt 0 (x10 <sup>9</sup> /L)	243	118	252	252	386	275	215	237
*Plt 24 (x10 <sup>9</sup> /L)	151	88	59	32	48	109	171	80
NAC infusion	+	+	-	-	-	+	+	+
Lipid infusion	-	-	+	+	+	-	+	-
Insulin + Dextrose infusion	-	-	+	+	+	-	-	-
Glucagon bolus	-	-	+	+	+	-	-	-
Urine alkalization	+	-	-	-	-	-	-	-
Calcium replacement	+	+	+	+	+	-	+	-

\*0 indicates the value just before hemoperfusion therapy, and 24 indicates the value 24 hours after the initiation of hemoperfusion therapy.  
 F: Female, M: Male, ECG: Electrocardiography, AV Block: Atrioventricular block, QTc: Corrected QT interval, Plt: Platelet count, NAC: N-acetyl-cysteine

are studies stating that the most common substances were drugs, in accordance with our study, and the most common groups among the drugs were reported as analgesics and antipyretics (13,15). In addition to this, some other studies indicate other drug groups for the most common substance related to intoxications (21). In our study, the most common cause of poisoning was drugs (n=45, 90%) and the most common drug was found to be paracetamol (n=10, 20%), in accordance with the literature.

In pediatric intoxication cases, along with the majority of the cases being asymptomatic, some cases may present life-threatening symptoms and need intensive care (6). In a comprehensive study that includes 12, 201 intoxication patients followed up in PICU, it is stated that 70% of them didn't require any major medical intervention and there is no reliable scoring system to set indications for PICU regarding acute intoxications (7). By the literature, the majority of our cases were asymptomatic and none of them died. Contrary to this, severe clinical conditions such as metabolic acidosis, severe arrhythmia, bradycardia, and respiratory failure occurred in 11 (22%) of our patients and extracorporeal therapies were needed. Five and 8 of our patients were treated with TPE and CH, respectively. There is no sufficient evidence for the use of TPE in poisoning cases. Nevertheless, among the indications of TPE in the guidelines of the American Society for Apheresis, mushroom poisonings and overdose drug use were stated as category II and category III, respectively (22). According to the general opinion, the efficacy of TPE regarding drug removal is higher in intoxications with drugs that have a high protein-binding affinity (23). In our study, 5 and 1 of our patients were treated with TPE due to drug intoxications and mushroom poisoning, respectively. 12 total sessions were applied. Two cases with paracetamol intoxication and 1 case with mushroom poisoning developed hepatic failure signs in the clinical course. The TPE was applied for both removing the toxic substances and reversing the hepatic failure signs. All of our patients treated with TPE for intoxication were discharged without any sequela. Our results were compatible with the literature indicating the beneficial effects of TPE in intoxication cases.

There are limited studies in the literature regarding hemoperfusion therapy, which is a blood purification modality, in drug intoxication. Hemoperfusion therapy

is preferred when the clinical state worsens despite conventional medical management (24). The most common adverse reactions during hemoperfusion therapy were reported as thrombocytopenia, leucopenia, hypocalcemia, hypophosphatemia, hypoglycemia, and hypofibrinogenemia. Previously reported complications are mostly related to catheter insertion such as bleeding, pneumothorax, or hemothorax (25). In this study, hemoperfusion procedures were performed when the clinical state had deteriorated despite the conventional and antidote treatments. CH is performed in the management of all 5 patients that are treated with TPE, in order to increase drug clearance by continuous use. Thrombocytopenia occurred in all of the patients and none of them developed any other complications. One cartridge was used for each of 3 patients with calcium blood blocker intoxication, 2 cartridges for each patient with metformin and colchicine intoxication, and 1 cartridge for each of 2 patients with paracetamol intoxication that may need liver transplantation, respectively. With CH therapy, favorable outcomes were achieved and all of the symptoms recovered.

### Conclusion

Intoxications are a significant cause of pediatric emergency department applications. Especially suicidal drug intake became more frequent in the recent period, due to several factors such as the increase in the number of working mothers, smaller family sizes with urbanization, and hiring of caretakers due to long hours of work of the parents. Socioeconomic level and region of inhabitancy are significant for both incidence and causes of intoxications. Various exposure might be seen in different regions and knowing the regional difference might guide the health care professionals. Although the majority of pediatric intoxication patients are asymptomatic or mildly symptomatic, life-threatening cases may be encountered. Extracorporeal therapies such as TPE and CH may be lifesaving in chosen cases. In our opinion, our study will contribute to the literature regarding the use of extracorporeal therapies without any mortal complications.

### Ethics

*Ethics Committee Approval:* Ethics Committee Approval was given by University of Health Science

Turkey, Sancaktepe Şehit Prof. İlhan Varank Training and Research Hospital Ethics Committee (decision no: 56, date: 12.04.2022).

**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

- Kyu HH, Stein CE, Boschi Pinto C, Rakovac I, Weber MW, Dannemann Purnat T, et al. Causes of death among children aged 5-14 years in the WHO European Region: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Child and Adolescent Health* 2018;2:321-37.
- Lingeswaran A. Patterns of Accidental Poisoning in Children in Puducherry, India. 2016; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/308154921>
- Nistor N, Frasinariu OE, Rugina A, Ciomaga IM, Jitareanu C, Ştreanga V. Epidemiological study on accidental poisonings in children from northeast Romania. *Medicine (United States)* 2018;97:e11469.
- Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, Spyker DA, Bronstein AC, Rivers LJ, et al. 2020 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 38th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2021;59:1282-501.
- Ulusal Zehir Danışma Merkezi (UZEM) Raporları 2014-2020 yılları Ankara 2021 UZEM. Available from: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/kurumsal/yayinlarimiz/Raporlar/Uzem/uzem\\_raporlari\\_2014-2020.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/kurumsal/yayinlarimiz/Raporlar/Uzem/uzem_raporlari_2014-2020.pdf)
- Shannon M. Ingestion of toxic substances by children. *N Engl J Med* 2000;342:186-91.
- Patel MM, Travers CD, Stockwell JA, Geller RJ, Kamat PP, Grunwell JR. Analysis of Interventions Required in 12,021 Children with Acute Intoxications Admitted to PICUs. *Pediatric Critical Care Medicine* 2017;18:e281-9.
- Ödek Ç, Akça H, Erol M, Demir R, Tunç M, Aydınalp A, et al. Retrospective Analysis of Demographic, Epidemiologic, and Clinical Characteristics of Poisoning Cases Followed in Pediatric Intensive Care Unit. *Turkish Journal of Pediatric Emergency and Intensive Care Medicine* 2019;6:72-8.
- Bhat NK, Dhar M, Ahmad S, Chandar V. Profile of Poisoning in Children and Adolescents at a North Indian Tertiary Care Center. *JACM* 2012;13:37-42.
- Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani Bafrani H, Haddad Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology* 2020;551:1-9. Epub 2020 Sep 24.
- Kuitunen I. Social restrictions due to COVID-19 and the incidence of intoxicated patients in pediatric emergency department. *Ir J Med Sci* 2022;191:1081-3.
- Crome P, Hampel G, Widdop B, Goulding R. Experience with cellulose acetate-coated activated charcoal haemoperfusion in the treatment of severe hypnotic drug intoxication. *Postgrad Med J* 1980;56:763-6.
- Gokalp G. Evaluation of poisoning cases admitted to pediatric emergency department. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2019;6:109-14.
- Araz C, Toklucu MÖ, Güven Ş, Pala E, Okur T, Ümraniye Çocukluk Çağı Zehirlenmelerinin Retrospektif Değerlendirilmesi. *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2016;56:147-60.
- Polat S, Terece C, Yaman A, Gurpinar K. Evaluation of Forensic Cases In The Pediatric Intensive Care Unit. *Medical Bulletin Sisli Etfal Hospital* 2021;55:122-7.
- Jung L, Nai-Chia F, Tsung-Chieh Y, Shao-Hsuan H, En-Pei L, Jing-Long H, et al. Clinical spectrum of acute poisoning in children admitted to the pediatric emergency department. *Pediatrics and Neonatology* 2019;60:59-67.
- Kaya E, Yılmaz A, Saritas A, Colakoglu S, Baltacı D, Kandis H, et al. Acute intoxication cases admitted to the emergency department of a university hospital. *World J Emerg Med* 2015;6:54-9.
- Vilaça L, Volpe FM, Ladeira RM. Accidental poisoning in children and adolescents admitted to a referral toxicology department of Brazilian emergency hospital. *Rev Paul Pediatr* 2019;38:e2018096.
- McGregor T, Parkar M, Rao S. Evaluation and management of common childhood poisonings. *AM Fam Physician* 2009;79:397-403.
- Hassan BA, Siam MG. Pattern of acute poisoning in childhood in Zagazig Egypt: an epidemiological study. *Int Sch Res Notices* 2014;29:245-79.
- Ahmed A, Aljamal AN, Mohamed Ibrahim MI, Salameh K, Al Yafei K, Zaineh SA, et al. Poisoning emergency visits among children: a 3-year retrospective study in Qatar. *BMC Pediatr* 2015;15:104.
- Bastiaans DE, van Uden IW, Ruiterkamp RA, de Jong BA. Removal of valproic acid by plasmapheresis in a patient treated for multiple sclerosis. *Ther Drug Monit* 2013;35:1-3.
- Schutt RC, Ronco C, Rosner MH. The role of therapeutic plasma exchange in poisonings and intoxications. *Semin Dial* 2012;25:201-6.
- Gil HW, Kim SJ, Yang JO, Lee EY, Hong SY. Clinical outcome of hemoperfusion in poisoned patients. *Blood Purif* 2010;30:84-8.
- Ghannoum M, Bouchard J, Nolin TD, Ouellet G, Roberts DM. Hemoperfusion for the treatment of poisoning: technology, determinants of poison clearance, and application in clinical practice. *Semin Dial* 2014;27:350-61.

# Herpes Zoster in Children; Should the Varicella Vaccine be Administered as a Single Dose or a Double Dose?

## Çocuklarda Herpes Zoster; Suçiçeği Aşısı Tek Doz mu Yoksa Çift Doz mu Uygulanmalı?

Taylan Çelik\* (0000-0002-7568-035X), Doğan Bahadır İnan\*\* (0000-0001-9785-3939)

\*Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Infectious Disease, Çanakkale, Turkey

\*\*Niğde Ömer Halisdemir University Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, Niğde, Turkey



### Abstract

**Introduction:** In this study, we aimed to evaluate the clinical and epidemiological characteristics of children followed up with the diagnosis of herpes zoster, together with the data of our country.

**Materials and Methods:** Patients who were followed up with the diagnosis of “Herpes Zoster” in the Pediatric Infectious Diseases Clinic of Kayseri Training and Research Hospital between 2016-18 were analysed retrospectively.

**Results:** Twenty (69%) of 29 patients included in the study were female. The mean age of the patients, whose ages ranged from 2 to 16 years, was  $8.86\pm 0.6$  years. Twenty (69%) of the patients had varicella infection and 6 (20.7%) had a history of single-dose varicella vaccination. The mean age of those who had varicella vaccine was  $4.33\pm 0.5$ , and those who had the varicella infection were  $9.9\pm 0.6$  years. Four of the patients (13.8%) presented with only rash. Along with the rash, 25 patients (85.8%) had pruritus and 14 (48.3%) described pain. Thoracic dermatomes were most frequently involved with 69%, followed by cervical (17.3%), lumbar (10.3%) and trigeminal (3.4%) dermatomes, respectively. The patients had no known chronic disease, immunodeficiency (primary or secondary) or history of surgical intervention.

**Conclusion:** This study, emphasizes that varicella vaccination can change the epidemiology of HZ in healthy children, causing it to be seen at an earlier age, and emphasizes the importance of two-dose vaccination.

### Öz

**Giriş:** Bu çalışmada, herpes zoster tanısı ile takip edilen çocukların klinik ve epidemiyolojik özelliklerini ülkemiz verileri ile birlikte değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği’nde 2016-18 yılları arasında “Herpes Zoster” tanısı ile takip edilen hastalar retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 29 hastanın 20’si (%69) kızdı. Yaşları 2 ile 16 arasında değişen hastaların yaş ortalaması  $8,86\pm 0,6$  yıldı. Hastaların 20’sinde (%69) suçiçeği geçirme, 6’sında (%20,7) ise tek doz suçiçeği aşılması öyküsü vardı. Suçiçeği aşısı olanların ortalama yaşı  $4,33\pm 0,5$ , enfeksiyonu geçirenlerin ise  $9,9\pm 0,6$  idi. Hastaların 4’ünün (%13,8) başvuru yakınması sadece döküntüydü, 25’inde (%85,8) kaşıntı, 14’ünde de (%48,3) ağrı döküntüye eşlik ediyordu. Torakal dermatomlar en sık (%69) tutulurken, bunu sırasıyla servikal (%17,3),

### Keywords

Herpes zoster, child, vaccination

### Anahtar kelimeler

Herpes zoster, çocuk, aşılama

Received/Geliş Tarihi : 17.12.2021

Accepted/Kabul Tarihi : 30.07.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.82957

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Taylan Çelik MD, Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Infectious Disease, Çanakkale, Turkey

Phone: +90 506 253 73 25

E-mail: taylanchelik@hotmail.com

lomber (%10,3) ve trigeminal (%3,4) dermatomlar izledi. Hastaların bilinen kronik hastalık, immün yetmezlik (primer veya sekonder) veya cerrahi girişim öyküsü yoktu.

**Sonuç:** Bu çalışma, suçiçeği aşılmasının sağlıklı çocuklarda HZ'nin epidemiyolojisini değiştirerek daha erken yaşlarda görülmesine neden olabileceği ve iki doz aşılamanın önemini vurgulamaktadır.

## Introduction

Herpes zoster (HZ) is caused by reactivation of varicella zoster virus (VZV), which is latently found in the dorsal root ganglia of sensory nerves. Latent infection is controlled by VZV-specific cellular immunity. It usually develops with reactivation of latent VZV as a result of suppression of cellular immunity against VZV due to reasons such as immunodeficiency (1,2). However, HZ in childhood can be seen in healthy children or children with underlying immunodeficiency. Therefore, the presence of HZ in a young child does not always imply the presence of an underlying immunodeficiency or malignancy (3). Although it is predominantly seen in the adult population, the incidence increases in children who have had varicella in utero or in the first 1-2 years of life (1,3,4). Children who have an intrauterine infection are in 18% higher risk of HZ in the first few years of life (1). The incidence in children under the age of fourteen is 0.45 cases per 1000 people per year. When all age groups are taken into account, it varies between 1.2-3.4 cases per 1000 people per year, and increases to 3.9-11.8 per 1000 people over 65 years of age (3). Recently, there has been a trend towards an increase in HZ cases in childhood. Since the VZV vaccine is a live attenuated vaccine, there is a risk of HZ in vaccinated children, which may be one of the reasons for the increase in the number of cases (4). However, there is controversy over whether vaccination results in an increased incidence of HZ (5). Because the risk in children with a history of varicella is much higher than in vaccinated children (6). Therefore, considering the lower reactivation rate of the vaccine strain in the long term, the incidence of HZ is expected to decrease (7). However, vaccination may reduce the opportunities for VZV immunity due to intermittent native varicella exposure, resulting in an increased incidence of HZ in older adults. Because intermittent exposure to wild-type virus is assumed to provide adequate support to the immune system to keep VZV-specific cellular immunity above a critical threshold and to prevent VZV reactivation (5,8). In

addition, it should be kept in mind that the causative agent may not always be a vaccine type virus in HZ that develops after vaccination. Wild-type virus has also been reported to cause HZ in vaccinated healthy children (6). It typically presents as a rash characterized by grouped vesicular skin lesions that are unilateral and dispersed into 1-3 sensory dermatomes, often accompanied by localized pain and/or pruritus on the affected area (1,2,4). Rash in vaccinated children can be severe and occur in the dermatome where the vaccine was injected or at a remote location (9).

In this study, we aimed to evaluate the clinical and epidemiological characteristics of children followed up with the diagnosis of herpes zoster, with the data of our country.

## Materials and Methods

The data of the patients who were followed up with the diagnosis of "Herpes Zoster" in the Pediatric Infectious Diseases Clinic of Kayseri Training and Research Hospital between October 2016 and December 2018 were analysed retrospectively through the "Hospital Information Management System". Ethics committee approval dated 11.12.2019 and numbered 2019/20-17 was obtained from the Çanakkale Onsekiz Mart University Ethics Committee for our study. Information about the demographic data of the patients, their complaints on admission, physical examination findings (such as an involved dermatome), varicella infection or its vaccination history, presence of underlying disease, laboratory parameters, the season in which the disease occurred, and treatment results were recorded.

## Statistical Analysis

Statistical Package for the Social Sciences program (SPSS, version 23.0, IBM Company) was used for statistical analysis of the data. Descriptive statistics such as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or continuous variables and frequency (n) and percentage (%) for categorical variables were used to summarize participant baseline characteristics.

## Results

Twenty (69%) of 29 patients included in the study with the diagnosis of herpes zoster were female. The mean age of the patients, whose ages ranged from 2 to 16 years, was  $8.86 \pm 0.6$  years. Twenty (69%) of the patients had varicella infection and 6 (20.7%) had a history of single-dose varicella vaccination. Three patients were not vaccinated and their infection history was unknown. The mean age of those who had varicella vaccine was  $4.33 \pm 0.5$ , and those who had the varicella infection were  $9.9 \pm 0.6$  years (Table 1). Four of the patients (13.8%) presented with only rash. Along with the rash, 25 patients (85.8%) had pruritus and 14 (48.3%) pain. The median time from the onset of symptoms to admission to the outpatient clinic was 3 (1-10 days) days. Thoracic dermatomes were most frequently involved with 69%, followed by cervical (17.3%), lumbar (10.3%) and trigeminal (3.4%) dermatomes, respectively (Table 2). The patients had no known chronic disease, immunodeficiency (primary or secondary) or history of surgical intervention. In addition, the vaccinated patients had no known varicella contact and no history of post-vaccination rash. When evaluated according to the season of

admission, the patients presented most frequently in autumn with 44.8%, followed by spring (24.2%), winter (20.7%) and summer (10.3%), respectively.

In the laboratory evaluation of the patients, the mean ( $\pm$  SD) total leukocyte count was  $8.430 \pm 440/\text{mm}^3$ , hemoglobin was  $13.2 \pm 0.1$  gr/dL, platelet count was  $292.722 \pm 8.660/\text{mm}^3$ , and C-reactive protein was  $5.3 \pm 0.4$  mg/dL. There were no special features in the immunological evaluation (serum immunoglobulin levels, lymphocyte subgroups) of 3 (10.3%) patients with recurrent "Herpes Zoster" history. Acyclovir treatment was started in all patients at the outpatient clinic admission. No treatment-related side effects were observed in the patients and no complications developed.

## Discussion

Although well described in adults, HZ has not been extensively studied in the healthy pediatric population (10). Although varicella infection is common in childhood, HZ rarely occurs in childhood. Most childhood patients are over 5 years old, but the incidence is increasing in young children who had varicella in utero or before 2 years of age (1,11). The inclusion of the varicella vaccine in national immunization programmes around the world has reduced varicella infection (12). Since 2013 (those born after January 2012) in Turkey, varicella vaccine has been included in routine childhood vaccination programme as a single dose administration to 12-month-old children (13). Widespread use of the vaccine may reduce the circulating virus, leading to a decrease in cellular immunity in adults in later years, and thus undesirable consequences may cause such as an increased incidence of HZ. However, the incidence of HZ is expected to decrease, as vaccinated individuals in the long term are less likely to develop HZ compared to naturally infected individuals (7, 12). In our study, the number of patients who had varicella vaccine was small, but the mean age of HZ in these patients was quite low compared to the population with the infection. In studies in which HZ cases were reported from our country in general, the mean age ranged from 5.9 to 13 years. There was no significant difference in mean age in the pre- and post-vaccination period in these studies, but most of the studies did not have vaccinated HZ patients (11,14-23) (Table 3). Among these studies, Gündoğdu et al.

Table 1. Age, gender, presenting complaint and seasonal distribution of patients according to varicella vaccination and infection history

Variable	Varicella	
	Infection (n=20) [n (%), mean $\pm$ SD]	Vaccination (n=6) [n (%), mean $\pm$ SD]
Age	$9.9 \pm 0.6$	$4.33 \pm 0.5$
Gender		
Female	13 (44.8%)	5 (17.2%)
Male	7 (24.1%)	1 (3.4%)
Symptom		
Rash	2 (6.9%)	1 (3.4%)
Rash and pruritus	7 (24.1%)	3 (10.3%)
Rash, pruritus and pain	11 (38%)	2 (6.9%)
Dermatome		
Thoracic	14 (48.3%)	3 (10.3%)
Cervikal	2 (6.9%)	3 (10.3%)
Lumbar	3 (10.3%)	-
Trigeminal	1 (3.4%)	-

\*SD: Standard deviation

Table 2. Gender, mean age, pain complaint and duration of symptoms by affected dermatomes

Dermatome	Gender (n, %)		Age (mean ± SD)	Pain (n, %)	Symptom duration (median, day)
	Female	Male			
Thoracic	17 (58.6%)	3 (10.3%)	9.9±0.7	9 (31%)	4
Cervical	2 (6.9%)	3 (10.3%)	6.4±1.7	2 (6.9%)	2
Lumbar	-	3 (10.3%)	6.3±1.7	2 (6.9%)	3
Trigeminal	1 (3.4%)	-	8	1 (3.4%)	3
Total	20 (69%)	9 (31%)	8.86±0.6	14 (48.3%)	3

\*SD: Standard deviation

Table 3. Patient characteristics in our study and studies published in Turkey

Study	Study year	Number of cases (n)	Female gender (%)	Mean age (year)	Infection (%)	Vaccination (%)	Pruritus (%)	Pain (%)	Most common dermatoma	Concomitant disease* (n)	Complication (n)
Çölgeçen et al. (14)	2009-11	24	58.3	10.6	79.2	-	54.2	-	Thoracic (66.6%)	-	-
Şen et al. (15)	2010-11	16	56.2	7.3	50	6.2	6.2	25	Thoracic (37.5%)	SID (6)	Keratitis, secondary infection
Topkarcı et al. (16)	2011	14	28.5	8	92.8	-	42.8	35.7	Thoracic (64.2%)	-	-
Özgülüz et al. (17)	2011-13	12	33.3	8	50	16.6	33.3	8.3	Thoracic (58.3%)	-	-
Güven et al. (18)	2012-13	24	33.3	13	33.3	-	-	87.5	Thoracic (66.6%)	-	-
Tepe et al. (19)	2014	31	38.7	9.12	61.3	-	48.4	38.7	Thoracic (64.5%)	-	Hyperpigmentation, scar
Karagün (20)	2014-15	48	46	5.9	41.6	-	81.2	20.8	Lumbosacral (35.4%)	NS (1)	Ramsay-Hunt syndrome
Özçelik (21)	2014-16	55	50.9	10.16	58.1	1.8	16.3	16.3	Thoracic (52.7%)	DM (2)	Secondary infection
Aktaş et al. (11)	2012-18	60	38.3	8	76.7	5	80	63.3	Thoracic (36.7%)	-	-
Gündoğdu et al. (22)	2017-18	69	42	10.57	59.4	18	-	36.2	Thoracic (42%)	-	-
Öztürk et al. (23)	2017-18	21	42.9	10.1	71.4	-	-	-	Thoracic (66.6%)	ALL (2)	-
Our study	2016-18	29	69	8.86	69	20.7	85.8	48.3	Thoracic (69%)	-	-

\*SID: Secondary immunodeficiency, NS: Nephrotic syndrome, DM: Diabetes mellitus, ALL: Acute lymphoblastic leukemia

(22) evaluated 69 patients with a mean age of 10.5, and the mean age (4.9) of 13 (18%) patients with a history of varicella vaccine was similar to our study. Soysal et al. (12) evaluated 2049 patients (child and adult) with VZV-related disease between 2011-19 and reported that there was no difference in the incidence of HZ in children under 5 years of age between the pre- and post-vaccination periods. But similar to our observation, in this study, which 63 pediatric patients with HZ were evaluated, the number of cases younger than 5 years old was 6 in 2011-15, whereas it was 17 between 2016-19. There was no difference between these years in the group between the ages of 6-17. Again, Inan Yuksel et al. (24) evaluated a total of 190 patients with HZ, 119 of whom were vaccinated, and reported that the number of vaccinated cases <2 years and <5 years old was higher. Based on these studies, it can be said that the epidemiology of HZ in our country has changed after the single dose vaccination started to be used on a national scale in 2013, and healthy young children are now frequently affected. Rafferty et al. (25) from Canada reported that after the vaccination program was implemented, 50% of HZ occurred in children younger than 5 years old, and the rates in children who received two doses of vaccine were 41% lower than those who received a single dose of vaccine. Again, in this study, the risk of HZ with two doses of vaccine was 48% lower in children aged 1-4 years compared to a single dose vaccination. Similarly, Weinmann et al. (26) reported that the incidence of HZ in children who received 2 doses of varicella vaccine was lower than those who received 1 dose. Therefore, it is inevitable that HZ will emerge as an important cause of morbidity, especially in children <5 years old, in the near future in our country, where single-dose vaccination continues on a national scale. Wolfson et al. (27) reported that adding a second varicella vaccine at 18 months of age to the national immunization programme in Turkey is also cost-effective. So, we think that national administration of two doses of vaccine, which is among the recommendations of the Pediatric Infectious Diseases and Immunization Society (13), is important in terms of protecting the population under 5 years old from HZ. As a secondary outcome, it is also crucial to ensure the safety of immunocompromised children, who are at high risk for complications related to HZ for which vaccination is not possible (25).

Our study has limitations such as being conducted from a single centre, having a low population, and missing some data due to the nature of retrospective studies.

### Conclusion

This study shows that although varicella vaccine reduces the incidence of infection and therefore HZ in healthy children, it may cause HZ to be seen at an earlier age. In addition, it emphasizes that switching to two doses instead of a single dose vaccination, which is still applied in our country, may reduce the frequency of HZ seen at early ages.

### 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.1900172605, date: 11.12.2019).

*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. Gershon AA. Varicella-Zoster Virus. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steimnbach WJ, Hotez BJ (eds). Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8th edition. Elsevier; 2019. p.1476-88.
2. American Academy of Pediatrics. Varicella-Zoster Virus Infections. In: Red Book, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (eds). Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 32nd ed. 2021;831-43.
3. Katakam BK, Kiran G, Kumar U. A prospective study of herpes zoster in children. *Indian J Dermatol* 2016;61:534-9.
4. Mitra B, Chopra A, Talukdar K, Saraswat N, Mitra D, Das J. A clinico-epidemiological study of childhood herpes zoster. *Indian Dermatol Online J* 2018;9:383-8.
5. Goldman GS. Insights on the impact of external and internal boosting on varicella-zoster virus reactivation based on evidence from the first decade of the United States universal varicella vaccination program. *Cureus* 2021;13:e16963.
6. Leung AK, Robson WL, Leong AG. Herpes zoster in childhood. *J Pediatr Health Care* 2006;20:300-3.
7. Akpo EIH, Cristeau O, Hunjan M, Casabona G. Epidemiological impact and cost-effectiveness of varicella vaccination strategies in the United Kingdom. *Clin Infect Dis* 2021;73:e3617-26.
8. Wutzler P, Casabona G, Cnops J, Akpo EIH, Safadi MAP. Herpes zoster in the context of varicella vaccination - An equation with several variables. *Vaccine* 2018;36:7072-82.



9. Moodley A, Swanson J, Grose C, Bonthius DJ. Severe herpes zoster following varicella vaccination in immunocompetent young children. *J Child Neurol* 2019;34:184-8.
10. Stein M, Cohen R, Bromberg M, Tasher D, Shohat T, Somekh E. Herpes zoster in a partially vaccinated pediatric population in central Israel. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:906-9.
11. Aktaş H, Erdal SA, Güvenç U. Herpes Zoster in children: Evaluation of the sixty cases. *Dermatologic therapy* 2019;32:e13087.
12. Soysal A, Gönüllü E, Yıldız I, Karaböcüoğlu M. Incidence of varicella and herpes zoster after inclusion of varicella vaccine in national immunization schedule in Turkey: time trend study. *Hum Vaccin Immunother* 2021;17:731-7.
13. Arısoy ES, Çiftçi E, Hacımustafaoğlu M, Kara A, Kurugöl Z, Somer A, et al. Vaccination in previously-healthy children: practice recommendations on vaccines included and not included in the national immunization schedule of the republic of Turkey - 2020. *J Pediatr Inf* 2020;14:180-93.
14. Çölgeçen E, Küçük Ö, Balci M. Clinical features of herpes zoster infections in childhood. *Turkderm* 2012;46:26-8.
15. Şen S, Bayram N, Bal Şahbudak Z, Yıldız KB, Helvacı M, Vardar F. Herpes zoster experience in two pediatric infection clinics. *Turk Arch Ped* 2013;48:40-3.
16. Topkarcı Z, Erdoğan B, Erkum T, Yılmaz M. Herpes zoster infection in healthy children. *Medical Journal of Bakırköy* 2012;8:178-81.
17. Özüğüz P, Kaçar SD, Polat S, Karaca S, Kundak A. Childhood zona zoster infection: 12 case reports. *Abant Med J* 2014;3:253-6.
18. Güven M, Bozkurt EÇ. Herpes zoster infection in childhood: an evaluation of 24 cases. *Turkish J Pediatr Dis* 2017;11:233-8.
19. Tepe B, Bucak IH, Almış H. Herpes zoster in healthy children: a retrospective study. *Turk J Dermatol* 2016;10:65-8.
20. Karagün E. Childhood herpes zoster infection: a retrospective study. *Turk J Dermatol* 2019;13:20-4.
21. Özçelik S. Herpes zoster in children: a retrospective study of 55 cases. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2020;46:59-63.
22. Gündoğdu M, Erden N, Karagun E, Acıpayam AŞF, Vural S. Annual pattern and clinical characteristics of herpes zoster in immunocompetent children in a rural area. *Dermatol Ther* 2021;34:e14570.
23. Öztürk M, İsa AN, Aksoy M. Herpes zoster infection in childhood: prospective evaluation of 21 cases. *Journal of Harran University Medical Faculty* 2019;16:33-6.
24. İnan Yuksel E, Kara Polat A, Gore Karaali M, Koku Aksu AE, Gurel MS. Effect of the varicella vaccination implementation on the development of herpes zoster in children and adolescents. *Dermatol Ther* 2021;34:e14995.
25. Rafferty E, Reifferscheid L, Russell ML, Booth S, Svenson LW, MacDonald SE. The impact of varicella vaccination on paediatric herpes zoster epidemiology: a Canadian population-based retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40:2363-70.
26. Weinmann S, Naleway AL, Koppolu P, Baxter R, Belongia EA, Hambidge SJ, et al. Incidence of herpes zoster among children: 2003-2014. *Pediatrics* 2019;144:e20182917.
27. Wolfson LJ, Daniels VJ, Pillsbury M, Kurugöl Z, Yardimci C, Kyle J, et al. Cost-effectiveness analysis of universal varicella vaccination in Turkey using a dynamic transmission model. *PLoS One* 2019;14:e0220921.

# Prematüre Bebeklerde Nörogelişimsel Risk Faktörleri

## Neurodevelopmental Risk Factors in Premature Babies

Fatma Aslan\* (0000-0002-4047-8522) , Şebnem Çalkavur\*\* (0000-0002-3820-2690)

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

\*\*Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye



### Öz

**Giriş:** Bu çalışmada prematüre bebeklerin karşılaşılabileceği prenatal, natal ve postnatal risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve nörogelişimsel geriliği olan bebeklerde bu duruma etki eden risk faktörlerinin belirlenmesi hedeflendi.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada Şubat 2009-Şubat 2011 yılları arasında Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde poliklinik kontrollerine devam eden 37. gestasyon haftasından önce doğan 107 hastanın (53'ü kız, 54'ü erkek) dosyası retrospektif olarak tarandı. Olguların nörolojik muayene, kraniyal MR (manyetik rezonans görüntüleme) ve Bayley testi sonuçları değerlendirildi.

**Bulgular:** Nörolojik muayenesi patolojik olan olgularda; konvülsiyonun ( $p=0,02$ ), hiperbilirubineminin ( $p=0,02$ ) ve kraniyal MR patolojisinin ( $p=0,05$ ) daha fazla olduğu, baş çevresi büyümesinin ve 4. haftadaki kilo alımının daha az olduğu görüldü. Kraniyal MR patolojisi ile gestasyon haftası ( $p=0,05$ ), 5. dk APGAR skoru ( $p=0,00$ ), gestasyonel diabetes ( $p=0,01$ ), PDA (patent duktus arteriyozus) kapatma tedavisi ( $p=0,02$ ), sepsis ( $p=0,01$ ), konvülsiyon ( $p=0,03$ ), anemi ( $p=0,01$ ) ve evre 3 ve üzeri intrakraniyal kanama ( $p=0,00$ ) arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü.

Bayley testi değerlendirildiğinde; mekanik ventilasyon uygulananların, sürfaktan uygulananların, konvülsiyon geçirenlerin, nörolojik muayenesi patolojik olanların, EEG (elektroensefalografi) patolojisi olanların, yoğun bakımda kalan olguların daha düşük puan aldığı saptandı ( $p<0,05$ ). Ayrıca 2. aydaki baş çevresindeki artışla birlikte olgularda 6. ay hareket puanının da arttığı, APGAR skorunun artışı ile olgularda 12. ay hareket puanının da arttığı saptandı ( $r>0,5$  ve  $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Prematüre bebeklerin nörogelişimsel izleminde gestasyonel diabetes varlığı, kilo artışı ve baş çevresi artışında azalma, sepsis, anemi, 5. dk APGAR skoru düşüklüğünün önemli risk faktörleri olduğu görülmüştür, bebeklerin sağlıklı nörolojik gelişimi için bu risk faktörlerinden korunması önem arz etmektedir.

### Anahtar kelimeler

Baş çevresi, Bayley testi, konvülsiyon, nörogelişim, prematürite

### Keywords

Head circumference, Bayley test, convulsion, neurodevelopment, prematurity

Geliş Tarihi/Received : 20.04.2022

Kabul Tarihi/Accepted : 24.08.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.54036

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Fatma Aslan, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye  
Tel.: +90 224 295 06 68  
E-posta: drfatmaaslan@gmail.com

### Abstract

**Introduction:** In this study, it was aimed to evaluate the prenatal, natal and postnatal risk factors that premature babies may encounter and to determine the risk factors affecting this situation in babies with neurodevelopmental retardation.

**Materials and Methods:** In this study, between February 2009 and February 2011, the files of 107 patients (53 girls, 54 boys) which were born before 37 weeks of gestation and continued their outpatient clinic controls in Dr. Behçet Uz Pediatrics Health and Surgery Training and Research Hospital were retrospectively scanned. Neurological examination, cranial MR (magnetic resonance imaging) and Bayley test results of the cases were evaluated.

**Results:** In cases with pathological neurological examination; convulsions ( $p=0,02$ ), hyperbilirubinemia ( $p=0,02$ ) and cranial MR pathology ( $p=0,05$ ) were more common, the increase in head circumference and weight gain in the 4<sup>th</sup> week were less.

With cranial MR pathology; week of gestation ( $p=0.05$ ), 5<sup>th</sup> minute APGAR score ( $p=0.00$ ), gestational diabetes ( $p=0.01$ ), PDA (patent ductus arteriosus) closure treatment ( $p=0.02$ ), sepsis ( $p=0.01$ ), convulsion ( $p=0.03$ ), anemia ( $p=0.01$ ), and grade 3 and higher intracranial bleeding ( $p=0.00$ ) were found to be significantly correlated.

When the Bayley test is evaluated; it was determined that those who underwent mechanical ventilation, those who were administered surfactant, those who had convulsions, those with pathological neurological examination, those with EEG (electroencephalography) pathology, and those who remained in the intensive care unit had lower scores ( $p<0.05$ ). In addition, with the increase in head circumference in the 2<sup>nd</sup> month, the 6<sup>th</sup> month psychomotor development index (PDI) score increased in the patients, and the 12<sup>th</sup> month PDI also increased with the increase in the APGAR score ( $r>0.5$  and  $p<0.05$ ).

**Conclusions:** In the neurodevelopmental follow-up of premature babies, the presence of gestational diabetes, low weight gain and a reduce in head circumference growth, sepsis, anemia, and a low 5<sup>th</sup> minute APGAR score were found to be important risk factors, it is important to protect babies from these risk factors for improved neurological development.

## Giriş

Annenin son adet tarihine göre 37. gebelik haftasından önce doğan bebekler prematüre olarak tanımlanmaktadır. Ülkemizdeki perinatal ve neonatal bakım alanındaki olumlu gelişmelere paralel olarak yüksek riskli yenidoğanların yaşam oranı yükselmiş, ancak beraberinde bu bebeklerde görülen morbidite ve kronik hastalık oranı da artmıştır. Perinatal risk faktörleri ve yenidoğan döneminde karşılaşılan sorunlar ileri dönemde gelişimsel gerilik ve nörolojik problemlerin oluşumuna zemin hazırlamaktadır (1). Prematüre bebeklerde serebral palsy, körlük, mental retardasyon, sağırılık gibi majör sekellerin yanı sıra konuşma gecikmesi, okuma güçlüğü, davranış bozuklukları gibi minör sekellerin sıklığı da yüksektir. Sekelli çocuklar ailesi ve toplum için üzüntü kaynağı olmalarının yanında bakım ve tedavilerinin getirdiği yük de oldukça büyüktür.

Bu nedenle hastanemiz prematüre servisinde izlenen bebekler yatışları boyunca ve taburculuk sonrasında gelişimlerine etki edebilecek risk faktörleri açısından yakın izlem altında tutulmaktadır.

Bu çalışmada amacımız 37. gebelik haftasından önce doğmuş bebeklerin karşılaşılabilecekleri prenatal, natal ve postnatal risk faktörlerinin sıklığını belirlemek, olguların nörolojik muayene, kraniyal MR ve Bayley testleri ile nörogelişimsel durumlarını belirlemek ve nörogelişimsel geriliği olan bebeklerde bu duruma etki eden risk faktörlerini saptamaktır.

## Gereç ve Yöntem

Şubat 2009-Şubat 2011 tarihleri arasında hastanemiz prematüre servisi ve/veya prematüre yoğun bakım servislerinde yattıktan sonra prematüre polikliniğimizde izlenen ya da başka bir merkezde izlenip prematüre poliklinik kontrollerine

hastanemizde devam eden 37. gestasyon haftasının son gününden önce doğan bebekler çalışmaya dahil edildi. Matür olup prematüre yoğun bakımda izlenen bebekler, poliklinik kontrollerine düzenli gelmeyen bebekler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma grubuna dahil edilen bebeklerin prenatal-natal (maternal yaş, erken membran rüptürü öyküsü, gestasyonel diabet öyküsü, intrauterin gelişme geriliği olup olmadığı, çoğul gebelik öyküsü, yardımcı üreme teknikleri kullanılıp kullanılmadığı, preeklampsi öyküsü, annenin gebelikte sigara kullanımı, bebeğin 1. ve 5. dakika APGAR skorları, riskli düşük doğum ağırlığı ve riskli düşük gestasyonel haftası) ve postnatal [yoğun bakımda kalma, mekanik ventilasyon uygulanması, oksijen tedavisi alma, sürfaktan tedavisi alma, hipoglisemi varlığı, hiperbilüribinemi varlığı, apne varlığı, aminofilin kullanımı, konvülsiyon geçirme, anemi varlığı, intraventriküler kanama, sepsis varlığı, patent duktus arteriozozus (PDA) varlığı, PDA medikal kapatma tedavisi alıp almadığı, nekrotizan enterokolit (NEK) varlığı] risk faktörlerine ait bilgiler hasta dosyalarından geriye yönelik tarama ile elde edildi. NEK tanısı çocuk cerrahisi uzmanları ile birlikte Bell kriterlerine göre kondu.

PDA tanısı hastanemiz çocuk kardiyoloji uzmanları tarafından yapılan ekokardiyografi ile konuldu. Klinik ve hemodinamik olarak anlamlı PDA saptanan ancak cerrahi gerektirmeyen olgulara ibuprofen ile medikal kapatma tedavisi uygulandı.

Hastaların kronolojik yaşı doğum tarihlerine göre hesaplandı. Düzeltilmiş yaş: Kronolojik yaş - (40 - gestasyon haftası) formülü ile hesaplandı.

Hastaların nörolojik muayenesi yenidoğan uzmanı tarafından modifiye Amiel-Tison Nörolojik Muayene Yöntemi ile her kontrolde değerlendirildi ve patoloji saptananlar çocuk nöroloji uzmanına yönlendirildi. Kraniyal MR prematüre bebeklere 40. gestasyon

haftasını tamamladıktan sonra çekildi. Bayley II testi tüm prematüre bebeklere düzeltilmiş yaşı 4. ay ve sonrasında çocuk gelişimi uzmanları tarafından yapıldı. Nörolojik değerlendirme verileri hasta dosyalarından geriye yönelik tarama ile elde edildi.

Elde edilen veriler SPSS 17 istatistik programında değerlendirildi. İstatiksel anlamda  $p < 0,05$  değeri anlamlı kabul edildi,  $0,05 < p < 0,10$  anlamlılık eğilimi (sınırdan anlamlılık) kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınan 107 hastanın demografik verileri incelendiğinde; gebelik yaşı ortalama  $31,4 \pm 2,8$  hafta (25-37 hf) ortalama doğum ağırlıkları  $1.706 \pm 575$  gr (730-3.600 gr) olup olguların 53'ü (%49) kız, 54'ü erkek (%51) olarak saptandı. Olguların doğum baş çevresi ortalama  $29,3 \pm 2,9$  cm (22-37 cm) maternal yaş  $28,5 \pm 5,4$  yıl (18-42 yıl) saptandı. Hastanemiz sadece çocuk hastanesi olduğu ve doğum yapılmadığı için, servisimizde izlenen olgular başka merkezlerden nakil alınmakta olup olguların ancak 42'sinin APGAR skorlarına ulaşabildik. 1. dk ortanca APGAR puanı 6 puan (2-10 puan), 5. dk ortanca APGAR puanı 8 (3-10) puan olarak saptandı.

Prenatal/natal risk faktörlerinin olgularda görülme sayısı ve yüzdeleri Tablo 1'de özetlendi. Bir hasta başka merkezde izlenip poliklinik kontrollerine hastanemizde devam ettiğinden olgunun prenatal/natal anamnezine ulaşılamadı. Postnatal risk faktörlerinin olgularda görülme sayısı ve yüzdeleri Tablo 2'de

Tablo 1. Prenatal/natal risk faktörlerinin varlığı

Risk faktörleri	Hasta sayısı	%
Gestasyonel diyabet	16	15
Çoğul gebelik	28	26
Preeklampsi	17	16
EMR	18	17
İUGG	7	6
İVF gebelik	9	8
Maternal yaş riskli olanlar (<18, >35)	17	16
Riskli düşük gestasyon haftası	66	61
Riskli düşük doğum ağırlığı	46	43
Düşük 1. dk APGAR	24	56
Düşük 5. dk APGAR	7	17

EMR: Erken membran rüptürü, IUGG: İntrauterin gelişme geriliği, İVF: in-vitro fertilizasyon

özetlendi. Çalışmaya alınan hastaların 14'ünde evre 1 NEK saptandı, diğer evrelerde NEK saptanmadı.

Olguların kısa ve uzun dönem nörogelişimsel değerlendirmeleri açısından yapılan nörolojik muayene, kraniyal MR ve Bayley testi sonuçları Tablo 3'te özetlendi. Bayley testi sonuçları PDI (psychomotor development index) skoru hareket puanı (H), MDI (mental development index) skoru ise bilişsel puanı (B) olarak tanımlandı. Nörolojik muayene olgulara her kontrolde yapılmakta olup 6. ve/veya 12. ayındaki bulguları değerlendirmeye alındı. Nörolojik muayenede 98 olgunun (%92) nörolojik muayenesi normal iken, 9 olguda (%8) nörolojik muayenede patoloji saptandı. Bu patolojiler; serebral palsi, mental retardasyon, artmış ya da azalmış kas tonusu, konuşma bozukluğu, işitme bozukluğu olarak saptandı. Kraniyal MR patolojik bulguları olarak beyaz cevher anormallikleri, gri cevher anormallikleri ve ventrikülomegali saptandı.

Nörolojik muayeneye etki edebilecek prenatal/natal risk faktörlerine bakıldığında gestasyon haftası, doğum ağırlığı, doğum baş çevresi,

Tablo 2. Postnatal risk faktörleri

Risk faktörleri*	Hasta sayısı	%
Yoğun bakımda kalış	71	66
Mekanik ventilasyon	55	51
Oksijen tedavisi	80	75
Surfaktan tedavisi	31	29
Hipoglisemi	5	5
Hiperbilirubinemi	62	60
Apne	40	38
Aminofilin	44	41
NEK (evre 1)	14	13
PDA	50	47
PDA medikal kapatma	21	20
Sepsis	57	53
Anemi	51	48
Konvülsiyon	9	8
EEG patolojisi	9	36
İVK (evre 1, 2, 3, 4 toplam)	32	30
İVK (evre 3 ve üzeri olanlar)	4	4

\*Postnatal risk faktörleri hastane izleminde maruz kalınan risk faktörlerini içermektedir.  
NEK: Nekrotizan enterokolit, PDA: Patent duktus arteriyozus, EEG: Elektroensefalografi, İVK: İntraventricüler kanama

APGAR 1. ve 5. dk skorları, maternal yaş, cinsiyet, gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), çoğul gebelik, preeklampsi, erken membran rüptürü (EMR), intrauterin büyüme geriliği (IUBG) ve yardımcı üreme teknikleri kullanılmış olması ile nörolojik muayene patolojisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p<0,05$ ).

Postnatal risk faktörleri ile değerlendirildiğinde; nörolojik muayenesi patolojik olan olgularda, istatistiksel olarak anlamlı şekilde, konvülsiyonun daha fazla olduğu, kraniyal MR patolojisinin daha fazla olduğu, hiperbilürubineminin daha fazla olduğu saptandı (Tablo 4). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte nörolojik muayenede patoloji saptanan olgularda mekanik ventilasyon uygulamasının daha çok, oksijen tedavisi almanın daha çok, apne sıklığının daha fazla, EEG patolojisinin daha fazla, intraventriküler kanama'nın (İVK) daha fazla olduğu saptandı (anlamlılık eğilimi,  $0,05<p<0,1$ ).

Nörolojik muayene ile haftalık baş çevresi artışının arasındaki ilişki analiz edildiğinde; 3-4. haftadaki haftalık baş çevresi artışı, ilk 1 aydaki haftalık baş çevresi artışı, tüm yatış boyunca ölçülen haftalık baş çevresi artışı ile nörolojik muayene patolojisi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 5). İlk 2 haftadaki haftalık baş çevresi artışı ve 2. aydaki haftalık baş çevresi artışı ile nörolojik muayene arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 5). Nörolojik muayenesi normal olanlarda haftalık baş çevresi artışının anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü.

Nörolojik muayenesi normal olan olgularda 4. haftadaki kilo alımının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu görüldü ( $p<0,05$ ) (Tablo 6). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte nörolojik muayenesi normal olanlarda 3-4. hafta

ve 1. ayda kilo alımının daha fazla olduğu görüldü (anlamlılık eğilimi,  $0,05<p<0,1$ ).

Kraniyal MR patolojisine etki edebilecek prenatal/natal risk faktörlerine bakıldığında doğum ağırlığı, doğum baş çevresi, APGAR 1. dk skoru, cinsiyet, preeklampsi, EMR, IUBG ve yardımcı üreme teknikleri kullanılmış olması ile kraniyal MR patolojisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Kraniyal MR patolojisi olanların gestasyon haftasının daha küçük, 5. dk APGAR skorunun daha düşük olduğu, gestasyonel diyabetin daha fazla olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kraniyal MR patolojisi olanlarda çoğul gebeliğin daha sık olduğu saptandı (anlamlılık eğilimi,  $0,05<p<0,1$ ).

Kraniyal MR patolojisine etki edebilecek postnatal risk faktörlerine bakıldığında kraniyal MR patolojisi olanlarda PDA kapatma, sepsis, konvülsiyon, anemi, Evre 3 ve üzeri İVK sıklığına istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık rastlandı ( $p<0,05$ ). Nörolojik muayenesi patolojik olanlarda kraniyal MR patolojisinin daha sık olduğu saptandı. Prenatal/natal

Tablo 4. Nörolojik muayenesi patolojik saptanan olgularda potansiyel postnatal risk faktörlerinin analizi

	Normal	Patolojik	p
Yoğun bakımda kalma	64 (%65,3)	7 (%77,7)	0,36
Mekanik ventilasyon	48 (%48,9)	7 (%77,7)	0,09
Oksijen tedavisi alma	71 (%72,4)	9 (%100)	0,06
Surfaktan uygulanması	28 (%28,5)	3 (%33,3)	0,51
Hipoglisemi	4 (%4)	1 (%11,1)	0,36
Hiperbilürubinemi	60 (%61,2)	2 (%22,2)	0,02
Apne	34 (%34,6)	6 (%66,6)	0,06
Aminofilin kullanımı	40 (%40,8)	4 (%44,4)	0,54
NEK	13 (%13,2)	1 (%11,1)	0,66
PDA	46 (%46,9)	4 (%44,4)	0,58
PDA kapatma	18 (%18,3)	3 (%33,3)	0,24
Sepsis	51 (%52)	6 (%66,6)	0,31
Konvülsiyon	6 (%6,1)	3 (33,3)	<b>0,02</b>
Anemi	46 (%46)	5 (%55)	0,44
EEG patolojisi	5 (%26,3)	4 (%66,6)	0,09
Kraniyal MR patolojisi	14 (%15,3)	4 (44,4)	<b>0,053</b>
İVK	27 (%27,5)	5 (%55,5)	0,08
İVK (evre 3 ve üzeri)	3 (%75)	1 (%25)	0,30

NEK: Nekrotizan enterokolit, PDA: Patent duktus arteriyozus, EEG: Elektroensefalografi, İVK: İntraventriküler kanama

Tablo 3. Nörogelişimsel değerlendirme sonuçları		
Nörolojik Muayene n=107	Normal	98 (%92)
	Patolojik	9 (%8)
Kranial MR n=100	Normal	82 (%92)
	Patolojik	8 (%8)
Bayley testi n=107	70 puan ve altı	70 puan ve üstü
6. ay hareket (H)	16 (%18,2)	72 (%81,8)
6. ay bilişsel (B)	11 (%12,5)	77 (%87,5)
12. ay hareket (H)	6 (%27,3)	16 (%72,7)
12. ay bilişsel (B)	3 (%13,6)	19 (%86,4)

Değerler hasta sayısı (%) olarak verilmiştir.

risk faktörleri ile Bayley skorları arasındaki ilişki analiz edildiğinde 12. ay bilişsel puanı düşük olanlarda GDM daha sık gözlenirken, 12. ay hareket puanı düşük olanlarda çoğul gebeliğin daha fazla olduğu saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 7).

Tablo 5. Nörolojik muayene patolojisi ile haftalık baş çevresi artışı ilişkisinin analizi

	Nörolojik muayene normal	Nörolojik muayene patolojik	p
Bç 1-2 hafta*	0,23±0,19	0,08±0,19	<b>0,04</b>
Bç 3-4 hafta*	0,32±0,19	0,38±0,26	0,43
Bç ilk 1 ay*	0,39±0,18	0,32±0,21	0,29
Bç 2. ay*	0,63±0,19	0,39±0,16	<b>0,01</b>
Bç yatış boyunca*	0,46±0,19	0,39±0,09	0,28

\*Değerler cm/hafta ± SS (minimum-maksimum) olarak hesaplandı.

Tablo 6. Günlük kilo alımı ile nörolojik muayene arasındaki ilişki analizi

	Nörolojik muayene normal	Nörolojik muayene patolojik	p
Kilo alımı 1. hafta*	-4,44±13,59	-1,78±6,28	0,58
Kilo alımı 2. hafta*	-5,36±16,67	-14,01±22,07	0,17
Kilo alımı ilk 2 hafta*	-4,69±9,89	-7,90±11,71	0,38
Kilo alımı 3. hafta*	20,57±11,88	19,73±20,50	0,88
Kilo alımı 4. hafta*	22,17±11,92	7,14±5,76	<b>0,00</b>
Kilo alımı 3-4.hafta*	19,95±10,33	13,43±10,39	0,09
Kilo alımı 1. ay*	6,94±5,75	2,76±8,60	0,07
Kilo alımı yatış boyunca*	10,36±7,68	9,24±3,43	0,68

\*Değerler gram/gün ± SS (minimum-maksimum) olarak hesaplandı.  
SS: Standart sapma

Tablo 7. Prenatal/natal risk faktörleri ile Bayley testi ilişkisi

Ort ± SS		6. ay hareket puanı		6. ay bilişsel puanı		12. ay hareket puanı		12. ay bilişsel puanı	
		p	Ort ± SS	p	Ort ± SS	p	Ort ± SS	p	
Cinsiyet	Kız	95±20	0,82	98±21	0,78	80±20	0,86	79±10	0,98
	Erkek	96±22		99±20		79±10		86±19	
GDM varlığı		101±17	0,33	98±22	0,92	75±24	0,49	69±12	<b>0,00</b>
Çoğul gebelik		98±19	0,55	98±19	0,83	95±14	<b>0,00</b>	95±16	0,69
EMR varlığı		98±19	0,61	93±19	0,31	83±24	0,66	82±18	0,59
İUGG varlığı		88±10	0,41	96±8	0,73	79	0,95	95	0,60
İVF gebelik		99±21	0,63	95±20	0,62	86	0,73	105	0,26

GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus, EMR: Erken membran rüptürü, İUGG: İntrauterin büyüme geriliği, İVF: in-vitro fertilizasyon, SS: Standart sapma, Ort: Ortalama

Postnatal risk faktörleri ile Bayley testi ilişkisi analiz edildiğinde mekanik ventilasyon uygulananlarda, sürfaktan uygulananlarda, konvülziyon geçirenlerde, nörolojik muayenesi patolojik olanlarda 6. ay hareket ve bilişsel puanının anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). EEG patolojisi olanlarda 6. ay bilişsel puanının anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Yoğun bakımda kalan olgularda 12. ay hareket ve bilişsel puanının, mekanik ventilasyon uygulanan olgularda 12. ay hareket puanının anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Yoğun bakımda izlenen ve PDA'sı olan olgularda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 6. ay hareket puanının daha düşük olduğu saptandı. Hipoglisemi ve apne olan olgularda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 12. ay hareket puanının daha düşük olduğu saptandı (anlamlılık eğilimi,  $0,05<p<0,1$ ). PDA medikal kapatma tedavisi uygulanan ve EEG patolojisi olan olgularda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 12. ay bilişsel puanının daha düşük olduğu saptandı (anlamlılık eğilimi,  $0,05<p<0,1$ ) (Tablo 8).

Korelasyon analizi yapıldığında 2. aydaki baş çevresindeki artışla birlikte olgularda 6. ay hareket skorunun da anlamlı ölçüde artış gösterdiği, 1. ve 5. dk APGAR skorunun artışı ile olgularda 12. ay hareket skorunun da anlamlı ölçüde artış gösterdiği saptandı ( $r>0,5$  ve  $p<0,05$ ).

## Tartışma

Son yıllarda gebelik yaşı ve doğum ağırlığı daha küçük olan prematüre bebeklerin hayatta kalım oranlarının artması, bu bebeklerin kısa ve uzun dönem izlemlerinde farklı düzeylerde nörogelişimsel gerilikle karşılaşma endişesini beraberinde getirmiştir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Erdem ve ark. (2) 34. gebelik haftasından önce doğan 62 prematüre bebekte nörolojik muayenede anormallik oranını %24,2 olarak bildirmişler ve bunların %14,5'inde serebral palsi saptandığını vurgulamışlardır.

İtalya'da yapılan bir çalışmada Valcamonico ve ark. (3) doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan prematüre bebeklerde 2 yaşına geldiklerinde %20,6 oranında ciddi düzeyde ve %18,7 oranında hafif düzeyde olmak üzere toplam %39,3 oranında nörolojik anormallik olduğunu bildirmişlerdir. Doğum ağırlığının düşük olmasının (özellikle 700 gramın altında olması) prematüre bebeklerde nörogelişim açısından kötü prognostik faktörler arasında olduğunu bildirmişlerdir (3). Bizim çalışmamızda doğum ağırlığı 1500 gramın üstünde olanlarda nörolojik muayene patolojisi %7 iken 1.500 gramın altında olanlarda %11 oranında saptandı.

Bayley MDI skoru, premature bebeklerde kognitif ve mental fonksiyonların tespitinde en yaygın olarak kullanılan ölçüm tekniğidir (4). Pek çok çalışmada

Bayley MDI skorunun -2SD değerinden daha düşük saptanması nörogelişimsel geriliğin göstergesi olarak kabul edilmiştir (4-6).

Son dönemdeki çalışmalar prematüre bebeklerde 40. gestasyon haftasına kadar daha çok kilo alımının olduğu bebeklerde daha iyi nörogelişimsel sonuçlar elde edildiğinin üzerinde durmaktadır (7). Amerika ve Avustralya'dan farklı merkezlerin olduğu çok merkezli bir çalışmada 33 haftanın altında doğan 613 preterm bebeğin boy, kilo, beden kitle indeksi (BKİ) ve Bayley skorları değerlendirilmiş. 1. haftadan term olana kadar daha fazla kilo alanlarda, BKİ artışı daha fazla olanlarda, baş çevresinde daha fazla büyüme olanlarda nörogelişimin daha iyi olduğu görülmüş (8). Bizim çalışmamızda da nörolojik muayenesi patolojik olanlarda; yaşamın ilk 2 haftasındaki baş çevresi artışının anlamlı olarak daha az olduğu, 4. haftadaki kilo artışının belirgin biçimde daha az olduğu saptanmıştır. Ayrıca yaşamın 2. ayında baş çevresi artışının daha fazla olduğu olgularda Bayley hareket puanının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle nörogelişim

Tablo 8. Postnatal risk faktörleri ile Bayley testi ilişkisi analizi

	6. ay hareket puanı		6. ay bilişsel puanı		12. ay hareket puanı		12. ay bilişsel puanı	
Yoğun bakımda kalanlar	93±22	0,08	99±21	0,83	70±14	<b>0,00</b>	79±16	<b>0,02</b>
MV uygulananlar	89±23	<b>0,00</b>	94±21	<b>0,01</b>	68±12	<b>0,00</b>	79±15	0,13
O2 tedavisi alanlar	94±22	0,13	97±21	0,16	77±16	0,33	84±18	0,34
Süfaktan uygulananlar	86±19	<b>0,00</b>	92±19	<b>0,03</b>	69±11	0,09	81±16	0,39
Hipoglisemisi olanlar	98±27	0,81	102±30	0,79	50	0,08	71	0,37
Hiperbilirubinemisi olanlar	97±20	0,35	99±20	0,97	78±18	0,68	87±18	0,67
Apnesi olan hastalar	94±25	0,66	98±20	0,69	90±13	0,08	95±6	0,10
Aminofilin uygulananlar	96±21	0,78	101±16	0,51	83±17	0,47	93±7	0,11
NEK gelişen hastalar	95±23	0,88	100±19	0,89	74±27	0,48	89±13	0,69
PDA tanısı alanlar	91±19	0,06	95±19	0,11	78±13	0,80	82±16	0,40
PDA kapatma tedavisi uygulananlar	93±18	0,51	95±19	0,41	73±12	0,60	65±21	0,06
Sepsis gelişen hastalar	96±22	0,71	101±21	0,40	83±21	0,36	82±12	0,41
Anemi saptanan hastalar	95±22	0,75	101±18	0,35	82±22	0,57	85±10	0,95
Konvülsiyon geçirenler	80±21	<b>0,04</b>	84±18	<b>0,04</b>	66±22	0,25	75±6	0,36
İVK saptananlar	94±25	0,70	99±22	0,97	85±7	0,21	97±18	0,15
EEG patolojisi saptananlar	78±23	0,20	79±17	<b>0,05</b>	86	1,00	105	0,08
Kranial MR patolojisi olanlar	89±19	0,21	95±16	0,41	84±24	0,60	82±15	0,29
Nörolojik muayenede patoloji olanlar	70±25	<b>0,00</b>	77±23	<b>0,00</b>	72±19	0,43	90±17	0,65

MV: Mekanik ventilasyon, NEK: Nekrotizan enterokolit, PDA: Patent duktus arteriyozus, EEG: Elektroensefalografi, İVK: İntraventricüler kanama

açısından risk faktörleri değerlendirilirken kilo alımı ve baş çevresi artışının çalışmalarda daha fazla yer bulması gerekmektedir.

İngiltere’de yapılan çok merkezli bir çalışmada 30 haftadan küçük pretermelerin terme ulaştıklarında yapılan kraniyal MR incelemesinde olguların %17’sinde orta derecede %4’ünde ciddi derecede beyaz cevher anormalliği saptanmış (8). Hollanda’da yapılan bir çalışmada 32-36 gestasyon haftasında doğan pretermelere yapılan kraniyal MR incelemesinde olguların %23,5’inde beyaz cevher anormalliği, serebellar kanama olguların %12,6’sında saptanmış (9). Bizim çalışmamızda olguların %8’inde kraniyal MR patolojisi saptanmış olup bu oran 32 haftanın altında olanlarda ise %29’dur.

Literatürde Danimarka’da yapılan bir çalışmada 5. dakika APGAR skorunun <7 olmasının nörogelişimsel prognozu olumsuz yönde etkilediği görülmüş (6). Bizim çalışmamızda nörolojik muayene patolojisi ile 1. ve 5. dk APGAR skorları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır, ancak kraniyal MR patolojisi ile 5. dk APGAR skoru arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Aynı şekilde 1. ve 5. dk APGAR skorları düşük olan olgularda Bayley testi skorları anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Gestasyon haftası ve nörogelişim arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda özellikle 32. gebelik haftasından önce doğan bebeklerin nöromotor gelişimlerinde anormallik olduğu ve bu anormalliğin ileriki dönem okul sorunlarının bir ön belirleyicisi olduğu belirtilmektedir (10). Bizim çalışmamızda gestasyon haftası ile nörolojik muayene patolojisi ve Bayley testi skorları arasında anlamlı ilişki saptanmamakla birlikte 32 haftanın altında doğanlarda kraniyal MR patolojisi anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır.

Aşırı düşük doğum ağırlıklı yaklaşık 5.000 canlı doğumun düzeltilmiş 18-22 ayda nörogelişimsel değerlendirmesinin yapıldığı bir çalışmada tekiz doğum, doğum tartısının fazla olması, yenidoğan hastalıklarının yokluğu, beyaz ırk ve kız cinsiyet normal nörogelişimsel sonuç olasılığı ile ilişkili bulunmuştur (11). Bizim çalışmamızda çoğul gebelik ile nörolojik muayene ve kraniyal MR arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ancak, çoğul gebelik olan olgularda Bayley testi skorları anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

Annede gestasyonel diyabet varlığı yenidoğan döneminde hipoglisemi, hipokalsemi gibi metabolik

bozukluklar ve kardiyak patolojiler açısından risk teşkil etmektedir. Bu nedenle mental gerilik görülme sıklığı normal popülasyonla aynı olmasına karşın, serebral palsi, epilepsi ve psikomotor gelişim bozukluğu insidansı daha yüksektir (12). Bizim çalışmamızda gestasyonel diyabet öyküsü olan olgularda kraniyal MR patolojisi ve Bayley testi skorlarında düşüklük anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır.

Nörolojik gelişimi etkilemesi muhtemel neonatal problemlerden birisi de mekanik ventilasyon tedavisidir. Gaillard ve ark. (13) uzun süreli mekanik ventilator tedavisinin nörogelişimi olumsuz yönde etkilediğini, ancak surfaktan ve antenatal steroid tedavilerinin kullanıma girmesiyle bu olumsuz etkinin azalmakta olduğunu ifade etmişlerdir. Mekanik ventilasyon tedavisinin yenidoğanda NEK, ağır prematüre retinopatisi, serebellar kanama, enfeksiyon gibi ciddi komorbiditeler ve ayrıca okul öncesi çocuklarda düşük motor fonksiyonlar ile ilişkili bulunmuştur (14). Çalışmamızda mekanik ventilatörde kalan olgular %51 oranında olup olguların %29’una sürfaktan uygulanmıştır. Literatürle uyumlu olarak mekanik ventilasyon uygulanan ve sürfaktan tedavisi alanlarda Bayley hareket ve bilişsel puanı anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır.

Erken başlangıçlı neonatal sepsis çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerde morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Neonatal enfeksiyonlarda nörolojik etkilenmenin nedeni salgılanan enflamatuvar sitokinlerin prematüre bebeğin yetersiz olan kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçip nörotoksik etki göstermesiyle ilgili olabilir (15). Sepsisli prematüre bebeklerde beraberinde solunum ve dolaşım fonksiyonları da etkilenmekte, sistemik kan basıncının ve oksijenizasyonun azalmasına bağlı olarak santral sinir sisteminin perfüzyonu bozulmakta ve nörolojik hasar meydana gelebilmektedir. Stoll ve ark. (15) oldukça geniş serili bir çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde erken çocukluk dönemindeki büyüme ve nörogelişim alanındaki geriliğin neonatal enfeksiyonlarla ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda sepsisli olgularda kraniyal MR patolojisinin olmayanlara göre daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır.

PDA varlığı prematürelerde İVK, NEK, bronkopulmoner displazi (BPD) ve kronik akciğer hastalığı gibi komplikasyonlara neden olabilir (16). Bu nedenle nörogelişim açısından risk teşkil etmektedir.



Çalışmamızda PDA varlığının Bayley testinde daha düşük sonuçlara neden olduğu saptanmıştır.

Yenidoğan konvülziyonları yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin en sık karşılaşılan klinik nörolojik sorunlarından (17). Tanısı temelde klinik gözlemlere dayanmakla birlikte son dönemde video-EEG monitorizasyon tetkiklerinin yaygın kullanımı ile daha doğru tanımlanmaktadır. Genişletilmiş metabolik incelemeler ve nöroradyolojik görüntülemeler (MR, difüzyon-MR, MR spektroskopisi) ile daha yüksek oranda etyolojik tanıya ulaşılmaktadır. Çalışmamızda konvülziyon saptanan olgularda nörolojik muayene patolojisinin, kraniyal MR patolojisinin ve Bayley testi skorlarında düşüklüğün belirgin şekilde daha yüksek oranlarda olduğu saptanmıştır. Ayrıca EEG patolojisi olan olgularda da Bayley testi skorları daha düşük saptanmıştır. Bu nedenle yenidoğan konvülziyonları bebeklerin nörogelişimi için önemli bir prognostik faktördür. Önemle üzerinde durulmalı, etyoloji saptanmalı ve erken tedavi müdahaleleri gerekmektedir.

#### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın kısıtlılıkları değerlendirildiğinde verilerin geriye dönük taranmış olması ve bebeklerin hastanemizde doğmayıp sevkle gelmiş olmaları güvenilir verilere ulaşmamıza engel teşkil etmektedir.

#### Sonuç

Çalışmamızda konvülziyon geçirmenin nörogelişim için önemli bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Ayrıca kilo alımı ve baş çevresi artışı prematüre izleminde nörogelişim açısından önem arz etmektedir. Annede gestasyonel diyabet varlığı, çoğul gebelik, yoğun bakımda kalma, mekanik ventilasyon uygulamaları, sürfaktan uygulanması, PDA varlığı, APGAR skoru düşüklüğü Bayley testinde düşük skorlar için risk faktörleri olarak saptanmıştır. Bu nedenle prematüre bebeklerde nörogelişimsel açıdan risk oluşturan önlenilebilir ve tedavi edilebilir etkenlerin saptanması ile daha iyi motor ve mental gelişim sağlanabilecektir.

**Not:** Bu çalışma 20. Ulusal Neonatoloji Kongresi'nde tartışılmalı poster olarak sunulmuştur (15-18 Nisan 2012, Bodrum, Muğla, Türkiye, S:54-55).

#### Etik

*Etik Kurul Onayı:* Çalışmamız için Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar numarası: 6, tarih: 26.01.2012).

*Çıkar Çatışması:* Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

*Finansal Destek:* Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

#### Kaynaklar

1. Bulbul A, Kabakci Kaya D, Yagar Keskin G, Kose G, Bulbul L, Kara Elitok G, et al. Midterm neuromotor development results of preterm babies less than 34 weeks gestational age. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* 2020;54:337-45.
2. Erdem G, Erdoğan Bakar E, Yiğit S, Turanlı G. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun bakım Ünitesinde izlenen prematüre bebeklerin nörogelişimsel izlemi. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi* 2006;49:185-92.
3. Valcamonica A, Accorsi P, Sanzeni C, Martelli P, La Boria P, Cavazza A, et al. Mid- and long-term outcome of extremely low birth weight (ELBW) infants: An analysis of prognostic factors. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:465-71.
4. Pascal A, Govaert P, Oostra A, Naulaers G, Ortibus E, Van den Broeck C. Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-lowbirthweight infants born over the past decade: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol* 2018;60:342-55.
5. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics* 2000;105:1216-26.
6. Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H, Taylor GH, Schluchter M, Fanaroff AA. Neurodevelopmental and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:725-31.
7. Skinner AM, Narchi H. Preterm nutrition and neurodevelopmental outcomes. *World J Methodol* 2021;11:278-93.
8. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2006;355:685-94.
9. Boswinkel V, Krüse-Ruijter MF, Nijboer-Oosterveld J, Nijholt IM, Edens MA, Mulder-de Tollenaer SM, et al. Incidence of brain lesions in moderate-late preterm infants assessed by cranial ultrasound and MRI: The BIMP-study. *Eur J Radiol* 2021;136:109500.
10. Halsey CL, Collin MF, Anderson CL. Extremely low-birth-weight children and their peers: A comparison of school-age outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;150:790-4.
11. Gargus RA, Vohr BR, Tyson JE, High P, Higgins RD, Wraga LA. Unimpaired outcomes for extremely low birth weight infants at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2009;124:112-21.
12. Arvas A. Diyabetik anne bebeği. *Perinatoloji dergisi* 1993;1:122-7.
13. Gaillard EA, Cooke RW, Shaw NJ. Improved survival and neurodevelopmental outcome after prolonged ventilation in preterm neonates who have received antenatal steroids and surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:194-6.

14. Guillot M, Guo T, Ufkes S, Schneider J, Synnes A, Chau V, et al. Mechanical ventilation duration, brainstem development, and neurodevelopment in children born preterm: A prospective cohort study. *J Pediatr* 2020;226:87-95.
15. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292:2357-65.
16. Aygün F, Köksal N, Bostan ÖM, Uysal F, Güney Varal İ, Doğan P. Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde Major Mortalite ve Morbidite Nedeni; Patent Duktus Arteriozus. *J Curr Pediatr* 2012;10:8-12.
17. akır SÇ, Tütüncü Toker R, Köksal N, Özkan H, Okan MS, Kocael F, et al. Preterm ve Term Bebeklerde Konvülsiyonların Klinik, Etiyolojik ve Prognostik Özelliklerinin Retrospektif Olarak Araştırılması. *J Curr Pediatr* 2021;19:203-11.

# The Impact of COVID-19 Pandemic and Quarantine Process a Center in Turkey on Anxiety Levels of Pediatric Patients with Epilepsy

## Türkiye'deki Bir Merkezde COVID-19 Pandemisi ve Karantina Sürecinin Epilepsili Çocuk Hastaların Kaygı Düzeylerine Etkisi

Dilşad Yıldız Miniksar\* (0000-0002-6389-4377), Betül Kılıç\*\* (0000-0003-0884-2635), İsmail Kaytan\*\* (0000-0003-2469-496X), Esra Özpınar\*\* (0000-0002-1386-1534), Ökkeş Hakan Miniksar\*\*\* (0000-0001-5645-7729), Yasemin Topçu\*\* (0000-0001-8404-8770), Kürşad Aydın\*\* (0000-0003-1513-6149)

\*Bozok University Faculty of Medicine, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Yozgat, Turkey

\*\*Medipol University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Neurology, İstanbul, Turkey

\*\*\*Bozok University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Yozgat, Turkey



### Abstract

**Introduction:** In this study, we aimed to compare the levels of state and trait anxiety in pediatric patients with epilepsy and healthy controls during the COVID-19 outbreak in Turkey.

**Materials and Methods:** In this study, the state (STAI-I) and trait (STAI-II) anxiety scales were applied to patients between the ages of 10-17 years that had been followed due to epilepsy and were in quarantine. Anxiety status and potential risk factors were compared with healthy age and gender-matched control group.

**Results:** This study included 40 epilepsy patients and 40 controls. Among the patients in the epilepsy group 92.5% had moderate and 7.5% had severe anxiety (mean value of STAI-I and STAI-II were 40.3±4.8 and 40.9±10.5, respectively). There was no significant difference between epilepsy and controls groups in terms of mean STAI-I and STAI-II scale scores (p=0.756, 0.914). When the state anxiety scores were categorized as low, moderate, and high anxiety levels, moderate-to-high state anxiety was detected in the epilepsy group, and moderate-to-low state anxiety in the control group. The state anxiety level was found to be high in patients with high seizure frequency (p=0.045). No significant relationship was found between state and trait anxiety scale scores and factors such as epilepsy duration, quarantine duration, seizure type, drug resistance, and type of antiepileptics.

**Conclusion:** In situations that commonly affect community health, clinicians should focus also on the mental health of epileptic patients. Therefore, we believe that mental health support should be provided to pediatric patients with epilepsy.

### Öz

**Giriş:** Bu çalışmada, Türkiye'de COVID-19 salgını sırasında epilepsili çocuk hastalar ile sağlıklı kontrollerin durumluk ve sürekli kaygı düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada, epilepsi nedeniyle izlenen ve karantinaya alınan 10-17 yaş arası hastalara durumluk (STAI-I) ve sürekli (STAI-II) anksiyete ölçekleri uygulandı. Anksiyete durumu ve potansiyel risk faktörleri sağlıklı yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Bu çalışmaya 40 epilepsi hastası ve 40 kontrol dahil edildi. Epilepsi grubundaki hastaların %92,5'i orta ve %7,5'i şiddetli anksiyeteye sahipti (ortalama STAI-I ve STAI-II değeri sırasıyla 40,3±4,8 ve 40,9±10,5 idi). STAI-I

### Keywords

COVID-19 pandemic, epilepsy, anxiety, quarantine

### Anahtar kelimeler

COVID-19 pandemisi, epilepsi, anksiyete, karantina

Received/Geliş Tarihi : 05.03.2022

Accepted/Kabul Tarihi : 13.09.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.53325

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:  
Dilşad Yıldız Miniksar MD, Bozok University  
Faculty of Medicine, Department of Child and  
Adolescent Psychiatry, Yozgat, Turkey  
Phone: +90 505 982 12 44  
E-mail: dr\_dilsad1984@hotmail.com

ve STAI-II ölçek puan ortalamaları açısından epilepsi ve kontrol grupları arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,756, 0,914$ ). Durumluk kaygı puanları düşük, orta ve yüksek kaygı düzeyi olarak kategorize edildiğinde, epilepsi grubunda orta-yüksek durumluk kaygı, kontrol grubunda orta-düşük durumluk kaygı saptandı. Nöbet sıklığı yüksek olan hastalarda durumluk kaygı düzeyi yüksek bulundu ( $p=0,045$ ). Durumluk ve sürekli kaygı ölçeği puanları ile epilepsi süresi, karantina süresi, nöbet tipi, ilaç direnci, antiepileptik türü gibi faktörler arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

**Sonuç:** Toplum sağlığını yaygın olarak etkileyen durumlarda klinisyenler epileptik hastaların ruh sağlığına da odaklanmalıdır. Bu nedenle epilepsili çocuk hastalara ruh sağlığı desteği verilmesi gerektiğine inanıyoruz.

## Introduction

Epilepsy is one of the common chronic conditions in childhood and children with epilepsy are at risk for psychiatric disorders (1). Psychological deterioration associated with epilepsy lowers quality of life, increases health care costs, and reduces compliance with antiepileptic drugs (2-4). Early diagnosis of deterioration in mental health can improve disease management and prognosis (5,6).

COVID-19, caused by a novel coronavirus called SARS-CoV-2, first originated from Wuhan city, China on 08 December 2019 and since spread to the entire world (7). The lack of effective treatments and ease of infection through contact and aerosols have contributed to a massive panic all over the world. This can be compared to other important public health emergencies, such as the global SARS outbreak in 2002 and the MERS outbreak in 2012. These conditions may threaten the mental health of the affected population, and create anxiety and panic that may affect the course of the disease in those with chronic conditions, which in turn may cause disruption in treatment (8).

In this study, we compared pediatric epilepsy patients and healthy controls in terms of severity of anxiety during the COVID-19 pandemic outbreak in Turkey. We also investigated risk factors for anxiety among pediatric patients with epilepsy.

## Materials and Methods

Aged 10-17 years who were followed up by İstanbul Medipol University Hospital Pediatric Neurology Clinic with the diagnosis of epilepsy were included in the study. The state anxiety scale (STAI-I) and trait anxiety scale (STAI-II) questionnaires were applied to those patients between the dates of July-September 2020.

Patients with intellectual disability, additional psychiatric disease, newly diagnosed patients (within the last 6 months), those who could not understand the

questionnaire questions and those who did not want to answer were excluded from the study. Patients with systemic or chronic diseases comorbid with epilepsy were not included in the study. The control group consisted of 40 age and gender-matched healthy children. The control group consisted of children who came to the general pediatric outpatient clinic for routine check-up.

Epilepsy was defined based on the description provided in the 2014 International League Against Epilepsy (ILAE) as having more than two consecutive seizures or two non-triggered seizures in more than 24 hours and the probability of recurrent seizures in the next 10 years being more than 60% (9). Epilepsy was classified into two types: focal and generalized (10). The drug response was determined according to the definition of ILAE and patients were classified as having or not having drug-resistant epilepsy (11).

State anxiety is the fear that the individual feels due to the stressful situations, and is an indicator of the individual's feelings of tension and uneasiness. The State Anxiety Inventory (STAI-I) was developed by Spielberger et al. (12) in 1970. The scale consists of 20 questions, answers to which range from 1-4. The total score value obtained from the scale ranges between 20 and 80.

Trait anxiety indicates a relatively constant anxiety that does not arise in response to a particular situation or time. The Trait Anxiety Inventory (STAI-II) was also developed by Spielberger and consists of 20 items and provides a four-point Likert-type measurement (1-never to 4-completely). It was used to determine the validity of the overlap.

High scores on both scales indicate that the level of anxiety is high. Scores <30 points indicate low anxiety, scores between 31-49 points indicate moderate anxiety, and scores >50 points show high anxiety (12,13). STAI-I and STAI-II (12) have been used extensively in research with both adults and adolescents (>14 age). Öner and Le Compe (13) have been adopted the

validity and reliability of the STAI-I and STAI-II to the Turkish.

After the participants were informed via phone conversations, the STAI-I and STAI-II questionnaires were filled out by messaging or face-to-face interviews. In addition, we also collected information regarding age, gender, medical history (including additional psychiatric disease, seizure type and treatment history), antiepileptics used, duration and frequency of seizures, quarantine duration, presence of seizures during COVID-19 pandemic, presence of COVID-19 infected individuals in their family, pandemic-related death in the family, and the presence of pandemic-related anxiety in the family.

Age groups were categorized as 10-13 and 14-17 years old. All variables and STAI-I and STAI-II total scores were evaluated statistically.

The study was approved by the Ethics Committee of İstanbul Medipol University Faculty of Medicine (approval number: 10840098-604.01.01-E.15397, date: 20.05.2020) and informed consent was obtained from participants' caregivers.

#### Statistical Analysis

The data was analyzed with the help of descriptive statistics and frequency analysis. Frequency analysis was also used to calculate rates and percentages. The Kolmogorov-Smirnov test and the Levene test indicated that the mean scores of the STAI-I and STAI-II scales showed normal distribution, and therefore a parametric independent two-sample t-test was used for their analysis. In addition, one-way variance analysis (ANOVA) test was used for variables with more than two groups. The Pearson correlation coefficient test was used to analyze the presence of correlations

between various factors and STAI-I and STAI-II scores. SPSS 22 package program was used for the statistical tests of the study. Statistical significance was designated as  $p < 0.05$ .

#### Results

Forty of 150 children with epilepsy who were invited to participate in the study agreed to complete the questionnaire. Forty age and gender-matched healthy individuals were recruited as a control group. One family member from each of the epilepsy group and the control group died due to COVID-19 infection. Focal epilepsy was present in 19 patients (47.5%) and generalized epilepsy in 21 patients (52.5%). Nine patients (22.5%) had drug resistance. Mean time since the diagnosis of epilepsy was  $3.5 \pm 0.9$  years (1-4 years), mean time between seizures was  $19.9 \pm 16.2$  months (range: two times a week to 48 months), mean time since the last seizure was  $1.7 \pm 1.3$  years (range: 5 days to 4 years ago). There were 3 patients (7.5%) that experienced seizures during the pandemic. Age, gender, quarantine duration, mean STAI-I and STAI-II total scores were similar in both groups (Table 1).

In the epilepsy group, no significant difference was found between the age groups in terms of mean STAI-I and STAI-II scores ( $p = 0.582$ ,  $p = 0.568$ ). However, a significant difference was found between the age groups in terms of STAI-I and STAI-II scores in the control group ( $p = 0.011$ ,  $p < 0.001$ ). Both scores of 14-17 age group were higher than those of the 10-13 age group (Table 1).

The mean STAI-I scores for the epilepsy and the control group were  $40.3 \pm 4.8$  and  $40.9 \pm 10.5$ , respectively, while the mean STAI-II scores were  $41.5 \pm 8.9$  and  $41.3 \pm 9.4$ , respectively. There was no

Table 1. Demographic characteristics, quarantine duration, and mean scores of STAI-I and STAI-II for the epilepsy and control groups

	n/mean	n/mean	Significance for STAI-I scores		Significance for STAI-II scores	
	Epilepsy group	Control group	Epilepsy group	Control group	Epilepsy group	Control group
Age (years)	14±2.0	13.9±2.9	p=0.726	p=0.731	p=0.728	p=0.725
Gender	21(M) 19 (F)	20 (M), 20 (F)	p=0.558	p=0.621	p=0.715	p=0.732
Quarantine duration (days)	54.0±17.7	53.6±15.0	p=0.204	p=0.674	p=0.625	p=0.405
Age groups						
10-13 years	17	17	p=0.582	p=0.568	<b>p=0.011</b>	<b>p&lt;0.000</b>
14-17 years	23	23				

STAI: State Trait Anxiety Inventory, M: Male, F: Female

statistically significant difference between epilepsy and control group in terms of mean total STAI-I and STAI-II scores (p=0.756, and 0.914, respectively). When STAI-I scores were categorized as low, moderate and high, most of the patients were found to be in the moderate group. When compared with the control group, the patient group had a significantly more individuals that had moderate to high anxiety (p=0.014). Categorization of STAI-II mean scores showed that most individuals in both epilepsy and

control groups had moderate anxiety and there was no significant difference between the two groups (p=0.776) (Table 2). There was no significant relationship between mean total scores of STAI-I and STAI-II scales with factors such as epilepsy duration, seizure type, type of medication used, and presence of drug resistance (p>0.05) (Table 3).

In the epilepsy group the patients that had high anxiety in the family had significantly higher mean STAI-I scores (p=0.015). However, there was no

Table 2. STAI-I and STAI-II scales score values of the epilepsy and control groups

	Low		Moderate		High		p
	n	%	n	%	n	%	
STAI-I scores							
Epilepsy group	0	0	37	92.5	3	7.5	0.014
Control group	7	17.5	27	67.5	6	15	
STAI-II scores							
Epilepsy group	4	10	30	75	6	15	0.776
Control group	6	5	29	72.5	5	12.5	

STAI: State Trait Anxiety Inventory

Table 3. Relationship between seizure, treatment characteristics and STAI-I and STAI-II mean scores

Features of epilepsy		STAI-I	STAI-I p value	STAI-II	STAI-II p value
Seizure frequency	Once a week	1	0.045	2.5	0.150
	More than once a week	2		5.0	
	Once a month	2		5.0	
	Once in 2-3 months	3		7.5	
	Once in 3-6 months	2		5.0	
	Once in 6-12 months	4		10.0	
	Once a year	7		17.5	
	Less than once a year	19		47.5	
Duration of epilepsy	6-9 months	38.3±1.4	0.323	42.6±6.3	0.842
	9-12 months	45.3±5.8		40.6±3.1	
	1-2 years	41.0±1.6		38.2±3.8	
	More than 2 years	39.8±0.8		42.1±1.7	
Type of seizure	Focal seizure	19	0.107	47.5	0.178
	Generalized seizure	21		52.5	
Type of medication	Carbamazepine	8	0.074	20	0.254
	Valproic acid	15		37.5	
	Levetiracetam	11		27.5	
	Valproic acid + Lamotrigine	3		7.5	
	Benzodiazepine	3		7.5	
Drug resistance	Present	9	0.354	22.5	0.432
	Absent	31		77.5	

STAI: State Trait Anxiety Inventory

significant difference in mean STAI-II scale scores between those with and without anxiety in the family ( $p=0.074$ ). In the control group, there was a significant difference in terms of mean scores for STAI-I and STAI-II scales and anxiety increase in the family ( $p=0.006$  and  $p=0.008$ , respectively) (Table 4).

Correlation analysis revealed a significant positive correlation between STAI-I and STAI-II mean scores ( $p<0.001$ ). Accordingly, individuals with low STAI-I scores generally had low STAI-II scores, participants with moderate STAI-I scores also had moderate STAI-II scores, but individuals with high STAI-I scores had moderate or high STAI-II scores.

### Discussion

The aim of this study was to determine anxiety states of pediatric epileptic patients during the COVID-19 outbreak, compare them with the anxiety state of healthy controls in the same region and investigate risk factors associated with anxiety. To the best of our knowledge, there is no other study in the literature evaluating anxiety states of pediatric epilepsy patients during the COVID-19 pandemic.

There are numerous studies reporting anxiety and depressive symptoms are more severe in epileptic patients than in healthy controls (14-16). In a study conducted with 35 pediatric epilepsy patients and 35 healthy controls, the trait-anxiety and depression scores were higher in the 12-16 age group, and the trait anxiety scores were higher in the 9-11 age group of patients with epilepsy (15). In our study, the state and trait anxiety scores were similar in 14-17 years and 10-13 years age groups. In the control group, both the state and trait anxiety scores of the 14-17 years age group were higher than those of 10-13 years age group.

Adaptation difficulties experienced in the natural course of adolescence, where psychological and physical development and change occur, may lay the groundwork for psychiatric disorders. The most common psychiatric disorders that occur during this period are anxiety disorders and depression. The prevalence of anxiety in adolescents ranges from 0.6% to 7% (17,18). Therefore, it is anticipated that the anxiety levels of children between the ages of 14-17, which correspond to the adolescence of healthy children, are higher than the younger age groups.

It is thought that in children with epilepsy, anxiety can be seen with more autonomic and agitation responses, while in adolescents anxiety associated with cognitive symptoms and social isolation is in the foreground (14,19). Fear of having seizures in social environments, especially in adolescents, may result in avoiding social environments. Since our patients were quarantined due to the pandemic, their isolation from social environments may have reduced their fear of having a seizure in public and did not cause an additional increase in their anxiety.

In our study, the state anxiety and trait anxiety mean scores in epilepsy patients were similar to the control group, suggesting that a global environmental stress factor such as COVID-19 may psychologically affect all children and not only children with chronic diseases. In epilepsy, anxiety disorders can be associated with variable conditions. The symptoms of anxiety may be related to the environment in which epileptic children have seizures and this may result in avoiding social environments altogether. In our study, the necessity of quarantining in their home environment during the pandemic did not increase their anxiety, on the contrary, they felt more secure.

State anxiety is a form of anxiety that occurs due to environmental stress, mostly due to certain logical causes, can be understood by others, and is usually caused by temporary situation in individual's life (20,21). Therefore, it is not surprising that the state anxiety was found to be similar to both healthy children and children with epilepsy during the COVID-19 pandemic.

Although the STAI-I mean scores of the two groups were similar, categorization of anxiety levels as low, moderate and high indicated that most of the individuals in both the epilepsy and the control groups had moderate state anxiety. However, while the

Table 4. STAI-I and STAI-II mean scores between those with and without anxiety in the family

	With anxiety in the family	Without anxiety in the family
	Epilepsy group versus control group	Epilepsy group versus control group
STAI-I scores	$p=0.015$	$p=0.006$
STAI-II scores	$p=0.074$	$p=0.008$

STAI: State Trait Anxiety Inventory

epilepsy group skewed towards moderate-to-high state anxiety, the control group skewed towards moderate-to-low. Considering that physical diseases are factors of environmental stress, it is expected that the level of state anxiety, which may change depending on environmental factors, is relatively higher in children with epilepsy (22). In a study conducted by Bilgiç et al. (23) the state anxiety level was reported to be higher in pediatric patients with epilepsy compared to the control group, while the trait anxiety levels were similar.

The prevalence of anxiety disorder in children and adolescents with epilepsy has been reported to be between 5-33% (24). In our study, moderate state anxiety was observed in children with epilepsy. Despite the extraordinary circumstances and small sample size, we were able to detect moderate level of anxiety in these patients, which may also be explained by the nature of the disease. However, in the field of epilepsy, some studies have conflicting results, where some report elevation in both state and trait anxiety scores due to anxiety, while other report no difference. Therefore detailed studies are needed to better understand the relationship between state and trait anxiety scores in patients with epilepsy.

Some of the antiepileptic drugs increase anxiety in patients, while others decrease it. Antiepileptics that have a dominant glutamatergic effect cause stimulation, weight loss and anxiety. On the other hand, antiepileptics that increase the GABAergic transmission (benzodiazepines, barbiturates, tiagabine, gabapentin, etc.) cause sedation, cognitive slowing, and weight gain, as well as a decrease in anxiety. Vigabatrin, tiagabine, gabapentin, pregabalin and valproate are effective in the treatment of anxiety disorders (14). In our study, the type of drug used did not affect the level of state and trait anxiety. Early age of onset, poor seizure control, increased seizure activity, and seizure severity have been shown to be risk factors for anxiety symptoms in epilepsy (25). However, we could not find a relationship between seizure frequency, severity, duration, seizure type and anxiety levels, including the types of drugs used. The small sample size of our sample, the relatively small number of drug-resistant epilepsy groups, 37 patients receiving monotherapy, and only 3 patients receiving dual drug therapy reduced the chance of evaluating

severe epilepsy cases in our study, which affected our results.

In the literature, studies are reporting that anxiety disorders are more common among female children and adolescents with epilepsy, as well as studies that show no significant effect of gender on anxiety (26). High anxiety in girls has been associated with increased seizure severity (26,27). Hoare and Kerley (28) however, did not find a difference between the genders in the distribution of anxiety and depression in children with epilepsy. There was no significant effect of gender on anxiety in our study as well.

Numerous studies have defined increasing seizure frequency as a risk factor for anxiety disorders (15,29,30). However, there is still no consensus on the relationship between anxiety and frequency of seizures and lateralization of the focus (31). The sudden occurrence of seizures in epilepsy patients causes the person not to feel in control over his/her body and therefore to be under constant stress (32). In our study, we found that state anxiety increased with the increase in the frequency of seizures, but no significant change was found for trait anxiety. It has been suggested that in some patients with epilepsy anxiety may be associated with fear of recurrence of seizures and loss of control, and the frequency of seizures may be related to the perception of danger such as falling and dying at the time of seizure (14). The high number of deaths during the pandemic may have created additional stress for seizure anxiety and increased the state anxiety scores.

Considering that the increase in anxiety in the family, which may change with environmental factors, is related to acute anxiety, it is expected that the mean total score of STAI-I was high in the group with high anxiety. Meanwhile the mean total score of STAI-II, which represents anxiety independent of environmental factors, is not expected to be affected by anxiety increase.

#### *Study Limitations*

There were some limitations of the study. The small sample group, the fact that the previous anxiety levels of both the epilepsy and control groups were not evaluated, and only the evaluation of the quarantine period are limitations. The low number of severe epilepsy cases receiving polytherapy is another limitation that impairs the homogeneity of the study. Another limitation is that the effects of antiepileptic



drugs used by the cases on mood and anxiety levels were not evaluated.

### Conclusion

The pandemic affects the mental health of the entire community. Adolescents, in particular, are at a greater risk. Considering the damages that anxiety disorders may cause during the pandemic, psychological support is required for the pediatric population. The increase in state anxiety levels of epileptic patients during the pandemic highlights the requirement for mental health support along with their seizure management.

### Ethics

*Ethics Committee Approval:* The study was approved by the Ethics Committee of İstanbul Medipol University Faculty of Medicine (approval number:10840098-604.01.01-E.15397, date: 20.05.2020). Written informed consent was obtained from all participants and their legal guardians. The authors assure that all applied procedures comply with the ethical standard of relevant committees on human experimentation and are in accordance with the Helsinki Declaration.

*Conflict of Interest:* The authors have not declared any conflict of interest related to this article.

*Financial Disclosure:* No financial support was received from any institution or person for our study.

### References

- Dunn DW, Austin JK, Huster GA. Symptoms of depression in adolescent with epilepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1132-8.
- Lacey CJ, Salzberg MR, D'Souza WJ. Risk factors for psychological distress in community-treated epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014;35:1-5.
- Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam FG, Kanner AM, Meador KJ. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4:31-8.
- Petrovski S, Szoek CE, Jones NC, Salzberg MR, Sheffield LJ, Huggins RM, et al. Neuropsychiatric symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients. *Neurology* 2010;75:1015-21.
- Blumcke I, Arzimanoglou A, Beniczky S, Wiebe S. Roadmap for a competency-based educational curriculum in epileptology: report of the Epilepsy Education Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epileptic Disord* 2019;21:129-1240.
- Fountain NB, Van Ness PC, Bennett A, Absher J, Patel AD, Sheth KN, et al. Quality improvement in neurology: Epilepsy Update Quality Measurement Set. *Neurology* 2015;84:1483-7.
- Chan KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease. *Am J Chin Med* 2020;48:737-62.
- Bromet EJ. Mental health consequences of the Chernobyl disaster *J Radiol Prot* 2012;32:71-5.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-82.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:512-21.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-77.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. Manual for State-Trait Anxiety Inventory ('Self-Evaluation Questionnaire'). 1st ed. California: Consulting Psychologist Press;1970. p.1-23.
- Öner N, Le Compe A. Durumluluk-Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı. 2. Baskı. İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayın; 1985. p.1-26.
- Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmidh D, Elger CE, Reuber M. Anxiety in patients with epilepsy: Systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy Behav* 2005;7:161-71.
- Oğuz A, Kurul S, Dirik E. Relationship of epilepsy related factors to anxiety and depression scores in epileptic children. *J Child Neurol* 2002;17:37-40.
- Ott D, Caplan R, Guthrie D, Siddarth P, Komo S, Shields WD, et al. Measures of psychopathology in children with complex partial seizures and primary generalized epilepsy with absence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:907-14.
- Bernstein GA. Comorbidity and severity of anxiety and depressive disorders in a clinic sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:43-50.
- Freeman JB, Garcia AM, Leonard HL. Anxiety Disorders. Child and Adolescent Psychiatry. In: M Lewis (Ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 2002. p.821-34.
- Ekinci O, Titus JB, Rodopman AA, Berkem M, Trevathan E. Depression and anxiety in children and adolescents with epilepsy: prevalence, risk factors, and treatment. *Epilepsy Behav* 2009;14:8-18.
- Öner N, Le Compte A. Süreksiz durumluluk sürekli kaygı envanteri el kitabı. İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayınevi; 1998.
- Selya H. Stress without distress. (ed. Barbara Woods) Applying psychology to sport. Hodder & Stoughton: 1998. p.98-109.
- Spielberger CD. The measurement of state and trait anxiety: Conceptual and methodological issues. *Monogr* 1976;2:713-15.
- Bilgiç A, Yılmaz S, Tıraş S, Deda G. Bir grup epilepsili çocukta depresyon ve anksiyete belirtisi düzeyi ve ilişkili faktörler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2006;17:165-72.
- Caplan R, Siddarth P, Gurbani S, Hanson R, Sankar R, Shields WD. Depression and anxiety disorders in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:720-30.
- Kimiskidis VK, Triantafyllou NI, Kararizou E, Gatzonis SS, Fountoulakis KN, Siatouni A, et al. Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables. *Ann Gen Psychiatry* 2007;6:28.

26. Austin JK, Dunn DW, Huster GA. Childhood epilepsy and asthma: changes in behavior problems related to gender and change in condition severity. *Epilepsia* 2000;41:615-23.
27. Schraegle WA, Titus JB. The relationship of seizure focus with depression, anxiety, and health related quality of life in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2017;68:115-22.
28. Hoare P, Kerley S. Psychosocial adjustment of children with chronic epilepsy and their families. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:210-15.
29. Phabphal K, Sattawatcharawanich S, Sathirapunya P, Limapichart K. Anxiety and depression in Thai epileptic patients. *J Med Assoc Thai* 2007;90:2010-15.
30. Elliott JO, Jacobson MP, Seals BF. Self-efficacy, knowledge, health beliefs, quality of life, and stigma in relation to osteoprotective behaviors in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;9:478-91.
31. Scicutella A. Anxiety disorders in epilepsy, *Psychiatric Issues in Epilepsy*, Ettinger AB, Kanner AM, (eds). Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p.95-109.
32. Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, Kerr M. The presence and clinical implications of depression in a community population of adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;8:213-9.

# Prematüre Bebeklerde İntrakranial Kanamanın Etiyolojisi ve Prognozu, Kohort Araştırması

## Etiology and Prognosis of Intracranial Hemorrhage in Premature Infants, Cohort Research

Demet Aygün Arı\* (0000-0002-8701-6085), Şule Yiğit\*\* (0000-0002-2198-9781), Ayşe Korkmaz Toygar\*\*\* (0000-0003-4934-1124), Murat Yurdakök\*\* (0000-0002-1394-4700)

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

\*\*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

\*\*\*Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye



### Öz

**Giriş:** Obstetrik bakımdaki ilerlemeler ve yardımcı üreme tekniklerinin yaygın kullanılmasıyla birlikte tüm dünyada prematürite oranı giderek artmaktadır. Bununla birlikte neonatal ve perinatal bakımdaki gelişmeler sayesinde bu bebeklerin sağkalım oranları da artmıştır. Erken dönemde görülen prematüriteye özgü durumlar ve komplikasyonlar, uzun dönem nörogelişimsel prognozu belirlemektedir. Nörogelişimsel prognozun en önemli belirleyicilerinden biri, intraventriküler kanamadır (İVK). Bu çalışmada prematüre bebeklerde İVK'ye neden olabilecek risk faktörleri araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde, 10 yıllık dönemde, yatan hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hasta grubu olarak gebelik yaşı 37 hafta altında ve İVK tanısı konulan 40 hasta; kontrol grubu ise benzer tarihlerde hastanede yatan, İVK'si olmayan, vücut ağırlığı ve gebelik yaşı İVK grubu ile benzer olan hastalardan seçildi.

**Bulgular:** Uzun süreli mekanik ventilasyon, hipoksemi, hiperkarbi ve tekrarlayan hiperkarbi atakları, hipotansiyon, tekrarlayan sürfaktan ihtiyacı, eritrosit transfüzyonu, bikarbonat tedavisi, hacim genişletici kullanımı ve yardımcı üreme teknikleriyle oluşan gebelik İVK için risk faktörü olarak saptandı. Mortalite oranı İVK grubunda ve ciddi İVK (evre III-IV kanama) grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksekti. İVK grubunda 4 hastada periventriküler lökomalazi, 10 hastada hidrosefali geliştiği görüldü.

**Sonuç:** İVK uzun dönem morbidite ve mortalite riskini artıran bir prematürite komplikasyonudur. Bu çalışma ile risk faktörü olarak tanımlanan kan transfüzyonu, hacim genişletici ve bikarbonat tedavisi kullanımlarını en aza indirmenin İVK riskini azaltacağı gösterilmiştir. Bununla birlikte İVK için en önemli risk faktörü prematürite olduğundan, asıl amacımız preterm doğumların önlenmesi olmalıdır.

### Anahtar kelimeler

Bebek, prematür, intraventriküler kanama, risk faktörleri

### Keywords

Baby, premature, intraventricular hemorrhage, risk factors

Geliş Tarihi/Received : 01.07.2022

Kabul Tarihi/Accepted : 13.09.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.00018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Demet Aygün Arı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ergen Sağlığı Ünitesi, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 532 063 06 11

E-posta: demetaygunari@gmail.com

### Abstract

**Introduction:** Despite advances in obstetric care, the prematurity rate is increasing all over the world with the use of assisted reproductive techniques. However, the survival rates of these babies have increased thanks to the developments in neonatal and perinatal care. The specific problems and complications seen in early prematurity, determine the long-term neurodevelopmental outcome. One of the most important determinants of neurodevelopmental outcome is intraventricular hemorrhage (IVH). In this study, risk factors that could cause IVH and severe IVH were investigated in premature infants.

**Materials and Methods:** In this study, inpatient files in the neonatal intensive care unit of our hospital in a 10-year period were analyzed retrospectively. As the patient group, 40 patients with a gestational age below 37 weeks and diagnosed with IVH; the control group was selected from patients who were hospitalized on similar dates, did not have IVH, and whose body weight and gestational age were similar to the IVH group.

**Results:** Prolonged mechanical ventilation, hypoxemia, hypercarbia and recurrent hypercarbia attacks, hypotension, recurrent surfactant need, erythrocyte transfusion, bicarbonate therapy, use of volume expander and pregnancy with assisted reproductive techniques were found to be risk factors for IVH. Mortality rate was significantly higher in IVH group and severe IVH (stage III-IV bleeding) group compared to the control group. In IVH group, periventricular leukomalacia was observed in 4 patients and hydrocephalus in 10 patients.

**Conclusion:** IVH is a complication of prematurity that increases long-term morbidity and mortality. Use of blood transfusions, volume expanders and bicarbonate therapy which are identified as risk factors in this study should be minimized in neonatal intensive care. Since most important risk factor is prematurity, prevention of preterm birth should be main objective of medical care.

## Giriş

Preterm doğumların tüm dünya genelinde %11 olduğu tahmin edilmektedir. Her yıl yaklaşık 15 milyon çocuk erken doğmaktadır (1,2). Preterm doğum, gelişmiş ülkeler de dahil olmak üzere tüm dünyada neonatal mortalite ve morbiditenin en sık sebebidir. Konjenital anomalisi olmayan bebek ölümlerinin %60-80'inin nedeni prematüredir (3). Bu bebekler immatür organ sistemleri nedeniyle yenidoğan döneminde respiratuar distress sendromu (RDS), intraventriküler kanama (İVK), patent duktus arteriozus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi, prematüre retinopatisi ve sepsis gibi morbidite yaratan birçok hastalık için risk altındadır.

Prematüriteye ikincil olarak gelişen İVK nörogelişimsel prognozu olumsuz etkileyen faktörlerin başında gelmektedir. Yenidoğanlarda İVK, intrakranial kanamalar arasında en sık görülen kanama şeklidir ve pretermilere özgüdür. Görülme sıklığı farklı çalışmalarda %20-59 arasında değişmekte, risk bebeğin ağırlığı ve gebelik haftası azaldıkça artmaktadır (4-7). İVK'nin patogenezinde pek çok faktör rol oynar. Bunlar intravasküler, vasküler ve ekstrasvasküler faktörler olarak gruplandırılır. Bu kanamalar sıklıkla, talamus ve kaudat nucleus arasında, foramen monro seviyesinde, lateral ventriküllerin subependimal tabakasını oluşturan, germinal matriks adı verilen küçük kan damarlarından kaynaklanır (8). Kanamaların %80-90'ı doğumdan sonraki ilk 3 günde gelişir. Kranial ultrasonografi (USG) yatak başı uygulanabilir olması, hızlı sonuç vermesi ve radyasyon içermemesi nedeniyle tanıda ilk tercih edilen yöntemdir. İVK sonrasında ileri dönemde serebral palsi, mental gerilik, konuşma bozuklukları, dikkat eksikliği, davranış sorunları, öğrenme güçlüğü,

işitme kaybı, görme problemleri önemli morbidite nedenleri olarak karşımıza çıkmaktadır (9). Bu çalışma ile, neonatal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olan İVK'nin risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya, 10 yıllık periyotta, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde doğan, gebelik yaşı 37 hafta altında olan, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YDYBÜ) yatan ve İVK tanısı konulan 40 hasta alındı. Kontrol grubu olarak YDYBÜ'de benzer tarihlerde yatan ve İVK'si olmayan, vücut ağırlığı ve gebelik yaşı İVK grubu ile benzer olan 40 hasta seçildi. Konjenital anomali, santral sinir sistemi malformasyonu, intrauterin İVK saptanan ve ailesinde kanama diyatezi öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların dosya bilgileri retrospektif olarak incelendi. Bu çalışmanın etik kurul onayı "Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu" ndan 29.06.2021 tarihinde, 2021/13-13 karar numarası ile alınmıştır. Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

Gebeliğin gerçekleşme şekli (spontan veya yardımcı üreme tekniği), antenatal steroid kullanılıp kullanılmadığı, amniyosentez yapıp yapılmadığı, erken membran rüptürü (EMR), preeklampsi, koriyoamniyonit, gebelik sırasında enfeksiyon, maternal hemoraji gibi prenatal problemler olup olmadığı hasta dosyalarından öğrenildi.

Doğum şekli (vajinal yol, sezaryen), doğum ağırlığı, doğum haftası (<28 hafta, 28-30 hafta, 30-32 hafta, >32 hafta olmak üzere 4 grup), cinsiyet, çoğul gebelik olup olmadığı, doğum salonunda

resüsitasyon, entübasyon ve mekanik ventilatör ihtiyacı olup olmadığı kaydedildi. Hastaların servise yatışı sırasındaki fizik muayene bulguları ve hastanede yatışları boyunca klinik seyirleri incelendi.

Entübe olan hastaların mekanik ventilasyon süresi, HFO (“high-frequency oscillator”) ve sürfaktan ihtiyacı olup olmadığı, hipoksemi ve hiperkarbi olup olmadığı, hiperkarbi oldu ise atak sayısı kaydedildi. Prematürelde belirlenmiş normal değerler olmadığı için term bebeklerde olduğu gibi hipoksemi PaO<sub>2</sub>'nin 50 mmHg'nin altında olması, hiperkarbi ise PaCO<sub>2</sub>'nin 65 mmHg'nin üzerinde olması olarak kabul edildi. Kan gazında pH 7,25'in altına düşmeyen hastalarda PaCO<sub>2</sub>'nin 65 mmHg üzerindeki değerleri hiperkarbi kabul edilmedi. Tüm hastalarda sepsis, PDA, disemine intravasküler koagülopati (DİK), NEK, pnömotoraks, pulmoner hemoraji, konvülsiyon, koagülopati olup olmadığı incelendi.

Hastaların YDYBÜ'de antibiyotik kullanım süreleri, antiepileptik, dopamin, bikarbonat, eritrosit süspansiyonu (ES) (aldı ise kaç kez), trombosit süspansiyonu (TS) (aldı ise kaç kez), hacim genişletici (serum fizyolojik) ve taze donmuş plazma (TDP) ihtiyaçları olup olmadığı değerlendirildi. İVK grubundaki hastaların, sadece kanama öncesinde aldıkları dopamin, bikarbonat, ES, TS ve hacim genişletici tedaviler değerlendirmeye alındı.

İVK tanısı koymak için kranial USG, YDYBÜ'de yatan tüm prematüre hastalara semptomu yoksa postnatal ilk 3 günde, 7. günde ve sonrasında haftalık olarak; semptomu varsa hemen yapıldı. İVK gelişen hastaların postnatal kaçınıcı günde kanama saptandığı, evresi ve eşlik eden bulguları; tüm hastaların prognozları kaydedildi. Kranial USG'lerdeki İVK, Papile ve ark.'nın (10) sınıflamasına göre radyolog tarafından derecelendirildi. Evre III-IV kanaması olan hastalar ağır İVK kabul edildi.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 21.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma, median (minimum - maksimum) değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Sayısal değişkenlerin normalliği Shapiro-Wilks testi ile, varyansların homojenliği ise Levene testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından iki grup arasında fark olup olmadığı parametrik test koşullarının sağlanması

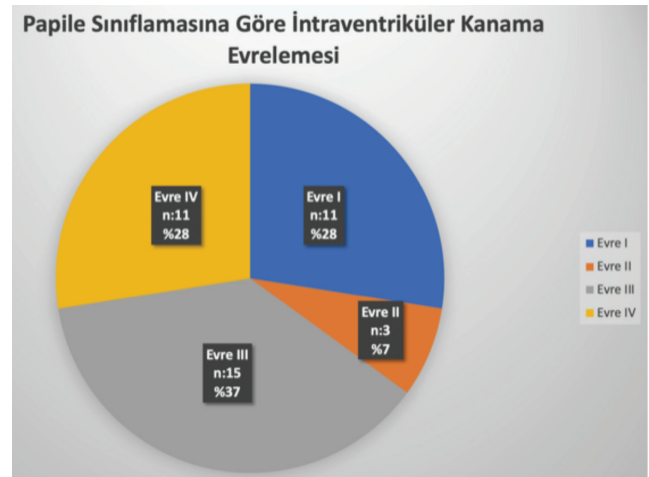
durumunda bağımsız gruplarda t-testi ile, sağlanmaması durumunda ise Mann-Whitney U testi ile araştırıldı. İKiden fazla grup karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenler bakımından gruplar arasında fark olup olmadığı ki kare testi ile belirlendi. Anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak alındı.

### Bulgular

Hastanemizde YDYBÜ'de izlenen toplam 80 prematüre bebek (45 erkek, 35 kız) çalışmaya alındı. İVK gelişen 40 bebek hasta grubunu, İVK gelişmeyen 40 bebek kontrol grubunu oluşturdu. Hastaların cinsiyetleri, spontan veya yardımcı üreme teknikleriyle gebelik varlığı, çoğul gebelik durumu ve annenin doğum şekli Tablo 1'de gösterilmiştir.

Gebelik haftasına göre hastalar <28 hafta, 28-30 hafta, 30-32 hafta ve >32 hafta olmak üzere 4 gruba ayrıldı. İVK grubundaki hastaların 24'ü (%60) <28 hafta, 10'u (%25) 28-30 hafta, 2'si (%5) 30-32 hafta, 4'ü (%10) >32 hafta olması üzerine kontrol grubu hasta sayıları da aynı şekilde belirlendi. Doğum kilolarına göre bakıldığında, İVK grubunda doğum kilosu ortalama 1105.5±475,8 gr; kontrol grubu hastalarında ise 1046.7±505,6 gr idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05).

İVK tanılı hastaların 11'inde (%27,5) I. derece, 3'ünde (%7,5) II. derece, 15'inde (%37,5) III. derece, 11'inde (%27,5) IV. derece İVK mevcuttu (Şekil 1). İVK gelişen 40 hastanın 30'unda (%75) kanama ilk 7 günde, 10'unda (%25) ise 7. günden sonra geliştiği görüldü.



Şekil 1. Papile sınıflamasına göre İVK evrelemesi. İVK: İntraventriküler kanama

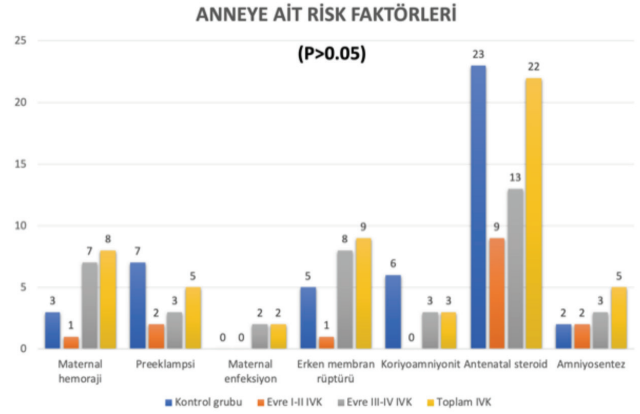
Annede gebelik sırasında görülen maternal hemoraji, preeklampsi, enfeksiyon, EMR, koriyoamniyonit, antenatal steroid kullanımı ve amniyosentez uygulanması anneye ait risk faktörleri olarak değerlendirildi. İVK tanısı alan hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Şekil 2).

Hastalar doğum salonunda kardiyopulmoner resüsitasyon gereksinimi ve sonrasında mekanik ventilatör ve HFO ihtiyaçlarına göre değerlendirildi. Fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Mekanik ventilatörde kalış süresi ise İVK grubunda daha fazlaydı ( $p<0,05$ ) (Tablo 2).

Bebeğe ait risk faktörlerinin ve hastalıkların, kontrol grubu ve İVK olan gruplar ile karşılaştırılmaları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Hastalar sürfaktan ihtiyaçlarına göre gruplandırıldı. Tüm hastaların 64'ünün (%80) RDS tanısı ile sürfaktan

aldığı; 16'sının (%20) ise sürfaktan ihtiyacının olmadığı görüldü. İVK'si olanlarda ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Fakat



Şekil 2. Anneye ait risk faktörleri.  
İVK: İntraventricüler kanama

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

n (%)		Kontrol	Evre I-II İVK	Evre III-IV İVK	Toplam İVK	p
		n (%)	n (%)	n (%)		
Cinsiyet	Kız	19 (47,5)	6 (42,9)	10 (38,5)	16 (40)	>0,05
	Erkek	21 (52,5)	8 (57,1)	16 (61,5)	24 (60)	>0,05
	Toplam	40 (100)	14 (100)	26 (100)	40 (100)	-
Fertilite	Spontan	31 <sup>1,2</sup> (77,5)	9 (64,3)	11 <sup>2</sup> (42,3)	20 <sup>1</sup> (50)	<0,05
	Yardımcı üreme tekniği	9 <sup>1,2</sup> (22,5)	5 (35,7)	15 <sup>2</sup> (57,7)	20 <sup>1</sup> (50)	<0,05
	Toplam	40 (100)	14 (100)	26 (100)	40 (100)	-
Çoğul gebelik	Tek	28 (70)	8 (57,1)	15 (57,7)	23 (57,5)	>0,05
	İkiz	9 (22,5)	4 (28,6)	9 (34,6)	13 (32,5)	>0,05
	Üçüz	3 (7,5)	2 (14,3)	2 (7,7)	4 (10)	>0,05
	Toplam	40 (100)	14 (100)	26 (100)	40 (100)	-
Doğum şekli	Vajinal yol	11 (27,5)	3 (21,4)	13 (50)	16 (40)	>0,05
	Sezaryen	29 (72,5)	11 (78,6)	13 (50)	24 (60)	>0,05
	Toplam	40 (100)	14 (100)	26 (100)	40 (100)	-

<sup>1</sup>Kontrol- toplam İVK, <sup>2</sup>Kontrol- evre III-IV kanama

Tablo 2. Bebeğe uygulanan medikal tedaviler I

	Kontrol	Evre I-II İVK	Evre III-IV İVK	Toplam İVK	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Doğumhanede resüsitasyon ihtiyacı olanlar	14 (35)	6 (42,9)	6 (23,1)	12 (30)	>0,05
Doğumhanede mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlar	19 (47,5)	6 (42,9)	14 (53,8)	20 (50)	>0,05
Mekanik ventilasyon süresi (gün sayısı)	8,6±8,9			15,2±13,4	<0,05
HFO uygulananlar	3 (7,5)	3 (21,4)	5 (19,2)	8 (20)	>0,05

HFO: Yüksek frekanslı osilatör, İVK: İntraventricüler kanama

aldıkları ortalama sürfaktan sayısına bakıldığında İVK grubundaki hastalara daha çok sayıda sürfaktan verildiği görüldü ( $p<0,05$ ). Kontrol grubu, evre I-II ve evre III-IV kanaması olan hastalara verilen ortalama sürfaktan sayısına bakıldığında da verilen sürfaktan sayısının artışı ile kanama derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 4).

Hastalar YDYBÜ'de yattıkları sürede aldıkları tedavilere göre gruplandırıldılar. ES, TS, dopamin infüzyonu, bikarbonat infüzyonu, hacim genişletici alıp almadıklarına bakıldı. Dopamin infüzyonu dışında bu tedavilerin İVK grubundaki hastalara istatistiksel olarak daha sık uygulandığı görüldü ( $p<0,05$ ). Fakat hacim genişleticiler (serum fizyolojik) ve TDP ayrı ayrı değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak TDP alanlarda anlamlı fark varken serum fizyolojik alanlarda anlamlı bir fark olmadığı görüldü ( $p<0,05$ ) (Tablo 4).

Hastalar kontrol grubu, evre I-II ve evre III-IV kanaması olanlar şeklinde 3 gruba ayrılarak ES, TS, dopamin, bikarbonat ve hacim genişletici verilme oranları incelendi. Tüm tedavilerin evre III-IV kanaması olan grupta en yüksek oranda kullanıldığı

görüldü. ES, TS verilme oranları ve verilen ES, TS sayıları evre III-IV kanaması olan grupta, diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazlaydı. Dopamin tedavisi kontrol grubu ve evre I-II kanama grubunda benzerdi, evre III-IV kanaması olan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ( $p<0,05$ ). Hacim genişletici ve serum fizyolojik tedavisi kontrol ve evre I-II kanama gruplarında benzer, evre III-IV kanama grubunda yüksekti ( $p<0,05$ ). TDP ve bikarbonat tedavisi kontrol grubunda en az, evre III-IV kanama grubunda en fazla kullanılmıştı. TDP ve bikarbonat tedavisi verilme oranındaki bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

Tüm hastaların 50'si eksitus oldu. İVK grubunda 32 (%80) hasta, kontrol grubunda 18 (%45) hasta eksitus oldu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). İVK komplikasyonları Şekil 3'te gösterilmiştir.

### Tartışma

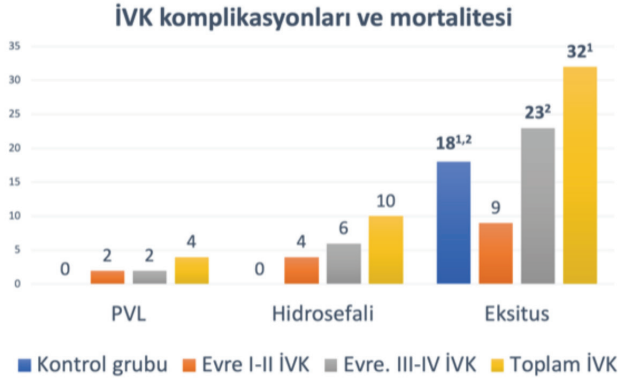
Yardımcı üreme tekniklerinin, özellikle in vitro fertilizasyon (İVF) yönteminin kullanıldığı

Tablo 3. Bebeğe ait risk faktörleri ve hastalıklar

	Kontrol	Evre I-II İVK	Evre III-IV İVK	Toplam İVK	P
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Hipoksi atağı	25 <sup>1,2,3</sup> (62,5)	10 <sup>3</sup> (90,9)	23 <sup>2</sup> (88,5)	33 <sup>1</sup> (89,2)	<0,05
Hiperkarbi atağı	24 <sup>1,2</sup> (60)	8 (72,7)	24 <sup>2</sup> (92,3)	32 <sup>1</sup> (86,5)	<0,05
Atak sayısı ortalaması	0,7±1 <sup>1,2,3</sup>	1,7±1,9 <sup>3</sup>	1,5±0,8 <sup>2</sup>	1,6±1,2 <sup>1</sup>	<0,05
Tansiyon					
Normotansif	26 (65)	6 (42,9)	10 (38,5)	16 (40)	
Hipotansif	141 (35)	7 (50)	15 (57,7)	221 (55)	>0,05
Hipertansif	0 (0)	1 (7,1)	1 (3,8)	2 (5)	<0,05
Toplam	40 (100)	14 (100)	26 (100)	40 (100)	>0,05
NEK	8 (20)	5 (35,7)	11 (42,3)	16 (40)	>0,05
DİK	3 (7,5)	2 (14,3)	6 (23,1)	8 (20)	>0,05
Koagülopati	3 (7,5)	2 (14,3)	6 (23,1)	8 (20)	>0,05
Pnömotoraks	6 (15)	4 (28,6)	5 (19,2)	9 (22,5)	>0,05
Pulmoner hemoraji	3 (7,5)	1 (7,1)	4 (15,4)	5 (12,5)	>0,05
PDA	13 (32,5)	5 (35,7)	13 (50)	18 (45)	>0,05
RDS	28 (70)	12 (85,7)	24 (92,3)	36 (90)	>0,05
Sepsis	20 (50)	5 (35,7)	13 (50)	18 (45)	>0,05
Kültür (+) sepsis	1 (2,5)	2 (14,3)	4 (15,4)	6 (15)	>0,05
Konvülsiyon	8 <sup>1,2</sup> (20)	3 (21,4)	16 <sup>2</sup> (61,5)	19 <sup>1</sup> (47,5)	<0,05

<sup>1</sup>Kontrol-toplam İVK, <sup>2</sup>Kontrol-evre III-IV kanama, <sup>3</sup>Kontrol-evre I-II kanama İVK; İntraventriküler kanama, PDA: Patent duktus arteriosus, RDS: Respiratuar distres sendromu, NEK: Nekrotizan enterokolit, DİK: Dissemine intravasküler koagülopati

durumlarda İVK riskinin arttığı gösterilmiştir (4,11). İVF sonrası doğan bebeklerde nörolojik bozukluk, özellikle serebral palsi sıklığının arttığı gösterilmiştir,



Şekil 3. İVK komplikasyonları ve mortalitesi.

<sup>1</sup>Kontrol-toplam İVK, <sup>2</sup>Kontrol-evre III-IV kanama, İVK: İntraventricüler kanama

bu da İVF gebeliklerde çoğul gebelik ve prematürite oranlarının yüksek olması ile açıklanmıştır (12). Çoğul gebeliğin İVK riskini arttırdığı çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (13,14). Bizim çalışmamızda da yardımcı üreme tekniklerinin kullanıldığı hastalar kıyaslandığında, kontrol grubuna göre İVK grubunda çoğul gebelik oranının daha yüksek olduğu saptandı. Bir diğer mekanizma da, İVF tedavisi sırasında kullanılan ilaçların vazoreaktivite veya trombosit agregasyonunu etkileyerek İVK riskini artırması olduğu bildirilmiştir (11). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak yardımcı üreme tekniklerinin kullanılmasıyla İVK riskinin arttığı görüldü.

Literatürde maternal hemoraji, preeklampsi, maternal enfeksiyon, EMR ve koriyoamniyonitin İVK risk faktörleri arasında olduğunu gösteren çalışmalar vardır (4,7). Tam tersi Linder ve ark. (11) ise İVK risk faktörlerini araştırdıkları bir çalışmada,

Tablo 4. Bebeğe uygulanan medikal tedaviler II

	Kontrol	Evre I-II İVK	Evre III-IV İVK	Toplam İVK	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Sürfaktan</b>					
Almayanlar	12 (30)	2 (14,3)	2 (7,7)	4 (10)	>0,05
1 kez	9 (22,5)	2 (14,3)	6 (23)	8 (20)	>0,05
>1 kez	19 (47,5)	10 (71,4)	18 (69,2)	28 (70)	>0,05
Toplam	40 (100)	14 (100)	26 (100)	40 (100)	
Ortalama doz sayısı	1,4±1,2 <sup>1,2</sup>	2±1,2	2,4±1,4 <sup>2</sup>	2,3±1,3 <sup>1</sup>	<0,05
<b>Antibiyotik</b>					
<7 gün	16 (40)	4 (28,6)	5 (19,2)	9 (22,5)	>0,05
7-14 gün	13 (32,5)	3 (21,4)	10 (38,5)	13 (32,5)	>0,05
15-21 gün	4 (10)	3 (21,4)	3 (11,5)	6 (15)	>0,05
>21 gün	7 (17,5)	4 (28,6)	8 (30,8)	12 (30)	>0,05
Ortalama	11,4±10	19,6±20	17,4±16,1	18,2±17,2	>0,05
Antiepileptik	7 <sup>1,2</sup> (17,5)	3 (21,4)	15 <sup>2</sup> (57,7)	18 <sup>1</sup> (45)	<0,05
ES infüzyonu	19 <sup>1,2</sup> (47,5)	10 (71,4)	24 <sup>2</sup> (92,3)	34 <sup>1</sup> (85)	<0,05
Verilen ES ortalaması	1,3±1,8 <sup>1,2</sup>	1,3±1,5	2,3±1,4 <sup>2</sup>	1,93±1,5 <sup>1</sup>	<0,05
TS infüzyonu	4 <sup>1,2</sup> (10)	4 (28,6)	10 <sup>2</sup> (38,5)	14 <sup>1</sup> (35)	<0,05
Verilen TS ortalaması	0,1±0,4 <sup>1,2</sup>	0,5±0,9	0,7±1 <sup>2</sup>	0,6±1 <sup>1</sup>	<0,05
Dopamin infüzyonu	30 <sup>2</sup> (75)	11 (78,6)	26 <sup>2</sup> (100)	37 (92,5)	<0,05
Bikarbonat infüzyonu	15 <sup>1,2</sup> (37,5)	10 (71,4)	23 <sup>2</sup> (88,5)	33 <sup>1</sup> (82,5)	<0,05
Hacim genişletici	12 <sup>1,2</sup> (30)	5 (35,7)	17 <sup>2</sup> (65,4)	22 <sup>1</sup> (55)	<0,05
Serum fizyolojik	10 <sup>2</sup> (25)	4 (28,6)	14 <sup>2</sup> (53,8)	18 (45)	<0,05
Taze donmuş plazma	4 <sup>1,2</sup> (10)	3 (21,4)	10 <sup>2</sup> (38,5)	13 <sup>1</sup> (32,5)	<0,05

<sup>1</sup>Kontrol-toplam İVK, <sup>2</sup>Kontrol-evre III-IV kanama, ES: Eritrosit süspansiyonu, TS: Trombosit süspansiyonu, İVK: İntraventricüler kanama



EMR, koriyoamniyonit, preeklampsi ve doğum şekli ile İVK arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir. Çalışmamızda maternal hemoraji gelişen hasta sayısı evre III-IV kanaması olanlarda daha fazla olmakla birlikte, aradaki fark anlamlı değildi. Olgu sayılarımızın az olması, risk faktörü olup olmadığı konusunda değerlendirme yapılmasına olanak vermedi.

Erken doğum riski taşıyan gebe kadınlarda İVK'nin önlenmesinde antenatal steroidlerin rolü birçok çalışmada gösterilmiştir (15,16). Ayrıca pekçok çalışmada antenatal kortikosteroid tedavisinin yenidoğan ölümü, RDS, bronkopulmoner displazi, İVK, periventriküler lökomalazi (PVL) ve NEK insidansını ve solunum desteği ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (17-21). Sasaki ve ark.'nın (22) çalışmasında ise antenatal steroid tedavisinin mortalite, İVK ve prematüre retinopatisi insidansını azalttığı gösterilmiş; ancak önceki çalışmalardan farklı olarak RDS, kronik akciğer hastalığı, NEK ve PVL oranlarında düşüş görülmemiştir. Bu durum çalışmada intrauterin büyüme geriliği ve çoğul gebelik oranının fazla olması ile açıklanmıştır. Çünkü intrauterin büyüme geriliği olan hastalarda ve çoğul gebeliklerde antenatal steroid tedavisinin morbidite ve mortalite üzerine etkisinin daha az olduğu gösterilmiştir. Ayrıca steroid tedavisinin zamanı ve dozu da önemlidir. Tekrarlayan steroid dozları yüksek riskli bebeklerde İVK'yi önleyebilir (23). Bizim çalışmamızda da steroid tedavisinin İVK üzerine etkinliği değerlendirilmiş, ancak hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bunun nedeni çoğul gebelik oranının fazla olması, toplam hasta sayısının az olması olabilir. Ayrıca steroid dozu ve zamanlaması da, retrospektif olarak bu bilgilere ulaşamadığından değerlendirmeye alınamamıştır.

Son yıllarda sağkalımı artan prematüre bebeklerin izleminde, ilk 24 saatteki müdahaleler oldukça önemlidir. Özellikle postnatal ilk saat "altın saat" olarak görülmektedir ve uzun dönem nörogelişimsel sonuçlar açısından kritiktir. Çok sayıda çalışmada doğum salonunda uygulanan resüsitasyon, yüksek İVK insidansı ile ilişkili bulunmuştur (24). Ancak son yıllarda doğum salonunda yapılan müdahalelerin derecelendirildiği [sadece oksijen verilmesi, sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP), entübasyon, kardiyopulmoner resüsitasyon] bir çalışmada, yapılan müdahalenin ağırlığı ile santral sinir sistemi hasarı arasında ilişki saptanamamıştır (11,25). Bizim

çalışmamızda da benzer şekilde İVK ile doğum salonunda resüsitasyon arasında ilişki saptanmadı.

Mekanik ventilasyon İVK için bağımsız risk faktörüdür (26-28). Uygun sedasyon yapılmadan, özellikle doğumdan hemen sonra uygulandığında, trakeal entübasyon prematüre için oldukça stres yaratan bir durumdur. Bu durum ani hemodinamik değişikliklere, hipoksi, bradikardi, sistemik ve intrakranial basınç artışına neden olur. Mekanik ventilasyon sırasında intratorasik basıncın sürekli pozitif olmasıyla venöz dönüş bozulur, kardiyak "output" azalır, bu da İVK oluşumuna katkıda bulunur. Ayrıca trakeada tüp varlığında sekresyonların sık sık aspire edilmesi gerekmekte, bu da ciddi hemodinamik değişikliklere neden olmaktadır. Başka bir açıklama da, erken mekanik ventilatör ihtiyacı belirgin immatürite belirtisidir ve bu immatür bebekler İVK gelişimi için risk altındadır. Aly ve ark. (27) yaptıkları bir çalışmada, doğum salonunda mekanik ventilasyon uygulamasının ağır İVK riskini 3 kat artırdığını göstermişlerdir. Mekanik ventilasyon süresinin uzaması da ağır İVK insidansında artışa neden olmaktadır. Günümüzde prematüre bebeklere doğum salonundaki yaklaşımlar değişmiş, erken nazal CPAP uygulaması ön plana çıkmıştır. Spontan solunumu olan bebekler entübe edilmeyip erken nazal CPAP uygulandığında İVK insidansında düşüş gözlenmiştir. Erken nazal CPAP kullanımı %14'ten %70'e çıktığında, ağır İVK insidansının %12'den %4'e düştüğü saptanmıştır (29). Başka bir merkez erken mekanik ventilasyon uygulaması %84'ten %40'a düştüğünde, ağır İVK insidansında %38'den %16'ya düşüş olduğunu bildirmiştir (30). Kramer ve ark.'nın (31) <28 hafta veya <1000 gr doğan prematüre bebeklerde ağır İVK oranını azaltmak için kanıta dayalı kılavuzların kullanımı, resüsitasyon ve doğum sonrası ilk saatte güncel uygulamalar (kordun geç klempenmesi, hipotermi ve hipoglisemiden koruma, non-invaziv mekanik ventilasyon uygulaması), özellikle ilk 72 saatte uygun hastalarda non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanması, preterm doğum riski olan gebelerde ilk betametazon dozu sonrasında >14 gün geçtiyse kurtarma dozu olarak 1 kür daha betametazon uygulanması, <25 hafta doğan veya <28 hafta doğup yüksek riskli olan prematürelere profilaktik indometazin uygulanması yaklaşımlarını uyguladıkları çalışmada, ağır İVK oranı %14'ten %1,2'ye, mortalite ise %50 oranında azalmıştır. Bizim

çalışmamızda, doğum odası yaklaşımlarında daha az agresif davranılan bir döneme denk düşmektedir. Çalışma grubunda 20, kontrol grubunda 19 olgu doğum odasında ventile edilmesine karşın doğum salonunda mekanik ventilasyon yapılmasının İVK riskinde artışa neden olmadığı görülmektedir. Bu durum bize doğum odasında ventile edilmek zorunda kalınan çok küçük bebeklerde ventilasyonun başarılı bir şekilde yapıldığını düşündürdü. Ayrıca son yıllarda kliniğimizde de erken CPAP uygulaması yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır ve risk daha da azaltılmaya çalışılmaktadır.

HFO ventilasyonun ilk kullanıldığı yıllarda genellikle konvansiyonel ventilasyonla gaz değişiminin başarılı olmadığı, genel durumu kötü hastalarda HFO kurtarma tedavisi olarak denenmiş ve bu hastalarda kranial kanama insidansı yüksek olduğu için HFO ventilasyonun İVK nedeni olduğu düşünülmüşse de sonradan yapılan çalışmalarda böyle bir ilişki gözlenmemiştir. HFO kullanımı ile İVK arasındaki ilişkinin değerlendirildiği 16 farklı çalışmanın meta-analizinde, genel olarak bakıldığında HFO ile konvansiyonel ventilatör kullanımı arasında İVK riski açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Çalışmaların 11 tanesinde tüm evrelerdeki İVK sıklığı değerlendirilmiş ve HFO ile konvansiyonel ventilasyon arasında fark olmadığı bulunmuştur. Çalışmaların tamamında ağır İVK (evre III-IV) ile ventilasyon yöntemi arasındaki ilişki karşılaştırılmış, sadece 2 tanesinde HFO kullanıldığında evre III-IV İVK riskinin arttığı saptanmıştır. Bu da yine intratorasik basıncın sürekli yüksek oluşu, buna bağlı olarak venöz dönüşün bozulması, intrakranial venöz basınç artışı ve serebral kan akımının azalması ile açıklanmıştır. Ancak bu düşünce hayvan ve insan çalışmalarında doğrulanamamıştır. Meta-analize alınan tüm çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde ventilasyon yöntemi ile ağır İVK riski arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Çalışmaların 15 tanesinde ventilasyon yöntemi ile PVL arasındaki ilişki değerlendirilmiş, genel olarak PVL gelişiminde aralarında fark olmadığı, ancak 2 çalışmada HFO kullanımı ile PVL riskinde anlamlı artış olduğu saptanmıştır (32). Bu durum HFO grubunda konvansiyonel ventilasyon grubuna göre PaCO<sub>2</sub>'nin anlamlı ölçüde düşük olması ve hipokarbinin serebral kan akımı üzerine etkileri ile açıklanabilir. Bu sonuçlar HFO ile ventilasyonda kan gazı değerlerinin daha

dar sınırlarda tutulması gerektiğini göstermektedir (33). Bizim çalışmamızda da HFO kullanımı ile İVK riskinde artış görülmemiştir.

Serebral kan akımındaki anormallikler İVK riskini artırmaktadır. Serebral kan akımının ana düzenleyicisi PaCO<sub>2</sub>'dir. Çok düşük veya çok yüksek değerleri nörolojik morbidite oranında artış ile ilişkilidir. Yüksek PaCO<sub>2</sub> değerleri, hiperkarbiye sekonder arteriyollerde genişleme, serebral kan akımında artış ve serebral otoregülasyonda bozulma nedeniyle İVK'ye neden olabilir. Düşük PaCO<sub>2</sub> değerleri ise serebral kan akımında azalma ve buna bağlı iskemi nedeniyle PVL'ye neden olabilir. Mekanik ventilasyon tedavisi verilen hastalar hipoksi ve hipo-hiperkarbi açısından yakın takip edilmelidir. Fabres ve ark. (34) PaCO<sub>2</sub>'deki uç değerlerin (yüksek veya düşük) ve dalgalanmaların çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ağır İVK ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da hem hiperkarbinin hem de sık hiperkarbi atağının İVK ve ağır İVK için risk faktörü olduğu saptanmıştır. Hipoksi varlığı da İVK için risk faktörleri arasındadır (5). İVK gelişen bebeklerin ilk 24 saatte aynı oksijenizasyon seviyesini sağlamak için kontrol grubuna göre daha yüksek FiO<sub>2</sub>'ye ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir (11). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hipoksi varlığında hem evre I-II hem de evre III-IV kanama riskinin arttığı görülmüştür.

Çin'de 2025 preterm bebeğin dahil edildiği bir çalışmada, İVK gelişiminde hipotansiyonun risk faktörü olduğu saptanmıştır (28). Bu durum İVK'nin hemodinamik instabilite ile ilişkisiyle açıklanabilir (35). Preterm bebeklerde hipotansiyon; sıvı kısıtlaması, miyokard disfonksiyonu, adrenokortikal yanıtların zayıf olması sonucu gelişmektedir (36,37). Doğum ağırlığı 1500 gr altında olan 1288 preterm bebek ile yapılan çalışmada hipotansiyonun ağır İVK için risk faktörü olduğu, hipertansiyonun ise ağır İVK risk faktörleri arasında yer almadığı gösterilmiştir (38). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde hipotansiyonun İVK riskini artırdığı görülmüştür. Tedavide kullanılan hacim genişletici (serum fizyolojik), TDP ve inotrop desteği de İVK riskinde artışa neden olmuştur. Literatürde de dopamin tedavisi verilen hipotansif prematüre bebeklerde İVK insidansının yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu durum hipotansiyon tedavisi ile optimal arteriyel kan basıncı sınırlarını

aşan değerlere ulaşılması ile açıklanmıştır (39). Ayrıca hipotansiyon gelişen bebekler sepsis, DİK gibi eşlik eden hastalıklar nedeniyle genel durumu daha kötü bebekler olduğundan, İVK insidansı daha yüksek saptanmış olabilir. Hipotansiyon tedavisinde hacim genişletici olarak serum fizyolojik, TDP, albumin, plazma ürünleri ve kan ürünleri verilen veya tedavi verilmeyen hastaların değerlendirildiği 8 çalışmanın meta-analizinde erken tedavinin İVK'yi önlediğine yönelik bir kanıt saptanmamıştır. Ayrıca bu meta-analiz tedavide tercih edilecek doğru hacim genişletici konusunda da yol gösterici olamamıştır (40).

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde pek çok koagülasyon faktörü en düşük seviyelerdedir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yapılan bir çalışmada yaşamın ilk gününde ağır İVK'li bebeklerde, anlamlı ölçüde düşük faktör VII seviyeleri; yaşamın 2. gününde ise uzamış protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve düşük hematokrit ve trombosit sayısı saptanmıştır (41). Yaptığımız çalışmada DİK ve koagülopati oranları İVK grubunda daha fazla olmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak İVK grubunda koagülopati veya DİK tablosunda olup tanı almamış hastalar olabilir. Çünkü özellikle sepsise eşlik eden DİK tablosundan şüphelenilen veya kliniği DİK ile uyumlu olan pek çok hastaya kan değerlerine bakılmaksızın TDP ve/veya TS desteği verilmiştir. Riskli gruplarda erken dönemde koagülopati taraması yapılarak TDP tedavisi verilen bir çalışmada, erken tedavi ile İVK riskinde azalma saptanmamıştır (42). TDP tedavisinin daha çok İVK'den korunmada etkinliği araştırılmış, ancak İVK insidansında istatistiksel olarak anlamlı düşmeye neden olmamıştır. Bizim çalışmamızda ise TDP verilme oranı İVK grubunda daha fazlaydı. TDP laboratuvar ile doğrulanmış koagülopatiyi düzeltme amacıyla ve sepsise eşlik ettiği düşünülen DİK tedavisinde uygulanmıştır. Bu nedenle TDP verilen grup yüksek riskli hastalardan oluşmaktaydı. Bu da TDP'nin bizim çalışmamızda koruyucu değil risk faktörü olarak görünmesini açıklayabilir.

PDA'ya bağlı pulmoner konjesyon, pulmoner ödem ve pulmoner hemorajiye; hipoperfüzyon sonrası reperfüzyon ise İVK'ye neden olabilmektedir. PDA'nın erken tedavisi ile bu komplikasyonların önlenebileceği gösterilmiştir (43). Çalışmamızda İVK

grubunda PDA oranı daha yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

İVK riskini artırdığı bilinen bir başka faktör de RDS'dir. RDS hem tedavide uygulanan mekanik ventilasyonun hemodinamik etkileri, hem neden olduğu hipotansiyon, hipoksemi ve hiperkarbi nedeniyle İVK'ye neden olmaktadır (4,11,28). Yaptığımız çalışmada RDS, İVK grubunda daha fazla olmakla birlikte iki grup arasında anlamlı bir farklılık gösteremedik. Ancak verilen sürfaktan tedavisinin ortalama dozlarına bakıldığında İVK grubunda ve özellikle evre III-IV kanaması olan grupta, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. İVK grubundaki hastaların daha fazla sayıda sürfaktan ihtiyacı olması, bu hastaların muhtemel eşlik eden diğer hastalıklar nedeniyle daha komplike ve İVK açısından daha riskli hastalar olduğunu gösterebilir.

Çalışmamızda konvülsiyon geçirme ve antiepileptik tedavi verilme oranı İVK grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti. Bu yükseklik evre III-IV kanaması olan grupta daha belirgindi. Konvülsiyon geçirme ve yüksek oranda antiepileptik ihtiyacı İVK'nın klinik sonucu olarak değerlendirildi.

Erken dönemde ES transfüzyonu yapılması ağır İVK ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle umbilikal kordun geç klemlenmesi ve alınacak ilk kanların plasentadan alınması, böylece aneminin önlenmesi önerilmektedir (44). Bizim çalışmamızda da ES transfüzyonu oranı ve verilen ortalama ES sayısı İVK ve ağır İVK için risk faktörü olarak belirlendi. Benzer şekilde çalışmamızda TS transfüzyonu da İVK ve ağır İVK ile ilişkili bulundu. Ancak literatürde trombositopeninin İVK ile ilişkisi kesin olarak gösterilememiştir. Prematüre bebeklere profilaktik veya çok düşük olmayan trombosit düzeylerinde bile kanama olasılığı nedeniyle TS verilebildiği için bu konuda güvenilir bir çalışma olmadığı belirtilmiştir (45).

Sodyum bikarbonatın İVK patogenezindeki yeri tam anlaşılamamış olsa da, hiperozmolarite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak asidoz tedavisi (bikarbonat infüzyonu) İVK risk faktörü olarak saptanmıştır (4,11).

Türk Neonatoloji Derneği de İVK önlenmesinde antenatal önlemlerin (steroid uygulanması, preterm doğum riski olan gebenin 3. basamak merkeze sevk, koriyoamniyonit taranması ve tedavisi); doğum salonu uygulamalarının (kordun geç klemlenmesi ve

sağılması, dikkatli ve özenli resüsitasyon yapılması, hipotermiden, hipoksi/hiperoksiden, hipokarbi/hiperkarbiden, aşırı sıvı yüklenmesinden, gereksiz inotrop ve bikarbonat tedavilerinden kaçınılması) ve YDYBÜ’de kılavuzlara uygun olarak doğru uygulamalar yapılmasının (serebral kan akımında ani dalgalanmaların önlenmesi, sodyum ve glukoz dengesizliğinin önlenmesi, endikasyon dışı ES kullanımından kaçınılması, koagülopatilerin endikasyona uygun tedavi edilmesi, respiratuar problemlerin doğru yönetilmesi gibi) önemini vurgulamaktadır (46).

### Sonuç

Bu çalışmada İVK risk faktörü olarak tanımlanan kan transfüzyonu, hacim genişletici (serum fizyolojik), TDP ve bikarbonat gibi tedavilerin YDYBÜ’de en aza indirilmesi İVK gelişiminin önlenmesinde faydalı olabilir. En önemli risk faktörü prematürite olduğundan preterm doğumun önlenmesi, eğer önlenemiyorsa gebenin üçüncü basamak sağlık kuruluşunda doğum yapması sağlanmalıdır.

### Etik

*Etik Kurul Onayı:* Bu çalışmanın etik kurul onayı “Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu”ndan 29.06.2021 tarihinde, 2021/13-13 karar numarası ile alınmıştır.

*Çıkar Çatışması:* Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

*Finansal Destek:* Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. WHO, March of Dimes, Partnership for Maternal, Newborn & Child Health, Save the Children. Born too soon: the global action report on preterm birth. (cited May 04, 2012). Available from: [www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/born\\_too\\_soon/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/en/)
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012;379:2162-72.
3. Fanaroff AA. Pregnancy Disorders and Their Impact on the Fetus. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). *Fanaroff and Martin’s Neonatal-Perinatal Medicine* (9th ed) Vol. 1. Philadelphia: Saunders; 2011. p.243-430.
4. McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol* 2008;35:777-92.
5. Kadri H, Mawla AA, Kazah J. The incidence, timing, and predisposing factors of germinal matrix and intraventricular hemorrhage (GMH/IVH) in preterm neonates. *Childs Nerv Syst* 2006;22:1086-90.
6. Al-Abdi SY, Al-Aamri MA. A Systematic Review and Meta-analysis of the Timing of Early Intraventricular Hemorrhage in Preterm Neonates: Clinical and Research Implications. *J Clin Neonatol* 2014;3:76-88.
7. Shankaran S, Lin A, Maller-Kesselman J, Zhang H, O’Shea TM, Bada HS, et al. Maternal race, demography, and health care disparities impact risk for intraventricular hemorrhage in preterm neonates. *J Pediatr* 2014;164:1005-11.
8. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm Intraventricular Hemorrhage/Posthemorrhagic hydrocephalus. In: Volpe’s *Neurology of the Newborn*, 6th, Volpe JJ (Ed). Elsevier: Philadelphia; 2018. p.637.
9. Volpe JJ. Intracranial Hemorrhage: Germinal Matrix–Intraventricular Hemorrhage of the Premature Infant. In: Volpe JJ (ed). *Neurology of the Newborn* (5th ed). Philadelphia: Saunders; 2008: p.517-88.
10. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 g. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
11. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 2003;111:590-5.
12. Stromberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnstrom O, Koster M, Stjernqvist K. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. *Lancet* 2002;359:461-5.
13. Nielsen HC, Harvey-Wilkes K, MacKinnon B, Hung S. Neonatal outcome of very premature infants from multiple and singleton gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:653-9.
14. Hayes EJ, Paul D, Ness A, Mackley A, Berghella V. Very-low-birthweight neonates: do outcomes differ in multiple compared with singleton gestations? *Am J Perinatol* 2007;24:373-6.
15. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, Zemlin M, Duppré P, Ebrahimi-Fakhari D, et al. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Hum Dev* 2018;116:1-8.
16. Leijser LM, de Vries LS. Preterm brain injury: germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Handb Clin Neurol* 2019;162:173-99.
17. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;109:CD004454.
18. Miracle X, Di Renzo GC, Stark A, Fanaroff A, Carbonell-Estrany X, Saling E. Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation. *J Perinat Med* 2008;36:191-6.
19. Mori R, Kusuda S, Fujimura M. Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22 to 23 weeks of gestation. *J Pediatr* 2011;159:110-4.
20. Pietz J, Achanti B, Lilien L, Stepka EC, Mehta SK. Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a 20-year experience. *Pediatrics* 2007;119:164-70.
21. Karna P, Muttineni J, Angell L, Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatr* 2005;5:18.

22. Sasaki Y, Ikeda T, Nishimura K, Katsuragi S, Sengoku K, Kusuda S, et al. Association of Antenatal Corticosteroids and the Mode of Delivery with the Mortality and Morbidity of Infants Weighing Less than 1,500 g at Birth in Japan. *Neonatology* 2014;106:81-6.
23. Choi SJ, Song SE, Seo ES, Oh SY, Kim JH, Roh CR. The effect of single or multiple courses of antenatal corticosteroid therapy on neonatal respiratory distress syndrome in singleton versus twin pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49:173-9.
24. Duerden EG, Brown-Lum M, Chau V, Poskitt KJ, Grunau RE, Synnes A, et al. Resuscitation intensity at birth is associated with changes in brain metabolic development in preterm neonates. *Neuroradiology* 2013;55:47-54.
25. DeMauro SB, Roberts RS, Davis P, Alvaro R, Bairam A, Schmidt B. Impact of delivery room resuscitation on outcomes up to 18 months in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2011;159:546-50.
26. Graziani LJ, Spitzer AR, Mitchell DG, Merton DA, Stanley C, Robinson N, et al. Mechanical ventilation in preterm infants: neurosonographic and developmental studies. *Pediatrics* 1992;90:515-22.
27. Aly H, Hammad TA, Essers J, Wung JT. Is mechanical ventilation associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants? *Brain Dev* 2012;34:201-5.
28. Rong Z, Liu H, Xia S, Chang L. Risk and protective factors of intraventricular hemorrhage in preterm babies in Wuhan, China. *Childs Nerv Syst* 2012;28:2077-84.
29. Aly H, Milner JD, Patel K, El-Mohandes AA. Does the experience with the use of nasal continuous positive airway pressure improve over time in extremely low birth weight infants? *Pediatrics* 2004;114:697-702.
30. Lindner W, Vossbeck S, Hummler H, Pohlandt F. Delivery room management of extremely low birth weight infants: spontaneous breathing or intubation? *Pediatrics* 1999;103:961-7.
31. Kramer KP, Minot K, Butler C, Haynes K, Mason A, Nguyen L, et al. Reduction of Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: A Quality Improvement Project. *Pediatrics* 2022;1:149:e2021050652.
32. Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD000104.
33. Cools F, Offringa M. Meta-analysis of elective high frequency ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:15-20.
34. Fabres J, Carlo WA, Phillips V, Howard G, Ambalavanan N. Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatrics* 2007;119:299-305.
35. Subhedar NV, Shaw NJ. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001242.
36. Hall RW, Kronsberg SS, Barton BA, Kaiser JR, Anand KJ. Morphine, hypotension, and adverse outcomes among preterm neonates: who's to blame? Secondary results from the NEOPAIN trial. *Pediatrics* 2005;115:1351-9.
37. Kluckow M. Low systemic blood flow and pathophysiology of the preterm transitional circulation. *Early Hum Dev* 2005;81:429-37.
38. Al-Aweel I, Pursley DM, Rubin LP, Shah B, Weisberger S, Richardson DK. Variations in prevalence of hypotension, hypertension, and vasopressor use in NICUs. *J Perinatol* 2001;21:272-8.
39. Lightburn MH, Gauss CH, Williams DK, Kaiser JR. Observational study of cerebral hemodynamics during dopamine treatment in hypotensive ELBW infants on the first day of life. *J Perinatol* 2013;33:698-702.
40. Osborn DA, Evans N. Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;Cd002055.
41. Piotrowski A, Dabrowska-Wojciak I, Mikinka M, Fendler W, Walas W, Sobala W, et al. Coagulation abnormalities and severe intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:601-6.
42. Tran TT, Veldman A, Malhotra A. Does risk-based coagulation screening predict intraventricular haemorrhage in extreme premature infants? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:532-6.
43. Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:99-104.
44. Christensen RD, Baer VL, Del Vecchio A, Henry E. Unique risks of red blood cell transfusions in very-low-birth-weight neonates: associations between early transfusion and intraventricular hemorrhage and between late transfusion and necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:60-3.
45. Ferrer-Marin F, Stanworth S, Josephson C, Sola-Visner M. Distinct differences in platelet production and function between neonates and adults: implications for platelet transfusion practice. *Transfusion* 2013;53:2814-21.
46. Çizmeci MN, Akın MA, Özek E. Turkish Neonatal Society Guideline on the Diagnosis and Management of Germinal Matrix Hemorrhage-Intraventricular Hemorrhage and Related Complications. *Turk Arch Pediatr* 2021;56:499-512.

# Evaluation of Symptomatic Treatment Approaches of Pediatricians for Pediatric Patients with Upper Respiratory Tract Infection Regarding to Rational Drug Use

## Pediatristlerin Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Çocuk Hastalarda Semptomatik Tedavi Yaklaşımlarının Akılcı İlaç Kullanımı Açısından Değerlendirilmesi

Aslı İzgi\* (0000-0001-5968-9365), Zehra Yılmaz\*\* (0000-0002-9523-7718), Elif Oğuz\*\*\* (0000-0002-8052-671X), İbrahim Koruk\*\*\*\* (0000-0001-9564-2214)

\*Harran University Institute of Health Sciences, Department of Medical Pharmacology, Şanlıurfa, Turkey

\*\*Harran University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Şanlıurfa, Turkey

\*\*\*İstanbul Medeniyet University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, İstanbul, Turkey

\*\*\*\*Harran University Faculty of Medicine, Department of Public Health, Şanlıurfa, Turkey



### Abstract

**Introduction:** Prescribing a large number of drugs for symptomatic treatment of upper respiratory tract infection (URTI) can cause more frequent drug interactions and an increase in undesirable side effects in pediatric patients. The aim of this retrospective study is to evaluate the drug prescriptions for symptomatic treatment to pediatric patients diagnosed with URTI in terms of rational drug use.

**Materials and Methods:** Fourteen pediatric outpatient clinics of Şanlıurfa Training and Research Hospital were included in the study. The number of samples was determined as 1064. The first 76 prescriptions of the pediatricians written for patients diagnosed as URTI were selected retrospectively by using the Hospital Information Management System.

**Results:** There was an average of 4 and a maximum of 9 drugs, whereas the number of active substances was between 6 and 19 in prescriptions. Analgesics-antipyretics (86.7%) and antibiotics (69.1%) were most prescribed, followed by decongestants (47.9%) and antihistamines (47.1%). Analgesic-antipyretics (36.4%) was the most preferred drug group among the drugs used in symptomatic treatment whereas antiseptics was the least (0.9%). Active ingredients prescribed more than once due to combined preparations were analgesics (36.2%), expectorants (18.7%), decongestants (16.5%), antihistamines (8.8%) vitamins (5%) respectively. Antihistamines (21.8%), decongestants (21.2%), and cough suppressants (16.8%) were used at inappropriately high doses. Decongestants were used mostly in inappropriate dosing interval, compared to other groups (20.8%). When assessed according to physician prescriptions, drugs used in symptomatic treatment, drug combinations from the same group, preference for local or systemic use, and inappropriate doses of antihistamines and decongestants were statistically different among physicians.

**Conclusion:** This study shows that some of the specialist physicians currently prescribe incompatible with the principles of rational drug use in the symptomatic treatment of children with a diagnosis of URTI. Continuous in-service training could increase the awareness of physicians on this subject and keep their knowledge up-to-date. Additionally, establishing a warning system or making limitations during e-prescription may also be useful.

### Keywords

Pediatricians, drug prescriptions, retrospective study, upper respiratory tract infection

### Anahtar kelimeler

Pediatristler, ilaç reçetesi, retrospektif çalışma, üst solunum yolu enfeksiyonu

Received/Geliş Tarihi : 25.04.2022

Accepted/Kabul Tarihi : 27.09.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.09581

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:  
Elif Oğuz MD, İstanbul Medeniyet University  
Faculty of Medicine, Department of Medical  
Pharmacology, İstanbul, Turkey  
Phone: +90 216 218 28 10  
E-mail: eoguz73@yahoo.com

## Öz

**Giriş:** Pediatrik hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonunun (ÜSYE) semptomatik tedavisi için çok sayıda ilacın reçete edilmesi ilaç etkileşimlerinin daha sık olmasına ve istenmeyen yan etkilerin artmasına neden olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, ÜSYE tanısı almış çocuk hastalara semptomatik tedavi amacıyla reçete edilen ilaçları akılcı ilaç kullanımı açısından değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki 14 çocuk polikliniği çalışmaya dahil edildi. Örnek sayısı 1064 olarak belirlendi ve çocuk doktorlarının ÜSYE tanısı almış hastalar için yazdığı ilk 76 reçetesi Hastane Bilgi Yönetim Sistemi kullanılarak geriye dönük olarak tarandı.

**Bulgular:** Reçetelerde ortalama 4, maksimum 9 ilaç bulunurken, etken madde sayısı 6 ile 19 arasındaydı. En çok analjezik-antipiretikler (%86,7) ve antibiyotikler (%69,1) reçete edilirken, bunu dekonjestanlar (%47,9) ve antihistaminikler (%47,1) takip etti. Semptomatik tedavide en çok analjezik-antipiretikler (%36,4) tercih edilirken, en az antiseptikler (%0,9) tercih edildi. Kombine preparatların reçete edilmesinden dolayı analjezikler (%36,2), ekspektoranlar (%18,7), dekonjestanlar (%16,5), antihistaminikler (%8,8) ve vitaminler (%5) için aynı etken maddenin tekrarı var idi. Uygun olmayan dozlarda en çok antihistaminikler (%21,8) kullanılmış, bunu dekonjestanlar (%21,2) ve öksürük kesiciler (%16,8) izlemiştir. Dekonjestanlar diğer gruplara göre en çok uygun olmayan doz aralığında kullanılmıştı (%20,8). Çocuk hekimlerinin reçetelerine göre değerlendirildiğinde, semptomatik tedavide kullanılan ilaçlar, aynı gruptan ilaç kombinasyonları, lokal veya sistemik kullanım tercihi, uygun olmayan dozda antihistaminik ve dekonjestan tercihleri hekimler arasında istatistiksel olarak farklı bulundu.

**Sonuç:** Bu çalışma, günümüzde uzman hekimlerin bir kısmının ÜSYE tanılı çocukların semptomatik tedavisinde akılcı ilaç kullanımı ilkelerine uymayan reçeteleme yaptığını göstermektedir. Sürekli hizmet içi eğitimler hekimlerin bu konudaki farkındalıklarını artırabilir ve hekimlerin bilgilerini güncel tutabilir. Ayrıca e-reçete sırasında uyarı sistemi kurulması veya kısıtlama getirilmesi de faydalı olabilir.

## Introduction

Upper respiratory tract infection (URTI) is the most common reason for applications to outpatient treatment centers and the most common infectious disease encountered by practitioners and pediatricians worldwide (1). The data from Turkey Health Survey conducted by Turkey Statistical Institute also shows that URTI is the most common disease in Turkey, with a prevalence of 35.9% in children aged 0-6 years and 29.1% in children aged 7-14 years (2).

It is of great importance to determine whether the origin of URTI is viral or bacterial, for the correct selection of drugs. In symptomatic treatment, analgesic-antipyretics, antihistamines, systemic and topical decongestants, antitussives, mucolytics, expectorants, antiseptics, and vitamin C are used (3,4). Rational drug use (RDU) is more important in the pediatric age group because the pharmacodynamics and the pharmacokinetics are not the same in adults and children, and this may cause more toxicity and adverse effects for some drugs (1). The high number of drug groups used in the symptomatic treatment of URTI and the over-prescribing of these drugs by physicians increase the importance of determining the treatment in accordance with RDU principles. The most commonly used over the counter (OTC) drug were reported as cold medicines (5). According to the Turkish Pharmaceutical Industry 2021 report,

cold medicines have been the 6<sup>th</sup> best-selling medicine group per box, despite the appearance of diseases and the decrease in hospital access due to the effect of coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic limitations (6).

Rational drug use is necessary to prevent drug ineffectiveness, bacterial resistance to antibiotics, drug side effects, and financial losses. Rational drug use will increase the strength of healthcare systems (7).

The aim of this study is to evaluate the drugs prescribed by specialist physicians for symptomatic treatment of patients diagnosed with URTIs in terms of rational drug use in pediatric patients.

## Materials and Methods

The study was initiated after obtaining institutional permission from the Chief Physician of Şanlıurfa Training and Research Hospital and approval from the Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee of Harran University Faculty of Medicine (no: 2016-07-10).

This study was carried out in Şanlıurfa Training and Research Hospital, which has the highest number of pediatric outpatient clinics located in Şanlıurfa, the province with the largest child population in Turkey according to the 2017 Turkey Statistical Institute data.

Fourteen pediatric outpatient clinics at the Şanlıurfa Training and Research Hospital in the city center of

Şanlıurfa were included in the study. It was found to reach at least 1064 prescriptions based on the rates of the estimated use level of decongestants (47%) and possible mistakes (3%) in the pilot study. We evaluated the prescriptions of 14 pediatricians, and 76 (7.1%) prescriptions written by each pediatrician and scanned to reach the total of 1064 prescriptions with a diagnosis of URTI (ICD code: J.06) for the 0-18 age were included.

#### Data Collection

The computer printouts of the prescriptions selected through the Hospital Information Management System were taken and stored. Analgesic-antipyretics, antihistamines, decongestants, antitussives, expectorants, mucolytics, antiseptic throat sprays and mouthwashes, and vitamin C were accepted as drugs used in symptomatic treatment (4).

#### Statistical Analysis

The data were analysed with the SPSS (20.0 version, IBM Company, SPSS Inc.) package program and percentage of distributions were examined. Descriptive statistics (number, percentage, average) were given for categorical variables while evaluating the study data. Chi-square test was used to compare categorical variables. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

#### Results

The age and other comorbidities of patients with URTI in 1064 prescriptions included in the study are given in Table 1. It was determined that 1010 (95%) of prescriptions included the drugs for the symptomatic treatment of URTI. The active substances were in the range of 1-19 with an average of 6. The number of

drugs only specific for local use was 271 (53.1%), for both local and systemic use was 78 (15.3%), and specific for only systemic application was 161 (31.6%) in the prescriptions.

Analgesics-antipyretics (86.7%) and antibiotics (69.1%) were the most prescribed. This was followed by decongestants (47.9%) and antihistamines (47.1%). Antiseptics which have a place in symptomatic treatment, were the least prescribed group (2.1%) and chlorhexidine was preferred in all of these prescriptions. A total of 583 (54.8%) prescriptions included also additional drugs that are not related to the treatment of URTI and lower respiratory tract infections (Table 2). Among the drugs used in symptomatic treatment, analgesic-antipyretics (36.4%) were the most preferred drug group followed by decongestants (20.1%), antihistamines (19.8%) as the least preferred group (0.9%) (Table 3).

Paracetamol alone (36.4%), ibuprofen (32.3%) and ibuprofen/paracetamol combination (30.9%) were the mostly prescribed analgesic-antipyretics. Naproxen, acetylsalicylic acid, and metamizole was prescribed totally 0.3%.

The distribution of single and combined drug groups was also determined. Oxymetazoline was the highest with a rate of 63.3%, followed by phenylephrine (25.5%) and pseudoephedrine (22%), and others such as sodium chloride and xylometazoline (4.9%) among decongestants. The most prescribed antihistamine was chlorpheniramine maleate (56.7%), followed by pyrilamine maleate (22.1%) and desloratadine (7.4%). Chlorpheniramine + desloratadine combination (4.8%) was the most prescribed among the combined preparations. Drugs for cough symptoms were included in 379 (36%) of the prescriptions, such as expectorants (45.3%), antitussives (42.3%), and mucolytics (12.4%) (Table 4).

Table 1. Age range and other comorbid diseases of the patients

Age	n (%)	Comorbid disease	n (%)	
0-2	427 (40.1)	Concerning the lower and upper respiratory tract	Acute bronchitis	22 (2.1)
			Acute pharyngitis	2 (0.2)
3-6	485 (45.6)	Concerning the lower and upper respiratory tract	Acute tonsillitis	6 (0.6)
			Asthma	1 (0.1)
			Pneumonia	2 (0.2)
7-17	152 (14.3)	Others	Vitamin deficiency, Down syndrome, growth retardation, etc.	276 (25.9)
			Total	309 (29.1)



Vitamins were preferred alone or in combination and vitamin deficiency was presented as an additional diagnosis in 17 (8.4%) of the prescriptions. Vitamin C (66.4%) was mostly included in prescriptions whereas vitamin B complex (B1, B2, B6, B5, B3, B12) (0.5%) was at least. Bronchodilator was prescribed to 126 (11.8%) of the patients with a diagnosis of URTI and 85 of these prescriptions did not include any additional diagnosis. Salbutamol (99.2%) and salmeterol (0.8%) inhaled forms were only preferred. Steroids were prescribed for 130 (12.9%) patients diagnosed with URTI. A total of 104 patients had no additional diagnosis, 15 had additional diagnoses unrelated to URTI, and 11 had an additional diagnosis of acute bronchitis. Budesonide

Pharmaceutical group	n (%)
Analgesics-antipyretics	922 (86.7)
Antibiotics	735 (69.1)
Decongestants	510 (47.9)
Antihistamines	501 (47.1)
Vitamins	202 (19.0)
Expectorants	172 (16.2)
Antitussives	161 (15.1)
Steroids	130 (12.9)
Bronchodilators	126 (11.8)
Mucolytics	46 (4.3)
Antiseptics	22 (2.1)
Other drugs*	583 (54.8)

\*Prescription of drugs not associated with upper respiratory tract infection and lower respiratory tract infection treatment

Pharmaceutical group	n (%)
Analgesic-antipyretic	922 (36.4)
Decongestant	510 (20.1%)
Antihistamine	501 (19.8)
Vitamin	202 (7.9%)
Expectorant	172 (6.8%)
Antitussive	161 (6.3%)
Mucolytic	46 (1.8%)
Antiseptic	22 (0.9%)

was the most prescribed steroid (38.2%) as alone or combined with methylprednisolone-fluticasone whereas mometasone was the least (0.8%). Steroids were preferred by inhaled and intramuscular routes.

The drugs were also prescribed in combination for symptomatic treatment as analgesic-antipyretics (36.2%) followed by expectorants (18.7%) and antihistamines (8.8%).

We determined that the dose and dosing interval of drugs were inappropriate in some prescriptions. The prescription of different preparations containing the same active ingredient was one of the reasons. Antihistamines (21.8%) were used at the most inappropriate doses, followed by decongestants (21.2%) and antitussives (16.8%). The drug group with the highest use in the inappropriate dosing interval was decongestants (20.8%) and mucolytics (8.5%) (Table 5). Although steroids are not included in the symptomatic treatment of URTI, they were prescribed inappropriate doses (14.6%) and dosing intervals (13.9%) in some prescriptions.

When the prescriptions of the pediatricist included in the study are evaluated separately, the prescribing rates for each drug were different (Table 6).

Considering the physicians' approach to the treatment of patients with a diagnosis of URTI, there was difference among physicians in prescribing single antibiotics ( $\chi^2=195.244$ ;  $p=0.001$ ), combined antibiotics ( $\chi^2=174.573$ ;  $p=0.001$ ), analgesic-antipyretics ( $\chi^2=61.179$ ;  $p=0.004$ ) analgesics in combination with other drugs ( $\chi^2=211.921$ ;  $p=0.001$ ); antihistamines ( $\chi^2=167.007$ ;  $p=0.001$ ), antitussives ( $\chi^2=157.738$ ;  $p=0.001$ ), vitamins ( $\chi^2=77.971$ ;  $p=0.001$ ), expectorants ( $\chi^2=198.388$ ;  $p=0.001$ ), decongestants ( $\chi^2=159.400$ ;  $p=0.001$ ), bronchodilators ( $\chi^2=128.305$ ;  $p=0.001$ ), steroids ( $\chi^2=217.035$ ;  $p=0.001$ ) inappropriate doses of antihistamines ( $\chi^2=91.016$ ;  $p=0.001$ ), contraindicated use of antihistamines ( $\chi^2=70.264$ ;  $p=0.001$ ); inappropriate doses of decongestants ( $\chi^2=196.038$ ;  $p=0.001$ ), and prescribing locally or systemically ( $\chi^2=328.386$ ;  $p=0.001$ ).

## Discussion

This study differs from current studies that focus on the irrational use of antibiotics in the treatment of URTI. We evaluated the drugs used in the symptomatic treatment of URTI in pediatric patients in terms of rational drug use and we found that there are irrational

drug uses.

This is the first study, evaluating the pediatricians' approach to symptomatic treatment for URTI in children in Turkey. The drugs for symptomatic treatment were included in 95% of the prescriptions written by pediatricians with the diagnosis of URTI and we evaluated the prescribed drugs for symptomatic treatment according to the principles of rational drug use.

We found that analgesic-antipyretics (86.7%) were mostly prescribed in the symptomatic treatment of URTI. In the studies conducted in India, the use

of analgesic-antipyretics in children with URTI was low (18.8% and 20.95 %, respectively) compared to our study (8,9). However, in a study conducted in North Trinidad, paracetamol was the most frequently prescribed drug (40.1%) among symptomatic agents for URTI in pediatric patients (10). We determined that very few of the prescribed analgesics were in inappropriate doses.

We found that decongestants (47.9%) were the most prescribed drug group after analgesic-antipyretics in the symptomatic treatment of URTI. It was reported that the efficacy of topical decongestants in reducing

Table 4. Distribution of single or combined drug groups used for symptomatic treatment in prescriptions

Decongestants	n (%)	Antihistamines	n (%)	Drugs used to treat cough	n (%)	
Oxymetazoline	249 (48.8)	Chlorpheniramine maleate	285 (56.7)	Expectorants	Guaifenesin	91 (52.9)
Pseudoephedrine	83 (16.3)	Pyrilamine maleate	111 (22.1)		Terbutaline + guaifenesin	80 (46.5)
Phenylephrine	77 (15.1)	Desloratadine	37 (7.4)		Ambroxol	1 (0.6)
Phenylephrine + oxymetazoline	51 (10)	Chlorpheniramine maleate + desloratadine	24 (4.8)		Total	172 (45.3)
Pseudoephedrine + oxymetazoline	23 (4.5)	Azelastine	11 (2.2)	Antitussives	Levodropozin	51 (31.7)
Sodium chloride	21 (4.1)	Cetirizine	10 (2.0)		Dextromethorphan	44 (27.3)
Pseudoephedrine + xylometazoline	4 (0.8)	Chlorpheniramine maleate + desloratadine + pyrilamine maleate	9 (1.8)		Butamirate citrate	33 (20.5)
Phenylephrine + pseudoephedrine	2 (0.4)	Pyrilamine maleate + azelastine	4 (0.8)		Oxolamine angelini	33 (20.5)
-	-	Tripolidin	4 (0.8)		Total	161 (42.3)
-	-	Chlorpheniramine maleate + cetirizine	4 (0.8)	Mucolytics	Acetyl cysteine	40 (87)
-	-	Pyrilamine maleate + cetirizine	1 (0.2)		Erdostein	6 (13.0)
-	-	Cetirizine + azelastine	1 (0.2)		Total	46 (12.4)
-	-					

Table 5. The distribution of inappropriate dose and dosing interval in the drug groups used for symptomatic treatment

Pharmaceutical groups	Inappropriate dose n (%)	Inappropriate dosing interval n (%)
Antihistamine	109/501 (21.8)	32/501 (6.4)
Decongestant	108/510 (21.2)	106/510 (20.8)
Antitussive	27/161 (16.8)	8/161 (5.0)
Mucolytic	5/46 (10.8)	4/46 (8.5)
Expectorant	14/172 (8.2)	12/172 (7.0)
Analgesic-antipyretic	16/922 (1.8)	16/922 (1.8)
Vitamin	2/202 (1.0)	1/202 (0.5)

nasal congestion in adults suffering from the common cold. A modest (6%) but statistically significant decrease was found in patient-reported symptoms after a single dose of intranasal decongestant compared with a placebo in a meta-analysis study (11). We observed that the physicians mostly preferred the local application of oxymetazoline (63.3%), the systemic application of phenylephrine (25.5%), and pseudoephedrine (22%). We think the reason why oxymetazoline is so preferred may be that the risk of rebound congestion is relatively lower with oxymetazoline or locally used decongestants can quickly relieve nasal congestion and allow nasal breathing (12). Additionally, we observed that 21.2% of the decongestants prescribed in inappropriate doses and 20.8% in inappropriate dosing intervals.

The use of decongestants is not recommended in the treatment of URTIs if the patient does not have an

allergic history. Although there are not enough studies showing the effectiveness of many decongestant agents in reducing nasal congestion in adults and children, it is also known that these agents cause tachycardia, high diastolic blood pressure, palpitations (13,14). The use of systemic decongestants in children under six years of age and local decongestants in children under two years of age is not recommended (15). Cases with cardiac arrhythmia, convulsions and psychosis have been reported due to overdose (16-18). In line with these reports 86.1% of decongestants were used in contraindicated situations in this study. However, it is noteworthy that the use of these agents is higher than in other studies (8-10).

Isotonic and hypertonic saline solutions are effective for nasal congestion in children especially. These solutions are suggested as a good choice to reduce the use of antihistamines, decongestants, antibiotics and

Table 6. Number and percentage of drug groups prescribed by each physician

Pharmaceutical group	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
	n (%)													
Analgesics-antipyretics	62 (81.6)	69 (90.8)	76 (100)	68 (89.5)	54 (71.1)	70 (92.1)	72 (94.7)	71 (93.4)	73 (96.1)	61 (80.3)	64 (84.2)	61 (80.3)	64 (84.2)	57 (75.0)
Decongestants	27 (35.5)	28 (36.8)	67 (88.2)	27 (35.5)	37 (48.7)	50 (65.8)	51 (67.1)	51 (67.1)	17 (22.4)	49 (64.5)	23 (30.3)	33 (43.4)	14 (18.4)	36 (47.4)
Local	27 (100)	16 (57.1)	8 (11.9)	16 (59.3)	5 (13.5)	42 (84)	19 (37.3)	48 (94.1)	15 (88.2)	40 (81.6)	22 (95.7)	8 (24.2)	0 (0.0)	5 (13.9)
Systemic	0 (0.0)	12 (42.9)	28 (41.8)	11 (40.7)	29 (78.4)	1 (2.0)	17 (33.3)	3 (5.9)	1 (5.9)	1 (2.1)	0 (0.0)	16 (48.5)	14 (100)	28 (77.8)
Local + systemic	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (46.3)	0 (0.0)	3 (8.1)	7 (14.0)	15 (29.4)	0 (0.0)	1 (5.9)	8 (16.3)	1 (4.3)	9 (27.3)	0 (0.0)	3 (8.3)
Antihistamines	35 (46.1)	59 (77.6)	49 (64.5)	29 (38.2)	33 (43.4)	50 (65.8)	42 (55.3)	2 (2.6)	39 (51.3)	15 (19.7)	32 (42.1)	46 (60.5)	20 (26.3)	50 (65.8)
Vitamins	32 (42.1)	21 (27.6)	4 (5.3)	15 (19.7)	12 (15.8)	8 (10.5)	10 (13.2)	18 (23.7)	11 (14.5)	10 (13.2)	8 (10.5)	11 (14.5)	31 (40.8)	11 (14.5)
Expectorants	4 (5.3)	9 (11.8)	24 (31.6)	2 (2.6)	43 (56.6)	5 (6.6)	25 (32.9)	3 (3.9)	1 (1.3)	22 (28.9)	1 (1.3)	14 (18.4)	17 (22.4)	2 (2.6)
Antitussives	3 (3.9)	4 (5.3)	15 (19.7)	19 (25.0)	4 (5.3)	21 (27.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	19 (25.0)	0 (0.0)	16 (21.1)	15 (19.7)	6 (7.9)	38 (50.0)
Steroids	1 (1.3)	3 (3.9)	1 (1.3)	8 (10.5)	41 (53.9)	1 (1.3)	8 (10.5)	22 (28.9)	0.0 (0.0)	25 (32.9)	12 (15.8)	1 (1.3)	7 (9.2)	6 (7.9)
Bronchodilators	4 (5.3)	3 (3.9)	1 (1.3)	9 (11.8)	13 (17.1)	2 (2.6)	8 (10.5)	22 (28.9)	1 (1.3)	32 (42.1)	11 (14.5)	12 (15.8)	3 (3.9)	5 (6.6)
Mucolytics	0 (0.0)	1 (1.3)	10 (13.2)	0 (0.0)	3 (3.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	15 (19.7)	1 (1.3)	2 (2.6)	3 (3.9)	0 (0.0)	10 (13.2)	0 (0.0)
Antiseptics	1 (1.3)	4 (5.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.6)	4 (5.3)	0 (0.0)	0.0 (0.0)	4 (5.3)	4 (5.3)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

Each letter represents a physician involved in the study.

corticosteroids in the treatment of URTI since they are well tolerated (19-22). But, in our study prescription of saline drops and sprays was very low (4.1%) in the symptomatic treatment of URTI. Contrary to our data in a study conducted with pediatric patients diagnosed with URTI in Spain, it was stated that saline preparations were among the five most commonly prescribed drugs for symptomatic treatment (10). And also in a study conducted in India, only 2% of the nasal preparations were nasal decongestants such as oxymetazoline, 98% of them were isotonic saline drops (8).

The physicians mostly prefer first-generation antihistamines. It is considered that preferring the first generation is a rational choice since second-generation antihistamines are ineffective on symptoms such as cough, nasal congestion, and sneezing in URTIs, but sedation and anticholinergic side effects of drugs in this group are seen mostly (23). It is reported that antihistamine drugs are not suitable for use because they reduce ciliary activity and mucus excretion and may cause drying in the mucosa and impair sinus drainage with their anticholinergic effects, so they are not very suitable for use. These drugs may cause side effects such as dry mouth, blurred vision, dizziness, drowsiness, hallucinations, arrhythmia, respiratory depression, and urinary retention (23-25). In a study, including randomized controlled trials using antihistamines as monotherapy for the common cold, it was reported that antihistamines have only a limited short-term beneficial effect in reducing the severity of general symptoms, and there is no evidence of the effectiveness of antihistamines in children (25). In addition, according to the information on the instructions for use, it is stated that these drugs should not be used under the age of two. However, in this study, 35.5% of antihistamines were prescribed under this age.

Cough, sore throat and itching sensation are typical symptoms frequently encountered in URTI. Cough affects the quality of life and makes worry the families and causes them to consult a physician (26). It is a reflex mechanism of the body. It is recommended to be treated when it starts to affect the quality of life in URTIs. It is reported that children are more likely to experience URTI-associated acute cough than adults and severe adverse events frequently occur related to cough medications, especially in children (27). In a

study investigating the use of antibiotics in URTIs in Mongolia, it was reported that the first reason for non-prescription antibiotic use in children was cough (84%) (28). The results of the studies on the efficacy of cough suppressants in children vary, and the differences in the duration of treatment in these studies cannot reveal a definite conclusion about the effectiveness of these drugs (29). In this study, antitussive, expectorant, and mucolytic drugs which are used in cough symptom were preferred in 36% of prescriptions. Among these groups, expectorants were the most prescribed (16.2%), but 8.2% of them were at an inappropriate dose and 7% at an inappropriate dosing interval.

Antitussives were preferred with a rate of 15.1% after expectorants, but 16.8% of them were found at an inappropriate dose and 5% at an inappropriate dosing interval.

The other drug group prescribed for cough symptoms in URTI was mucolytics with a lower rate (4.3%). The inappropriate dose and dosing interval was as 10.6% and 8.5% for this group, respectively. United States Food & Drug Administration (FDA) does not recommend the use of any cough or cold medication in children younger than two years of age, because they could cause serious and potentially life-threatening side effects.

In the study of Das et al. (8) expectorants was mostly prescribed for cough as in our study and the rate of non-opioid antitussives (13.5%) was similar. But, mucolytic prescription rate was higher (18.7%) compared to our study. Also in a study conducted in two hospitals of Indonesia including patients under-five years, mucolytics were prescribed higher (21.9% and 71.1% respectively) compared to our study (30). Although many drugs are used clinically as mucoactive, the data partially support the therapeutic efficacy of these drugs (31). Acetylcysteine and carbocysteine, the frequently used mucolytic agents, are effective in reducing the frequency, intensity and duration of cough in acute URTI and lower respiratory tract infections. They are not recommended for children under two years of age due to safety concerns (32).

In this study, 19% of the prescriptions contained vitamins, mostly multivitamins including vitamin C. The diagnosis of vitamin deficiency was in only 8.4% of these prescriptions. Although there is no clear information about other vitamins in the literature, it is stated that vitamin C may be an appropriate approach

in terms of reducing the duration of URTI (33). There is not enough information in the literature about the protective effect of vitamins in URTIs and also how to use and doses. However, it has been reported that antioxidant vitamins A, C and E take part in the immune system and if these vitamins are low the incidence of URTIs increases (34). A relationship between vitamin D deficiency and the incidence of URTI was found (35) whereas routine use of high-dose vitamin D supplementation was not found effective for the prevention of viral URTIs in children (36).

We have observed that antiseptic sprays and mouthwashes were the least common drugs (2.1%) and preparations containing chlorhexidine were preferred in all of these prescriptions. In a study conducted in Japan, water gargling and povidone-iodine gargling were evaluated in URTI and it was reported that simple water gargling was effective to prevent URTIs among healthy people (37). It is also reported that gargling is beneficial in respiratory tract infections and does not have any serious side effects. However, some agents used for mouthwash can damage the epithelium and the use of mouthwash should not be preferred in children under the age of six years (38).

Although the main purpose of this study was to evaluate the symptomatic treatment in URTI, it is noteworthy that the rate of antibiotic prescribing was so high. In developing countries, antibiotic treatment is applied often even in cases of viral origin in URTI, especially in the pediatric age group and it has been observed that almost half of the prescriptions included antibiotics for treatment of outpatients with URTI (8,30,39,40). Physicians tend to prescribe more antibiotics to pediatric patients because they are afraid of URTI complications (40). It is important to prevent the unnecessary use of antibiotics, as not being used in the appropriate indication causes the development of antibiotic-resistant strains and also increases treatment costs.

Polypharmacy leads to negative consequences such as an increase in the adverse effects of drugs, an increase in drug interactions, a decrease in patient compliance with treatment, and an increase in treatment costs. In many studies, polypharmacy in pediatrics has been defined as at least two drugs with or without specified duration (41). We determined that specialist physicians prescribed between 1-9 drugs, with an average of 4 with the diagnosis of URTI. However,

the number of active ingredients in prescriptions was between 1-19 with an average of 6, depending on the use of preparations containing combined drugs. This value shows that there is polypharmacy in the treatment given by pediatricians for URTI in children. Similarly, in the studies of Das et al. (8) and Sankhla et al. (9) polypharmacy was found in pediatric patients with URTI, but the drug average was lower compared to our study, at 2.37 and 3.28, respectively.

This study had some limitations like any other study. It was conducted in only one hospital in Şanlıurfa. However, it is important that Şanlıurfa Training and Research Hospital has the highest number of pediatric clinics in Şanlıurfa and Şanlıurfa is the city that has the highest pediatric population in Turkey according to recent data.

### Conclusion

The results of this study showed that the number of drugs and active substances in the symptomatic treatment of URTI in children was high. In some prescriptions, the limitations of drug intake according to age are not taken into account, and also incorrect doses and dosing intervals were chosen. We think that it is necessary to organize in-service training in order to follow the prescriptions of the drugs used in symptomatic treatment, making arrangements in this regard may increase the awareness of physicians on this issue. In addition, alerts in the Hospital Information Management System can increase the awareness of physicians and reduce the number of irrational prescriptions.

### Ethics

*Ethics Committee Approval:* Ethical approval was received for this study from the Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee of Harran University Faculty of Medicine (decision no: 2016-07-10, date: 01.09.2016).

*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. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Hickner JM, Hoffman JR, Sande MA. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults background. *Ann Intern Med* 2001;134:490-4.

2. Turkish Statistical Institute. Turkey Health Survey (TurkStat-THS). (cited 20 April 2021). Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkey-Health-Survey-2019-33661>
3. Jain N, Lodha R, Kabra SK. Upper respiratory tract infections, *Indian J Pediatr* 2001;68:1135-8.
4. Collett CA, Pappas DE, Evans BA, Hayden GF. Parental knowledge about common respiratory infections and antibiotic therapy in children. *South Med J* 1999;92:971-6.
5. Tomić M, Pecikoza U. Medications and non-pharmacological measures to alleviate the symptoms of respiratory tract infections in the pediatric population. *Archives of Pharmacy* 2022;72:300-19.
6. Türkiye İlaç Sektörü 2021 Raporu. İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası (İEİS). (cited 23 November 2022). Available from: <https://www.ieis.org.tr/tr/bizden-haberler/turkiye-ilac-sektoru-2021-raporu>
7. Mekonnen BD, Ayalew MZ, Tegegn AA. Rational Drug Use Evaluation Based on World Health Organization Core Drug Use Indicators in Ethiopia: A Systematic Review. *Drug Healthc Patient Saf* 2021 Jul 27;13:159-70.
8. Das B, Sarkar C, Majumder AG. Medication use for pediatric upper respiratory tract infections. *Fundam Clin Pharmacol* 2006;20:385-90.
9. Sankhla S, Kanwar S, Mahawar DK. A retrospective study of prescribing pattern for acute respiratory infections in children in a tertiary care teaching hospital. *Int J Pharm Sci Res* 2017;8:3911-6.
10. Mungrue K, Brown T, Hayes I, Ramroop S, Thurston P, Pinto Pereira L. Drugs in upper respiratory tract infections in paediatric patients in North Trinidad. *Pharm Pract (Granada) [Internet]*. 2009 Mar 4 [cited 2021 Dec 31];7(1):29-33. Available from: <https://www.pharmacypractice.org/index.php/pp/article/view/188>
11. Taverner D, Latte J. Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;24:CD001953.
12. Hayden FG, Diamond L, Wood PB, Korts DC, Wecker MT. Effectiveness and safety of intranasal ipratropium bromide in common colds. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;125:89-97.
13. Morales-Carpi C, Torres-Chazarra C, Lurbe E, Torro I, Morales-Olivas FJ. Cold medication containing oral phenylephrine as a cause of hypertension in children. *Eur J Pediatr* 2008;167:947-8.
14. Atan Şahin ON, Gülen F. Approach to Common Cold in Children. *The Journal of Pediatric Research* 2015;2:1-6.
15. Kliegman MD, Stanton MD, Geme MD, Schor MD. The Common Cold In Robert M, Kliegman MD, Bonita M.D, Stanton MD, Joseph St, Geme MD, Nina F, Schor MD, (Eds). *Nelson Textbook Of Pediatrics E-Book*. 20th ed. 2015. p.2948-51.
16. Elshershari H. Pseudoephedrine-Induced Tachycardia and hypertension in an infant misdiagnosed as supraventricular tachycardia: A case report. *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences* 2010;2:42-5.
17. Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, Mitchell AA. Pseudoephedrine use among us children, 1999-2006: Results from the slone survey. *Pediatrics* 2008;122:1299-304.
18. Singh Rehan H, Chopra A, Kumar S. To Study the Utilization Pattern of Nasal Decongestants and their Effects on Heart Rate and Blood Pressure. *AJCR* 2012;5:91-4.
19. Heikkilä P, Renko M, Korppi M. Hypertonic saline inhalations in bronchiolitis-A cumulative meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2018;53:233-42.
20. González Bellido V, Velázquez Baza V, Esteo MDCJ, Carballo RG, Colombo A, Zaldívar JNC, et al. Safety of airway clearance combined with bronchodilator and hypertonic saline in non-hospitalized infants with acute bronchiolitis. *Arch Pediatr* 2021;28:707-11.
21. Chirico G, Quartarone G, Malfet P. Nasal congestion in infants and children: a literature review on efficacy and safety of non-pharmacological treatments. *Minerva Pediatr* 2014;66:549-57.
22. Simasek M, David A. Treatment of the Common Cold. *Am Fam Physician* 2007;75:15-20.
23. Johnson EC, Kelley P, Friedman N, Chan K, Berman S. Ear, nose and Throat, Respiratory tract and mediastinum. In William W, Hay J, Myron JL, Robin RD, Mark JA, (eds). *Current Pediatric Diagnosis and Treatment* 16th ed. New York: MCGraw-Hill; 2018. p.459-501.
24. Low DE, Desrosiers M, McSherry J, Garber G, Williams JW Jr, Remy H, et al. A practical guide for the diagnosis and treatment of acute sinusitis. *CMAJ* 1997;156:1-14.
25. De Sutter AI, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD009345.
26. Marchant JM, Newcombe PA, Juniper EF. What is the burden of chronic cough for families? *Chest* 2008;134:303-9.
27. Murgia V, Manti S, Licari A, De Filippo M, Ciprandi G, Marseglia GL. upper respiratory tract infection-associated acute cough and the urge to cough: New insights for clinical practice. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2020;33:3-11.
28. Togoobaatar G, Ikeda N, Ali M, Sonomjams M, Dashdemberel S, Moria R, et al. Survey of non-prescribed use of antibiotics for children in an urban community in mongolia. *Bull World Health Organ* 2010;88:930-6.
29. Manti S, Tosca MA, Licari A, Brambilla I, Foidadelli T, Ciprandi G, et al. Cough remedies for children and adolescents: Current and future perspectives. *Pediatr Drugs* 2020;22:617-34.
30. Anggraini A, & Wirasmi S. Treatment patterns of acute respiratory tract infection in children under-fives in Bogor, Indonesia. *Health Science Journal of Indonesia* 2020;1:9-14.
31. Rubin BK. Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications. *Respir Care* 2007;52:859-65.
32. Duijvestijn YC, Mourdi N, Smucny J, Pons G, Chalumeau M. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD003124.
33. Vorillon P, Arpajou B, Vaillant Roussel H, Merlin É, Pereira B, Cabaillet A. Efficacy of vitamin C for the prevention and treatment of upper respiratory tract infection. A meta-analysis in children. *Eur J Clin Pharmacol* 2019;75:303-11.
34. Fondell E. Vitamin C, Vitamin E, and URTI. In: Web-based studies of lifestyle factors and immune function. Karolinska Institutet, From the Department of Medical Epidemiology and Biostatistics and Osher Center for Integrative Medicine. Stockholm: Karolinska Institutet; 2011. p.48-52.
35. Science M, Maguire JL, Russell ML, Smieja M, Walter SD, Loeb M. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescent. *Clin Infect Dis* 2013;57:392-7.

36. Aglipay M, Birken CS, Parkin PC, Loeb MB, Thorpe K, Chen Y, et al. Effect of high-dose vs standard-dose wintertime vitamin d supplementation on viral upper respiratory tract infections in young healthy children. *JAMA* 2017;318:245-54.
37. Satomura K, Kitamura T, Kawamura T, Shimbo T, Watanabe M, Kamei M, et al. Prevention of upper respiratory tract infections by gargling: a randomized trial. *Am J Prev Med* 2005;29:302-7.
38. Ahmad L. Impact of gargling on respiratory infections. *All Life* 2012;14:147-58.
39. Li Song X, Yang T, Chen Y, Gong Y, Yin X, Lu Z. A systematic review of antibiotic prescription associated with upper respiratory tract infections in China. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:3587-94.
40. AbRahman N, Teng CL, Sivasampu S. Antibiotic prescribing in public and private practice: a cross-sectional study in primary care clinics in Malaysia. *BMC Infect Dis* 2016;16:208-16.
41. Bakaki PM, Horace A, Dawson N, Winterstein A, Waldron J, Staley J, et al. Defining pediatric polypharmacy: A scoping review. *PLoS One* 2018;13:e0208047.

# Öğretmenlerin Aşılara İlgili Bilgi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi

## Assessment of Teachers' Knowledge and Attitudes Towards Vaccines

Feyza Nehir Öznur Muz (0000-0001-8747-9867), Selma Metintaş (0000-0002-5002-5041), Muhammed Fatih Önsüz (0000-0001-7234-3385), Cüneyt Çam (0000-0002-1635-1345), Ali Kılınç (0000-0002-0577-8570), Sevil Aydoğan Gedik (0000-0002-7314-5900)

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye



### Öz

**Giriş:** Aşı yaptırma tercihi bireylerin/vasilerinin kişisel kararları olmaktan çok buldukları çevrenin (fizik, biyolojik ve sosyal) ve yürütülen sağlık hizmetlerinin bir sonucudur. Çalışmada Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde topluma önderlik edebilecek meslek gruplarından birisi olan öğretmenlerde aşı ile ilgili bilgi ve tutumları ile aşı güvenirliliği düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma, 2020 eğitim-öğretim yılının ilk yarısında Eskişehir il merkezinde yapılmış kesitsel tipte bir araştırmadır. İlerdeki okullar ilkököl ve ortaokul olarak tabakalandırıldı. Tabakaların ağırlıkları dikkate alınarak seçilecek okul sayıları belirlendi. Okulların listesinden rastgele örnekleme belirlenen 9 ilkököl, 12 ortaokul; toplamda 21 okul seçildi. Seçilen okullarda görev yapmakta olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 752 öğretmen çalışmaya alındı.

**Bulgular:** Katılımcıların Aşı Güvenirlilik Ölçeği'nden aldıkları toplam puan ile bilgi sorularından aldıkları toplam puanlar arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki ( $r=0,277$ ,  $p<0,001$ ), tutum sorularından aldıkları toplam puanlar arasında ise pozitif yönde orta düzeyde bir ilişki ( $r=0,440$ ,  $p<0,001$ ) olduğu saptandı.

**Sonuç:** Çalışmada öğretmenlerin aşı bilgilerinin pek yüksek olmadığı ancak verilecek eğitimlerle ilgili düzeylerinin artırılması ile aşılara karşı güven duygularının arttığı gösterilmiştir. Aşılama programlarının yaygınlaştırılmasında öğretmenlerin ön saflarda görevlendirilmeleri ile toplumsal bağışıklamanın hız kazanacağına inanılmaktadır.

### Abstract

**Introduction:** The choice to be vaccinated results from the environment (physical, biological and social) and the health services provided, rather than the personal decisions of the individuals/guardians. In the study, it is aimed to evaluate the knowledge and attitudes of teachers, who are one of the occupational groups that can lead the society in developing countries such as Turkey, and the level of vaccine reliability.

**Materials and Methods:** This study is a cross-sectional study conducted in the city center of Eskişehir in the first semester of the 2020 academic year. Schools in the province were stratified as primary and secondary schools. The number of schools to be selected was determined by considering the layers' weights. From the list of schools, nine primary schools, 12 secondary schools were chosen by random sampling, and 21 schools were selected. Seven hundred fifty-two teachers working in schools chosen and agreeing to participate in the study were included.

**Results:** There was a weak positive correlation ( $r=0,277$ ,  $p<0,001$ ) between the total scores of the participants on the Vaccine Confidence Scale (VCS) and the

### Anahtar kelimeler

Aşılara, öğretmenler, bağışıklama, bilgi, tutum

### Keywords

Vaccines, teachers, immunization, knowledge, attitudes

Geliş Tarihi/Received : 01.04.2022

Kabul Tarihi/Accepted : 04.10.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.24654

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Feyza Nehir Öznur Muz, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye  
Tel.: +90 536 960 73 15  
E-posta: feyzanehir@yahoo.com



total scores from the knowledge questions ( $r=0.277$ ,  $p<0.001$ ), and there was a moderate positive correlation between the total scores from the attitude questions ( $r=0.440$ ,  $p<0.001$ ).

**Conclusion:** In the study, it was shown that teachers' knowledge about vaccines is not very high. Still, their confidence about vaccines increases with the training to be given and expanding their knowledge level. It is believed that social immunization will gain momentum with the appointment of teachers at the forefront in the dissemination of vaccination programs.

## Giriş

Yaklaşık bin yıl kadar önce Çin'de çiçek hastalığı için kullanılan ilkel inokülasyon yöntemi ile başlayan ilk aşılama yöntemi; günümüzde çok farklı yöntemlerle üretilen aşı teknolojilerine evrilmiştir (1). Halk sağlığının en büyük silahlarından birisi olan aşilar özellikle çocukluk çağı hastalıklarını ve ölümlerini önlemede önemli bir göreve sahiptir (2). Özellikle son 20 yılda doğan çocuklar için aşiların, 21 milyondan fazla hastane yatışını ve 732.000 ölümü önlediği tahmin edilmektedir (3). Türkiye'de 2009 yılında Genişletilmiş Bağışıklama Programı (GBP) ile hız kazanan aşılama programları sayesinde pek çok etkene bağlı olan hastalık ve ölümleri azaltarak kontrol altına almak ve hatta tamamen ortadan kaldırmak amaçlanmış, hassas yaş gruplarına enfeksiyona yakalanmalarından önce bağışıklanmaları sağlanmaya çalışılmıştır.

Aşılarla karşı duyulan güvensizlik ve aşı tereddütleri de aşı tarihinin başlamasıyla gündeme gelmiş ve bu yönde farklı çalışmalar gözlemlenmiştir. Özellikle sonuçların çarpıtıldığı ortaya çıktıktan sonra geri çekilse de aşilar ve otizm arasında bir ilişki olduğunu iddia eden bir çalışma sonrası aşı tereddütü hız kazanmıştır (4,5). Ülkemizde de 2015 yılında çocuklara aşı yapılmadan önce ebeveyn onamı alınmasına dair mahkeme kararı sonrası bazı gruplar tarafından adeta aşuya karşı bir savaş açılmış ve gün geçtikçe çocuklarına aşı yapılmasını istemeyen ebeveyn sayısında artış saptanmıştır. Türkiye'de 2011'de 183 aile çocuklarının aşılmasını reddetmişken bu sayı 2018'e gelindiğinde 23 bine kadar çıkmıştır (6).

Aşı yaptırmayı tercih eden bireylerin/vasilerinin kişisel kararları olmaktan çok buldukları çevrenin (fizik, biyolojik ve sosyal) ve yürütülen sağlık hizmetlerinin bir sonucudur. Aşılarını düzenli yaptırmayı sebepleri bireyler arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Bunların başında aşuya karşı duyulan güven, aşuya ulaşımın kolaylığı, ücretsiz oluşu ve aşılama sonucu hastalıktan korunmuş olmaları sıralanabilir (7). Özellikle çocuk ve adolesanların aşılama sürecindeki

zorlukların aşılama sürecinde, onların aşı kararını vermede önemli rol oynayan ebeveyn ve öğretmenlerin bilgi düzeyi anahtar rol oynamaktadır (8). Öğretmenlerin çocuklara yalnızca akademik alanda değil, tüm geleceklerini şekillendirecek yıllarda onları düşünmeye ve araştırmaya sevk eden birer rehber oldukları unutulmamalıdır (9).

Çalışmada, Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde topluma önderlik edebilecek meslek gruplarından birisi olan öğretmenlerde aşı ile ilgili bilgi ve tutumları ile aşı güvenirliliği düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma, 2020 eğitim-öğretim yılının ilk yarısında Eskişehir il merkezinde yapılmış kesitsel tipte bir araştırmadır. Araştırmanın evrenini Eskişehir il merkezindeki ilkokul ve ortaokullarda eğitim vermekte olan 5369 öğretmen oluşturdu. Öğretmenlerin aşilar ile ilgili bilgi düzeyi, %50 (güven aralığı %95, hata payı %5) alınarak ve desen etkisi 2 kabul edilerek örneklem büyüklüğü 716 hesaplandı. İldeki okullar ilkokul ve ortaokul olarak tabakalandırıldı. Tabakaların ağırlıkları dikkate alınarak seçilecek okul sayıları belirlendi. Okulların listesinden rastgele örnekleme belirlenen 9 ilkokul, 12 ortaokul; toplamda 21 okul seçildi. Seçilen okullarda görev yapmakta olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 752 öğretmen çalışmaya alındı.

Çalışmanın yapılabilmesi için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul ve idari izinler (sayı no: 25403353-050.99-E.147430) alındı. Çalışma hakkında bilgi verildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul edenlerin onamları alınarak kendileri tarafından doldurulmaları sağlandı.

Veri toplama aracı olarak literatürden de yararlanarak hazırlanan anketin ilk bölümünde sosyo-demografik özelliklerin (yaş, cinsiyet, çalışmakta olduğu okul, medeni durum, çocuk sayısı) yanısıra öğretmenlerin aşilar ile ilgili bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesine yönelik hazırlanan 6 bilgi ve 7

tutum sorusu bulunmaktaydı. İkinci bölümde 2014 yılında Gilkey tarafından geliştirilen ve 2017 yılında Özdemir tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılan 8 maddelik Aşı Güvenirlik Ölçeği (AGÖ) kullanıldı (10). Ölçeğin ilk 6 maddesi aşılara, son iki madde sağlık çalışanına olan güveni belirlemeye yöneliktir. Ölçekten alınabilecek toplam puan 0 ile 80 arasında değişmekte ve yüksek puanlar aşılara karşı daha yüksek güven düzeyini göstermektedir.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ve grafiklerle değerlendirildi. Veriler normal dağılım göstermediğinden analizde tanımlayıcı istatistikler Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Aşı Güvenirlik Ölçeği ile yeni hazırlanan bilgi ve tutum sorularının karşılaştırılmasında Spearman korelasyon analizi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık değeri olarak  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmaya katılan 752 öğretmenin %67,6'sı (508) kadın, %34,4'ü (244) erkek olup, yaş ortalamaları (SD) 41,7 (8,3) yıl idi. Çalışmaya katılanlar arasında evli olanlar (%84,7), çocuğu olanlar (%83,0) ve ortaokulda çalışanlar (%55,5) ağırlıktaydı. Katılımcıların AGÖ'den aldıkları puanlar 6-80 arasında değişmekte olup ortalama (SD); 59,9 (14,12) ve ortanca 60 puan idi.

Katılımcılardan 35 yaş altı genç grubun diğer gruplara göre düşük puan aldıkları görüldü ( $p=0,033$ ). Öğretmenlerden evli olanların ( $p < 0,001$ ), çocuk sahibi olanların ( $p < 0,001$ ) ve ilkokulda görev yapanların ( $p=0,001$ ) AGÖ'den aldıkları puanlar diğer gruptakilere göre daha yüksekti. Çalışmada kendi çocuğuna düzenli olarak aşılarını yaptıranlar (%96,5) 602 kişi idi. Human papilloma virüs (HPV) aşısını bilenler %41,6 (313 kişi) iken, çocuğuna HPV aşısını yaptırmak isteyenler sadece %11,7 (88 kişi) idi. Bununla birlikte HPV aşısını çocuklarına yaptırmak isteyenlerin AGÖ puanları daha yüksekti. Ayrıca öğretmenlere aşı ve bağışıklama ile ilgili eğitim verilirse, aşı karşıtı gruplar ve aşı karşıtı görüşlerle mücadelede fayda sağlanacağını düşünenler %78,3 (589 kişi) idi. Ayrıca bu grubun AGÖ'den aldıkları puan daha yüksekti ( $p < 0,001$ ). Öğretmenlerin sosyo-demografik özelliklerine ve ilişkili olduğu düşünülen değişkenlere göre Aşı Güvenirlik Ölçeği'nden aldıkları puanların karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir.

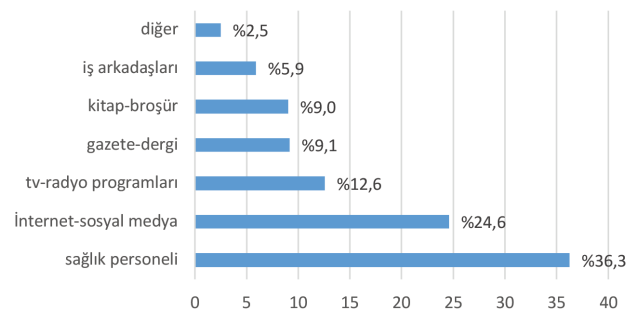
Öğretmenlerin aşılara ilgili bilgi ve tutumlarının değerlendirmek için 6 bilgi ve 7 tutum anket sorusuna

verdikleri cevaplar Tablo 2'de verilmiştir. Çalışmada kullanılan bilgi ve tutum sorularının iç tutarlılığı değerlendirildiğinde Cronbach alfa değerleri sırasıyla 0,51 ve 0,83 olarak bulundu. Katılımcılar arasında bilgi sorularından tam puan alanların sayısı sadece 46 (%6,1) idi.

Çalışmada öğretmenlerin aşılara hakkındaki bilgi edinme yollarına bakıldığında birinci sıklıkta sağlık personeli (%36,2), ikinci sıklıkta (%24,6) internet-sosyal medya ve 3. sıklıkta (%12,5) Tv-radyo programları gelmekteydi. Çalışmaya katılanlar arasında 142 kişi aşılara hakkında bilgilendirme yapılmadığını belirtti. Öğretmenlerin aşılara hakkında bilgi edinme kaynakları Grafik 1'de verildi.

Çalışma grubunu oluşturan öğretmenlerin, AGÖ'den aldıkları toplam puan ile bilgi sorularından aldıkları toplam puanlar arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki olduğu saptandı ( $r=0,277$ ,  $p < 0,001$ ). Öğretmenlerin AGÖ'den toplam aldıkları puan ile tutum sorularından aldıkları toplam puanlar arasında pozitif yönde orta düzeyde bir ilişki olduğu saptandı ( $r=0,440$ ,  $p < 0,001$ ). Bilgi sorularından aldıkları toplam puan ile tutum sorularından aldıkları toplam puanlar arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki olduğu saptandı ( $r=0,271$ ,  $p < 0,001$ ). Öğretmenlerin Aşı Güvenirlik Ölçeği'nden aldıkları puanlar ile aşıyla ilgili bilgi ve tutum puanlarının serpilme diyagramları Grafik 2'de gösterilmiştir.

Aşı Güvenirlik Ölçek puanının çoklu lineer regresyon analizi (enter metoduyla) sonucunda yaş, medeni durum, eğitimle aşı karşıtlığı ile mücadele edilebileceğini düşünme ile bilgi soruları ve tutum sorularından alınan puanların ilişkili olduğu saptandı ( $R^2=0,235$ ,  $F=28,575$ ,  $p < 0,001$ ). Öğretmenlerin Aşı



**Grafik 1.** Aşılara hakkında bilgi edinmiş öğretmenlerin bilgi kaynaklarının dağılımı.

\*Yüzdeler kişi sayısı üzerinden hesaplanmıştır

Güvenirlilik Ölçeği'nden aldıkları toplam puanların aşı ile ilgili olduğu düşünülen değişkenlerle oluşturulan çok değişkenli lineer regresyon analiz sonuçları Tablo 3'te verilmiştir.

### Tartışma

Çalışmada çocukları yetiştirmede sadece aile ortamı ve ebeveynlerin değil, ayrıca öğretmenlerimizin de büyük rol aldıkları düşünülerek aşıya karşı bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi ve aşı güvenirliliği düzeyini ölçmek amaçlandı. Özellikle ileri yaş ve evli olan öğretmenlerin genel anlamda aşılarla daha güvenilir baktıkları, hem bilgi hem de tutum sorularından alınan puan arttıkça aşıya daha da çok güvendiklerini ve aşı karşıtlığı ile mücadelede etkin rol oynayacaklarına inandıkları saptandı.

Günümüzde ortaya çıkan yeni sağlık sorunları ve bunlara yönelik geliştirilen aşı teknolojileri sayesinde her geçen gün çocuklar ve ergenler için önerilen aşılardan sayısı da artmaktadır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın ücretsiz olarak yapmakta olduğu aşı programında yer alan aşılardan yanısıra human papilloma virüs, meningokok ve influenza gibi özel aşılardan da dahil olmak üzere öğretmenlerin bu konudaki bilgi ve tutumlarının, özellikle okul çağı çocukları ve ailelerinin aşılarla olumlu bakma ve aşılanmaya teşvik etmede etkin olacakları düşünülmektedir. Çalışmada öğretmenlerin bilgi sorularından tam puan alanların sayısı sadece 46 (%6,1) idi ve bu ilkökul ve ortaokul öğretmenlerinin aşılar hakkındaki bilgilerinin yetersiz olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca özellikle genç yaş grubu öğretmenlerin aşı konusunda kendilerini daha güvensiz hissettikleri saptanmıştır. Bu durum

Tablo 1. Öğretmenlerin sosyo-demografik özelliklerine ve aşıyla ilişkili olduğu düşünülen değişkenlere göre Aşı Güvenirlilik Ölçeği'nden aldıkları puanların karşılaştırılması

Sosyo-demografik özellikler ve ilişkili olduğu düşünülen değişkenler	n (%)	AGÖ toplam skor median (min-max)	Test değeri/ KW; p	
Cinsiyet	Kadın	508 (67,6)	60 (7-80)	0,840; 0,401
	Erkek	244 (32,4)	59 (6-80)	
Yaş	<35	153 (20,3)	59 (6-80)	<b>6,812; 0,033</b>
	35-49	447 (59,5)	60 (7-80)	
	50-64	152 (20,2)	61 (16-80)	
Medeni durumu	Bekar/boşanmış	115 (15,3)	55 (6-80)	<b>3,669; &lt;0,001</b>
	Evli	637 (84,7)	61 (10-80)	
Çocuk sahibi olma	Var	624 (83,0)	61 (7-80)	<b>4,477; &lt;0,001</b>
	Yok	128 (17,0)	55 (6-80)	
Çalıştığı okul	İlkokul	335 (44,5)	62 (7-80)	<b>3,474; 0,001</b>
	Ortaokul	417 (55,5)	58 (6-80)	
HPV aşısını duyma	Evet	313 (41,6)	63 (7-80)	<b>3,655; &lt;0,001</b>
	Hayır	439 (58,4)	58 (6-80)	
Çocuğuna HPV aşısını* yaptırmak isteme	Evet	449 (72,0)	61 (7-80)	<b>3,073; 0,002</b>
	Hayır	175 (28,0)	57 (6-80)	
Çocuğunun aşılarını düzenli yaptırmak*	Evet	602 (96,5)	61 (7-80)	<b>2,562; 0,010</b>
	Hayır	22 (3,5)	54 (19-76)	
Eğitimle aşı karşıtlığı ile mücadele edilebileceğini inanma	Evet	589 (78,3)	61 (10-80)	<b>5,235; &lt;0,001</b>
	Hayır	163 (21,7)	55 (6-80)	
Son 5 yılda bağışıklama ile ilgili bilgi alma	Evet	75 (10,0)	58 (16-80)	1,661; 0,097
	Hayır	677 (90,0)	60 (6-80)	
Toplam		752 (100,0)	60 (6-80)	-

\*Sadece çocuğu olanlar analize dahil edilmiştir.

AGÖ: Aşı Güvenirlilik Ölçeği, HPV: Human papilloma virüs, min: Minimum, max: Maximum

öğretmenlerin yaş aldıkça daha çok deneyim kazanmaları, daha çok bilgiye ulaşmaları ve aşıyla önenebilir hastalıkların toplumdan silinmeden önce sahada yüzyüze bu hasta çocuklar ile karşılaşmış olmaları ile açıklanabilir.

Çalışmada katılımcıların yaş ortalaması 41,7 ( $\pm 8,3$ ) yıl olduğu, %84,7'sinin evli, %83,0'ının çocuk sahibi olduğu görüldü. Evli ve çocuk sahibi öğretmenlerin

AGÖ'den aldıkları puanların, bekar olanlar ve çocuk sahibi olmayanlara göre anlamlı olarak ( $p < 0,001$ ) yüksek olduğu saptandı. Bu durum çocuk sahibi olan öğretmenlerin sadece öğrencileri için değil, kendi çocukları için de aşıyla ilgili çalışmalarını ve yenilikleri takip etmiş olabileceklerini düşündürmüştür.

Kadınlarda rahim kanserine sebep olan ve cinsel başlangıç yaşından önceki bir dönemde aşısının

Tablo 2. Öğretmenlerin aşılarla ilgili bilgi ve tutumlarının değerlendirmek için hazırlanan sorulara verilen yanıtlar

Bilgi soruları	Doğru n (%)	Yanlış n (%)	Kararsız n (%)
Erişkinlerin her 10 yılda bir Td rapel dozu ile aşılınması önerilir. (D)	278 (37,0)	61 (8,1)	413 (54,9)
Bazı virüsler kansere neden olabilir. (D)	304 (40,4)	103 (13,7)	345 (45,9)
HPV rahim kanserine neden olabilir. (D)	255 (33,9)	14 (1,9)	483 (64,2)
İlkokul 1.sınıf öğrencilerine 4'lü karma aşı (DaBT- IPV) yapılır. (D)	588 (78,2)	24 (3,2)	140 (18,6)
Ortaokul 8. sınıf öğrencilerine Td rapel dozu yapılır. (D)	564 (75,0)	9 (1,2)	179 (23,8)
Çocuklara birden fazla aşı uygulanması, çocukların bağışıklık sistemini zayıflatır. (Y)	420 (55,9)	52 (6,9)	280 (37,2)
Tutum soruları	Katılıyorum n (%)	Katılmıyorum n (%)	Kararsız n (%)
Ulusal aşılama programındaki aşılar zorunlu olarak yapılmalıdır.	561 (74,6)	88 (11,7)	103 (13,7)
Ücretli aşıların gerekli olduğunu düşünürsem kendime yaptırım.	567 (75,4)	73 (9,7)	112 (14,9)
Ücretli aşıların gerekli olduğunu düşünürsem çocuğuma yaptırım.	590 (78,5)	70 (9,3)	92 (12,2)
Öğrencilerime aşılama konusunda kişisel tavsiyelerde bulunurum.	477 (63,4)	132 (17,6)	143 (19,0)
Çocuğunu aşılatma konusunda tereddüt yaşayan ailelere aşı yapturmaları yönünde tavsiyelerde bulunurum.	475 (63,2)	119 (15,8)	158 (21,0)
Aşıların yararlarının, yan etkilerine kıyasla çok daha fazla olduğunu düşünüyorum.	526 (69,9)	79 (10,5)	147 (19,5)
Kendim ve/veya çocuğum aşılanmadığında tedirgin hissederim.	493 (65,6)	129 (17,2)	130 (17,3)

Tablo 3. Öğretmenlerin Aşı Güvenirlilik Ölçeği'nden aldıkları toplam puanların aşı ile ilgili olduğu düşünülen değişkenlerle oluşturulan çok değişkenli lineer regresyon analiz sonuçları

Sosyo-demografik ve ilişkili değişkenler	AGÖ toplam skor		
	Standartize $\beta$	Unstandartize $\beta$ (%95 GA)	p
Yaş	0,085	0,017 (0,004-0,031)	<b>0,012</b>
Medeni durum	0,089	0,032 (0,004-0,060)	<b>0,023</b>
Çocuk sahibi olma durumu	0,032	0,011 (-0,016-0,039)	0,426
Çalıştığı okul	-0,057	-0,015 (-0,032-0,002)	0,086
Öğretmenlere verilecek eğitimlerin aşı karşıtlığı ile mücadeledeki etkinliği	0,179	0,057 (0,036-0,077)	<b>&lt;0,001</b>
HPV aşısını duyma durumu	0,029	0,008 (-0,010-0,025)	0,385
Bilgi sorularından alınan toplam puan	0,177	0,119 (0,072-0,165)	<b>&lt;0,001</b>
Tutum sorularından alınan toplam puan	0,316	0,185 (0,147-0,224)	<b>&lt;0,001</b>
R <sup>2</sup>	0,235		-
F	28,575		<b>&lt;0,001</b>

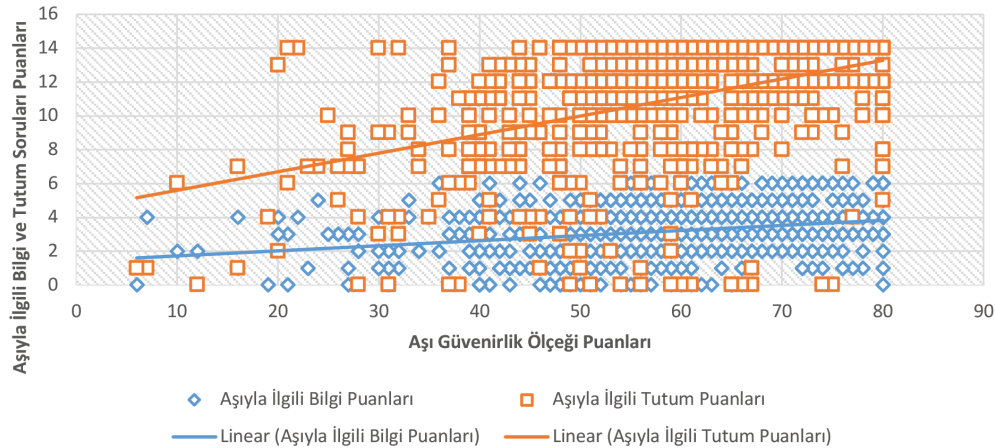
\*GA: Güven aralığı, R<sup>2</sup>: Adjusted R<sup>2</sup>, F: Test değeri, AGÖ: Aşı Güvenirlilik Ölçeği, HPV: Human papilloma virüs

yapılması önerilen human papilloma virüsü özellikle adölesanlar arasında hızla yayılmaya devam etmektedir (11). Choi ve ark.'nın (12) yaptığı bir çalışmada öğretmenlerin %92,4'ünün HPV aşısını duyduklarını ve %95,5'inin HPV'nin rahim kanserine sebep olan bir virüs olduğunu bildiklerini raporladı. Keten ve ark.'nın (13) 2015 yılında yayınlanan Türkiye kaynaklı bir öğretmen-aşı çalışmasında ise katılımcıların %25,7'sinin HPV aşısını önceden duydukları ve sadece %17,5'inin bu virüsün rahim kanserine sebep olduğunu bildikleri gösterildi. Bu çalışma ayrıca HPV aşısına istekli öğretmen oranının sadece %18,7 olduğunu göstermişti. Çalışmamızda ise "HPV rahim kanserine sebep olabilir" önermesine öğretmenlerin %64,2'si kararsızım cevabını verirken sadece %33,9'u doğru olarak yanıtlayabilmişti. Human papilloma virüs aşısını duyanlar %41,6 (313 kişi) iken katılımcıların sadece %11,7'si (88 kişi) kendi çocuğuna HPV aşısını yaptırmak istemekteydi ve bu gurubun AGÖ puanları daha yüksekti ( $p<0,001$ ). Human papilloma virüs ile ilgili bilgi birikiminin diğer ülkelere göre geride olması, bu aşının ülkemizde henüz istenilen hedefe ulaşamamış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Öte yandan ülkemizde cinselliğin hala bir tabu olarak görülmesi ve bu hastalığın cinsel aktif dönemde bulaşıyor olması, çocukların cinsel aktif hayata daha erken başlamaya teşvik etmekten endişe duyma sebebiyle bireylerin çocuklarını aşılatma konusunda kararsız bırakmış olabilir.

Yunanistan'da yapılan bir çalışmada öğretmenlerin %85'i Ulusal Bağışıklama Programlarına göre aşı olmaları gerektiğine inanmasına rağmen sadece %69,7'sinin aşılandığını ve öğretmenlerin %72,5'nin

birçok aşının zorunlu olması gerektiğine inandıklarını gösterdi (14). Benzer şekilde çalışmamızda öğretmenlerin %69,9'u aşı yararının yan etkilerine kıyasla çok daha fazla olduğunu düşünmekteydi ve ulusal aşılama programındaki aşılardan zorunlu olarak yapılması taraftarıydı (%74,6). Çünkü öğretmenler zorunlu yapılacak bir aşı programının aşılama konusunda tereddütte kalan kesimin "karar verme" aşamasını atlayarak toplumsal bağışıklamayı hızlandıracağını düşünmüş olabilirler.

Yayınlarda öğrencilerin özellikle sınıf öğretmenleriyle kurdukları güven ilişkisi ve yakınlık duygusu sayesinde okullarda yürütülen müdahalelerin oldukça etkili potansiyele sahip olduğu kanıtlanmıştır (15). Vaughn ve Johnson'ın (16) ABD'de yaptığı bir çalışmada öğretmenlerin olumlu tutumları ve bilgilerinin artmasıyla, toplumun aşılama oranlarında artışa neden olduğu raporlanmıştır. Çalışmamızda öğretmenlere aşı ve bağışıklama ile ilgili eğitim verilirse, aşı karşıtı gruplar ve aşı karşıtı görüşlerle mücadelede fayda sağlanacağını düşünenler %78,3 idi ve bu grubun AGÖ puanları daha yüksekti ( $p<0,001$ ). Öte yandan çalışmamızda öğretmenlerin %18,8'i aşılama hakkında kendilerine ne yazık ki herhangi bir bilgilendirme veya eğitim verilmediğini beyan etti. Halbuki çalışmamızın önemli bulgularından biri; öğretmenlerin bilgi ve tutum sorularından aldıkları puanlar ile AGÖ'den aldıkları puanlar arasındaki pozitif yönde orta düzeyde bir ilişki olduğunun saptanmasıydı. Dolayısıyla günümüzde hızla çoğalan aşı tereddütü ile yapılan mücadelede; verilecek eğitimler ile hem çocuğu hem de ailelerini tanıyan, onlar ile yakın temasta bulunan öğretmenlerimiz;



**Grafik 2.** Öğretmenlerin Aşı Güvenirlik Ölçeği'nden aldıkları puanlar ile aşıyla ilgili bilgi ve tutum puanlarının serpilme diyagramları.

yeni sağlık politikalarında çok daha aktif roller verilmesi temel sağlık hizmetlerinin korunmasında önemli bir kazanç sağlayacağı düşünülmektedir. Dünya çapında COVID-19 salgını ile pek çok ülkede okulların eğitim-öğretime ara vermesi ile sadece eğitim alanında değil sosyal anlamda da aksaklıklar yaşandığı görülmüştür. Her ne kadar çalışmamızın kısıtlılıkları arasında kesitsel bir çalışma olması ve verilerin pandemiden önce toplanması sayılabilsede yapılan çalışmalarda pandemi dönemlerinde bile öğrencilerin sadece mikroorganizmaya karşı korunmaları değil, aynı zamanda toplumun önde gelen, güvenilir bir kesimi olan öğretmenlerin aşı davranışlarının, toplumun kalanı için de bağışıklama konusunda örnek olacağı vurgulanmıştır (17,18). Eğitimcilerin bireylere; yaşlarına uygun ve doğru bilgi vermeleri halinde aşı okuryazarlığının ve aşıya teşvikin arttığı gösterilmiştir (19). Çalışmamızda ise öğrencilere aşılama konusunda kişisel tavsiyelerde bulunanlar (%63,4) ve aşı tereddütü yaşayan ailelere aşı yapturmaları yönünde tavsiyelerde bulunanlar (%63,2) çoğunlukta olduğu görüldü. Ülkemizde yeniden yüzyüze eğitime geçilmesiyle öğretmenlerin sağlığı geliştirme projelerinde daha aktif görevlendirilmesiyle okul dönüşlerinin bir fırsata çevrilmesi ve sadece aşı programındaki aşuların değil; COVID aşılama oranlarını bile artıracacağı ümit edilmektedir.

### Sonuç

Öğretmenler tıpkı sağlık çalışanları gibi; halkın bilinçlenmesi ve yönlendirilmesinde kritik öneme sahip toplumun önde gelen kesimlerinden biridir. Çalışmada öğretmenlerin aşı bilgilerinin yüksek olmadığı ancak verilecek eğitimler ile bilgi düzeylerinin artırılması sonrası aşıya karşı güven duygularının arttığı gösterilmiştir. Aşılama programlarının yaygınlaştırılmasında öğretmenlerin ön saflarda görevlendirilmeleri ile toplumsal bağışıklamanın hız kazanacağına inanılmaktadır.

### Etik

Etik Kurul Onayı: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışmaya ilişkin etik kurul onayı alındı (sayı no: 25403353-050.99-E.147430, tarih no: 17.12.2019).

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2005;18:21-5.
2. Organization WH. Immunization coverage. Available from: URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
3. Prevention CfDCA. Report shows 20-year US immunization program spares millions of children from diseases 2014. Available from: URL: <https://www.cdc.gov/media/releases/2014/t0424-immunization-program.html>
4. Kader Ç. Aşı kararsızlığı: Aşı kararsızlığı ve aşı reddi-anti-vaccination: Vaccine hesitancy and refusal. Estüdam Halk Sağlığı Dergisi 2019;4:377-88.
5. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. Lancet 1998;351:637-41.
6. Gür E. Aşı kararsızlığı-aşı reddi. Turk Pediatri Ars 2019;54:1-2.
7. Eskiocak M, Marangoz B. Türkiye'de bağışıklama hizmetlerinin durumu. 2. basım, Ankara, Türk Tabipleri Birliği Yayınları, 2021:s16-7.
8. Abdullahi LH, Kagina BM, Cassidy T, Adebayo EF, Wiysonge CS, Hussey GD. Knowledge, attitudes and practices on adolescent vaccination among adolescents, parents and teachers in Africa: A systematic review. Vaccine 2016;34:3950-60.
9. Sukriti S. Diverse role of a teacher; Role of a teacher in a student's life? : Global Career Counsellor; 2019. Available from: URL: <https://www.globalcareercounsellor.com/blog/what-is-the-role-of-a-teacher-in-a-students-life/>
10. Özdemir İN. Ebeveynlerin çocukluk çağı aşularına karşı bilgi, tutum ve davranışları (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul: Marmara Üniversitesi; 2017.
11. Health NIOp. Information to children and parents about the hpv vaccine in the childhood immunisation programme 2009. Available from: URL: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/vaksine/information-to-children-and-parents.-about-the-hpv-vaccine-in-the-childhood-immunisation-programme-turkish-.pdf>
12. Choi KB, Mo HS, Kim JS. Factors associated with the intention to recommend human papillomavirus vaccination among Korean school health teachers. J Spec Pediatr Nurs 2013;18:297-310.
13. Keten HS, Ucer H, Dalgacı AF, Isik O, Ercan Ö, Guvenç N. Knowledge, attitude, and behavior of teachers regarding HPV (Human Papillomavirus) and vaccination. J Cancer Educ 2021;36:584-90.
14. Gkenti D, Benetatou E, Karatza A, Marangos M, Varvarigou A, Dimitriou G. Knowledge and Attitudes of School Teachers on Vaccination in Greece. Infect Chemother 2021;53:364-67.
15. Gargano LM, Herbert NL, Painter JE, Sales JM, Vogt TM, Morfaw C, et al. Development, theoretical framework, and evaluation of a parent and teacher-delivered intervention on adolescent vaccination. Health Promot Pract 2014;15:556-67.
16. Vaughn AR, Johnson ML. Communicating and enhancing teachers' attitudes and understanding of influenza using refutational text. Vaccine 2018;36:7306-15.

17. Malesza M, Sobolewska K. COVID-19 vaccine uptake, predictors of vaccination, and self-reported barriers to vaccination among primary school teachers in Poland. medRxiv 2021.
18. Gargano LM, Painter JE, Sales JM, Morfaw C, Jones LM, Murray D, et al. Seasonal and 2009 H1N1 influenza vaccine uptake, predictors of vaccination, and self-reported barriers to vaccination among secondary school teachers and staff. *Human Vaccines* 2011;7:89-95.
19. Plutzer E, Warner SB. A potential new front in health communication to encourage vaccination: Health education teachers. *Vaccine* 2021;39:4671-7.

# Türkiye’de Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi’nin 10 Yıllık Olaylı Sağkalım Analizi

## 10-year Survival Analysis of Pediatric Hematology and Oncology in Turkey

Mehmet Fatih Orhan (0000-0001-8081-6760)

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye



### Öz

**Giriş:** Ülkemizde çocuklardaki hematolojik ve onkolojik hastalıklar; uygun tanı ve tedavi yöntemleri uygulanmaz ise ölüm, sakatlık ve geç yan etkilerinin yüksek olması nedeniyle özel bir önem arz etmektedir. Türkiye’de Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi yan dal uzmanlığına yerleşme ve mezuniyet sonrası sürecin son 10 yılının analiz edilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Uzmanlık Eğitimi Çekirdek Müfredatı, Yan Dal Uzmanlık Eğitimi Giriş Sınavı (YDUS), Devlet Hizmet Yüklümlülüğü (DHY) Yerleşenler Listesi, isteğe bağlı iller arası yer değiştirme suretiyle atanma kuraları, Yükseköğretim Akademik Arama motoru ve Ek ödeme Yönetmeliği incelenmiştir.

**Bulgular:** Son 10 yılda, 340 kontenjanın 190’ına yerleşen olmuş ve 150 tanesi boş kalmıştır. Verisi incelenen ilk iki yılda %100 yerleştirme oranları son iki yıl içinde %7 ve %17’ye düşmüştür. Tüm merkezlere 10 yıllık ortalama yerleşme oranı %44 olarak hesaplanmıştır. Minimum 46, maksimum 85 puan ile Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi’ne yerleşme gerçekleşmiş olup tüm merkezlerin alım puan ortalaması 65 puan olmuştur. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji EAH, 16 yerleşme sayısı ile tüm merkezler içinde en yüksek yerleşme sayısını göstermiştir. İstanbul Tıp Fakültesi, 75 ile en yüksek ortalama puanla uzmanlık öğrencisi alan merkez olmuştur. ÖSYM tarafından yerleştirilen 212 kişiden asistanlık sürecini tamamlayan ve atanmış 139 kişi tespit edilmiştir. Eş ve mazeret kurası dahil olmak üzere DHY kuralarında İstanbul (22) ve Ankara (16) başı çekmiş, Diyarbakır’a 12 kişi atanmış, 11 uzman ile Şanlıurfa takip etmiştir. YÖK veri tabanında Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi alanını bildiren toplam akademisyen sayısı 168 olup, profesör kadrosunda 98 kişi tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Türkiye’de Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi branşının kan kaybettiği, özellikle son 3 yıldır tercih edilme oranlarında ciddi azalışlar olduğu bilinmektedir. Bu azalmanın tıp fakültesi eğitimi ve pediatri uzmanlığının seyri ile doğrusal bir ilişki yaşadığı değerlendirilmiştir. Şimdiye dek her yıl ortalama 14 Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi uzmanı yetişirken bundan sonraki süreçte 2-3 uzman yetişeceği öngörülmektedir. Sağlık Bakanlığı, Personel Dağılım Cetvelinde Türkiye’nin 41 ilinde 177 Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi uzmanı ile çalışacağını planlamıştır. Batman, Malatya ve Sivas’a öngörülen PDC’nin son 10 yılda 3 katı kadar uzman atanması, bazı illerde sorun olduğunu göstermektedir. 4924 sayılı Eleman Temininde Güçlük Çekilen Yerlerde Sözleşmeli Sağlık Personeli Çalıştırılmasına dair kanun kapsamında yandal uzmanı istihdam etmek çözüm yollarından biridir.

### Anahtar kelimeler

Çocuk, hematoloji, onkoloji, Türkiye, akademisyen

### Keywords

Child, hematology, oncology, Turkey, academician

Geliş Tarihi/Received : 17.06.2022

Kabul Tarihi/Accepted : 04.10.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.75983

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Mehmet Fatih Orhan, Sakarya  
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk  
Hematolojisi ve Onkolojisi Anabilim Dalı,  
Sakarya, Türkiye  
Tel.: +90 506 534 99 07  
E-posta: drfatihorhan@gmail.com



## Abstract

**Introduction:** Hematological and oncological diseases in children in our country; if appropriate diagnosis and treatment methods are not applied, it has particular importance due to the high rate of death, disability, and late side effects. It is aimed to analyze the last ten years of placement and post-graduation period in Pediatric Hematology and Oncology in Turkey.

**Materials and Methods:** Pediatric Hematology and Oncology Specialization Education Core Curriculum, Minor Specialization Education Entrance Examination (YDUS), State Service Obligation (DHY) Settlement List, Optional rules for appointment by inter-provincial relocation, Higher Education Academic Search Engine and Additional Payment Regulations examined.

**Results:** In the last ten years, 190 of the 340 places have been settled, and 150 remain vacant. 100% placement rates in the first two years, the data of which were analyzed, decreased to 7% and 17% in the last two years. The 10-year average settlement rate in all centers was calculated as 44%. With a minimum score of 46 and a maximum score of 85, placement in Pediatric Hematology and Oncology was achieved, and the average score of all centers was 65 points. Out of 212 people placed by ÖSYM, 139 who completed the assistantship process and were appointed were identified. Istanbul (22) and Ankara (16) took the lead in DHY draws, including the Spouse and Excuse draw; 12 people were assigned to Diyarbakir, followed by Sanliurfa with 11 experts. The total number of academicians reporting the field of Pediatric Hematology and Oncology in the YÖK database is 168, and 98 professors have been identified.

**Conclusion:** While an average of 14 Pediatric Hematology and Oncology specialists have been trained every year until now, it is predicted that 2 to 3 specialists will be trained in the next period. The Ministry of Health has planned to work with 177 Pediatric Hematology and Oncology specialists in 41 provinces of Turkey in the Personnel Distribution Chart. The appointment of 3 times as many experts in the last ten years as the PDC envisaged in Batman, Malatya, and Sivas shows that there are problems in some provinces.

## Giriş

Kanser, bu yüzyılın vebası olarak kabul edilmekte ve giderek artan oranlarda görülmektedir. Ülkemizde çocuklardaki hematolojik ve onkolojik hastalıklar; uygun tanı ve tedavi yöntemleri uygulanmaz ise ölüm, sakatlık ve geç yan etkilerinin yüksek olması nedeniyle özel bir önem arz etmektedir. Gelişmiş ülkelerde çocuk ölüm nedenlerinde ikinci sırada yer alır (1). Özellikle çocuklardaki yaşam beklentisinin uzun olması, sağlıklı bir gelecek planlamak adına bu hastalıkların iyi donanımlı merkezler tarafından değerlendirilmesi ve tedavisi bir zarurettir. Bu hastalıkların büyük kısmının iyi tedavi edildiğinde 5-10 yıllık olaysız sağ kalımlarının %70'leri geçtiği bilinmektedir. Sık görülen kan hastalıklarının koruyucu sağlık hizmetleri kapsamında önlenmesi ve kanserle mücadele edilmesine yönelik tedbirlerin önemi açıktır.

Türkiye'deki çocukların Hematoloji-Onkoloji alanında çağdaş bilimin gereklerine uygun ve kaliteli bir sağlık hizmeti almalarını sağlamak her Pediatric Hemato-Onkolog'un vizyonudur. Kanserli çocukların bakımında Avrupa Standartları'nı hedefleyen mevzuata sahip olduğumuz gerçeğinden yola çıkarak bu mevzuata uygun tanı ve tedavi merkezlerine sahip olmak, karar alıcıların misyonu olmalıdır. Sağlık tesisindeki diğer birimlerden tamamen ayrı organize edilmesi gereken Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Kliniklerinde çalışacak hekimlerin yetiştirilmesi

çocukların, yani geleceğimizin teminatı olacaktır. Bu yönüyle diğer tıp disiplinlerinden ayrı bir yeri olduğu değerlendirilmektedir.

Mevzuata uygun olarak Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi uzmanlık eğitimi 3 yıldır. Uzmanlık eğitimi sürecinde belirli sürelerle bazı bölümlerde (hematopoetik kök hücre nakli, kan bankası-aferez, tıbbi patoloji, radyasyon onkolojisi, tıbbi genetik) çalışılması önerilmektedir. Bunun yanı sıra doku tiplendirme, hemostaz ve akım sitometri laboratuvarlarında rotasyon yapmak mevzuata uygun bir eğitimin önemli sacayaklarıdır. Multidisipliner çeşitli konseylerde bulunmak ve hastaların tedavisine yön vermek bu branşın olmaz ise olmazlarından. Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN) Konseyleri, Çocuk Tümörleri Konseyleri ve Hemofili Konseylerinin ülkemizde uzun yıllardır devam eden güzel örnekleri vardır. Tıpta Uzmanlık Kurulu Müfredat Oluşturma ve Standart Belirleme Sistemi'ne (TUKMOS) göre; gerekli alt yapı ve yan dalların olduğu bir merkezde, biri en az doçent unvanına sahip olmak üzere en az iki eğitici bulunduğu Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi yan dal eğitimi verilebilmektedir (2).

Bu yazının amacı; Türkiye'de Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi yan dal uzmanlığına yerleşme ve mezuniyet sonrası süreci, son 10 yıl ile sınırlı kalmak üzere analiz etmektir. Yan dal uzmanlık sınavı (YDUS) her ne kadar 2007 yılından bu yana yapılmakta ise de,

açık kaynaklardan ilk 5 yılın verilerine ulaşılamadığı için son 10 yıl ile sınırlandırılmıştır. Bu analiz, yazarın kendi görüşü olup hiçbir kişi, kurum ve kuruluşu hedef almamaktadır. Tıp fakülteleri, üniversiteler, YÖK ve Sağlık Bakanlığı’nın mevcut durumdan haberdar olması çözüme katkı sağlayacaktır. Durum tespitinden sonra, tüm paydaşların (tıp öğrencileri, pediatri asistanları ve uzmanları, çocuk hematolojisi, çocuk onkolojisi, çocuk hematolojisi ve onkolojisi uzmanları, öğretim üyeleri) görüşlerinin anket yoluyla ve doğru sorularla toplanması ise bizi kapıda bekleyen krizin çözülmesine yönelik atılmış ikinci adım olacaktır.

### Gereç ve Yöntem

Türkiye’de Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisini analiz etmeye done olacak tüm veriler açık kaynaklardan toplanmıştır. Kişisel bilgilerin güvenliği ve gizliliği açısından hiçbir şahıs ismi kaydedilmemiştir. Veriler, Sakarya Üniversitesi Rektörlüğü’nün her öğretim üyesine sağladığı lisanslı Excel programına kaydedilmiş ve grafikler bu programda üretilmiştir.

TUKMOS Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Uzmanlık Eğitimi Çekirdek Müfredatının 12.10.2017 tarihli versiyonu incelenmiştir. Müfredatın v.2.1 taslağı; Prof. Dr. Fatma Visal Okur, Prof. Dr. Nilgün Kurucu, Prof. Dr. Mehmet Ertem, Prof. Dr. Lale Olcay, Prof. Dr. Zeynep Yıldız Yıldırım hocalarımız tarafından yazılmıştır.

1219 sayılı Tababet ve Şuabatı San’atlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun ve 26 Nisan 2014 tarihli ve 28983 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe giren Tıpta ve Dış Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği (TUEY) (<http://tuk.saglik.gov.tr/mevzuat.html>) uyarınca, Sağlık Bakanlığı Eğitim ve Araştırma Hastanelerinde, üniversitelerin tıp fakültelerinde ve Gülhane Askeri Tıp Akademisinde (GATA) yan dal uzmanlık eğitimi görmek isteyen adaylar ile 1219 sayılı Kanunun Ek 14. maddesinin 2. fıkrası hükmünce, bu Kanunun Ek-1 sayılı çizelgesinin 3. sütununda uzmanlık eğitimi kısa süreli olarak yapabilecekleri belirlenen uzmanlar arasından ana dal uzmanlık eğitimi görmek isteyen adayların seçme işlemleri, Ölçme, Seçme ve Yerleştirme Merkezi (ÖSYM) Başkanlığı tarafından yürütülmektedir. Yarışma esaslarına dayanan Yan Dal Uzmanlık Eğitimi Giriş Sınavı (YDUS), mesleki bilgi üzerine yapılır. Sınavın amacı uzmanlık eğitime kabul

edilecek adayları seçerek tercihlerine göre mevcut kontenjanlara yerleştirmektir. Son 10 yıldaki tüm veriler ilgili kurumun sitesindeki arşiv kısmından alınmıştır. İlk yerleştirme sonrası ek yerleştirmeler de titizlikle incelenmiştir. Çünkü bazen açılan tüm kontenjanlar dolmasına rağmen ek yerleştirmede aynı merkezin bir kez daha kadro açtığı görülmüştür. Bu da yerleşen kişinin kayıt yaptırmadığı, onun yerine yeniden kontenjan açıldığı anlamına gelmektedir. Nadiren de asıl ilk yerleştirmede kontenjan açmayan bir merkezin ek yerleştirmede yeni kadro açtığı saptanmıştır. Hesaplamalarda tüm bu durumlar göz önüne alınmıştır.

Bir başka sıra dışı durum da şu şekilde gerçekleşmiştir. Danıştay 8. Daire’nin 06.11.2017 tarihli ve E 2017/5939 sayılı “yürütmenin durdurulması” kararı ile Tıpta ve Dış Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin “Uzmanlık eğitime giriş sınavlarının sonuçları, yerleştirme ve uzmanlık eğitime başlama” başlıklı 13/4. maddesinin, “... bu durumda da eşitliğin bozulmaması halinde doğum tarihi daha yeni olana öncelik verilir” ibaresinin yürütmesi durdurulmuştur. Bu karar doğrultusunda, Sağlık Bakanlığı’nın mesleki bilgi sınavında aynı puanı almış ve uzmanlık eğitim programını aynı sırada tercih etmiş adayların, kontenjan ayrılmamış olsa da uzmanlık eğitimi programına yerleştirilmesi yönündeki kararı ile yerleştirme yapılmıştır. Yani fakülte veya eğitim/araştırma hastanesi 1 kontenjan açmasına rağmen 2 kişinin yerleştiği bir durum da yaşanmıştır.

3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu’na göre yurt içinde veya yurt dışında öğrenimlerini tamamlayarak yan dal uzmanlık eğitimi tamamlayanlardan Sağlık Bakanlığı Yönetim Hizmetleri Genel Müdürlüğü internet sitesinde (<https://yhgm.saglik.gov.tr>) ismi ilan edilenler için ilan edilen takvim çerçevesinde noter huzurunda bilgisayar ortamında Devlet Hizmet Yükümlülüğü (DHY) kura ile yerleştirme işlemleri yapılmaktadır. Bu kura sonuçları ilgili kurumun sitesinde “Yerleşenler Listesi” olarak ilan edilmektedir. 2013 yılında yapılan 49. Dönem DHY kurası ile 2022 yılında en son yapılan 103. Dönem DHY arasındaki 54 kura çalışmaya dahil edilmiştir.

Sağlık Bakanlığı Atama ve Yer Değiştirme Yönetmeliği’ne göre her yıl birkaç dönem isteğe bağlı iller arası yer değiştirme suretiyle atanma kurası da

incelenmiştir. Bu kura ile devlet hizmet yükümlülüğü sona erenlerin hizmet puanı ve tercihlerine göre kaç kişinin hangi ile tayin istediği tespit edilmiştir. 2013-2022 yılları arasındaki tüm nakil kuraları çalışmaya dahil edilmiştir.

Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun ek birinci maddesi ile Kamu Kurum ve Kuruluşlarına Açıkta Kura ile Atanacak Bazı Sağlık Personelinin Atama Usul ve Esaslarına İlişkin Yönetmelik hükümlerine göre Sağlık Bakanlığı ve bağlı kuruluşları ile diğer kamu kurum ve kuruluşlarının ihtiyaçları için, tıpta uzmanlık mevzuatına göre uzman olanlar ile uzman tabip kadrolarına ilk defa veya yeniden yapılacak atama-yerleştirme iş ve işlemleri ilan edilen takvim çerçevesinde noter tarafından bilgisayar ortamında kura ile yapılmaktadır. Burada ilan edilenler de 2013-2022 yılları arasında incelenmiş ve istifa edenlerin geri döndüklerinde gözden kaçmaması sağlanmıştır.

Sağlık Bakanlığı'nın açtığı ve yukarıda sayılan 3 kurda kişi adları kaydedilmeden sadece atanan kişi sayısı ve atandığı hastane not edilmiştir. Hastanelerin bulunduğu ilin adı veri olarak alınmış, atandığı hastanenin adı kullanılmamıştır.

Üniversitelerin Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi açısından akademik kadroları "Yükseköğretim Akademik Arama" sitesi kullanılarak incelenmiştir. Öğretim üyelerinin akademik unvana göre sayıları ve hangi üniversitede kaç kadronun olduğu not edilmiştir. Kişilerin halen o üniversitede olup olmadığı kontrol edilmemiştir. Akademik kadroda görünen 1 Araştırma görevlisi çalışma dışında tutulmuştur. Profesör, doçent ve doktor öğretim üyesi dışında olan öğretim görevlisi kadrosundaki kişiler tek tek incelenmiş, hepsinin eğitici statüsünde olduğu teyit edilmiştir.

Sağlık Bakanlığınca belirlenen hizmet sunum şartları ve kriterleri dikkate alınmak suretiyle uzmanın çalışma şartları ve süresi, hizmete katkısı, performansı, tetkik, eğitim, öğretim ve araştırma faaliyetleri, yapılan muayene ve girişimsel işlemlerden oluşan genel tıbbi işlemler, özellikle tıbbi işlemler ile uluslararası sağlık hizmetlerinde çalışma gibi unsurlar esas alınarak, döner sermayeden yapılan ek ödemenin oran, usul ve esasları ara ara değişmekle birlikte bu makalede en güncel versiyon olan 4 Mart 2020 tarihli Resmi Gazetede yayımlanan yönetmelik baz alınmıştır. Bu yönetmelik, Sağlık Bakanlığına bağlı sağlık tesislerinde görev yapan uzmanları ve sağlık tesislerinde; 4/11/1981 tarihli ve 2547 sayılı Yükseköğretim Kanununun 38

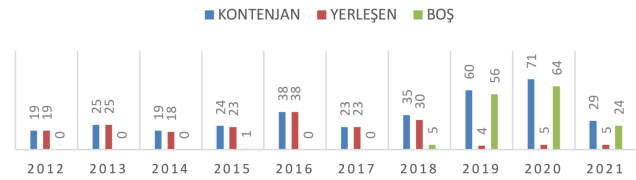
inci maddesine göre görevlendirilenleri, diğer kamu kurum ve kuruluşlarının kadrolarında bulunan ve haftanın belirli gün veya saatlerinde veyahut belirli vakalar ve işler ile en az bir ay süreyle görevlendirilen sağlık personelinin kapsamaktadır. Çocuk hematolojisi ve onkolojisi uzmanının yapma ihtimali olan girişimsel işlemler; 5482 işlem arasından 44 girişim seçilerek değerlendirilmiştir.

## Bulgular

Yan Dal Uzmanlık Sınavı'nın Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi 2012-2021 yılları arasındaki yerleştirme sonuçları incelenmiştir (Şekil 1). Toplam 340 kontenjan açılmasına rağmen 190'ına yerleşen olmuş ve 150 tanesi boş kalmıştır. 2016 yılındaki kontenjan artışı, aynı yıl 2 YDUS yapılmasından kaynaklanmıştır. 2018 yılına kadar açılan kadroların tamamına yakını dolarken 2019 sonrası kontenjanlar arttırılmasına rağmen yerleşme sayısında düşüş yaşanmıştır.

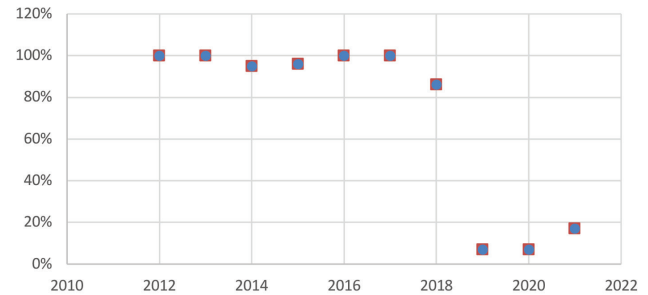
Tüm yıllar için ortalama yerleşme oranı %55 hesaplanmıştır. Verisi incelenen ilk iki yıl olan 2012 ve 2013 yıllarında %100 yerleştirme oranlarının son

### 2012-2021 YDUS ÇOCUK HEMATOLOJİSİ VE ONKOLOJİSİ



Şekil 1. Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi ilk ve ek yerleştirme sonuçları.

### YDUS'ta Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Kontenjanlarına Yerleşme Oranları



Şekil 2. YDUS'ta açılan kontenjanlara yerleşme oranları. YDUS: Yan Dal Uzmanlık Eğitimi Giriş Sınavı

iki yıl içinde (2020-2021) %7 ve %17'ye düştüğü görülmüştür. En düşük yerleşme oranı %7 ile 2019 ve 2020 yıllarında yaşanmıştır (Şekil 2).

On yıl sürecince yan dal asistanı alımı yapan 44 merkez tespit edilmiştir (Tablo 1). Bu merkezlerin bir kısmının ismi değişmiş, bir kısmı da belli dönemlerde alım yapmıştır. Her dönem kontenjan açan 2 merkez vardı: Ankara Üniversitesi ve Ege Üniversitesi. Açılan 483 kontenjana 212 kişi yerleşmiş ve 10 yıllık ortalama yerleşme oranı %44 olmuştur. Minimum 46, maksimum 85 puan ile Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi kazanılmış olmakla birlikte tüm merkezlerin ortalaması 65 puan olmuştur.

Abant İzzet Baysal Üniversitesi sadece 2013 yılında kontenjan açtı ve 1 kadroya yerleşildiği için %100 doluluk oranı oluştu. Diğer tam doluluk oranını yakalayan merkezler: Atatürk Üniversitesi, Dr. A. Yurtarlan Onkoloji EAH, Fırat Üniversitesi, Pamukkale Üniversitesi, Selçuk Üniversitesi ve Ufuk Üniversitesi olmuştur.

Akdeniz Üniversitesi 46 puan ile en düşük puana alım yapan Dr. Sami Ulus EAH ve Necmettin Erbakan Üniversitesi ile birlikte 3 merkezden biri olmuştur.

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji EAH, 2018 yılına kadar 22 kontenjan açmış olup ve 16 yerleşme sayısı ile tüm merkezler içinde en yüksek yerleşme sayısına sahipti. Aynı merkezin Ankara Şehir Hastanesi adıyla açtığı 16 kontenjana hiçbir yerleşme olmamıştır. %73'lük yerleşme oranı %0'a inmiştir.

Dr. Abdurrahman Yurtarlan Onkoloji EAH, 10 yılda açtığı 10 kadroya da %100 yerleşme olmuş, 85 puan ile en yüksek puanla uzmanlık öğrencisi alan kurum olmuştur. Rekor puanın alındığı yıl olan 2016 yılında 1 kontenjan açılmasına rağmen Danıştay kararı gereği 2 yerleştirme yapılmıştır.

Gaziantep Üniversitesi, toplam 15 kontenjan açmasına rağmen 2 yerleşme olmuş, bu yerleşmeler de 70 puan gibi yüksek puanlarla olmuştur. Bu merkezde %13'lük düşük yerleşme oranı hesaplanmıştır.

Gülhane Tıp Akademisi'nin açtığı 11 kontenjana sadece 1 yerleştirme gerçekleşmiştir. Yerleşme oranı %9'da kalmıştır.

Hacettepe Üniversitesi son 10 yılda 26 kontenjan ile rekor sayıda kontenjan açan merkez olmuştur. Seksen puan gibi yüksek puanlarla uzmanlık öğrencisi almıştır.

İstanbul Kanuni Sultan Süleyman EAH son uzmanlık öğrencisini 2017'de almış, 2018'de açtığı tek

kontenjan boş kalmıştır. %57 doluluk oranı sonrasında da Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi olarak %17 yerleşme oranında kalmıştır.

İstanbul Medipol Üniversitesi'nin 2019 ve 2020 yıllarında açtığı 6 kadroya hiç yerleşen olmamış, 2021 yılında kontenjan açmamıştır.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, 75 ile en yüksek ortalama puanla uzmanlık öğrencisi alan merkez olmuştur. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi de 81 puan gibi yüksek puanlarla uzmanlık öğrencisi almış ve %83 gibi yüksek doluluk oranı göstermiştir.

Karadeniz Teknik Üniversitesi açtığı 12 kontenjana 1 yerleşme olmuş, yerleşme oranı %8'de kalmıştır.

Kocaeli Üniversitesi'ne yerleşme durumu, 70 puan ile puan ortalaması yüksek merkezlerden biri olmuştur.

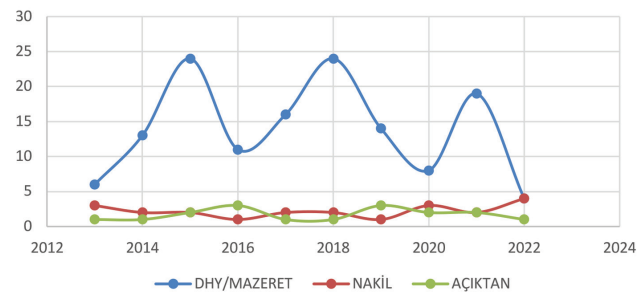
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, %20'lik düşük yerleşme oranı göstermiştir.

Şişli Hamidiye Etfal EAH'nin 2019 sonrası açtığı 6 kadroya yerleşen olmamış ve %0 yerleşme oranı hesaplanmıştır. Ufuk Üniversitesi, sadece 2014 yılında 1 uzmanlık öğrencisi almıştır.

2013-2022 yılları arasında Sağlık Bakanlığı tarafından ataması yapılan tüm Çocuk Hematolojisi, Çocuk Onkolojisi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi uzmanları tüm dönemlerde irdelenmiştir (Şekil 3). ÖSYM tarafından yerleştirilen 212 kişiden asistanlık sürecini tamamlayan ve Devlet Hizmet Yükümlüsü olan 139 kişi tespit edilmiştir. En çok 2015 ve 2018 yıllarında eşit olmak üzere 24'er kişi mecburi hizmete gönderilmiştir. En düşük rakam ise 4 kişi ile 2022 yılında gerçekleşmiştir.

Devlet Hizmet Yükümlülüğü (DHY) süresi bittiğinde kamuda çalışmaya devam etmek için ya bulunulan merkezde devam etmek ya da nakil kurasına katılmak gerekmektedir. 2013-2022 yılları arasında

Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Uzmanlarının Atanma Sayıları



Şekil 3. Devlet Hizmet Yükümlüsü, Nakil ve İstifa sonrası açıktan atama sayıları.

Tablo 1. 2013-2021 yılları arası çocuk hematolojisi ve onkolojisi yan dal uzmanlık eğitimi veren merkezler						
Merkez adı	Kontenjan	Yerleşen	Minimum puan	Maksimum puan	Ortalama puan	Yerleşme oranı
Abant İzzet Baysal Üniversitesi	<b>1</b>	1	65	65	65	<b>%100</b>
Adana Şehir Hastanesi	5	2	48	66	57	%40
Akdeniz Üniversitesi	11	7	<b>46</b>	78	65	%64
Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji EAH	<b>22</b>	<b>16</b>	48	<b>80</b>	68	%73
Ankara EAH	2	<b>0</b>	-	-	-	<b>%0</b>
Ankara Şehir Hastanesi	16	<b>0</b>	-	-	-	<b>%0</b>
Ankara Üniversitesi	18	<b>10</b>	56	<b>80</b>	<b>70</b>	%56
Atatürk Üniversitesi	3	3	56	63	60	<b>%100</b>
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi	6	1	47	<b>47</b>	<b>47</b>	<b>%17</b>
Başkent Üniversitesi	3	1	<b>70</b>	70	70	%33
Celal Bayar Üniversitesi	8	3	47	63	57	%38
Çukurova Üniversitesi	16	7	51	75	59	%44
Dicle Üniversitesi	4	3	67	70	69	%75
Dokuz Eylül Üniversitesi	15	6	56	77	68	%40
Dr. A. Yurtarlan Onkoloji EAH	10	<b>10</b>	48	<b>85</b>	67	<b>%100</b>
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları EAH	<b>25</b>	<b>10</b>	52	77	67	%40
Dr. Sami Ulus Kd, Çoc. Sağ. Ve Hast. EAH	<b>20</b>	9	<b>46</b>	75	66	%45
Ege Üniversitesi	<b>22</b>	11	50	<b>80</b>	69	%50
Erciyes Üniversitesi	<b>23</b>	<b>10</b>	49	75	63	%43
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi	6	2	61	72	67	%33
Fırat Üniversitesi	1	1	<b>70</b>	70	<b>70</b>	<b>%100</b>
Gazi Üniversitesi	17	7	61	79	69	%41
Gaziantep Üniversitesi	15	2	<b>70</b>	72	71	%13
Gülhane Askeri Tıp Akademisi	11	1	50	50	50	<b>%9</b>
Hacettepe Üniversitesi	<b>26</b>	9	50	<b>80</b>	60	%35
İnönü Üniversitesi	8	6	52	75	55	%75
İstanbul Kanuni Sultan Süleyman EAH	14	8	52	78	68	%57
İstanbul Medeniyet Üniversitesi	10	2	51	72	61	<b>%20</b>
İstanbul Medipol Üniversitesi	6	<b>0</b>	-	-	-	<b>%0</b>
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi	11	6	<b>70</b>	<b>81</b>	<b>75</b>	%55
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	6	5	55	<b>81</b>	<b>71</b>	%83
Karadeniz Teknik Üniversitesi	12	1	66	66	66	<b>%8</b>
Kocaeli Üniversitesi	14	7	61	76	70	%50
Marmara Üniversitesi	13	5	48	79	65	%38
Mersin Üniversitesi	12	5	53	74	62	%42

Merkez Adı	Kontenjan	Yerleşen	Minimum puan	Maximum puan	Ortalama puan	Yerleşme oranı
Necmettin Erbakan Üniversitesi	10	6	<b>46</b>	72	62	%60
Ondokuz Mayıs Üniversitesi	14	<b>10</b>	49	71	62	%71
Pamukkale Üniversitesi	3	3	60	69	64	<b>%100</b>
Sakarya Üniversitesi	5	1	56	56	56	<b>%20</b>
Selçuk Üniversitesi	3	3	64	76	<b>70</b>	<b>%100</b>
Şişli Hamidiye Etfal EAH	6	<b>0</b>	-	-	-	<b>%0</b>
Ufuk Üniversitesi	<b>1</b>	1	69	69	69	<b>%100</b>
Uludağ Üniversitesi	19	7	56	76	67	%37
Yüzüncü Yıl Üniversitesi	10	4	61	68	64	%40
<b>Toplam</b>	<b>483</b>	<b>212</b>	<b>46</b>	<b>85</b>	<b>65</b>	<b>%44</b>

139 DHY atamasına rağmen sadece 22 kişinin nakil kurası ile başka bir merkeze yerleştirildiği, 17 kişinin de istifa sonrası açıktan atamaya yeniden başvurduğu görülmüştür. Geri kalan 100 kişinin ne yaptığı ile ilgili bir bulguya rastlanmamıştır. Özel merkezlere geçiş ile ilgili bir açık kaynak yoktur.

Eş ve Mazeret kurası dahil olmak üzere DHY kuralında İstanbul (22) ve Ankara (16)'nın başı çektiği görülmüştür (Şekil 4). Diyarbakır'a son 10 yılda, 12 Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi uzmanı atanmış, bunu 11 uzman ile Şanlıurfa takip etmiştir. Van'a atanan kişi sayısı 8'dir.

Sağlık Bakanlığı'na bağlı kamu hastanelerinden birine atanabilmek için Personel Dağılım Cetveli (PDC)'nde yer olması gereklidir. Bu kadroların toplam sayısı 177'dir (Tablo 2).

PDC belirlenirken ilgili ilin ihtiyacı ve nüfusu dikkate alınmıştır. Türkiye'nin tüm illerinde çalışma imkanı olmayıp sadece 41 ilde çeşitli hastanelere

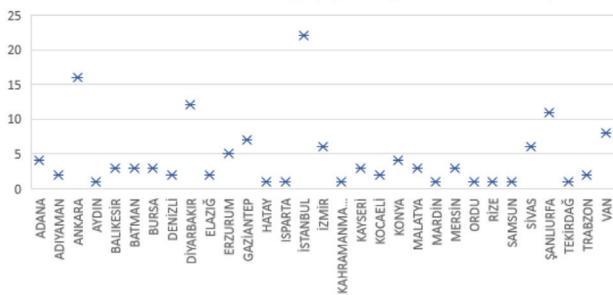
kadro açılmıştır. Son 10 yılın atamaları incelendiğinde bu kuralın dışına 2019 yılının 89. Dönem Kurasında çıktığı tespit edilmiş olup PDC'de yer almamasına rağmen Kırşehir'e bir Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi uzmanı atanmıştır.

Batman, Malatya ve Sivas'a öngörülen PDC'nin son 10 yılda 3 katı kadar uzmanın atandığı görülmüştür. Şanlıurfa ve Van'a da planlanandan daha yüksek oranda atama yapıldığı hesaplandı (%220 ve %267). Adıyaman, Denizli, Diyarbakır, Elazığ ve Trabzon'a 2 katı atama gerçekleştiği görüldü. PDC'de yer almasına rağmen son 10 yıl içinde hiç atama yapılmayan iller ise: Afyonkarahisar, Ağrı, Antalya, Çorum, Kütahya, Manisa, Muğla, Muş, Sakarya ve Zonguldak olmuştur.

Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi alanındaki sağlık hizmetini Sağlık Bakanlığı tek başına kendine bağlı kamu hastanelerinde vermemektedir. Üniversiteler ve özel sektör de bu hizmetin bir kısmını, bazen büyük kısmını üstlenmiştir. Dolayısıyla bu hizmetin gitmesi gereken illerde üniversitenin bu açıdan güçlü olması, birilerini o şehre zorla atama zorunluluğunu da ortadan kaldırmaktadır. Bunun için YÖK veri tabanında Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi alanını bildiren akademik kadro tarandı. Toplam 168 akademisyenin olduğu görüldü. Unvanlarına göre dağılım Şekil 5'te gösterilmiştir.

Türkiye'de bu akademik gücün, şehirlere göre dağılımı aynı üniversitenin birkaç şehirde merkezi olması nedeniyle hesaplanamamış olmakla birlikte üniversitelere göre sayıları Yüksek Öğretim Akademik Taramadan elde edilmiştir. Buna göre Sağlık Bilimleri Üniversitesi 20 akademisyenle ilk sırada yer almıştır (Tablo 3). Bunu 11 akademisyenle

2013-2022 Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Devlet Hizmet Yükümlülüğü (Eş ve Sağlık Mazereti dahil)



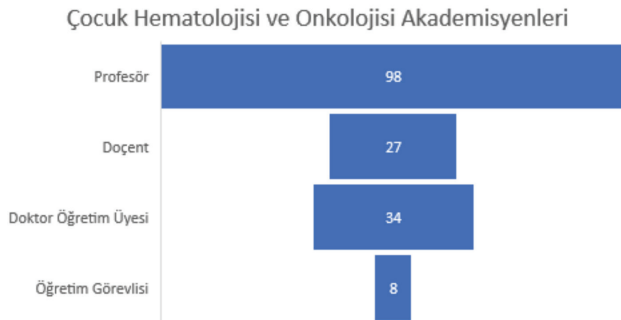
Şekil 4. DHY kuralında şehirlere göre dağılım. DHY: Devlet Hizmet Yükümlülüğü

Hacettepe Üniversitesi izlerken Ege Üniversitesi'nin akademisyen sayısı: 10'dur. Yan dal uzmanlık eğitimi verebilmek için en az 2 öğretim üyesine sahip olmayıp tek öğretim üyesi ile çalışan üniversite sayısı 22 olmuştur. 32 üniversitenin 2 ve üstü öğretim üyesi mevcuttur.

Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Uzmanının verdiği sağlık hizmeti sırasında yapabileceği işlemler neticesinde ek ödemesi oluşmaktadır (Tablo 4). Her işlemin karşılığında aldığı puan ay sonunda toplanmakta ve çeşitli formüllerle net performans puanı hesaplanmaktadır. Dolayısıyla Tablo 4'ten alıntılanan girişimsel işlemler listesinde görüldüğü gibi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi uzmanının yaptığı işlemler karar vericilerin gözünde değersiz ve düşük puanlı olarak takdir edilmiştir.

### Tartışma

Türkiye'de Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi branşının kan kaybettiği, özellikle son 3 yıldır tercih edilme oranlarında ciddi azalışlar olduğu bilinmektedir. Neden-kök analizi yapıldığında aslında sorunun sadece bu yan dalın bizatihi kendisinde değil tıp eğitiminden başlamak üzere ana dal uzmanlığının da mercek altına alınması gerektiği aşikardır. Çünkü son 10 yılda onlarca tıp fakültesi açılmış ve mezun sayıları birkaç kata ulaşmıştır. Bünyesinde tıp fakültesi bulunan üniversite sayısı 104'tür. Bu üniversitelerin 74'ü devlet, 30'u vakıf üniversitesidir (3). Yeni mezunların Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda (TUS) tercihleri de değişmiş, 10 yıl öncenin popüler uzmanlıklarının yerini bambaşka bölümler almıştır. Genel olarak yeni mezunların defansif tıp anlayışına sahip oldukları, riskli ve yorucu bölümleri tercih etmediği söylenebilir. Bir hekimin ömrü boyunca kazancını ipotek edecek derecede malpraktis davaları ile karşı karşıya kalması



Şekil 5. Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisinin akademik gücü.

Tablo 2. İllere göre çocuk hematolojisi ve onkolojisi personel dağılım cetveli

İl	PDC	DHY/ Mazeret ataması	On Yıllık atama doluluğu
Adana	6	4	%67
Adıyaman	1	2	<b>%200</b>
Afyonkarahisar	1	0	%0
Ağrı	1	0	%0
Ankara	28	16	%57
Antalya	5	0	%0
Aydın	1	1	%100
Balıkesir	2	3	%150
Batman	1	3	<b>%300</b>
Bursa	7	3	%43
Çorum	1	0	%0
Denizli	1	2	<b>%200</b>
Diyarbakır	6	12	<b>%200</b>
Elazığ	1	2	<b>%200</b>
Erzurum	4	5	%125
Gaziantep	7	7	%100
Hatay	2	1	%50
Isparta	1	1	%100
İstanbul	43	22	%51
İzmir	16	6	%38
Kahramanmaraş	2	1	%50
Kayseri	3	3	%100
Kocaeli	3	2	%67
Konya	3	4	%133
Kütahya	1	0	%0
Malatya	1	3	<b>%300</b>
Manisa	1	0	%0
Mardin	1	1	%100
Mersin	4	3	%75
Muğla	1	0	%0
Muş	1	0	%0
Ordu	1	1	%100
Rize	1	1	%100
Sakarya	2	0	%0
Samsun	4	1	%25
Sivas	2	6	<b>%300</b>
Şanlıurfa	5	11	<b>%220</b>
Tekirdağ	1	1	%100
Trabzon	1	2	<b>%200</b>
Van	3	8	<b>%267</b>
Zonguldak	1	0	%0

PDC: Personel dağılım cetveli, DHY: Devlet hizmet yükümlülüğü

Tablo 3. Üniversitelerin Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi akademisyen sayısı

Üniversite adı	Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi akademisyen sayısı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi	20
Hacettepe Üniversitesi	11
Ege Üniversitesi	10
Ankara Üniversitesi	8
İstanbul Üniversitesi	8
Dokuz Eylül Üniversitesi	7
Gazi Üniversitesi	6
Bursa Uludağ Üniversitesi	5
Çukurova Üniversitesi	5
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi	4
Akdeniz Üniversitesi	4
Başkent Üniversitesi	4
Erciyes Üniversitesi	4
Marmara Üniversitesi	4
Ondokuz Mayıs Üniversitesi	4
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi	3
Altınbaş Üniversitesi	3
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	3
İstanbul Medipol Üniversitesi	3
İstinye Üniversitesi	3
Karadeniz Teknik Üniversitesi	3
Kocaeli Üniversitesi	3
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	2
Biruni Üniversitesi	2
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi	2
Gaziantep Üniversitesi	2
İnönü Üniversitesi	2
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa	2
Manisa Celal Bayar Üniversitesi	2
Mersin Üniversitesi	2
Pamukkale Üniversitesi	2
Van Yüzyüncü Yıl Üniversitesi	2

Tablo 3. Devamı

Üniversite Adı	Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi akademisyen sayısı
Atatürk Üniversitesi	1
Bahçeşehir Üniversitesi	1
Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi	1
Dicle Üniversitesi	1
Düzce Üniversitesi	1
Fırat Üniversitesi	1
İstanbul Gelişim Üniversitesi	1
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi	1
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi	1
Kırıkkale Üniversitesi	1
KTO Karatay Üniversitesi	1
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	1
Necmettin Erbakan Üniversitesi	1
Sakarya Üniversitesi	1
Sanko Üniversitesi	1
Selçuk Üniversitesi	1
Süleyman Demirel Üniversitesi	1
Trakya Üniversitesi	1
Ufuk Üniversitesi	1
Uşak Üniversitesi	1
Yeditepe Üniversitesi	1
Yüksek İhtisas Üniversitesi	1

bu tercihlerin önemli etkenlerden biridir. Olayı sadece X, Y ve Z harflerini anarak bir kuşağa topluca genellemeler yaparak fatura etmek haksızlık olacaktır. 12 Mayıs 2022'de kabul edilen malpraktis yasının bu eğilimi nasıl değiştireceği, harflerin tükenmesi nedeniyle Z kuşağından sonra alfa kuşağında önümüzdeki yıllar içinde görülecektir.

Devlet Hizmet Yükümlülüğü sonrası tercih edebilecek hale gelmiş olmasının da tüm pediatri yan dallarında kan kaybına yol açtığı görüşlerden biridir. Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisinin özel durumu ise ayrı olan 2 yan dalın birleştirilmesi sonrası teveccühün azaldığı yönündedir.



Tablo 4. Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Uzmanının yapabileceği girişimsel işlemler listesi

İşlem kodu	İşlem adı	Açıklama	İşlem puanı
510.123	Yataklı servis viziti	Yataklı servislerde yatan her hasta için, günde en az iki kez hasta başı ziyaret yapılması halinde yapılan ziyaretlerin tamamı için günlük bir kez işlem puanı verilir.	30
520.010	Konsültan hekim muayenesi, ayakta	-	8
520.012	Konsültan hekim muayenesi, yatan	-	19
520.013	Konsültan hekim muayenesi, acil	-	19
520.014	Konsültan hekim muayenesi, başka hastaneden gelen	-	98
520.031	Sevki yapılan muayene	-	5
520.032	İcapçı nöbetinde yapılan konsültan hekim muayenesi	Mesai saatleri dışında yapılan konsültan hekim muayeneleri	43
520.037	Kontrol muayenesi	Hastayı ilk muayene eden hekimin izinli, raporlu, hastanın aynı branştan başka bir hekim tarafından tekrar muayene edilmesi durumunda	16
520.041	Çocuk sağlığı ve hastalıkları yan dal uzman hekim normal/çocuk acil yan dal poliklinik muayenesi	Çocuk sağlığı ve hastalıkları yan dal uzmanlarınca, yaş grubuna bakılmaksızın yapılan tüm çocuk muayenelerini kapsar.	40
520.049	Tam teşekküllü sağlık kurulu raporu	Tam teşekküllü sağlık kurulunda görev yapan her bir hekim ve rapor için ayrı ayrı puanlandırılır.	10
530.075	Transplantasyon sonrası günlük hasta takibi (Günde en az iki kez yapılan hasta başı ziyaret, günlük her hasta için)	Transplantasyon sonrası hastanın bakımını üstlenen uzman hekim için ilk bir aylık sürede puanlandırılır. 510.123 ile birlikte puanlandırılmaz.	50
530.300	Lomber ponksiyon	Pansuman dahil	60
530.301	BOS yayması değerlendirilmesi	-	15
530.340	Nazogastrik sonda uygulaması	Günde bir kez puanlandırılır.	15
530.580	Yara pansumanı	Günde bir kez puanlandırılır.	5
701.200	PPD testi uygulama ve değerlendirme	-	5
704.691	Manuel infüzyon kemoterapisi	Günde bir kez puanlandırılır.	80
704.692	Yarı otomatik infüzyon kemoterapisi	Günde bir kez puanlandırılır.	80
704.693	Otomatik/Robotik infüzyon kemoterapisi	Günde bir kez puanlandırılır.	80
704.700	İntrakaviter ve rejyonal kemoterapi	-	60
704.710	İntratekal tedavi, her bir seans	-	77
704.720	Kemik iliği aspirasyon değerlendirilmesi	Hematoloji veya onkoloji uzmanı hekim tarafından yapıldığında	42
704.730	Kemik iliği aspirasyonu	-	75
704.740	Kemik iliği biyopsisi	-	110
704.750	Kemik iliği imprint değerlendirilmesi	Hematoloji veya onkoloji uzmanı hekim tarafından yapıldığında	45
704.770	Periferik kan yayması değerlendirilmesi	Bulguların ayrıntılı olarak hastane bilgi yönetim sistemine kaydedilmesi durumunda puanlandırılır.	15
704.801	Onkoloji hastası kemoterapi planlaması	Antineoplastik kanser tedavisinin ilk veya sağlık kurulu raporu ile yeniden planlamasının belgelenmesi halinde	120
704.802	Onkoloji hastası kemoterapi etkinlik ve yan etki değerlendirilmesi	Her kemoterapi küründen sonraki kontrol muayenesinde, değerlendirmenin yapılması halinde	30

Tablo 4. Devamı			
İşlem kodu	İşlem adı	Açıklama	İşlem puanı
	Aferez işlemleri		
704.810	Aferez, donör trombosit aferezi	-	5
704.820	Aferez, donör granülosit aferezi	-	5
704.890	Aferez, stem hücre toplanması	-	5
704.910	Aferez, terapötik lökoferez (1 seans)	-	5
704.920	Aferez, terapötik plazma değişimi	Plazmaferezis	5
	Kemik iliği nakilleri		
704.960	Hematopoietik kök hücre ayrımı	-	300
704.990	Kemik iliği nakli amaçlı hematopoietik kök hücre pozitif seleksiyonu	CD 34 pozitif	225
705.000	Kemik iliği nakli amaçlı kullanılmak üzere hematopoietik kök hücrelerin kanser hücrelerinden arıtılması	-	225
705.020	Kemik iliği ürününden eritrosit deplesyonu	-	150
705.040	Kök hücre dondurulması	-	150
705.060	Kök hücre saklanması	En fazla üç ay süreyle, hasta başına.	5
705.070	Kök hücre infüzyonu	-	150
705.090	Yurt içi doku veri bankalarınınca uluslararası doku veri bankalarında akraba olmayan kemik iliği verici taraması	1. Aşama	20
705.100	Yurt içi doku veri bankalarınınca uluslararası doku veri bankalarında akraba olmayan kemik iliği verici taraması	Adres serolojik yöntem doku tipi doğrulama ve onay alma dahil, her donör için ayrı	20
705.110	Yurt içi doku veri bankalarınınca yurt içindeki doku veri bankalarında akraba olmayan kemik iliği verici taraması	1. Aşama	10
705.120	Yurt içi doku veri bankalarınınca yurt içindeki doku veri bankalarında akraba olmayan kemik iliği verici taraması	Adres serolojik yöntem doku tipi doğrulama ve onay alma dahil, her donör için ayrı	20

Yan Dal Uzmanlık Sınavı'nın Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yerleştirme sonuçları 2012-2021 arasında incelendiğinde toplam 343 kontenjan açıldığı ve ilk yıllarda açılan tüm kontenjanların dolduğu, son yıllarda ise 150'sinin boş kalması bu çalışmanın ana endişe kaynağıdır (4). %100 yerleşme oranının neden %7'ye düştüğü sorusunun cevabı sadece hekimleri ve karar alıcıları değil, Türk halkını da korkutmalıdır. Çünkü kan hastalıkları ve kanser konusunda emekli olan ve göç eden hekimlerin yeri doldurulmadığı takdirde şimdilik yan dal uzmanlık problemi olan bu husus, halk sağlığı problemi olacaktır. Nitekim en son Konya ve Bursa'da hizmet veren öğretim üyelerinin sağlık problemi yaşamaları nedeniyle hizmet verememeleri ne kadar stratejik bir uzmanlık

alanına sahip olduğumuzun ispatıdır. Sağlıkta şiddetin yansımaları ise Şanlıurfa'dan Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi uzmanının şehri terk etmesine yol açmıştır. Bu ilk değil, son da olmayacaktır.

Türkiye'de Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi alanında yan dal uzmanlık eğitimi veren kurum sayısı her dönem değişmekle birlikte 40 civarındadır. Bu merkezlere 85 puan gibi yüksek bir puan ile Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi kazanmış uzmanlık öğrencilerinin varlığı bir adanmışlık ifadesidir. Çünkü veriler incelendiğinde, bir kısım aday grubunun bir hedefe kilitlendiği ve daha rahat olduğu düşünülen diğer yan dalları kazanacak puanı almış iken Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisini tercih etmesi özel ve takdire şayan bir durumdur. Bu özel durumun sanılanın

aksine tüm yıllarda yaygın olduğu görülmüştür. YDUS'ta 45 barajını geçen herkesin yerleşebileceği bir bölüm olduğu sanılan Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisinin son yıllardaki puan düşüşüne rağmen tüm merkezlerin 10 yıllık ortalaması 65 puan gibi yüksek bir değer olarak hesaplanmıştır. Yüksek puana yerleşmeler ve branşın yüksek ortalaması gelecek açısından umut vericidir. Hayat ve ölüm çizgisinde şifaya vesile olmak için çabalayan Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi camiasının merhametli iyi hekimlerden oluşan bir grup olduğu bu bölümü tercih etmeyenlerin de ifadesidir.

Hangi merkezin ülkemize kaç Çocuk hemato-onkolog kazandırdığı Tablo 1'de gösterilmiştir. Yerleşme istatistiklerine bakıldığında daha önce doluluk oranları ve puanları yüksek bölümlerin şehir hastanesine nakledildiğinde ciddi kayıplar yaşadığı görülmüştür. Eğitim kadrosu aynı olmasına rağmen, adayların neden şehir hastanelerini tercih etmediği anketlerle ileride sorgulanması özel hususlardan biridir. Son 10 yılda 16 kişi ile en çok yerleşilen kurum olan Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji EAH, Ankara Şehir Hastanesi'ne taşındıktan sonra açtığı 16 kadroya hiç yerleşen olmamıştır. İkinci sırada olan Ege Üniversitesi'ne son 10 yılda 11 uzman adayı yerleşmiştir. Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi uzmanı yetiştirme konusunda Ankara ve İzmir öne çıkmıştır. İstanbul'dan hiçbir bir merkez 10 yerleşen sayısını geçememiştir. Erciyes ve Ondokuz Mayıs Üniversitelerinin de 10 adayın yerleştiği Anadolu üniversiteleri olduğu dikkat çekmiştir.

2013-2022 yılları arasında Sağlık Bakanlığı tarafından ataması yapılan tüm Çocuk Hematolojisi, Çocuk Onkolojisi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi uzmanları tüm dönemlerde incelendiğinde, ÖSYM tarafından yerleştirilen 212 kişiden asistanlık sürecini tamamlayan ve Devlet Hizmet Yükümlüsü olan 139 kişi tespit edilmiştir (5). Bu da 73 kişinin ya kazanmasına rağmen başlamadığını ya da başladıktan sonra istifa ettiğini göstermektedir. Her 3 kişiden 1'inin bir şekilde bitirmemesi; asistanlık sürecinin beklentileri ne derece karşıladığı, başka bir bölümü kazanmak ya da pediatri uzmanı olarak devam etmenin neden cazip olduğu sorularına cevap arayışına itmelidir. Köklü merkezlerin daha yüksek doluluk oranlarına sahip olması ve daha yüksek puanlarla yerleşilen yerler olması, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisinin ekip ve imkan işi olduğunu bir kez daha göstermektedir. Tıpta

Uzmanlık Kurulu'nun Çekirdek Eğitim Müfredatında belirlenen asgari standartlara sahip olmanın yanı sıra TUKMOS'un ön gördüğü diğer rotasyonlar, uzmanlık öğrencilerinin en doğal beklentisidir. Mevcut büyük merkezlerin her açıdan daha güçlendirilmesi veya güçlü yeni merkezler oluşturulması karar vericilerin yol ayırımında karar vermesi gereken hususlardan biridir.

Eş ve Mazeret kurası dahil olmak üzere DHY kuralarında İstanbul (22) ve Ankara'nın (16) başı çektiği görülmüştür (Şekil 4). Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi alanında bu 2 ilin A grubunda olduğu göz önüne alındığında daha çok eş ve sağlık mazeretleri nedeniyle ilk 2 sırayı aldığı şeklinde değerlendirilmiştir. Bunlar hariç tutulduğunda, en fazla sayıda tayin alan Diyarbakır'a son 10 yılda 12 Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi uzmanı atanmış bunu 11 uzman ile Şanlıurfa takip etmiştir. Van'a atanan kişi sayısı ise 8'dir. Yeni yetişen her 4 uzmandan biri bu 3 ilimize gitmektedir. Gaziantep 7, Erzurum 5 atama ile bu illeri takip etmiştir. Şanlıurfa haricindeki 4 şehrin üniversitelerinde Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi alanında öğretim üyeleri olmasına rağmen bu derece mecburi hizmet ihtiyacı olması, Sağlık Bakanlığı'nın bu illere özel çözümler bulması gerektiğini göstermektedir. Yukarıda sözü edilen yeni oluşturulacak güçlü merkezlerin adresini belirlemektedir. Nitekim şimdiye dek her yıl ortalama 14 Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi uzmanı yetişirken bundan sonraki süreçte 2-3 uzman yetişeceği öngörülmektedir. Çünkü son 3 yılda yerleşen 4-5 kişinin 1-2'sinin ya başlamayacağı ya da istifa edeceği önceki yılların gidişatından anlaşılmaktadır. Her 3 kişiden birinin yerleşmesine rağmen uzmanlık sürecini tamamlamadığı bu çalışmanın neticesinde bulunmuştur.

Yan dal uzmanları bu ülkenin en zor 3 sınavını geçen (Üniversiteye Giriş, TUS, YDUS) ve lise sonrası 15 yıla yakın lisans ve lisansüstü eğitim alan nitelikli insanlardır. Her aşamada mecburi hizmet yaptıkları için de 3 defa eğitim için yer değiştiren bu insanlar 3 defa da devlet hizmet yükümlülüğü için taşınıp duran göçebe hekimlerdir. Yaşları 40 civarına geldiğinde yan dal uzmanı unvanı alan ve sayıları birkaç yüz ile ifade edilen bu hekimler sağlık sisteminin en stratejik grubudur. Çünkü pratisyen/aile hekiminin pediatri uzmanına sevk ettiği ve pediatri uzmanının da çözemediği zor vakaları bu hekimler son sevk noktası olarak karşılamaktadır. 10.7.2003 tarihli

ve 4924 sayılı Eleman Temininde Güçlük Çekilen Yerlerde Sözleşmeli Sağlık Personeli Çalıştırılması ile Bazı Kanun ve Kanun Hükmünde Kararnemelerde Değişiklik Yapılması Hakkında Kanuna göre istihdam edilecek sözleşmeli sağlık personelinin atanmalarına ilişkin usul ve esasları belirleyen Sağlık Bakanlığı, acilen tüm yan dal uzmanlarını bu kadroya almalı ve sabit maaş gelirlerini 2,5 katına çıkardığında bu hekimlerin kamudan göçü büyük oranda engellenmiş olacaktır.

YÖK veri tabanında Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi alanını bildiren akademik kadro tarandığında toplam 168 akademisyenin olduğu görüldü (Tablo 3). Doksan sekizinin profesör kadrosunda olduğu hesaplanmıştır (6). Türkiye'nin Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi alanında en güçlü yanının akademisyen ordusu olduğu ortaya çıkmıştır. Görüldüğü gibi Sağlık Bakanlığı'nın dolduramadığı 177 PDC ile YÖK'ün doldurduğu 168 akademik kadro, el birliği ile çocukların kan hastalıkları ve kanserlerine şifa aramaktadır. Sonuçlar kısmında sayılan girişimsel işlemler içinde en çok yapılan 3 işlem; muayene, ziyaret ve periferik yayma bakılmasıdır (7). Muayene ve ziyaret puanları diğer uzmanlık dalları ile ilişkili olduğu için branşımıza has işlemlerin puanlarının yükseltilmesi konusunda çaba gösterilmelidir. Çünkü sözü edilen 3 işlem ile hastane ortalamalarını geçmek uzmanların büyük kısmında gerçekleşmemektedir. Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Uzmanının hasta muayene etme süresi kadar vakit ayırdığı periferik yayma değerlendirmesinin en azından muayene puanında olması gereklidir. Yine uzmanlık alanımızda yaptığımız en ciddi ve girişimsel iş olan kemik iliği aspirasyonu/biyopsisi yapmanın neredeyse 2 muayene puanı etmemesi trajikomiktir (8). Yaptıkları özellikli iş gereği diğer hekimler gibi 5-10 dakikada hasta bakamayan bu özel grubun kendi ana dal uzmanlarına puan olarak erişmesi neredeyse hiçbir hastanede mümkün olmamaktadır. Bu uzmanlığı tercih oranını artırmanın tek yolu manevi mesleki tatmin olamaz. Maddi anlamda ciddi kazanımlar elde edilmez ise maalesef kötüye gidip durmayacaktır. Yan dal uzmanlarını yukarıda sözü edilen 4924 sayılı yasaya tabi olarak çalıştırmak bu hekimlerin sabit gelirini garantiye alan önemli bir çözümdür. Haziran 2022'de TBMM Sağlık Komisyonu'ndan geçen ve 4924 kadro sayısını artıran yasa bir daha ele geçmeyecek bir fırsat olacaktır.

## Sonuç

Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi son 3 yıldır, tıp eğitimi ve pediatri uzmanlık eğitiminin yaşadığı sıkıntıları yakından hissetmektedir. Son 10 yıllık sağkalm analizleri göstermiştir ki: Yüksek puanlar ve yüksek ortalamalar ile adanmışların seçtiği bu branşın kendisi, yaşamaya ve çocukları yaşatmaya devam etmesi için köklü değişiklikler şarttır. Bunun için güçlü bir akademik kadrosu vardır. Bu alanda uzmanlık eğitimi veren 40 merkeze ilave olarak özellikle alarm veren 5 ile ilave güçlü merkezler eklenmelidir. Muayenehane hekimliğine uygun olmayan bu branşın güçlü merkezlerde ekip halinde ifa edilmesi şarttır. Yerleşen sayının azlığı nedeniyle DHY kuraları aracılığı ile bu hizmeti Türkiye'nin doğusuna götürmek bundan sonra mümkün değildir. Yetişen uzmanların kamuda kalması için 4924 sayılı yasaya tabi çalıştırmak gibi ciddi özendirici reformlar şarttır.

## Etik

*Etik Kurul Onayı:* Çalışma etik kurul onayı gerektirmez.

*Finansal Destek:* Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Vural S, Karaman S. Çocukluk çağı kanserlerine eşlik eden belirti ve bulgular. Çocuk Derg 2014;14:16-21.
2. Visal Okur F, Kurucu N, Ertem M, Olcay L, Yıldız Yıldırım Z. TÜKMOS Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi 2017:1-14.
3. Türkiye'deki tıp fakültelerinin panoraması (2021 verileri ışığında gözden geçirilmiş ve yorumlanmış yeni haliyle) Akademik Akıl. Erişim tarihi: 12 Haziran 2022. Erişim adresi: <https://www.akademikakil.com/turkiyedeki-tip-fakultelerinin-panoraması-2021-verileri-isiginda-gozden-gecirilmis-ve-yorumlanmis-yeni-haliyle/irfanyalcinkaya/>
4. ÖSYM. YDUS: Tıpta Yan Dal Uzmanlık Eğitimi Giriş Sınavı. Erişim tarihi: 12 Haziran, 2022. Erişim adresi: <https://www.osym.gov.tr/TR,8865/hakkında.html>
5. Kura Arşivi. Erişim tarihi: 12 Haziran 2022. Erişim adresi: <https://yhgm.saglik.gov.tr/TR-11621/kura-arsivi.html>
6. YÖK Akademik Arama. Erişim tarihi: 12 Haziran 2022. Erişim adresi: <https://akademik.yok.gov.tr/AkademikArama/>
7. Yönetmelikler. Erişim tarihi: 12 Haziran 2022. Erişim adresi: <https://khgmekodemdb.saglik.gov.tr/TR-43255/yonetmelikler.html>
8. Tıbbi İşlemler Yönergesi Eki Liste Değişikliği (24/03/2022 tarihli). Erişim tarihi: 12 Haziran 2022. Erişim adresi: <https://khgmekodemdb.saglik.gov.tr/TR-87809/tibbi-islemler-yonergesi-eki-liste-degisikligi-24032022-tarihli.html>

# Being Small for Gestational Age Affect Neurodevelopmental Outcomes in Very Preterm Infants

## Gestasyon Haftasına Göre Küçük Olmak Prematüre Bebeklerde Nörogelişimsel Sonuçları Olumsuz Etkiler

Burak Ceran\* (0000-0001-5914-5325), Mehmet Büyüktiryaki\*\* (0000-0001-8937-4671), Esin Okman\* (0000-0002-0846-4032), Gülsüm Kadioğlu Şimşek\* (0000-0003-4831-8950), Hayriye Gözde Kanmaz Kutman\* (0000-0002-3177-9411), Zeynep Üstünyurt Konuk\*\*\* (0000-0002-6930-2117), Fuat Emre Canpolat\* (0000-0001-9307-3003)

\*Ankara Bilkent City Hospital, Clinic of Neonatology, Ankara, Turkey

\*\*Medipol University Faculty of Medicine, Department of Neonatology, İstanbul, Turkey

\*\*\*TOBB University Faculty of Medicine, Department of Developmental Pediatrics, Ankara, Turkey



### Abstract

**Introduction:** There is insufficient data on neurodevelopmental outcomes of infants small for gestational age (SGA) with  $\leq 30$  weeks of gestation. The aim of our study was to compare the neurodevelopmental outcomes of preterm infants who are  $\leq 30$  weeks, in terms of being SGA or appropriate for gestational age (AGA).

**Materials and Methods:** The data of infants who were born at  $\leq 30$  GW, were evaluated retrospectively. Neurological examinations and developmental assessment using Bayley Scales of Infant Development 2<sup>nd</sup> edition was performed at the corrected age of 18-24 months.

**Results:** The data of 228 infants of whom 65 were SGA and 163 were AGA was evaluated in terms of neurodevelopment at the corrected age of 18-24 months. The mean gestational age (GA) was  $28.4 \pm 1.1$  in both groups ( $p=0.82$ ) and the mean BW was  $810 \pm 135$  g in the SGA group and  $1175 \pm 183$  g in the AGA group ( $p<0.001$ ). The SGA group had significantly lower Mental Development Index ( $p=0.01$ ) and Psychomotor Development Index ( $p<0.001$ ). In multivariate regression analysis, SGA was identified as an independent risk factor for neurodevelopmental delay (RR: 2.27;  $p=0.02$ ).

**Conclusion:** Being SGA is a risk factor for neurodevelopmental impairment of preterm infants ( $\leq 30$  GW).

### Öz

**Giriş:** Gestasyon haftasına göre küçük (SGA) olan  $\leq 30$  hafta bebeklerin nörogelişimsel sonuçları hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Çalışmadaki amacımız SGA ve gestasyon haftasına göre normal (AGA) doğum ağırlığına sahip  $\leq 30$  hafta prematüre bebeklerde nörogelişimsel sonuçları karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Düzeltilmiş 18-24. aylarda nörolojik muayeneleri ve "Bayley Bebekler için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği II" ile gelişimsel değerlendirmeleri yapılan  $\leq 30$  hafta prematüre bebeklerin verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Düzeltilmiş 18-24. ayda SGA ( $n=65$ ) ve AGA ( $n=163$ ) gruplarında toplam 228 bebek nörogelişimsel açıdan değerlendirildi. SGA ve AGA grubunda ortalama gestasyon yaşı (sırasıyla  $28,4 \pm 1,1$  ve  $28,4 \pm 1,1$ ,  $p=0,82$ ) ve doğum ağırlığı (sırasıyla  $810 \pm 135$  ve  $1175 \pm 183$  g,  $p<0,001$ ) olarak tespit edildi. Nörogelişimsel değerlendirmede, SGA grubunda bilişsel ölçek puanı ( $p<0,01$ ) ve hareket ölçek

### Keywords

Neurodevelopmental delay, prematurity, small for gestational age

### Anahtar kelimeler

Nörogelişimsel gerilik, prematürite, gebelik yaşına göre küçük

Received/Geliş Tarihi : 10.07.2022

Accepted/Kabul Tarihi : 19.10.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.05902

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Burak Ceran MD, Ankara Bilkent City Hospital, Clinic of Neonatology, Ankara, Turkey

Phone: +90 312 552 60 00

E-mail: ceran\_burak@yahoo.com

puanı ( $p < 0.001$ ) anlamlı olarak daha düşük bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde SGA'nın nörogelişimsel gerilik için bağımsız risk faktörü olduğu saptandı (RR: 2,27,  $p = 0,02$ ).

**Sonuç:** Prematüre bebeklerin ( $\leq 30$  hafta) gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı ile doğmaları, nörogelişimsel gerilik açısından risk faktörüdür.

## Introduction

Prematurity is a major cause of neonatal morbidity and mortality resulting from anatomical and functional immaturity of the organ systems. Lower gestational age (GA) and/or birth weight (BW) lead to greater morbidity due to the higher degree of immaturity. Infants may have low BW for their GA due to maternal, placental, or fetal factors. Being small for gestational age (SGA) has been associated with numerous morbidities in term and preterm infants, and intensive care prognosis can be improved by a thorough knowledge of additional SGA-related problems of preterm infants, who already constitute a high-risk group (1,2).

Long-term follow-up of preterm infants has shown that as morbidities increase, neurodevelopmental outcomes are affected by numerous factors. The prevalence of neurodevelopmental anomalies in preterm infants with BW less than 750 g and 1500 g was reported as 50% and 10-20%, respectively, and BW and GA were identified as the main determinants of neurodevelopmental outcomes (3,4).

Neurological examination at 2 years of corrected age in 183 children born at extremely low BW revealed severe neurological sequelae in 20.6%, mild deficits in 18.7%, and normal neurological findings in 60.7%. The authors reported that GA was the most important factor impacting the development of neurological sequela in the long term (5). It was also shown that the first 2 years of life is most risky period in terms of complications of prematurity and requires close monitoring (6). Early diagnosis is critical for the treatment and rehabilitation of preterm infants.

Compared to appropriate for gestational age (AGA) infants, SGA infants have possible different growth patterns, adverse neurodevelopmental outcomes, and increased morbidity. Considering this, results related to both SGA and prematurity should be analyzed separately. Studies on neurodevelopmental outcomes of preterm SGA infants with  $\leq 30$  weeks of gestation are very few. While growth is one of the main goals in this particular group of premature infants, there is controversy regarding the neurodevelopmental

outcomes. Therefore, there is a need to investigate the neurodevelopmental consequences of being premature and SGA in the childhood age group (7,8).

The aim of our study was to compare the long-term neurodevelopmental outcomes of preterm infants with  $\leq 30$  gestational weeks born SGA and AGA.

## Materials and Methods

This retrospective cohort study included infants born before 30 weeks of gestation and followed up in a tertiary level neonatal intensive care unit (NICU) between 2015 and 2017. Neurodevelopmental testing was conducted at a corrected age of 24 months during follow-up in our center. Medical records were accessed from patient files and the hospital electronic database, retrospectively.

The study was approved by the Dr. Zekai Tahir Burak Women's Health Training and Research Hospital Ethics Committee (date: 29.05.2018, number:24/2018).

### Demographic Characteristics

SGA was defined as BW below the 10<sup>th</sup> percentile for GA, AGA as BW between 10<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> percentile, and large for gestational age (LGA) as BW over the 90<sup>th</sup> percentile. Weight at birth was evaluated according to Fenton growth charts (9). GA at the time of birth was determined based on the mother's last menstrual period and the results of obstetric evaluation. Only AGA and SGA infants were included in the study. Children who had major congenital anomalies, who needed resuscitation in the delivery room, who died prior to neurodevelopmental assessment, or who had incomplete data were excluded.

The following data was obtained from the medical records: GA, BW, head circumference at birth, sex, maternal age, maternal hypertension and diabetes history, multiple pregnancy, antenatal steroid (ANS) use, mode of delivery, prolonged premature rupture of membranes (pPROM), first and fifth minute Apgar scores, respiratory distress syndrome (RDS; need for surfactant) (10), hemodynamically significant patent

ductus arteriosus (PDA; was diagnosed according to echocardiography performed between 24 and 72 hours (left atrium/aortic root  $>1.5$  and/or ductus diameter  $>1.5$  mm) (11), early-onset neonatal sepsis (ENS; sepsis on first 3 postnatal days) (12), culture-proven late-onset neonatal sepsis (LOS; sepsis after 3<sup>rd</sup> postnatal day) (13), necrotizing enterocolitis (NEC; was diagnosed according to laboratory, clinical, and radiological findings and was staged according to the modified Bell criteria, Bell stage  $\geq$  IIb) (14), intraventricular hemorrhage (IVH; grade  $\geq 3$ , cranial ultrasound imaging results were based on the worst finding at any given time for this patient before discharge) and periventricular leukomalacia (PVL) (15), oxygen levels, non-invasive respiratory support, mechanical ventilation (MV) durations, bronchopulmonary dysplasia (BPD; BPD was defined using the classification developed through a National Institutes of Health Workshop and reported by Jobe and Bancalari moderate/severe) (16), retinopathy of prematurity (ROP; was defined according to the International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP) (17), postnatal corticosteroid treatment and length of NICU stay. These clinical and demographic characteristics were evaluated and compared between SGA and AGA patients.

#### *Neurodevelopmental Evaluation*

Developmental assessment was performed by developmental pediatrics specialist using the Bayley Scales of Infant Development II (BSID-II) at a corrected age of 18 to 24 months. Neurodevelopmental follow-up was conducted by a team consisting of a neonatologist, a developmental pediatrician, an audiologist, and an ophthalmologist.

Measures of neurodevelopmental outcomes included Mental Developmental Index (MDI) and Psychomotor Developmental Index (PDI) with recommended adaptations for visual and auditory impairments. The mean BSID II score is 100 for MDI and PDI, with a standard deviation (SD) of 15; a score of less than 70 (42 SDs below the mean) indicates a significant delay. Infants who were so severely impaired that testing with the BSID II could not be performed were assigned an MDI and PDI score of 49 (18). 0 Neurodevelopmental impairment (NDI) was defined as the presence of any of the following: a) moderate-to severe cerebral palsy (CP; hypotonic,

spastic diplegia, hemiplegia, or quadriplegia) with functional deficits that required rehabilitative services, or b) bilateral hearing loss (requiring amplification) and/or blindness in either eye, or c) MDI or PDI scores  $<70$  (19).

#### *Sample Size*

Sample size calculation was based on the morbidity variable. The power calculation was performed according to the data from a previous study which was conducted in the relationship of neonatal morbidity in SGA and AGA (20). The total sample size of 185 (61 for SGA group, 124 for AGA group) was sufficient to detect power of 80% and a significance level of 5%.

#### *Statistical Analysis*

SPSS® version 22.0 (IBM Corp, Armonk, NY) for Windows software was used for data analysis. Categorical variables were compared using chi-square test. Continuous data were summarized as mean and standard deviation and compared using Student's t-test. P values less than 0.05 were considered significant for all tests. Correlation analyses with MDI and PDI were performed using Pearson correlation tests. Multinomial logistic regression analysis was used to assess the effect of GA, BW, and other risk factors on NDI outcomes.

#### **Results**

Two hundred and eighty four patients with neurodevelopmental data were evaluated to be a participant of the study. Since 15 SGA and 41 AGA patients did not attend follow-up, their data was not available. These patients were excluded from the study. Therefore, a total of 228 SGA ( $n=65$ ) and AGA ( $n=163$ ) infants were evaluated in terms of neurodevelopment at the corrected age of 18-24 months, the flowchart of the patients was presented in Figure 1. The mean GA was  $28.4 \pm 1.1$  weeks in both groups ( $p=0.82$ ) and the mean BW was  $810 \pm 135$  g in the SGA group and  $1175 \pm 183$  g in the AGA group ( $p<0.001$ ). The median head circumference at birth was 24 (23.2-25.8) cm in the SGA group and 27 (26-28) cm in the AGA group ( $p<0.001$ ). The groups were statistically similar in terms of sex, APGAR scores, rates of multiple pregnancy, antenatal steroid therapy and pPROM. Prevalence of preeclampsia and cesarean

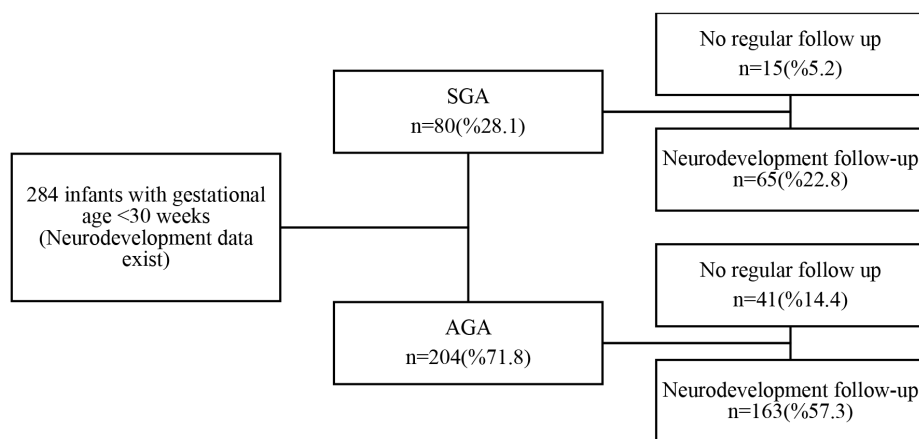
delivery was significantly higher in the SGA group ( $p<0.05$ ) (Table 1).

In terms of respiratory morbidities, SGA infants had higher surfactant requirement (61.5% vs. 47.8%;  $p=0.06$ ) and significantly higher moderate/severe BPD incidence (15.3% vs. 2.4%;  $p=0.001$ ), total duration of mechanical ventilation (median 1 day vs. 0 days;  $p<0.001$ ), duration of noninvasive ventilation (median 6 days vs. 4 days;  $p<0.001$ ), and duration of supplemental oxygen requirement (median 16 days vs. 6 days;  $p<0.001$ ). The incidence of ENS, hsPDA, NEC, IVH, and ROP was similar between the groups, whereas culture-proven LOS was significantly more common among SGA infants (47.6% vs. 18.4%,

$p<0.001$ ). Moreover, SGA infants showed significantly higher rates of postnatal corticosteroid treatment, spontaneous intestinal perforation (SIP) and PVL incidences ( $p<0.05$ ) (Table 2).

In neurodevelopmental assessment, the SGA group had significantly lower MDI [78 (56-92) vs. 84 (76-96);  $p=0.01$ ] and PDI [74 (55-87) vs. 82 (73-94);  $p<0.001$ ], and significantly higher incidences of NDI [25 patients (38.4%) vs. 32 patients (19.6%);  $p=0.003$ ] and CP [6 patients (9.2%) vs. 4 patients (2.4%);  $p=0.03$ ]. No differences were observed between the groups in terms of blindness or deafness (Table 3).

In multivariate regression analysis; grade III-IV IVH (RR: 9.85;  $p=0.002$ ), GA (<28 weeks) (RR: 2.32;



**Figure 1.** The flowchart of the patients.

SGA: Small for gestational age, AGA: Appropriate for gestational age

**Table 1.** Demographic features and neonatal outcomes

Variables	SGA n=65	AGA n=163	p
Gestational age, weeks*	28.4±1.1	28.4±1.1	0.82
Birth weight, gram*	810±135	1175±183	<b>&lt;0.001</b>
Head circumference at birth, cm†	24 (23.2-25.8)	27 (26-28)	<b>&lt;0.001</b>
Male gender, n (%)	26 (40)	80 (49)	0.20
Cesarean delivery, n (%)	62 (95.3)	126 (77.3)	<b>0.01</b>
APGAR score at 5 minute†	8 (7-8)	8 (7-8)	0.08
Multiple pregnancy, n (%)	9 (13.8)	27 (16.5)	0.61
Antenatal corticosteroid, n (%)	52 (80)	115 (70.5)	0.14
pPROM, n (%)	8 (12.3)	20 (12.2)	0.99
Preeclampsia, n (%)	35 (53.8)	25 (15.3)	<b>&lt;0.001</b>

\*Mean ± standard deviation, †Median (interquartile range)

p<0.05 was considered significant (in bold)

SGA: Small for gestational age, AGA: Appropriate for gestational age, pPROM: Prolonged premature rupture of membranes



$p=0.02$ ), being SGA (RR: 2.27;  $p=0.02$ ), postnatal corticosteroid treatment (RR: 2.62;  $p=0.03$ ) and, antenatal corticosteroid treatment (RR: 0.40;  $p=0.01$ ) were identified as an independent risk factors for neurodevelopmental delay (Table 4).

## Discussion

This study showed that being SGA alone was associated with poor neurodevelopmental outcomes at the corrected age of 18-24 months in preterm infants.

Moreover, being SGA is also associated with poor obstetric and fetal outcomes in preterm infants. Our evaluation of respiratory morbidities in the SGA group demonstrated higher surfactant requirement, longer durations of noninvasive and mechanical ventilation, and a greater prevalence of moderate/severe BPD in these infants.

Previously it was believed that with the effect of stress response and because of an unfavorable intrauterine environment, SGA infants would exhibit rapid lung maturation and RDS would decrease.

Table 2. Morbidities in the study group

Variables	SGA n=65	AGA n=163	p
RDS, surfactant requirement, n (%)	40 (61.5)	78 (47.8)	0.06
hsPDA, requiring medical treatment, n (%)	23 (35.3)	62 (38)	0.70
Early onset neonatal sepsis, n (%)	9 (13.8)	25 (15.3)	0.77
Culture-proven late onset neonatal sepsis, n (%)	31 (47.6)	30 (18.4)	<b>&lt;0.001</b>
Spontaneous intestinal perforation, n (%)	5 (7.6)	0 (0)	<b>0.002</b>
Necrotizing enterocolitis $\geq$ stage II, n (%)	4 (6.1)	2 (1.2)	0.06
IVH> grade II, n (%)	7 (10.7)	7 (4.2)	0.12
Periventricular leukomalacia, n (%)	8 (12.3)	4 (2.4)	<b>0.005</b>
Total duration of MV, day*	1 (0-5)	0 (0-2)	<b>&lt;0.001</b>
Total duration of NIV, day*	6 (3.5-11)	4 (2-7)	<b>&lt;0.001</b>
Supplemental oxygen requirement, day*	16 (5.5-27)	6 (3-15)	<b>&lt;0.001</b>
Postnatal corticosteroid treatment, n (%)	12 (18.4)	13 (7.9)	<b>0.02</b>
BPD, moderate-severe, n (%)	10 (15.3)	4 (2.4)	<b>0.001</b>
ROP, laser treatment needed, n (%)	10 (15.3)	14 (8.5)	0.81

\*Median (interquartile range)  
 $p<0.05$  was considered significant (in bold)  
 SGA: Small for gestational age, AGA: Appropriate for gestational age, RDS: Respiratory distress syndrome, hsPDA: Hemodynamically significant patent ductus arteriosus, MV: Mechanical ventilation, NIV: Non-invasive ventilation, IVH: Intraventricular hemorrhage, BPD: Bronchopulmonary dysplasia, ROP: Retinopathy of prematurity

Table 3. Neurodevelopmental assessment

Variables	SGA n=65	AGA n=163	p
MDI, median IQR*	78 (56-92)	84 (76-96)	<b>0.01</b>
PDI, median IQR*	74 (55-87)	82 (73-94)	<b>&lt;0.001</b>
Neurodevelopmental impairment, n (%)	25 (38.4)	32 (19.6)	<b>0.003</b>
MDI <70, n (%)	21 (32.3)	18 (11)	<b>&lt;0.001</b>
PDI <70, n (%)	26 (40)	29 (17.7)	<b>&lt;0.001</b>
Cerebral palsy, n (%)	6 (9.2)	4 (2.4)	<b>0.03</b>
Blindness, n (%)	2 (3)	1 (0.6)	0.19
Deafness, n (%)	0 (0)	1 (0.6)	1.00

\*Non-parametric test  
 $p<0.05$  was considered significant (in bold)  
 SGA: Small for gestational age, AGA: Appropriate for gestational age, MDI: Mental development index, PDI: Psychomotor development index

However, recent studies suggest that preterm SGA infants have severe respiratory problems that can be attributed to altered endogenous surfactant metabolism, underexpression of surfactant protein genes, inadequate response to exogenous surfactant, irreversible underdevelopment of the terminal airways and gas exchange units in the lungs (21-23). Similar to our findings, Nobile et al. (24) conducted a study of 515 preterm infants born at or before 30 weeks' gestation and found that preterm SGA infants received more surfactant than the AGA group and had a higher incidence of BPD. Literature data indicate that being SGA doubles the incidence of BPD. The incidence of BPD and rate of poor neurodevelopmental outcomes due to BPD observed in our study are consistent with the literature (24-27).

Fetal malnutrition in periods of critical cell development may cause permanent alterations in various organs, including the brain. A correlation between GW and cognitive function has been posited in the literature (17). There are also studies indicating that preterm SGA infants have lower Bayley scores (19). Preterm and term-born children with SGA had lower cognitive scores compared with those with AGA (28). In contrast, Latal-Hajnal et al. (20) showed that for very low BW infants, being born SGA was not correlated with unfavorable neurodevelopmental course. Preterm birth is a major perinatal risk factor for neurodevelopment and the literature highlights heterogeneity in developmental outcomes of preterm children (29). The main reasons for this heterogeneity in the literature are the use of different gestational weeks and different neurodevelopmental evaluation scales in studies. Neurodevelopmental outcomes of SGA with <32 gestational weeks as the lowest gestational week were examined (7,30). NDI has been reported to be approximately 10% in term SGA infants and approximately 17% in SGA

infants at <32 weeks of gestation (7,28). However, there are insufficient data on the neurodevelopment of SGA infants <30 weeks of gestation, who are more susceptible to poor neurodevelopment (31). In this respect, in our study, NDI was 38.5% in SGA premature infants with a gestational week of <30 weeks. It was approximately two times higher in SGA premature infants than AGA premature infants. Although it is not the right approach to attribute a poor NDI to a single cause, we have shown that being SGA is as significant a risk as any other morbidities.

According to our results, the cause of poor neurodevelopmental outcome in SGA premature infants may be the development of hypoxic brain injury due to recurrent episodes of hypoxia, hypercapnia, and respiratory acidosis due to high rates of respiratory morbidities. In addition, respiratory morbidities may have increased postnatal steroid use and contributed negatively to neurodevelopment. Therefore, being both premature and SGA may increase the risk of brain damage more than AGA infants (32). In addition, fluctuations in cerebral blood flow during hypoxic episodes can increase the risk of IVH and subsequently negatively affect neurodevelopmental outcomes. In a study evaluating preterm infants weighting less than 1000 g at birth when they reached 55 months of age, the risk of developmental sequelae was found to be 39%, and was associated with IVH grade and PVL (33). In another study, CP was reported in all preterm infants with stage III and stage IV IVH (34). CP, poor motor development, and significant sensory deficits were reported in another study of preterm infants with severe IVH (35). Consistent with the literature, we detected a significant correlation between IVH and neurodevelopmental sequela, and our logistic regression analysis showed that stage III and stage IV IVH were independent risk factors for neurodevelopmental impairment. We believe that

Table 4. Independent risk factors for neurodevelopmental delay

	Relative risk	95% CI	p
Grade III-IV Intraventricular hemorrhage	9.85	2.37-40.96	<b>0.002</b>
Gestational age, <28 weeks	2.32	1.11-4.85	<b>0.02</b>
Small for gestational age	2.27	1.08-4.76	<b>0.02</b>
Postnatal corticosteroid treatment	2.62	1.07-6.41	<b>0.03</b>
Antenatal corticosteroid treatment	0.40	0.19-0.83	<b>0.01</b>
p<0.05 was considered significant (in bold) CI: Confidence interval			

IVH, PVL and postnatal steroid use reduce MDI and NDI while increase CP rate. It is an essential factor for poor neurodevelopmental outcome in out-of-hospital care, especially in family care after discharge. It is an essential factor that we could not evaluate in our study (30).

According to the few studies conducted in preterm SGA infants and our results, as the gestational week decreases, the risk of SGA-related poor neurodevelopmental outcomes exponentially increases compared to term SGA infants. However, it is not clear how much of an increased neurodevelopmental impairment risk for premature SGA infants has at which GA (28). A small head circumference at birth is a predictor of poor neurodevelopment at seven months and seven years old, according to another research. Rapid myelination and brain growth take place in the third trimester of human pregnancy. It is theoretically conceivable that SGA children might have slower brain development and an increased risk of neurodevelopmental issues in the future (36). Small head size at birth is associated with neurodevelopment. This may be the reason for our neurodevelopment delay in preterms with SGA. We believe that our results will make an essential contribution to the literature in this regard.

Räikkönen et al. (37) presented a study in which live births (8138 were born preterm) in Finland from 2006-2017, any mental or behavioral disorders were more frequent in the children exposed to antenatal corticosteroids. Our findings suggest a need for caution in administering antenatal corticosteroids. Similar to the literature, although we found antenatal steroids risk factors for the neurodevelopmental delay, prospective studies are required to make such a definitive judgment.

#### *Study Limitations*

The present study has certain limitations. A limitation of our study is that it was retrospective and single-centered. Other limitations are that the patients had no follow-up and neurodevelopmental evaluation until a later stage, and our data are based on the BSID-II because this was the scale used during the study period. Another limitation related to the retrospective data collection is that we were not able to use the most recently introduced 3<sup>rd</sup> edition of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development (Bayley III). In light

of these, the MDI and PDI values of our patients may be lower compared to the current assessment scales (38). However, because risky pregnancies are referred to our center for follow-up, we were able to follow and include a large number of preterm infants in the sample group during the 2-year study period. A strength of this study is the standardization of neurodevelopmental outcome assessment provided by the patients' single-center follow-up and the institution-wide implementation of approaches consistent with those indicated in the current guidelines for neonatal morbidities. We also believe that our results provide important information about neurodevelopmental outcomes in SGA infants <30 weeks of gestation.

#### **Conclusion**

In conclusion, being SGA is a risk factor for neurodevelopmental delay. Especially at <30 weeks of gestation, the risk of poor neurodevelopmental outcome is higher than in term SGA infants. Strategies are needed to reduce the risk of neurodevelopmental impairment in preterm SGA infants.

#### **Ethics**

*Ethics Committee Approval:* Ethical approval was received for this study from the Local Ethics Committee of Dr. Zekai Tahir Burak Women's Health Training and Research Hospital (date: 29.05.2018, number:24/2018).

*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. Griffin IJ, Lee HC, Profit J, Tancedi DJ. The smallest of the small: short-term outcomes of profoundly growth restricted and profoundly low birth weight preterm infants. *J Perinatol* 2015;35:503-10.
2. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:257-69.
3. Hee Chung E, Chou J, Brown KA. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants: a recent literature review. *Transl Pediatr* 2020;9:S3-8.
4. Vohr BR, O'Shea M, Wright LL. Longitudinal multicenter follow-up of high-risk infants: why, who, when, and what to assess. *Seminars in Perinatology* 2003;27:333-42.
5. Valcamonico A, Accorsi P, Sanzeni C, Martelli P, La Boria P, Cavazza A, et al. Mid- and long-term outcome of extremely low

- birth weight (ELBW) infants: an analysis of prognostic factors. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:465-71.
6. Gücüyener K, Ergenekon E, Soysal AS, Aktaş A, Derinöz O, Koç E, et al. Use of the bayley infant neurodevelopmental screener with premature infants. *Brain Dev* 2006;28:104-8.
  7. Cho H, Kim EK, Song IG, Heo JS, Shin SH, Kim HS. Head growth during neonatal intensive care unit stay is related to the neurodevelopmental outcomes of preterm small for gestational age infants. *Pediatr Neonatol* 2021;62:606-11.
  8. Frisk V, Amsel R, Whyte HE. The importance of head growth patterns in predicting the cognitive abilities and literacy skills of small-for-gestational-age children. *Dev Neuropsychol* 2002;22:565-93.
  9. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr* 2003;3:13.
  10. Bozkaya D, Dizdar EA, Korkut S, Ceran B, Alkan M, Oğuz ŞS. Evaluation of Different Types of Natural Surfactants by Lung Ultrasound in Respiratory Distress Syndrome. *Am J Perinatol* 2021;38:590-6.
  11. Canpolat FE, Kadioğlu Şimşek G, Webbe J, Büyüktiryaki M, Karaçağlar NB, Elbayiyev S, et al. Late Administration of Surfactant May Increase the Risk of Patent Ductus Arteriosus. *Front Pediatr* 2020;8:130.
  12. Ebenebe CU, Hesse F, Blohm ME, Jung R, Kunzmann S, Singer D, et al. Diagnostic accuracy of interleukin-6 for early-onset sepsis in preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021;34:253-8.
  13. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100:257-63.
  14. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
  15. Allan WC, Volpe JJ. Periventricular-intraventricular hemorrhage. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:47-63.
  16. Tayman C, Cakir U, Yucel C, Bekmez BO. Is Endocan a Novel Diagnostic Marker for the Severity of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants? *Arch Bronconeumol* 2019;55:465-71.
  17. Elbayiyev S, Özdemir Ö, Ceran B, Akın MŞ, Canpolat FE, Oğuz S. Evaluation of Infants with Retinopathy of Prematurity Treated with Intravitreal Bevacizumab. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2022; 1-6.
  18. Bayley N. Nature and purpose of the scale. In: Bayley N, (ed). *Bayley scales of infant development*. Second edition. Orlando: USA. The Psychological Corporation 1993. p.1-8.
  19. Oncel MY, Eras Z, Uras N, Canpolat FE, Erdeve O, Oğuz SS. Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants Treated with Oral Paracetamol Versus Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus. *Am J Perinatol* 2017;34:1185-9.
  20. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2003;143:163-70.
  21. Malhotra A, Sasi A, Miller SL, Jenkin G, Polglase GR. The Efficacy of Surfactant Replacement Therapy in the Growth-Restricted Preterm Infant: What is the Evidence? *Front Pediatr* 2014;2:118.
  22. Qiu X, Lodha A, Shah PS, Sankaran K, Seshia MM, Yee W, et al. Canadian Neonatal Network. Neonatal outcomes of small for gestational age preterm infants in Canada. *Am J Perinatol* 2012;29:87-94.
  23. Rozance PJ, Seedorf GJ, Brown A, Roe G, O'Meara MC, Gien J, et al. Intrauterine growth restriction decreases pulmonary alveolar and vessel growth and causes pulmonary artery endothelial cell dysfunction in vitro in fetal sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011;301:860-71.
  24. Nobile S, Marchionni P, Carnielli VP. Neonatal outcome of small for gestational age preterm infants. *Eur J Pediatr* 2017;176:1083-8.
  25. Sharma P, McKay K, Rosenkrantz TS, Hussain N. Comparisons of mortality and pre-discharge respiratory outcomes in small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age premature infants. *BMC Pediatr* 2004;4:9.
  26. Soudée S, Vuillemin L, Alberti C, Mohamed D, Becquet O, Farnoux C, et al. Fetal growth restriction is worse than extreme prematurity for the developing lung. *Neonatology* 2014;106:304-10.
  27. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD001145.
  28. Sacchi C, Marino C, Nosarti C, Vieno A, Visentin S, Simonelli A. Association of Intrauterine Growth Restriction and Small for Gestational Age Status With Childhood Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2020;174:772-81.
  29. Allotey J, Zamora J, Cheong-See F, Kalidindi M, Arroyo-Manzano D, Asztalos E, et al. Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children. *BJOG* 2018;125:16-25.
  30. Bickle Graz M, Tolsa JF, Fischer Fumeaux CJ. Being Small for Gestational Age: Does it Matter for the Neurodevelopment of Premature Infants? A Cohort Study. *PLoS One* 2015;10:e0125769.
  31. Singer D, Thiede LP, Perez A. Adults Born Preterm-Long-Term Health Risks of Former Very Low Birth Weight Infants. *Dtsch Arztebl Int* 2021;118:521-7.
  32. Bauer S, Schneider L, Lynch S, Malleske DT, Shepherd EG, Nelin LD. Factors associated with neurodevelopmental impairment in bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2020;218:22-7.
  33. Piecuch RE, Leonard CH, Cooper BA, Sehring SA. Outcome of extremely low birth weight infants (500 to 999 grams) over a 12-year period. *Pediatrics* 1997;100:633-9.
  34. Pidcock FS, Graziani LJ, Stanley C, Mitchell DG, Merton D. Neurosonographic features of periventricular echodensities associated with cerebral palsy in preterm infants. *J Pediatr* 1990;116:417-22.
  35. Sherlock RL, Anderson PJ, Doyle LW; Victorian Infant Collaborative Study Group. Neurodevelopmental sequelae of intraventricular haemorrhage at 8 years of age in a regional cohort of ELBW/very preterm infants. *Early Hum Dev* 2005;81:909-16.
  36. McCowan LM, Pryor J, Harding JE. Perinatal predictors of neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age children at 18 months of age. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1069-75.
  37. Räikkönen K, Gissler M, Kajantie E. Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. *JAMA* 2020;323:1924-33.
  38. Lowe JR, Erickson SJ, Schrader R, Duncan AF. Comparison of the Bayley II Mental Developmental Index and the Bayley III Cognitive Scale: are we measuring the same thing? *Acta Paediatr* 2012;101:55-8.

# Investigating Vaccine Hesitancy and Refusal Among Parents of Children Under Five: A Community-based Study

## Beş Yaş Altı Çocukların Ebeveynlerinde Aşı Tereddüt ve Reddinin Araştırılması: Toplum Temelli Bir Araştırma

Gonca Soysal\* (0000-0003-4158-4594), Recep Akdur\*\* (0000-0002-9766-1117)

\*Tokat Gaziosmanpaşa University, Pazar Vocational School of Higher Education, Department of Health Care Services, Tokat, Turkey

\*\*Başkent University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Public Health, Ankara, Turkey



### Abstract

**Introduction:** Vaccine hesitancy and refusal threaten to reverse progress made in tackling vaccine-preventable diseases. This problem is not new, and gaining an increasing importance due to the increase in its incidence. The present study aims to determine the frequency of factors related to vaccine hesitancy and refusal among parents of children under five.

**Materials and Methods:** A community-based study was conducted with 402 parents of children under five in a province of Turkey between October 2020 and February 2021. The number of samples to be included in the study was determined by proportional cluster sampling. Data were collected using the WHO SAGE “Vaccine Hesitancy Survey Questions” and “Vaccine Hesitancy Scale”.

**Results:** Of parents, 19.7% were hesitant about childhood vaccines. The rejection rate of recommended vaccines (special or free vaccines) was 18.2%. The rate of parents who refused the vaccines offered free of charge by the Ministry of Health was 0.9%. Vaccine hesitancy was higher among fathers, those with undergraduate and higher education, parents over 42 years of age, and those with a higher income economic status. Having heard or read negative information about vaccines increased the likelihood of vaccine hesitancy by 13.5 times. The parents' Vaccine Hesitancy Scale score was  $1.68 \pm 0.53$ .

**Conclusion:** According to the study results, vaccine hesitancy and refusal have a structure affected by many factors. The most important of these factors is the content of knowledge about vaccines.

### Öz

**Giriş:** Aşı tereddütü ve reddi, aşıyla önlenbilir hastalıklarla mücadelede kaydedilen ilerlemeyi tersine çevirmekle tehdit etmektedir. Bu sorun yeni değildir ve görülme sıklığının artması nedeniyle önemi giderek artmaktadır. Bu çalışma, beş yaş altı çocuğu olan ebeveynlerin aşı tereddüt ve aşı reddi ile ilişkili faktörlerle sıklığını belirlemeyi amaçlamaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Ekim 2020 ile Şubat 2021 tarihleri arasında Türkiye'nin bir ilinde beş yaş altı çocuğu olan 402 ebeveyn ile toplum temelli bir araştırma yapılmıştır. Araştırmaya dahil edilecek örneklem sayısı orantılı küme örnekleme ile belirlenmiştir. Veriler, WHO SAGE “Aşı Tereddüt Anketi Soruları” ve “Aşı Tereddüt Ölçeği” kullanılarak toplanmıştır.

**Bulgular:** Ebeveynlerin %19,7'si çocukluk aşıları konusunda tereddütlüydü. Önerilen aşıların (özel veya ücretsiz aşılar) reddedilme oranı %18,2 idi. Sağlık Bakanlığı'nın ücretsiz olarak sunduğu aşıları reddeden ebeveyn oranı %0,9'dur.

### Keywords

Vaccine hesitancy, vaccine refusal, children under five, parents

### Anahtar kelimeler

Aşı tereddütü, aşı reddi, beş yaş altı çocuk, ebeveynler

Received/Geliş Tarihi : 18.05.2022

Accepted/Kabul Tarihi : 31.10.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.01488

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:  
Gonca Soysal MD, Tokat Gaziosmanpaşa  
University, Pazar Vocational School of  
Higher Education, Department of Health Care  
Services, Tokat, Turkey  
Phone: +90 533 492 95 85  
E-mail: goncaakurt@gmail.com

Babalarda, lisans ve üzeri eğitimlilerde, 42 yaş üstü ebeveynlerde ve ekonomik durumu yüksek olanlarda aşı tereddütü daha yüksekti. Aşılar hakkında olumsuz bilgi duymak veya okumak, aşı tereddüt olasılığını 13,5 kat artırmaktadır. Ebeveynlerin Aşı Tereddüt Ölçeği puanı  $1,68 \pm 0,53$  idi.

**Sonuç:** Araştırma sonuçlarına göre aşı tereddütü ve reddi pek çok faktörden etkilenen bir yapıya sahiptir. Bu faktörlerden en önemlisi aşılarla ilgili bilginin içeriğidir.

## Introduction

Immunization is one of the most successful and cost-effective health interventions worldwide (1). Despite the proven success in saving the lives of millions of children and preventing diseases and disabilities every year, vaccine hesitancy and refusal have been increasingly on the agenda in recent years. Vaccine hesitancy and refusal threaten to reverse progress made in tackling vaccine-preventable diseases (2).

Vaccine hesitancy is defined as the delay or refusal to accept vaccines despite the availability of vaccination services. Individuals who are hesitant about vaccination may accept all vaccinations but continue to be concerned about vaccinations. Some people may reject or delay some vaccines while accepting other vaccines. Some individuals may also refuse all vaccines (3,4). Therefore, vaccine hesitancy may cause people to refuse the vaccine by affecting their motivation to vaccinate themselves or their children. According to the results of the analysis of the three-year data available in the Joint Report Form in 2017, which was prepared by the WHO and UNICEF (United Nations International Children's Emergency Fund) to reveal global vaccine hesitancy and its change over the years, vaccine hesitancy was reported in more than ninety percent of 184 countries. Furthermore, it was observed for three years that most reasons stated for vaccine hesitancy were not based on an evaluation but opinion. As a result of the evaluation, the rate of countries stating reasons for vaccine hesitancy was only 38% (5).

Considering that vaccine hesitancy among parents of children under five may result in vaccine refusal, it is necessary to know the frequency of vaccine hesitancy in society, question the concerns and reasons of those who are hesitant, and understand what increases their hesitancy. The success of health services depends on the cooperation and full participation of individuals in that community. Therefore, it is of great importance for public health services to evaluate vaccine hesitancy in society with appropriate measurement tools.

This study aims to determine the frequency of vaccine hesitancy and refusal among parents of children under five and the factors associated with them.

## Materials and Methods

The presents research is a descriptive cross-sectional study. A community-based study was conducted with 402 parents of children under five in province Tokat of Turkey between November 2020 and January 2021. The current study was approved by Başkent University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (Project no: KA20/332) and supported by Başkent University Research Fund. Furthermore, institutional permission was received from the Provincial Governor's Office with the letter numbered 20286032-492-E.6166 on 30.07.2020 to carry out the fieldwork.

### *Sampling and Study Procedure*

The sample size of the study was calculated as 402 parents of children under five, by considering at least a 95% confidence interval, 0.05 deviation, and 20% loss rate, using the Open Epi program (6). Intensive vaccination is carried out in the first five years of life to protect children from vaccine-preventable infectious diseases. Vaccine hesitancy among parents of children under five adversely affects vaccine acceptance. Therefore, this study was conducted on parents of children under five. Sample selection was made in two stages. At the first stage, the proportional cluster sampling method was employed to determine the number of parents to be included in the study in the neighborhoods of the city center (7). There are 42 neighborhoods affiliated with the municipality in the city center. Each neighborhood was taken as a cluster, and the number of samples to fall into each cluster was calculated proportionally according to the cluster weight. At the second stage, a household with children under five was randomly selected as the starting point in each neighborhood with purposive

sampling. Participants must be over the age of 18 and have children under five to participate in the study. If a child had a chronic disease or was born prematurely and was of a foreign nationality, we did not include the parents of these children in the study. Only one parent in a household who had a child under five and volunteered to participate in the study was interviewed, and priority was given to interviewing mothers. If there was more than one child under five in a household, parents were asked to answer the survey questions considering the child with the youngest age in months.

#### *Data Collection*

The “Vaccine Hesitancy Survey Questions (VHSQ)” and “Vaccine Hesitancy Scale (VHS)” developed by the WHO SAGE Vaccine Hesitancy Working Group were used as data collection tools. One more descriptive survey created by the researchers was done to obtain information about the family. Permission was received from Heidi J. Larson on behalf of the SAGE Vaccine Hesitancy Working Group who developed the questionnaire and scale to use the VHSQ and VHS (8). The VHSQ consists of 11 closed and open-ended questions, including parents’ hesitations, rejections, and opinions about childhood vaccinations. The VHS consists of a five-point Likert-type scale containing 10 propositions about vaccines: 1= strongly disagree, 2= disagree, 3= neither agree nor disagree, 4= agree, and 5= strongly agree. The VHS was developed by Larson et al. (8) in 2015, whereas Shapiro et al. (9) tested its validity and reliability. Prior to this research, the researchers conducted the validity and reliability study of the VHS. According to the research results, a structure consisting of 7 items (L1-L4 and L6-L8) with a single factor was valid and reliable. Cronbach’s  $\alpha$  value was 0.83 (10).

#### *Statistical Analysis*

As descriptive statistics, quantitative data were expressed as mean (M) and standard deviation (SD), and qualitative data were presented as number (n) and percentage (%). Pearson’s chi-squared test or Fisher’s Exact test was used in 2x2 crosstabs to compare qualitative data, while Pearson’s chi-squared test was used in r x c crosstabs. Multivariate logistic regression analysis was conducted to determine the risk factors influencing vaccine hesitancy.

Whether the research sample represented the universe according to some characteristics (mother’s age group, child’s gender, and child’s age group) was evaluated with the one-sample t-test for universe ratio. According to the analysis results, the research sample represented the universe and showed similarities with Turkey. Statistical analyses were conducted in SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 program. The value of  $p < 0.05$  was considered significant.

#### **Results**

Of the interviewed parents, 389 (96.8%) were mothers, and 13 (3.2%) were fathers. The parents’ socio-demographic characteristics are summarized in Table 1.

While 19.7% of the interviewed parents were hesitant to vaccinate their children, the rate of those who rejected at least one of the vaccines (private and free vaccines) recommended for their children was 18.2% (Table 2). Among the vaccines about which parents were hesitant (n=79), the highest hesitancy of 83.5% was experienced in the measles, mumps, and rubella (MMR) vaccine. Among the rejected vaccines (n=73), the MMR vaccine was the most rejected among free vaccines at a rate of 5.5%, while the rotavirus vaccine was the most rejected among paid vaccines at a rate of 98.6%.

Of the participants, 33.6% had negative information about vaccines, and among the negative information obtained, it was mostly reported that the vaccine was harmful at a rate of 53.4%. The number of the participants who took their children to vaccination after receiving negative information was 96.3% (Table 3).

Vaccine hesitancy was higher among fathers, those with undergraduate and higher education, parents over 42 years of age, and those with a higher income economic status. Vaccine refusal was higher among fathers and parents with undergraduate or higher education ( $p < 0.05$ ) (Table 4).

Among the interviewed parents, fathers were 11.79 times more likely to experience vaccine hesitancy than mothers [OR=11.79, (95% CI=2.01-60.12)]. Having heard or read negative information about vaccines increased the risk of vaccine hesitancy by 13.58 times [OR=13.58, (95% CI=6.55-28.13)] (Table 5).

In the responses of the participants to the WHO SAGE VHS items, it was seen that they agreed with the statement “Getting vaccinated is a good way to protect my child from the disease” and “I usually follow the recommendations of my doctor or healthcare professional regarding vaccinations for my child” (Figure 1).

Upon examining the VHS mean score of the interviewed parents, the mean score of vaccine insecurity, the general structure (items L1-L4, L6-L8) of the scale, was  $1.86 \pm 0.53$  (It is reverse coded

Table 1. Socio-demographic characteristics of parents (n=402)

Demographic variables	Categories	n (%)
Interviewed parent	Mother	389 (96.8)
	Father	13 (3.2)
Interviewed parent age (years)	18-25	70 (17.4)
	26-33	200 (49.8)
	34-41	114 (28.3)
	42 or older	18 (4.5)
Mother's education	Primary education	124 (30.8)
	High school	160 (39.8)
	Associate degree	52 (12.9)
	Bachelor's	61 (15.2)
	Master's degree	5 (1.2)
Father's education	Primary education	102 (25.4)
	High school	141 (35.1)
	Associate degree	34 (8.5)
	Bachelor's	108 (26.9)
	Master's degree	17 (4.2)
Economic situation	High income	85 (21.2)
	Middle income	296 (73.6)
	Low income	21 (5.2)
Number of children	1	114 (28.4)
	2	166 (41.3)
	3	81 (20.1)
	4 or above	41 (10.2)
Youngest child's gender	Boy	193 (48.0)
	Girl	209 (52.0)
Youngest child age (months) M $\pm$ SD	26.2 $\pm$ 15.4	
Interviewed parent age (years) M $\pm$ SD	31.2 $\pm$ 5.7	
SD: Standard deviation		

according to the original range of the scale). A low score on the WHO SAGE VHS indicates a low level of vaccine hesitancy, while a high score indicates

Table 2. Distribution of participants' responses to the some WHO SAGE "Vaccine Hesitancy Survey Questions"

Questions and answers	n (%)
Do you believe that vaccines can protect children from serious diseases?	
Yes	367 (91.3)
No	35 (8.7)
Do you think that most parents like you have their children vaccinated with all the recommended vaccines?	
Yes	285 (70.9)
No	117 (29.1)
Have you ever been reluctant or hesitated to get a vaccination for your child?	
Yes	79 (19.7)
No	323 (80.3)
Have you ever refused a vaccination for your child?*	
Yes	73 (18.2)
No	329 (81.8)
Have you ever refused a vaccine offered free of charge by the Ministry of Health for your child?	
Yes	4 (0.9)
No	398 (99.1)
Reasons for vaccine hesitation and refusal**	
Did not think it was needed	83 (64.3)
Did not think the vaccine was safe/concerned about side effects	58 (45.0)
Heard or read negative media	54 (41.9)
Did not think the vaccine was effective	49 (38.0)
Someone else told me that the vaccine was not safe	37 (28.7)
Special childhood vaccines are not mandatory	28 (21.7)
Did not know where to get good/reliable information	26 (20.2)
High cost of special childhood vaccines	15 (11.6)
Fear of needles	14 (10.9)
Someone else told me they/their child had a bad reaction	13 (10.1)
Had a bad experience or reaction with previous vaccination	5 (3.9)
Had a bad experience with previous vaccinator/health clinic	4 (3.1)
Religious reasons	4 (3.1)
*Those who refuse at least one childhood vaccination (free or special childhood vaccines)	
**More than one option was marked	



a high level of vaccine hesitancy. According to the scale’s general structure, the vaccine hesitancy level of the participants was low. Furthermore, Cronbach’s  $\alpha$  value was 0.92 in the data set of 398 participants [Those (n=4) who refuse free vaccines offered by the Ministry of Health are excluded]. The highest mean score among the items (L5, L9, and L10) removed in the confirmatory factor analysis was  $3.01 \pm 1.01$ , and L9 was “Concerns about side effects”. Item L5 (New vaccines risky) was mean of score  $2.68 \pm 0.65$ . Item L10 (Some vaccines no longer needed) was mean of score  $2.53 \pm 0.79$  (Table 6).

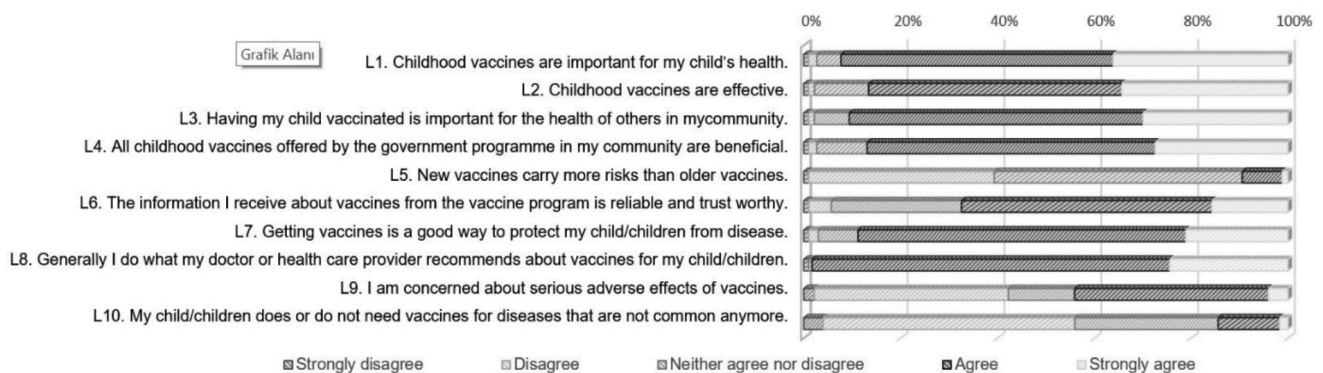
**Discussion**

Vaccine hesitancy and refusal are public health problems affected by many complex factors, are not new, and are gaining increasing importance due to the increase in their incidence. Therefore, the WHO recommends that the factors triggering vaccine hesitancy and refusal in countries’ environments should be evaluated with appropriate measurement tools (5). This is the first community-based study in Turkey conducted on parents of children under five, using the VHSQ and the VHS developed by the WHO SAGE.

While 19.7% of the parents interviewed in this study were hesitant to have their children vaccinated, the rate of those who refused at least one of the recommended vaccines (private or free vaccines) was 18.2%. In studies conducted in Italy, vaccine hesitancy rates ranged from 15.6% to 24.6% (11-13). In the study by Dube et al. (14) the rate of vaccine hesitancy in Canada was 16.1%. In the study conducted by Migriño et al. (15) in the Philippines, 31% of the parents were hesitant about vaccination, while 23.7% refused at

least one vaccine. The vaccine hesitancy rate was 83% in the study carried out by Dasgupta et al. (16) in India. The results of some studies conducted on parents of children under five are similar to those obtained in our study. Many studies have shown that the incidence of vaccine hesitancy and refusal varies because there are numerous factors affecting vaccine hesitancy and refusal. For example, since a new vaccine was added to the vaccine program during the study conducted in India, the rate of vaccine hesitancy may have been high (16).

In the present study, the vaccine about which parents were hesitant the most was the MMR vaccine (83.5%), while the most rejected vaccine was the MMR vaccine (5.5%) among free vaccines and the rotavirus vaccine (98.6%) among paid vaccines. In the study conducted by Campbell et al. (17) in England, parents rejected influenza and MMR vaccines most frequently. A study by Taiwo et al. (18) showed that the most widely rejected vaccine was the polio vaccine. The highest rejection rate for the rotavirus vaccine among private vaccines can be explained by parents’ financial difficulties and not regarding it as necessary. On the other hand, historical events increase vaccine hesitancy and refusal, e.g., the Trovan case in Nigeria in 1996. Considering the reasons for vaccine hesitancy and refusal in the current study, not regarding the vaccine as necessary, insecurity/side effects of the vaccine, and hearing/reading negative news in the media are the first three leading causes. Miko et al. (19) found the reason for vaccine hesitancy as negative news in the media. However, in our study, not regarding the vaccine as “necessary” was the main reason because people who refuse the vaccine are also those who refuse special childhood vaccines. Therefore, this situation originates



**Figure 1.** Distribution of responses to each item of the Vaccine Hesitancy Scale.

Table 3. Distribution of participants' responses to the WHO SAGE "Vaccine Hesitancy Survey Questions" continued	
Questions and answers	n (%)
Are there any reasons you can think of why children should not be vaccinated?	
Yes	15 (3.7)
No	387 (96.3)
Reasons cited for not vaccinating children (n=15)	
Not finding vaccines safe	5 (33.3)
Thinking that it causes other diseases for which it does not strengthen immunity	3 (20.0)
Thinking that children who are not necessary are already healthy	2 (13.3)
New vaccines are not healthy and safe	1 (6.7)
Thinking that more germs are taken into the body with the vaccine	1 (6.7)
Do not vaccinate if not required	1 (6.7)
Do not vaccinate if the child is sick	1 (6.7)
To be in favor of natural immunity to strengthen the body	1 (6.7)
Do you think that it is difficult for some ethnic or religious groups in your community/region to get vaccinations for their children?	
Yes	133 (33.1)
No	269 (66.9)
What do you think are the reason(s)? (n=133)*	
They choose not to vaccinate	130 (97.7)
They do not feel welcome at the health service	22 (16.5)
Health services do not reach them	2 (1.5)
Have you ever received or heard negative information about vaccinations?	
Yes	135 (33.6)
No	267 (66.4)
Negative information about the vaccine (n=135)**	
The vaccine is harmful	74 (53.4)
Vaccines have bad side effects	14 (10.4)
The fact that the vaccine is not native makes it genetically modified sterile	10 (7.4)
No vaccine needed	9 (6.7)
Vaccines cause autism	9 (6.7)
Vaccines cause stroke	4 (3.0)
Special vaccines are unnecessary	4 (3.0)
Vaccines cause restlessness in children	3 (2.2)
Animal genes are produced from the fetus	2 (1.5)
Causes mental retardation in children	2 (1.5)
The use of pork gelatin in the content of the vaccine	1 (0.7)
Your close friend's child has autism	1 (0.7)
Friend's child has muscle disease	1 (0.7)
Produced by pharmaceutical companies for commercial profit	1 (0.7)
Measles vaccine causing disability	1 (0.7)
Harms of wrong vaccine	1 (0.7)
Did you still take your child to get vaccinated after you heard the negative information?	
Yes	130 (96.3)
No	5 (3.7)
*More than one option was marked	
**In the interview, the participants were asked to give an example and data were obtained according to thematic coding.	

from the fact that, as stated by parents, “if it was very necessary and compulsory, the state would have done it anyway.”

The interviewed parents answered “yes” to the question, “Do you think that most of the parents like you have their children get all the recommended vaccines?” at a rate of 70.9%. In studies conducted using the VHSQ in different countries, this rate varies between 40.8% and 84.6% (16,20).

In the study, fathers were more hesitant about vaccination than mothers at a statistically significant level. The results obtained by Ren et al. (20) and Giambi et al. (11) are similar to those obtained in this study. In contrast, in a study by Campell et al. (17) mothers were more likely to delay and reject a vaccine

than fathers. The lowest vaccine hesitancy rate among the participants was in the age group of 18-25, while the highest hesitancy rate was in the age group of 42 years and older. Contrary to our study, Brown et al. (21) found that a high parental age was associated with high vaccine confidence.

Among the parents, those with undergraduate or higher education were more likely to experience vaccine hesitancy. Likewise, in a study by Giambi et al. (11) vaccine hesitancy was higher in those with university or higher education. On the other hand, some studies indicate high vaccine hesitancy in individuals with low parental education (16,22). The SAGE Vaccine Hesitancy Working Group reports that education level can both encourage and

Table 4. Comparison of the participants' hesitations and refusal of vaccination according to some variables

Characteristics	Vaccine hesitation		Vaccination refusal	
	n (%)	Test/p	n (%)	Test/p
Interviewed parent				
Mother	68 (17.5)	Fisher's Exact	67 (17.2)	Fisher's Exact
Father	11 (84.6)	Test, p<0.001	6 (46.2)	Test, <b>p=0.017</b>
Interviewed parent age (years)				
18-25	5 (7.1)*	-	10 (14.3)	-
26-33	47 (23.5)	$\chi^2=16.463$	39 (19.5)	$\chi^2=0.981$
34-41	19 (16.7)	<b>p=0.001</b>	21 (18.4)	p=0.806
42 or older	8 (44.4)*	-	3 (16.7)	-
Interviewed parent's educational status				
Primary education	9 (7.2)*	$\chi^2=41.359$	9 (7.2)*	-
High school	25 (15.5)	<b>p&lt;0.001</b>	28 (17.4)	$\chi^2=2.325$
Associate degree	18 (36.0)	-	13 (26.0)	p=0.313
Bachelor's degree/ higher	27 (40.9)*	-	23 (34.8)*	-
Economic situation				
High income	27 (31.8)*	$\chi^2=10.080$	21 (24.7)	$\chi^2=3.825$
Middle income	49 (16.6)	<b>p=0.006</b>	50 (16.9)	p=0.148
Low income	3 (14.3)	-	2 (9.5)	-
Number of children				
1	23 (20.2)	-	24 (21.1)	-
2	36 (21.7)	$\chi^2=2.998$	35 (21.1)	$\chi^2=5.388$
3	16 (19.8)	p=0.392	10 (12.3)	p=0.145
4 or above	4 (9.8)	-	4 (9.8)	-
Child's gender				
Boy	35 (18.1)	$\chi^2=0.541$	35 (18.1)	$\chi^2=0.000$
Girls	44 (21.1)	p=0.462	38 (18.2)	p=0.990

\*It differs from other groups.

Characteristics	$\beta$	OR	95% CI	p value
Constant	-3.873	0.03	-	<b>&lt;0.001</b>
Interviewed parent				
Mother	Ref	-	-	-
Father	2.468	11.798	2.014-60.121	<b>0.006</b>
Development of side effects after vaccination in the child				
Yes	0.681	1.977	1.032-3.788	<b>0.040</b>
No	Ref	-	-	-
Believe that vaccines can protect children from serious diseases				
Yes	Ref	-	-	-
No	1.545	4.690	1.841-11.944	<b>0.001</b>
Having heard or read negative information about childhood vaccines				
Yes	2.609	13.584	6.558-28.136	<b>&lt;0.001</b>
No	Ref	-	-	-

$\beta$ :  $\beta$  coefficient, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval, Ref: Reference, Not vaccine hesitation = 0, Vaccine hesitation = 1

General Structure Lack of confidence (items L1-L4*, L6-L8*)	New vaccines risky (item L5)	Concerns about side effects (item L9)	Some vaccines no longer needed (item L10)
M $\pm$ SD**	M $\pm$ SD	M $\pm$ SD	M $\pm$ SD
1.86 $\pm$ 0.53	2.68 $\pm$ 0.65	3.01 $\pm$ 1.01	2.53 $\pm$ 0.79

\*It is reverse coded according to the original range of the scale.  
\*\*M: Mean, SD: Standard deviation  
Note: Those who refuse free vaccines offered by the Ministry of Health are excluded (n=4). The single-factor general structure of the Vaccine Hesitancy Scale consists of seven items M1-M4 and M6-M8 in total. The remaining items (M5, M9 and M10) are given for use in national and international comparisons.

hinder vaccine acceptance, depending on current circumstances (23).

In this study, vaccine hesitancy was higher among parents with a higher income. The study findings obtained by Dasgupta et al. (16) and Özceylan et al. (24) support our results. A study by Migrño et al. (15) found that parental income was not associated with vaccine refusal. According to these results, vaccine hesitancy and refusal are not only a problem in high-income countries, but they also have a complex structure that can be seen in middle and low-income countries (25).

Vaccine hesitancy and refusal may develop in individuals who develop side effects after vaccination (3). In a study conducted in Italy, encountering parents whose children developed serious side effects after vaccination was identified as one of the main factors associated with vaccine hesitancy (11). In our study,

in line with the literature, each unit increase in post-vaccine side effects in the participants' children increased the risk of vaccine hesitancy by 1.9 times.

In the present study, the parents who did not believe that vaccines would protect their children from serious diseases were 4.6 times more hesitant to get vaccination than those who believed. Similar to the findings of our study, there are studies in which this rate is low in both high vaccine hesitancy and high vaccine refusal (15,26). In our study, hearing or reading negative information about vaccines by parents increased the probability of vaccine hesitancy by 13.5 times, and vaccine refusal was high. In a study by Giambi et al. (11), obtaining negative information about vaccines in the media resulted in parents rejecting at least one vaccine. Khattak et al. (26) found vaccine refusal to be higher in parents who heard and read negative information about the vaccine. Hearing

and reading negative information about the vaccine increase vaccine hesitancy and refusal, which can be explained by the fact that parents who receive negative information about the vaccine tend to be more sensitive to media news, whether confirmed or not, and often refer to the internet as a source of vaccine information.

In the VHS items, most participants agreed on the importance of the vaccine, its effectiveness, and its benefits for society. The parents' VHS score in this study was  $1.68 \pm 0.53$ , which is similar to that in the study by Wagner et al. (27) conducted in five countries.

### Conclusion

As a result, approximately one-fifth of parents of children under five experience vaccine hesitancy or refusal. The most important factor in parents' vaccine hesitancy and refusal is negative information about childhood vaccinations. Therefore, more comprehensive and regular research should be done using the VHSQ and VHS in order to determine these factors in society. To overcome vaccine hesitancy and refusal, appropriate strategies should be determined in light of scientific data.

**Acknowledgment:** We would like to thank all the parents who participated in the study.

### Ethics

*Ethics Committee Approval:* This study was approved by Başkent University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (project no: KA20/332).

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

*Financial Disclosure:* Supported by Başkent University Research Fund (project no: KA20/332). Başkent University funded the ethical approval of the study.

### References

1. World Health Organization (WHO). Immunization coverage [Internet]. [cited 05.07.2021]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
2. World Health Organization (WHO). Ten threats to global health in 2019 [Internet]. [cited 26.02.2021]. Available from: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>
3. World Health Organization (WHO). Summary WHO SAGE conclusions and recommendations on Vaccine Hesitancy. [cited 26.02.2021]. Available from: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/demand/summary-of-sage-vaccinehesitancy-en.pdf?sfvrsn=abafd5c8\\_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/demand/summary-of-sage-vaccinehesitancy-en.pdf?sfvrsn=abafd5c8_2)
4. SAGE Vaccine Hesitancy Working Group. What Influences Vaccine Acceptance: A Model of Determinants of Vaccine Hesitancy [Internet]. [cited 26.02.2021]. Available from: <https://www.canvax.ca/what-influences-vaccine-acceptance-model-determinants-vaccine-hesitancy>
5. Lane S, MacDonald NE, Marti M, Dumolard L. Vaccine hesitancy around the globe: Analysis of three years of WHO/UNICEF Joint Reporting Form data-2015-2017. *Vaccine* 2018;36:3861-7.
6. OpenEpi. Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version [Internet]. [26.08.2021 cited]. Available from: [http://www.openepi.com/Menu/OE\\_Menu.htm](http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm)
7. Akdur R. Sağlık Bilimlerinde Araştırma ve Tez Yapma Rehberi (Projelendirme, Uygulama, Rapor Yazma). Genişletilmiş İkinci Baskı. Ankara: Başkent Üniversitesi Yayınları; 2019.
8. Larson HJ, Jarrett C, Schulz WS, Chaudhuri M, Zhou Y, Dube E, et al. Measuring vaccine hesitancy: The development of a survey tool. *Vaccine* 2015;33:4165-75.
9. Shapiro GK, Tatar O, Dube E, Amsel R, Knauper B, Naz A, et al. The vaccine hesitancy scale: Psychometric properties and validation. *Vaccine* 2018;36:660-7.
10. Soysal G, Akdur R, Yöntem MK. Beş yaş altı çocukların ebeveynlerinde: Aşı Tereddüt Ölçeğinin geçerlilik ve güvenilirliği. 5. Uluslararası ve 23. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi, 13-18 Aralık 2021, Kongre Kitabı, s.784. 2021.
11. Giambi C, Fabiani M, D'Ancona F, Ferrara L, Fiacchini D, Gallo T, et al. Parental vaccine hesitancy in Italy - Results from a national survey. *Vaccine* 2018;36:779-87.
12. Mereu N, Mereu A, Murgia A, Liori A, Piga M, Argiolas F, et al. Vaccination Attitude and Communication in Early Settings: An Exploratory Study. *Vaccines (Basel)* 2020;8:701.
13. Bianco A, Mascaro V, Zucco R, Pavia M. Parent perspectives on childhood vaccination: How to deal with vaccine hesitancy and refusal? *Vaccine* 2019;37:984-90.
14. Dubé É, Farrands A, Lemaitre T, Boulianne N, Sauvageau C, Boucher FD, et al. Overview of knowledge, attitudes, beliefs, vaccine hesitancy and vaccine acceptance among mothers of infants in Quebec, Canada. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15:113-20.
15. Migriño J, Gayados B, Birol KRJ, De Jesus L, Lopez CW, Mercado WC, et al. Factors affecting vaccine hesitancy among families with children 2 years old and younger in two urban communities in Manila, Philippines. *Western Pac Surveill Response J* 2020;11:20-6.
16. Dasgupta P, Bhattacharjee S, Mukherjee A, Dasgupta S. Vaccine hesitancy for childhood vaccinations in slum areas of Siliguri, India. *Indian J Public Health* 2018;62:253-8.
17. Campbell H, Edwards A, Letley L, Bedford H, Ramsay M, Yarwood J. Changing attitudes to childhood immunisation in English parents. *Vaccine* 2017;35:2979-85.
18. Taiwo L, Idris S, Abubakar A, Nguku P, Nsubuga P, Gidado S, et al. Factors affecting access to information on routine immunization among mothers of under 5 children in Kaduna State Nigeria, 2015. *Pan Afr Med J* 2017;27:186.
19. Miko D, Costache C, Colosi HA, Neculicioiu V, Colosi IA. Qualitative Assessment of Vaccine Hesitancy in Romania. *Med Kaunas Lith* 2019;55:E282.

20. Ren J, Wagner AL, Zheng A, Sun X, Boulton ML, Huang Z, et al. The demographics of vaccine hesitancy in Shanghai, China. *PLoS One* 2018;13:e0209117.
21. Brown AL, Sperandio M, Turssi CP, Leite RMA, Berton VF, Succi RM, et al. Vaccine confidence and hesitancy in Brazil. *Cad Saude Publica* 2018;34:e00011618.
22. Topçu S, Almış H, Başkan S, Turgut M, Orhon FŞ, Ulukol B. Evaluation of Childhood Vaccine Refusal and Hesitancy Intentions in Turkey. *Indian J Pediatr* 2019;86:38-43.
23. SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Report of the SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy 2014 [Internet]. [cited 12.07.2021]. Available from: [https://www.asset-scienceinsociety.eu/sites/default/files/sage\\_working\\_group\\_revised\\_report\\_vaccine\\_hesitancy.pdf](https://www.asset-scienceinsociety.eu/sites/default/files/sage_working_group_revised_report_vaccine_hesitancy.pdf)
24. Özceylan G, Toprak D, Esen ES. Vaccine rejection and hesitation in Turkey. *Hum Vaccin Immunother* 2020;16:1034-9.
25. World Health Organization (WHO). Vaccine hesitancy: A growing challenge for immunization programmes [Internet]. [cited 12.07.2021]. Available from: <https://www.who.int/news/item/18-08-2015-vaccine-hesitancy-a-growing-challenge-for-immunization-programmes>
26. Khattak FA, Rehman K, Shahzad M, Arif N, Ullah N, Kibria Z, et al. Prevalence of Parental refusal rate and its associated factors in routine immunization by using WHO Vaccine Hesitancy tool: A Cross sectional study at district Bannu, KP, Pakistan. *Int J Infect Dis* 2021;104:117-24.
27. Wagner AL, Masters NB, Domek GJ, Mathew JL, Sun X, Asturias EJ, et al. Comparisons of Vaccine Hesitancy across Five Low- and Middle-Income Countries. *Vaccines* 2019;7:155.

# Infectious Diseases and Migration: Measles Cases in a Province, Turkey Before and After the Pandemic

## Bulaşıcı Hastalıklar ve Göç: Türkiye’de Bir İlde Pandemi Öncesi ve Sonrası Kızamık Olguları

Tuba Duygu Yılmaz (0000-0002-0229-7659), Leyla Üçeş Harmanoğulları (0000-0002-6653-6065)

Mersin Provincial Health Directorate, Mersin, Turkey



### Abstract

**Introduction:** The present study aimed to evaluate the suspected measles cases reported in Mersin, Turkey between 2017 and 2020.

**Materials and Methods:** This cross-sectional study was conducted in Mersin, Turkey between January 2020 and November 2021. The population of the study consisted of suspected measles cases reported in Mersin between 2017 and 2020. The dependent variable of the study was measles IgM antibody positivity, the independent variables included age, gender, nationality, city of residence, year and season of notification, presence of fever, and upper respiratory tract infection symptoms. Descriptive statistics were used to interpret the data while the chi-square and Mann-Whitney U tests were used for data analysis.

**Results:** A total of 1205 suspected measles cases were reported in Mersin in the years 2017, 2018, 2019, and 2020. Six hundred twenty three (51.7%) of the cases were female, 582 (48.3%) were male. Of the cases, 725 (60.2%) were from Turkey, 480 (39.8%) were from Syria. 724 of the cases (60.1%) were in Tarsus. Measles IgM was positive in 661 (54.9%) cases, while it was negative in 544 (45.1%) cases. Rate of measles IgM positivity was significantly higher among Syrian citizens (71.5%) ( $p<0.001$ ). The incidence of measles IgM positivity in the Tarsus region was significantly higher (63.5%) than in other districts ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** A high rate of measles IgM positivity was detected in Syrian citizens and in the Tarsus region. It is recommended to increase vaccination among risk groups and to provide more training on protection from infectious diseases.

### Keywords

Measles, infectious diseases, Immunoglobulin M, measles elimination

### Anahtar kelimeler

Kızamık, bulaşıcı hastalıklar, immünoglobulin M, kızamık eliminasyonu

Received/Geliş Tarihi : 27.05.2022

Accepted/Kabul Tarihi : 31.10.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.82246

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:  
Tuba Duygu Yılmaz MD, Mersin Provincial  
Health Directorate, Mersin, Turkey  
Phone: +90 532 663 54 74  
E-mail: tubady@yahoo.com

### Öz

**Giriş:** Bu çalışmada 2017 ve 2020 yılları arasında Türkiye’de Mersin ilinde bildirim yapılan şüpheli kızamık olgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Kesitsel tipte olan bu çalışma, Ocak 2020 ile Kasım 2021 tarihleri arasında Türkiye’nin Mersin ilinde yapıldı. Araştırmanın evrenini 2017-2020 yılları arasında Mersin’de bildirim yapılan kızamık şüpheli olgular oluşturdu. Çalışmanın bağımlı değişkeni kızamık IgM antikor pozitifliği; bağımsız değişkenler yaş, cinsiyet, uyruk, ikamet edilen şehir, bildirim yılı ve mevsimi, ateş ve üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları varlığıdır. Verilerin özetlemesinde tanımlayıcı istatistikler, analizinde ki-kare ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı.

**Bulgular:** Mersin’de 2017, 2018, 2019 ve 2020 yıllarında toplam 1205 şüpheli kızamık olgusu bildirilmiştir. Olguların 623’ü (%51,7) kadın, 582’si (%48,3) erkektir. Olguların 725’i (%60,2) Türkiye, 480’i (%39,8) Suriye uyrukluydu. Olguların 724’ü (%60,1) Tarsus’taydı. Kızamık IgM 661 (%54,9) olguda pozitif, 544 (%45,1) olguda negatifti. Kızamık IgM pozitifliği sıklığı Suriye uyruklu olgular arasında anlamlı şekilde yüksekti (%71,5) ( $p<0,001$ ). Tarsus bölgesinde kızamık IgM pozitifliği sıklığı diğer ilçelere göre (%63,5) anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,001$ ).

**Sonuç:** Çalışmada Suriye uyruklu olgularda ve Tarsus bölgesinde yüksek oranda kızamık IgM pozitifliği tespit edildi. Risk grupları arasında aşılamanın artırılması ve bulaşıcı hastalıklardan korunma konusunda daha fazla eğitim verilmesi önerilmektedir.

## Introduction

Measles is an exanthematous, highly contagious viral disease experienced during childhood (1-3). Before its vaccine was developed in 1963, major epidemics occurred approximately every 2-3 years and measles caused an estimated 2.6 million deaths each year (4). Despite the development of a safe and effective vaccine, approximately 140000 people, mostly children, died from measles in 2018 and 2019 (4). While many children died due to complications in the past, its frequency has decreased with vaccination efforts, but it has not been eradicated yet (2,5-7). Measles is still common in developing countries, especially in certain parts of Africa and Asia (4).

Measles is primarily transmitted by droplet exposure mostly occurring in late winter and spring (2,8). The symptoms of fever, cough, flu, conjunctivitis, and photophobia are observed in the prodromal period following the incubation phase (1,2,7). Maculopapular rash appears as the symptoms exacerbate. The initial symptoms begin to subside after the first 2 days of the rash. A rise in measles-specific immunoglobulin M can be detected in the first 1-2 days of the rash which continues for 30-60 days (1,2,5). In addition to isolation, quarantine, vaccination, surveillance studies; laboratory services adequacy and measles IgM and PCR analyzes for diagnosis are important in ensuring measles elimination (9-12).

Mortality and morbidity are higher in those younger than 5 years of age, especially those younger than 1 and older than 20 years (2). Complications such as otitis media, pneumonia, postinfectious encephalitis, laryngitis, hepatitis, pericarditis, myocarditis, glomerulonephritis may occur (1,5,8). Pneumonia is the most common complication of measles, which can lead to death (7,8).

Vaccination bears significant importance in preventing measles (8,13,14). In 2018, 86% of the children worldwide received 1 dose of measles vaccine by the age of 1 (4). Measles vaccination resulted in a 73% reduction in measles deaths worldwide between 2000 and 2018 (4). Between 2000 and 2018, measles vaccination prevented 23.2 million deaths (4). It is proven that some children receiving the measles

vaccine may show mild symptoms when exposed to the virus a few years later (7,8).

The social and economic challenges brought on by the COVID-19 pandemic are adversely affecting the measles elimination program (15). It is important that countries that go backwards with the pandemic should strengthen their vaccination studies and surveillance services, as they should have been before the pandemic (16-19).

The present study aimed to evaluate the suspected measles cases reported in Mersin, southern Turkey between 2017 and 2020.

## Materials and Methods

This cross-sectional study was conducted between January 2020 and November 2021 in Mersin, southern Turkey. Data was collected between 15.10.2021-31.10.2021 and records of the suspected measles cases were obtained from Mersin Provincial Health Directorate for the years of 2017, 2018, 2019, and 2020. Records were obtained from the communicable diseases surveillance system.

Within the scope of the measles elimination program, it is aimed to detect at least 2 suspected cases per hundred thousand population annually, with an annual target to detect at least 36 suspected cases for Mersin. The program aims to detect at least 144 suspected cases within 4 years. The study universe consisted of patients with suspected measles in Mersin between 2017 and 2020. In the study, sampling process was not conducted as it was aimed to reach the whole population.

The dependent variable of the study was measles IgM antibody positivity; the independent variables included age, gender, nationality, city of residence, year and season of notification, presence of fever, and upper respiratory tract infection symptoms.

Hypotheses: Measles cases decreased in 2017 and 2020. Public health measures during the pandemic had a positive impact by resulting in a decrease in measles cases in 2020.

The ethics committee approval was obtained from the Scientific Research and Publication Ethics Committee of Toros University. Additionally,



institutional permission was obtained from the Mersin Provincial Health Directorate Research Applications Review and Evaluation Commission.

#### Statistical Analysis

Statistical package for the social sciences (SPSS) program was used for obtaining descriptive statistics and analyzing the data. Descriptive statistics was employed for data abstraction. Chi-square test was used to compare the dependent and independent variables. The Mann-Whitney U test was used to compare the continuous dependent variable of age and the independent variable of measles IgM, since they did not fit into the normal distribution.

### Results

A total of 1205 suspected measles cases were reported between 2017 and 2020 in Mersin. Of 1205 cases included in the study, the mean age was  $12.52 \pm 13.6$  years (minimum 1, maximum 79), and the median age was 6 years.

Six hundred twenty-three (51.7%) of the cases were female, 582 (48.3%) were male; while 725 cases (60.2%) were from Turkey, and 480 cases (39.8%) were from Syria. 724 of the cases (60.1%) were in Tarsus, and 782 cases (64.9%) were seen in 2019. 552 (45.8%) of the cases were reported in the spring season. 1151 cases (95.5%) had the symptom of fever and 371 cases (30.8%) had upper respiratory tract infection symptoms. The prognosis resulted in death in 1 (0.1%) of 1205 cases (Table 1).

Measles IgM was positive in 661 (54.9%) of 1205 suspected measles cases, while measles IgM was negative in 544 (45.1%) cases (Table 1).

Of the 1205 suspected measles cases, 960 (79.7%) had been unvaccinated against measles, 141 (11.7%) had been vaccinated with a single dose, and 34 (2.8%) with two doses. Vaccination status of 70 (5.8%) cases was unknown (Graphic 1).

No significant relationship was found between the rate of measles IgM positivity and gender. The rate of measles IgM positivity in the Tarsus region was significantly higher (63.5%) than in other districts ( $p < 0.001$ ) (Graphic 2). The rate of measles IgM positivity was significantly higher among Syrian citizens ( $p < 0.001$ ) (Graphic 3).

The rate of measles IgM positivity was significantly higher in cases reported in 2020. The rate of measles IgM positivity was significantly

higher in cases reported in the winter season ( $p < 0.001$ ). No significant relationship was found between the rate of measles IgM positivity in cases with fever and those without fever. The rate of measles positivity was significantly higher in those

Table 1. Sociodemographic and other characteristics of the cases

Property	Number (n)	Percent (%)
Gender		
Female	623	51.7
Male	582	48.3
Nationality		
Turkey	725	60.2
Syria	480	39.8
District		
Tarsus	724	60.1
Out of Tarsus	481	39.9
Case year		
2017	34	2.8
2018	40	3.3
2019	782	64.9
2020	349	29.0
Case season		
Spring	552	45.8
Summer	172	28.3
Autumn	140	11.6
Winter	341	14.3
Case pregnancy status		
Not pregnant	1204	99.9
Pregnant	1	0.1
Case fever status		
Yes	1151	95.5
No	54	4.5
Case respiratory tract infection status		
Yes	371	30.8
No	834	69.2
Prognosis		
In life	1204	99.9
Dead	1	0.1
Measles IGM		
Positive	661	54.9
Negative	544	45.1
Total	1205	100.0

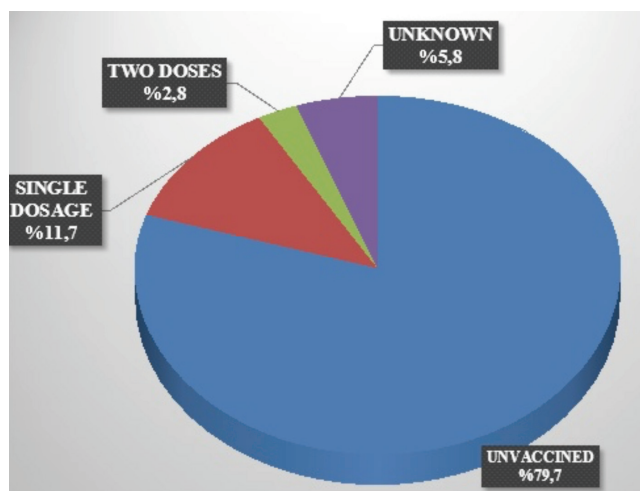
with upper respiratory tract infection symptoms than in those without upper respiratory tract infection symptoms ( $p < 0.001$ ) (Table 2).

A negative correlation was found between measles IgM levels and age, in that as the age increased the rate of measles IgM positivity decreased ( $p < 0.001$ ).

### Discussion

A total of 1205 suspected measles cases were reported in Mersin between 2017 and 2020, all of which were included in the study.

A significant negative correlation was found between age and measles IgM positivity in that the rate of measles IgM positivity was found to decrease with age. This is due to the fact that measles is a childhood disease. No significant relationship was found between the rate of measles IgM positivity and gender.



Graphic 1. Vaccination status of suspected measles cases.

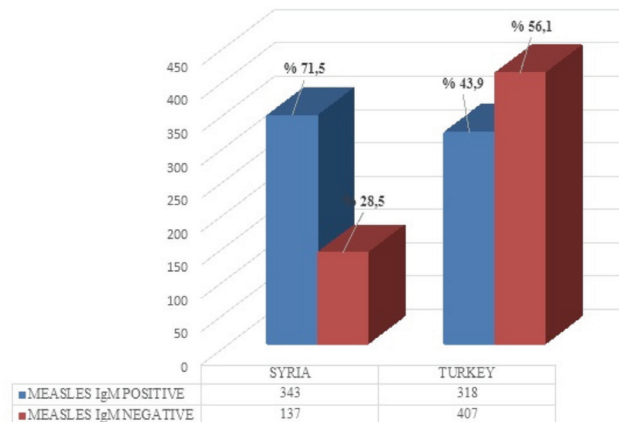


Graphic 2. Distribution of measles cases according to the districts.

The rate of measles IgM positivity among Syrian citizens was significantly higher than it was among Turkish citizens. This may be due to the low vaccination rate among Syrian citizens as well as low socioeconomic and sociocultural levels. The rate of measles IgM positivity was significantly higher in cases reported in the Tarsus district compared to other districts. This may be due to the low vaccination rate in Tarsus, as well as the high rate of anti-vaccination ideas and hesitancy in the region. In the study of King et al. (20) in Canada, it was stated that transmission is high in religious communities due to vaccine rejection.

The rate of measles IgM positivity was significantly higher in cases reported in 2020 compared to previous years. This may be due to efforts to raise public awareness in an effort to cause people to avoid applying to hospitals, except for emergencies, due to the emergence of the pandemic in 2020. The rate of measles IgM positivity was significantly higher in cases reported in the winter season. This is consistent with the fact that measles is common in spring and winter due to its epidemiological characteristics.

In our study, no significant relationship was found in measles IgM positivity between the cases with fever and those without fever. This may be associated with the fact that fever is seen as a symptom in many other communicable and non-communicable diseases. The rate of measles IgM positivity was higher in those showing symptoms of upper respiratory tract infection compared to those who did not. This may be due to the fact that the diagnostic symptoms of measles are overlapping with the symptoms of upper respiratory tract infection.



Graphic 3. Distribution of measles cases by nationality.

In our study, measles IgM was positive in 661 (54.9%) of 1205 suspected measles cases, while measles IgM was negative in 544 (45.1%). The study conducted by Eskiocak et al. (21) in Edirne reported that measles IgM was positive in 29 (67%) of 43 cases who had been clinically diagnosed with the disease. In the study of Bose et al. (22), in 76% of 1011 suspected cases reported to the system measles IgM was detected positive. The lower rate of measles IgM positivity in our study may be attributed to the fact that the study of Eskiocak et al. (21) was conducted during the pandemic.

In our study, 39.8% of the reported cases consisted of Syrian citizens. In addition, it was determined that 95.5% of the cases had fever symptoms and 79.7% had not been vaccinated. In a study in China, Li et al. (23) determined that 69.8% of the cases were immigrants, 97.7% of the cases had fever symptoms and 34.9% of the cases had not been vaccinated. In the study of Werber et al. (24), it was reported that 11% of the cases consisted of asylum seekers. This was due to the different sociodemographic characteristics of the regions.

In our study, the median age of 1205 suspected measles cases was determined as 6. Contrary to our

study, in the study conducted by Komobayashi et al. (25) in Japan, 39 (65%) of 60 measles cases were between the ages of 20-39. In our study, 661 cases (54.9%) were measles IgM positive. Of the cases, 960 (79.7%) were unvaccinated against measles, 141 (11.7%) had been vaccinated with a single dose, and 34 (2.8%) had been vaccinated with two doses. Vaccination status of 70 (5.8%) cases was unknown. In the study of Kuroiwa et al. (26), it was stated that 110 (59.5%) of 185 cases were unvaccinated. In the study of Bose et al. (22), it was reported that 39% of measles IgM positive cases were vaccinated with a single dose. In the study conducted by Werber et al. (24) in Germany, the median age of 1359 cases was reported to be 17, whereas 1,344 outbreak cases were ascertained, of which 943 (70%) were laboratory-confirmed (70%). Werber et al. (24) determined that 86% (1086) were not vaccinated against measles, 8% had been vaccinated once, 3% twice, 0.2% three times, whereas the vaccination status of 2% was unknown. In the study of Grammens et al. (27) in Belgium, 35% of 177 cases were unvaccinated, 8% had been vaccinated once, 3% twice, whereas the vaccination status of 54% was unknown. In a study from Italy, Palamara et al. (28) determined that 95% of 57 measles cases had not

Table 2. The relationship of the characteristics of the cases with Measles IgM positivity

Property	Measles IgM positive	Measles IgM negative	Chisquare	p
Gender				
Female	350 (56.2%)	273 (43.8%)	0.914	0.339
Male	311 (53.4%)	271 (46.6%)	-	-
Nationality				
Turkey	318 (43.9%)	407 (56.1%)	88.811	p<0.001
Syria	343 (71.5%)	137 (28.5%)	-	-
District				
Tarsus	460 (63.5%)	264 (36.5%)	55.196	p<0.001
Out of Tarsus	201 (41.8%)	280 (58.2%)	-	-
Case year				
2020	228 (63.5%)	121 (36.5%)	21.767	p<0.001
Out of 2020	433 (50.6%)	423 (49.4%)	-	-
Case season				
Winter	236 (69.2%)	105 (30.8%)	39.565	p<0.001
Out of winter	425 (49.2%)	439 (50.8%)	-	-
Fever				
Yes	637 (55.3%)	264 (44.7%)	2.474	0.116
No	24 (44.4%)	280 (55.6%)	-	-

been vaccinated. The study conducted by Nimpa et al. (29) on 112693 cases reported that 67.2% (75721) were unvaccinated. On the other hand, a study conducted in Ireland by Barrett et al. (30) reported that 31 of 40 confirmed cases were unvaccinated.

### Study Limitations

Since the study data were obtained from the infectious disease reporting system, the status of measles vaccination for some cases had to be reported as “unknown”. As the study was conducted in Mersin, the results obtained can only be generalized to Mersin.

### Conclusion

In conclusion, a substantial portion of the cases reported in our study consisted of Tarsus residents and Syrian citizens. In addition, the rate of measles IgM positivity was found to be high among cases of Syrian citizens and those residing in the Tarsus region. It is recommended that vaccination rates for Syrian citizens and risk groups in the Tarsus region be increased and more training on protection from infectious diseases be provided. Before coming up to the winter season where the positivity rate is significantly high, increasing in-service training for health workers and providing public education bear significant importance to reduce the contagiousness of the disease. It is also important to consider measles among the preliminary diagnoses in patients with upper respiratory tract infections and conduct diagnostic tests for patients who are clinically compatible in terms of isolating measles patients and preventing the spread of the disease.

### Ethics

*Ethics Committee Approval:* The ethics committee approval was obtained from the Scientific Research and Publication Ethics Committee of Toros University (decision number: 104, date: 15.10.2021).

*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

- Mason WH. Çeviri: Baysal B. Enfeksiyon Hastalıkları Viral Enfeksiyonlar İçinde: Kliegman, Stanton, St. Geme, Schor, Behrman. Çeviri Editorü: Akçay T. Nelson Pediatri Cilt. 1. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p.1069-75.
- Doğru Ü, Hasanoğlu E. Enfeksiyon Hastalıkları Viral Enfeksiyonlar İçinde: Düşünsel R. Bideci A. Temel Pediatri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2010. p.354-5.
- Kale G, Coşkun T, Yurdakök M. Pediatride Tanı ve Tedavi Hacettepe Uygulamaları. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009. p.319-22.
- World Health Organization (WHO). Measles. 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles>
- Yalçın I, Salman N, Somer A. Virüs Enfeksiyonları İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri 4. Baskı Cilt 1. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. p.637-40.
- Öztek Z. Halk Sağlığı Kuramlar ve Uygulamalar. Ankara: Bireklam Arısı; 2020.p.140.
- Aksakoğlu G. Bulaşıcı Hastalıklarla Savaşım. İzmir: DEÜ Rektörlük Basımevi; 2008.p.72.
- Güler Ç, Akın L. Halk Sağlığı Temel Bilgiler Cilt 1. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2012.p.421-4.
- Bolotin S, Lim G, Dang V, Crowcroft N, Gubbay J, Mazzulli T, et al. The utility of measles and rubella IgM serology in an elimination setting, Ontario, Canada, 2009-2014. PLoS One 2017;12:e0181172.
- Dietz V, Rota J, Izurieta H, Carrasco P, Bellini W. The laboratory confirmation of suspected measles cases in settings of low measles transmission: conclusions from the experience in the Americas. Bull World Health Organ 2004;82:852-7.
- Mosquera MM, de Ory F, Gallardo V, Cuenca L, Morales M, Sañchez-Yedra W, et al. Evaluation of diagnostic markers for measles virus infection in the context of an outbreak in Spain. J Clin Microbiol 2005;43:5117-21.
- Ratnam S, Tipples G, Head C, Fauvel M, Fearon M, Ward BJ. Performance of indirect immunoglobulin M (IgM) serology tests and IgM capture assays for laboratory diagnosis of measles. J Clin Microbiol 2000;38:99-104.
- Gastañaduy PA, Banerjee E, DeBolt C, Bravo-Alcántara P, Samad SA, Pastor D, et al. Public health responses during measles outbreaks in elimination settings: Strategies and challenges. Hum Vaccin Immunother 2018;14:2222-38.
- Orenstein WA, Strebel PM, Papania M, Sutter RW, Bellini WJ, Cochi SL. Measles eradication: is it in our future? Am J Public Health 2000;90:1521-5.
- World Health Organization (WHO). UNICEF and WHO warn of perfect storm of conditions for measles outbreaks, affecting children. 2022. Available from: <https://www.who.int/news/item/27-04-2022-unicef-and-who-warn-of-perfect-storm-of-conditions-for-measles-outbreaks-affecting-children>
- Hübschen JM, Bork SM, Brown KE, Mankertz A, Santibanez S, Mamou MB, et al. Challenges of measles and rubella laboratory diagnostic in the era of elimination. Clin Microbiol Infect 2017;23:511-5.
- Moss W. Measles in Vaccinated Individuals and the Future of Measles Elimination. Clin Infect Dis 2018;67:1320-1.
- Moss WJ, Strebel P. Biological feasibility of measles eradication. J Infect Dis 2011;204(Suppl 1):S47-53.
- Saraswathy TS, Zahrin HN, Norhashmimi H, Az-Ulhusna A, Zainah S, Rohani J. impact of a measles elimination strategy on measles incidence in Malaysia. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2009;40:742-7.
- King A, Varughese P, De Serres G, Tipples GA, Waters J; Members of the Working Group on Measles Elimination. Measles elimination in Canada. J Infect Dis 2004;189(Suppl 1):S236-42.

21. Eskiocak M, Ekuklu G, Doğaner E, Yılmaz N, Saltık A. Short communication: the sensitivity of measles diagnosis by physicians and families during an intraepidemic period in Edirne: implications for measles surveillance. *Bulletin of Microbiology* 2008;42:143-8.
22. Bose AS, Jafari H, Sosler S, Narula APS, Kulkarni VM, Ramamurty N, et al. Case based measles surveillance in Pune: evidence to guide current and future measles control and elimination efforts in India. *PLoS One* 2014;9:e108786.
23. Li Z, Zhang Z, Wang F, Wei R, Zhao J, Liu F. measles outbreak in an office building in the crowded Metropolis of Beijing, China. *BMC Infect Dis* 2019;19:771.
24. Werber D, Hoffmann A, Santibanez S, Mankertz A, Sagabiel D. Large measles outbreak introduced by asylum seekers and spread among the insufficiently vaccinated resident population, Berlin, October 2014 to August 2015. *Euro Surveill* 2017;22:30599.
25. Komabayashi K, Seto J, Tanaka S, Suzuki Y, Ikeda T, Onuki N, et al. The Largest Measles Outbreak, Including 38 Modified Measles and 22 Typical Measles Cases in Its Elimination Era in Yamagata, Japan, 2017. *Jpn J Infect Dis* 2018;71:413-8.
26. Kuroiwa C, Vongphrachanh P, Xayyavong P, Southalack K, Hashizume M, Nakamura S. Measles Epidemiology and Outbreak Investigation Using IgM Test in Laos. *J Epidemiol* 2001;11:255-62.
27. Grammens T, Schirvel C, Leenen S, Shodu N, Hutze V, Mendes da Costa E, et al. Ongoing measles outbreak in Wallonia, Belgium, December 2016 to March 2017: characteristics and challenges. *Euro Surveill* 2017;22:30524.
28. Palamara MA, Visalli G, Picerno I, Di Pietro A, Puglisi G, Marano F, et al. Measles outbreak from February to August 2017 in Messina, Italy. *J Prev Med Hyg* 2018;59:E8-13.
29. Nimpa MM, Andrianirinarison JC, Sodjinou VD, Douba A, Masembe YV, Randriatsarafara F, et al. Measles outbreak in 2018-2019, Madagascar: epidemiology and public health implications. *Pan Afr Med J* 2020;35:84.
30. Barrett P, Cotter S, Ryan F, Connell J, Cronin A, Ward M, et al. A National Measles Outbreak In Ireland Linked To A Single Imported Case, April To September, 2016. *Euro Surveill* 2018;23:1700655.

# Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Aşılarla İlgili Bilgi ve Tutumunun Değerlendirilmesi

## Evaluation of Medical Students' Knowledge and Attitude Towards Vaccines

Ahmet Ergin (0000-0001-5236-7507), Bilge Betül Kılıç (0000-0002-7307-3548), Ceyda Gökçen Gökdeniz (0000-0002-5975-6924)

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye



### Öz

**Giriş:** Tıp fakültesi öğrencilerinin aşı konusundaki bilgi ve tutumların saptanması aşılanma oranlarının artırılması ve aşı kararsızlığı ile mücadelede önemlidir. Bu çalışma ile tıp fakültesi öğrencilerinin erişkin ve çocukluk çağı aşıları konusundaki bilgi ve tutumlarının ve bunları etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Kesitsel tipteki araştırmanın evrenini 2018-2019 eğitim-öğretim yılında bir tıp fakültesinde 1. ve 6. sınıfta öğrenim gören 404 öğrenci oluşturmaktadır. Örneklem seçimine gidilmemiş olup evrenin tamamına ulaşılması hedeflenmiştir. Araştırmanın bağımlı değişkenini katılımcıların cevaplarından hesaplanan bilgi ve tutum puanı oluştururken; bağımsız değişkenlerini katılımcıların sosyo-demografik özellikleri ve aşılanma durumları oluşturmaktadır. Veri toplama işleminde araştırmacılar tarafından literatür taranarak oluşturulan 74 soruluk anket formu kullanılmıştır. Aşılar ile ilgili bilgi düzeyini ölçmek amacıyla sorulan 22 sorudan bilgi puanı hesaplanmıştır. Aşılar ile ilgili tutumunu ölçmek amacıyla sorulan 28 sorudan tutum puanı hesaplanmıştır.

**Bulgular:** Araştırmaya 338 (%83) kişi katılmıştır. Katılımcıların yaş ortalaması 21,4±3,1'dir. Katılımcıların bilgi puanı ortalaması 9,4±5,7 ve tutum puanı ortalaması 62,7±10,9'dur. Dönem 6 öğrencilerinin bilgi puanı daha yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Yapılan çoklu analize göre aşılar hakkındaki bilgi puanı birinci sınıf olanlarda, Hepatit B aşısını olmayanlarda, ücretli aşıları bilmeyenlerde ve ücretli aşıları devlet karşılırsa çocuklarına yaptırmam/bilmiyorum diyenlerde daha düşük saptanmıştır. Ücretli aşıları bilmeyenlerde ve ücretli aşıları çocuğuma yaptırmam/bilmiyorum diyenlerde tutum puanı daha düşük saptanmıştır.

**Sonuç:** Tıp fakültesi öğrencilerinin aşılar konusundaki bilgi düzeyleri düşük saptanmışken, aşılarla yönelik tutumları olumludur. Tıp eğitimi sürecinde aşı konusundaki bilgi ve tutumu olumlu etkileyecek daha fazla aktiviteye yer verilmesi önerilir.

### Abstract

**Introduction:** Determining the knowledge and attitudes of medical students is important in planning interventions to increase vaccination rates and reduce the incidence of vaccine hesitancy. The aim of this study was to determine the knowledge and attitudes of medical students about adult and childhood vaccines and the factors affecting them.

**Materials and Methods:** The population of the cross-sectional study consisted of 404 students studying in the 1<sup>st</sup> and 6<sup>th</sup> grades at a medical faculty in the 2018-2019 academic year. No sample selection was made and it was aimed to reach the entire population. The dependent variable of the study was the knowledge and attitude score calculated from the answers of the participants, while the independent

### Anahtar kelimeler

Aşılanma, tıp fakültesi öğrencisi, bilgi, tutum

### Keywords

Vaccination, medical faculty student, knowledge, attitude

Geliş Tarihi/Received : 03.08.2022

Kabul Tarihi/Accepted : 31.10.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.30316

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Bilge Betül Kılıç, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Tel.: +90 505 611 72 83

E-posta: bbetuly@pau.edu.tr

variables were the sociodemographic characteristics and vaccination status of the participants. In the data collection process, a 74-question questionnaire form created by the researchers by reviewing the literature was used. Knowledge score was calculated from 22 questions asked to measure the level of knowledge about vaccines. Attitude score was calculated from 28 questions asked to measure attitudes towards vaccines.

**Results:** Three hundred thirty eight (83%) people participated in the study. The mean knowledge score was  $9.4 \pm 5.7$  and the mean attitude score was  $62.7 \pm 10.9$ . Period 6 students had a higher knowledge score and the difference was statistically significant ( $p < 0.001$ ). According to the multiple analysis, the knowledge score on vaccines was found to be lower in first graders, those who did not receive Hepatitis B vaccine, those who did not know about paid vaccines and those who said I would not have my children vaccinated/I do not know if the government pays for paid vaccines. Attitude scores were lower among those who did not know about paid vaccines and those who said that they would not/do not get paid vaccines for their children.

**Conclusion:** While the level of knowledge of medical students about vaccines was found to be low, their attitudes towards vaccines were positive. It is recommended to include more activities that will positively affect the knowledge and attitude towards vaccines in the medical education process.

## Giriş

Aşı, sağlık üzerinde önemli etkisi olan her yıl milyonlarca insanın hayatını kurtaran düşük maliyetli önemli halk sağlığı girişimlerinden biridir (1,2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 100 milyon üzerinde çocuk bir yaşından önce aşılanmakta ve her yıl 2,5 milyon çocuk ölümden korumaktadır. Fakat halen gelişmekte olan ülkelerde bebek ölümlerinin 1/5'i aşı ile önlenabilir hastalıklara bağlıdır (3).

Aşı kararsızlığı, DSÖ tarafından aşı hizmetlerinin ulaşılabilirliğine rağmen aşı kabulünde gecikme veya reddetme olarak tanımlanmaktadır (4). Aşının yadsınamaz başarısına rağmen günümüzde artan sayıda kişi ve grup tarafından aşı kararsızlığı görülmektedir (2). Aşı karşıtı hareket ve aşı kararsızlığı yalnızca aşılanmış bireylerin sağlığını değil, aynı zamanda toplum bağışıklığını bozarak herkesi riske atmaktadır. Yanlış ve yetersiz bilgi, mitler, önceki salgınların ciddiyetiyle ilgili hafıza kaybı, aşı üreten şirketlere güven eksikliği, dini ve felsefi ideolojiler aşıya karşı olumsuz tutumlara neden olabilmektedir (4). Aşı karşıtı tutum, aşı güvenliğiyle ilgili kanıta dayalı olmayan bilgilerle internet üzerinden sanayileşmiş ülkelerde yayılmaktadır (2).

Sağlık çalışanlarının özellikle hekimlerin insanların aşı güvenliği ve etkinliği hakkındaki bilgilerini artırmak için iyi hazırlanması gerekmektedir (5). Tıp fakültesi öğrencilerinin aşılarda hakkındaki bilgi ve tutumunu araştıran çeşitli çalışmalar tıp fakültesi öğrencilerinin aşılarda ile ilgili bilgilerinin ve aşılarda hakkında hastalara danışmanlık vermede yetersiz olduğunu göstermektedir (6,7). Ayrıca çalışmalar aşı ile ilgili bilgi eksikliğinin ve olumsuz tutumun gelecekte sağlık çalışanları için bir zorluk olacağına işaret etmektedir (8).

Araştırmalar hekimler tarafından sağlanan bilgilerin ebeveynlerin çocuklarını aşılamaya yönelik tutumlarında kritik rol oynadığını göstermiştir (9). Hekimler aşıya olan güveni sağlamada anahtar rol oynamaktadır (1). Bu nedenle geleceğin hekimlerinin aşılama konusunda bilgili olmaları ve aşı kararsızlığı artışına karşı iyi donanımlı olmaları giderek artan bir öneme sahiptir. Tıp fakültesi öğrencilerinin bilgi ve tutumların saptanması, aşı oranlarının artırılması ve aşı kararsızlığı sıklığının azaltılması için gerekli müdahalelerin planlanması aşamasında önemlidir.

Bu araştırma ile tıp fakültesi 1. ve 6. sınıf öğrencilerinin erişkin ve çocukluk çağı aşılarda konusundaki bilgi ve tutumlarını belirlemeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Kesitsel tipteki araştırmanın evrenini 2018-2019 yılında bir tıp fakültesinde öğrenim gören 1. ve 6. sınıf öğrencileri oluşturmaktadır (404 kişi). Evreni temsil edecek minimum örneklem büyüklüğü, evren büyüklüğü 404, sapma payı  $d=0,05$  olarak alındığında ve %95 güven düzeyinde 197 kişi olarak hesaplandı. Örneklem seçimine gidilmemiş olup evrenin tamamına ulaşılması hedeflendi.

Araştırmanın bağımlı değişkenini öğrencilerin aşıyla ilgili bilgi ve tutumları oluştururken; bağımsız değişkenlerini ise öğrencilerin sosyo-demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, medeni durum, anne-baba öğrenim durumu, en uzun süre yaşanan yer, algılanan gelir durumu), sınıfı, bağışıklama alışkanlığı ve durumu, Sağlık Bakanlığı çocukluk ve erişkin çağı rutin aşılama programında yer alan aşılarda duyma durumu, gelecekte çocuklarına aşı

yaptırmayı düşünme durumu ve Sağlık Bakanlığı'nın aşı takviminde yer alan aşıları çocuklarına yaptırmayı isteme ve kararsızlık yaşama nedenleri oluşturmaktadır.

Veri toplama işleminde araştırmacılar tarafından literatür taranarak oluşturulan 74 soruluk anket formu kullanıldı. Katılımcıların sosyo-demografik özellikleriyle ilgili 9 soru, bilgi sahibi olduğu aşılar hakkında 2 soru, bağışıklama alışkanlıkları ve durumu hakkında 6 soru, gelecekteki çocuklarına Sağlık Bakanlığı'nın aşı takviminde yer alan aşıları yaptırmayı düşünme durumu ve nedenleriyle ilgili 3 soru ve ücretli aşılar hakkında 4 soru soruldu. Aşılar ile ilgili bilgi düzeyini ölçmek amacıyla araştırmacılar tarafından literatür taranarak oluşturulan 22 sorudan bilgi puanı hesaplandı. Ölçekten en düşük 0, en yüksek 22 puan alınmakta olup; yüksek puan alınması bilgi düzeyinin yüksek olduğunu göstermektedir. Aşılar ile ilgili tutumu ölçmek amacıyla araştırmacılar tarafından literatür taranarak oluşturulan 28 soruyla tutum puanı hesaplandı. Sorular 4'lü Likert tipinde olup en yüksek 84 ve en düşük 0 alınmaktadır, yüksek puan olumlu tutumu göstermektedir. Çalışma öncesinde Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan etik kurul izni ve gerekli kurumsal izinler alındı (Sayı: 10, tarih: 21.05.2019).

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS-17 kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı, yüzde; sürekli değişkenler için aritmetik ortalama, standart sapma ve kesikli değişkenler için ortanca, çeyrekler arası fark verildi. Ölçümsel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arası ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Aşılar hakkında bilgi ve tutum puanının etkileyen faktörlerin belirlenmesinde doğrusal regresyon analizi (backward) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p) <0,05 kabul edildi.

### Bulgular

Araştırmaya 338 kişi katılmıştır. Çalışmaya katılan öğrencilerin yaş ortalaması 21,4±3,1 olup, %57,0'si kadındır. Katılımcıların % 63,3'ü 1. sınıf öğrencisidir. Öğrencilerin %61,6'sının anne öğrenim düzeyi lise ve üstü, %78,0'ının baba öğrenim düzeyi lise ve üstüdür (Tablo 1).

Katılımcılar çocukluk çağı aşılarından en sık kızamık aşısını, su çiçeği aşısını ve tetanoz aşısını

Tablo 1. Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri		
Yaş (Ort ± SS)	21,42±3,12	
Değişkenler	n	%
Cinsiyet		
Kadın	192	57,0
Erkek	145	43,0
Sınıf		
1	214	63,3
6	124	36,7
Medeni durum		
Evli	9	2,8
Bekar	315	97,2
Anne öğrenim durumu		
Okuryazar değil	7	2,1
Okuryazar	15	4,5
İlkokul mezunu	64	19,0
Ortaokul mezunu	43	12,8
Lise mezunu	92	27,4
Üniversite mezunu/yüksek lisans/doktora	115	34,2
Baba öğrenim durumu		
Okuryazar değil	2	0,6
Okuryazar	10	3,0
İlkokul mezunu	30	8,9
Ortaokul mezunu	32	9,5
Lise mezunu	76	22,6
Üniversite mezunu/yüksek lisans/doktora	186	55,4
En uzun süre yaşanan yer		
İl	211	63,0
İlçe	102	30,4
Kasaba/köy	22	6,6
Algılanan gelir		
Gelirim giderimden az	38	11,4
Gelirim giderime eşit	214	64,0
Gelirim giderimden fazla	82	24,6
Kronik hastalık varlığı		
Var	30	9,1
Yok	301	90,9

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

bilmektedir. Öğrenciler çocukluk çağı aşılarından en az pnömokok aşısını ve H. influenza tip B aşısını bilmektedir (Şekil 1).

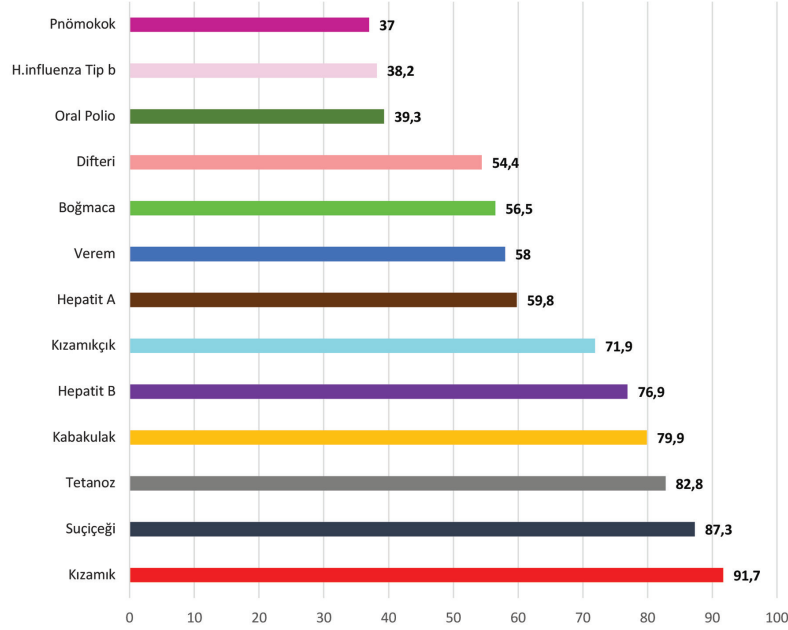


Öğrenciler en sık tetanoz ve Human Papilloma Virus (HPV) aşısının erişkin aşısı olduğunu bilmektedir (Şekil 2).

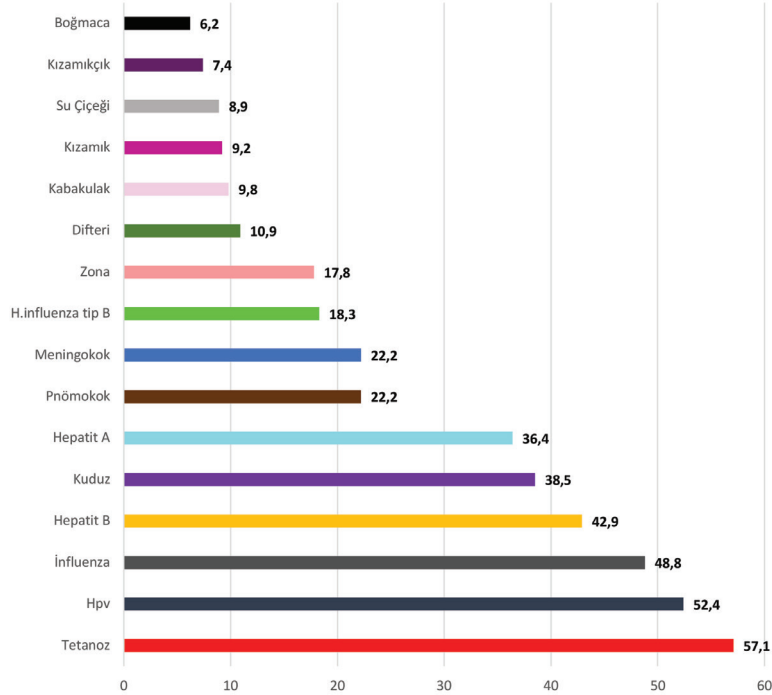
Öğrencilerin grip aşısını yaptırmama sıklığı %74,0 iken HPV aşısını yaptırmama sıklığı %86,7'dir.

Katılımcıların %63,2'si Hepatit B aşısını, %47,4'ü Hepatit A aşısını ve %68,1'i tetanoz aşısını yaptırdığını belirtti (Tablo 2).

Katılımcıların %95,2'si gelecekteki çocuklarına aşı yaptırmayı düşünmektedir. Öğrencilerin gelecekteki



Şekil 1. Katılımcıların çocukluk çağı aşıları hakkında bilgi durumu.



Şekil 2. Katılımcıların erişkin dönem aşıları hakkında bilgi durumu.

çocuklarına aşı yaptırma nedenleri arasındaki en sık iki etken aşıların hastalıklardan koruması ve aşıların yararlı olmasıdır. Öğrencilerin %3,0'ü gelecekteki çocuklarına aşı yaptırmayı düşünürken; bunun en sık nedeni olarak aşıların yan etkileri olmasını belirtmişlerdir (Tablo 3).

Öğrencilerin %59,6'sı ücretli aşıları biliyorken, bu aşılarından en sık HPV aşısını bilmektedirler. Katılımcıların %58,2'si ücretli aşıları yaptırmayı düşünürken, %72,7'si devlet tarafından karşılandığında ücretli aşıları yaptırmayı düşünmektedir (Tablo 4).

Katılımcıların %65,4'ü aşıyla ilgili bilgi sorularının yarısına yanlış cevap verdi. Katılımcıların çocukluk ve erişkin çağı aşılarıyla ilgili bilgi sorularına verdikleri yanıtlar Tablo 5'te gösterilmektedir. Yine katılımcıların çocukluk ve erişkin çağı aşılarıyla ilgili tutum sorularına verdikleri yanıtlar Tablo 6'da gösterilmektedir.

Çalışmaya katılan öğrencilerin aşılarla ilgili bilgi ortalama puanı  $9,4 \pm 5,7$  iken, aşılarla ilgili tutum puanı  $62,7 \pm 10,9$ 'dır. Sınıflara göre aşı bilgi puanları değerlendirildiğinde 6. sınıf öğrencilerinde aşı bilgi

Tablo 2. Katılımcıların erişkin çağı aşılarını yaptırma durumları ile ilgili özellikler

Değişkenler	n	%
Mevsimsel grip aşısı		
Her yıl yaptırım	12	3,6
Ara sıra yaptırım	75	22,4
Hiç yaptırmam	248	74,0
KKK aşısı		
Evet	199	62,2
Hayır	121	37,8
Hepatit A		
Evet	152	47,4
Hayır	169	52,6
Hepatit B		
Evet	203	63,2
Hayır	118	36,8
HPV aşısı		
Evet	43	13,3
Hayır	281	86,7
Tetanoz aşısı		
Evet	224	68,1
Hayır	105	31,9

KKK: Kızamık-kızamıkçık-kabakulak, HPV: Human papilloma virus

Tablo 3. Katılımcıların gelecekteki çocuklarına aşı yaptırmayı düşünme durumu ve yaptırma/yaptırmama nedenleri

Değişkenler	n	%
Aşıları yaptırmayı düşünme durumu		
Evet	317	95,2
Bazılarını yaptırmakta kararsızlığı	10	3,0
Hayır	6	1,8
Aşıları yaptırmak isteme nedenleri*		
Aşıların yararlı olduğuna inanma	223	66,0
Hastalıklardan koruduğunu düşünme	239	70,7
Çevresindeki herkesin aşı yaptırması	12	3,6
Zorunlu olduğunu düşünme	35	10,4
Diğer	1	0,3
Aşıları yaptırmak istememe nedenleri*		
Zararlı yan etkileri olduğunu düşünme	9	2,7
Dini inançlar	2	0,6
Yararlı olmadığına inanma	1	0,3
İlaç firmalarına kazanç sağlamak amaçlı olduğunu düşünme	5	1,5
Başka hastalıklara neden olabileceğinden korkma	8	2,4
Diğer	1	0,3

\*Birden fazla seçenek işaretlenebilir.

Tablo 4. Katılımcıların ücretli aşılarla ilgili bilgi ve tutumu ile ilgili özellikleri

Değişkenler	n	%
Ücretli aşıları bilme durumu		
Evet	201	59,6
Hayır	136	40,4
Bilgi sahibi olduğu ücretli aşılar*		
Rotavirüs aşısı	113	33,4
Menenjit aşısı	95	28,1
Human Papilloma Virüs (HPV) aşısı	128	37,9
Ücretli aşıları yaptırmayı düşünme durumu		
Evet	196	58,2
Hayır	20	5,9
Bilmiyorum	121	35,9
Devlet tarafından karşılandığında yaptırmayı düşünme durumu		
Evet	245	72,7
Hayır	9	2,7
Bilmiyorum	83	24,6

\*Birden fazla seçenek işaretlenebilir.

puanları 1. sınıf öğrencilerine göre daha yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,001$ ). Hepatit A ve tetanoz aşısını yaptıranlarda aşı bilgi puanı yaptırmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksektir. KKK ve Hepatit B aşısını yaptıranlarda yaptırmayanlara göre, ücretli aşıları bilenlerde bilmeyenlere göre, ücretli aşıları gelecekteki çocuklarına yaptırmayı

düşünenlerde düşünmeyenlere göre ve devlet tarafından karşılandığında ücretli aşıları gelecekteki çocuklarına yaptırmayı düşünmeyenlere göre aşı bilgi ve tutum puanları istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ( $p<0,05$ ). En uzun yaşanan yer il olanlarda aşılarla yönelik tutum puanları daha olumludur ( $p<0,05$ ) (Tablo 7).

Tablo 5. Katılımcıların çocukluk çağı ve erişkin dönem aşıları ile ilgili bilgi durumu

	Doğru		Yanlış		Bilmiyorum	
	n	%	n	%	n	%
Erişkin dönemde mevsimsel grip aşısı her yıl Ekim-Kasım ayı ortalarından itibaren yapılır.	218	64,5	11	3,3	109	32,2
Gebelikte tetanoz aşısı yaptırılması önerilir.	164	48,5	29	8,6	145	42,9
Eğer su çiçeği geçirmediyseniz erişkin dönemde su çiçeği aşısı yaptırılması önerilir.	177	52,4	38	11,2	123	36,4
Erişkin dönemde pnömokok aşısı zatürre geçirme riski yüksek olan kişilerde yaptırılması önerilir.	220	65,1	8	2,4	110	32,5
Erişkin dönemde KKK (Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak) aşısı 19-60 yaşları arasında yaptırılması önerilir.	105	31,1	48	14,2	185	54,7
Erişkin dönemde eğer risk varsa ve hastalık geçirilmemiş ise Hepatit A aşısının yaptırılması önerilir.	215	63,6	12	3,6	111	32,8
Erişkin dönemde eğer risk varsa ve hastalık geçirilmemiş ise Hepatit B aşısının yaptırılması önerilir.	220	65,1	3	0,9	115	34,0
Erişkin dönemde eğer risk varsa menenjit aşısının yaptırılması önerilir.	195	57,7	10	3,0	133	39,3
Erişkin dönemde eğer risk varsa Hib aşısının yaptırılması önerilir.	174	51,5	5	1,5	159	47,0
Sağlık personeline eğer menenjit geçirme riski varsa meningokok ve Hib aşısı yaptırılması önerilir.	200	59,2	10	3,0	128	37,9
Erişkin bağışıklamada en azından bir dozu Tdap olmak üzere 10 yılda bir Td rapeli önerilir.	98	29,0	13	3,8	227	67,2
Gebelikte suçiçeği, zona ve kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı yapılması sakıncalıdır.	145	42,9	18	5,3	175	51,8
Rekombinant grip aşıları yumurta alerjisi olanlara güvenle uygulanabilir.	50	14,8	69	20,4	219	64,8
Hepatit B aşılamaında üçüncü aşıdan sonra 10 mIU/mL veya daha üzerinde anti-HBs yanıtı elde edilmesi uzun süreli koruyuculuk sağlandığını gösterir.	100	29,6	22	6,5	216	63,9
Su Çiçeği aşı uygulamasından sonraki ilk 4 hafta içerisinde gebe kalma ihtimali olan kadınlar aşılanmamalıdır.	120	35,5	15	4,4	203	60,1
Daha önce suçiçeği ve zona zoster geçirip geçirmemiş olmasına bakılmaksızın 60 yaş üzerindeki tüm bireylere ve kronik hastalığı olanlara Herpes Zoster (Zona) aşısı önerilir.	72	21,3	32	9,5	234	69,2
KKK aşısı gebelerde güvenle kullanılabilir.	39	11,5	108	32,0	191	56,5
9-26 yaş arası kız çocuklarına yapılan HPV aşılama serviks kanserinin önlenmesinde en maliyet-etkin yöntemdir.	138	40,8	22	6,5	178	52,7
Seksüel aktivite başlanmadan HPV aşı takviminin tamamlanması gerekir.	134	39,6	27	8,0	177	52,4
HPV aşısı erkeklere uygulanamaz.	59	17,5	96	28,4	183	54,1
HPV aşısı yaptıran kadınların serviks kanseri taraması yaptırmasına gerek yoktur.	27	8,0	160	47,3	151	44,7
HPV aşı şeması 0., 2. ve 6. aylarda olmak üzere toplam 3 dozdan oluşur.	76	22,5	20	5,9	242	71,6

HPV: Human papilloma virüsü, KKK: Kızamık-kızamıkçık-kabakulak

Çoklu değişkenli analiz 6. sınıf öğrencilerinde, Hepatit B aşısı yaptıranlarda, ücretli aşıları bilenlerde ve ücretli aşılar devlet tarafından karşılandığında

gelecekteki çocuklarına yaptırmayı düşünenlerde aşı bilgi puanının daha yüksek olduğunu ortaya koyarken ücretli aşıları bilenlerde ve ücretli aşıları yaptırmayı

Tablo 6. Katılımcıların çocukluk çağı ve erişkin dönem aşıları ile ilgili tutumları

	Katılıyorum n (%)	Genellikle katılıyorum n (%)	Kısmen katılıyorum n (%)	Katılmıyorum n (%)
Enfeksiyon hastalıklarından korunmak için aşılar yararlı ve gereklidir.	292 (86,4)	32 (9,5)	8 (2,4)	6 (1,7)
Aşıların gerekliliği ile ilgili şüphelerim var.	24 (7,1)	21 (6,2)	55 (16,3)	238 (70,4)
Ulusal aşılama programındaki aşılar çocuklar için koruyucudur.	281 (83,1)	44 (13,0)	12 (3,6)	1 (0,3)
Ulusal aşılama programındaki aşılar çocuklar için uygundur ve uygulanmalıdır.	263 (77,8)	49 (14,5)	22 (6,5)	4 (1,2)
Ulusal aşılama programındaki aşılar zorunlu olarak yapılmalıdır.	222 (65,7)	65 (19,2)	39 (11,5)	12 (3,6)
Ücretli aşıların gerekli olduğunu düşünürsem çocuğuma yaptırırım.	241 (71,3)	65 (19,2)	26 (7,7)	6 (1,8)
Ücretli aşıların gerekli olduğunu düşünürsem kendime yaptırırım.	228 (67,5)	70 (20,7)	32 (9,5)	8 (2,3)
Ücretli olması yıllık influenza aşısı yaptırmamı olumsuz yönde etkiler.	73 (21,6)	55 (16,3)	124 (36,7)	86 (25,4)
Grip aşısını gerekli buluyorum.	97 (28,7)	65 (19,2)	108 (32,0)	68 (20,1)
Sağlık çalışanları her yıl mevsimsel grip aşısı olmalıdır.	140 (41,4)	87 (25,7)	68 (20,1)	43 (12,7)
Kendime ve/veya çocuğuma aşı yapılmasını doğru bulmuyorum.	44 (13,0)	20 (5,9)	29 (8,6)	245 (72,5)
Hastalarımın aşılanmaları gerekliliği konusunda kişisel olarak tavsiyede bulunurum.	238 (70,4)	66 (19,5)	23 (6,8)	11 (3,3)
Kendisi ya da çocuğunu aşılama konusunda tereddüt yaşayan hastama aşı yaptırmayı yönünde tavsiye ederim.	244 (72,2)	52 (15,4)	30 (8,9)	12 (3,6)
Kendime ve/veya çocuğuma aşıların yapılmaması durumunda tedirgin hissederim.	203 (60,1)	56 (16,6)	41 (12,1)	38 (11,2)
Aşının bireylerde yan etkilerine göre yararının daha fazla olduğunu düşünüyorum.	228 (67,5)	60 (17,8)	28 (8,3)	22 (6,5)
Aşı etkinliği ile ilgili şüphelerim var.	27 (8,0)	42 (12,4)	81 (24,0)	188 (55,6)
Aşı üreten firmaların yönlendirmesi konusunda endişelerim var.	59 (17,5)	73 (21,6)	138 (40,8)	68 (20,1)
Aşıların ciddi yan etkileri olabileceğini düşünüyorum ve yan etkilerinden korkuyorum.	27 (8,0)	54 (16,0)	115 (34,0)	142 (42,0)
Aşıların yeterince denenmemiş olduğunu düşünüyorum.	41 (12,1)	39 (11,5)	102 (30,2)	156 (46,2)
Hasta ve hasta yakınlarını aşılar konusunda bilgilendirilmelidir.	263 (77,8)	43 (12,7)	12 (3,6)	20 (5,9)
Dini,felsefi nedenlerden ötürü aşı yaptırmak istemiyorum.	36 (10,7)	25 (7,4)	15 (4,4)	262 (77,5)
Çocukluk döneminde olduğu gibi erişkin dönem için de bir aşılama programı olmalıdır.	208 (61,5)	68 (20,2)	43 (12,7)	19 (5,6)
Erişkin bağışıklama konusundaki bilgimin yetersiz olduğunu düşünüyorum.	198 (58,6)	58 (17,2)	49 (14,5)	33 (9,8)
Erişkin dönemde önerilen aşılar ücretsiz olmalıdır.	205 (60,7)	68 (20,1)	55 (16,3)	10 (3,0)
Tıp eğitimim sırasında aşılar ve immünizasyon konusunda yeterli eğitimi aldım.	113 (33,4)	71 (21,0)	64 (18,9)	90 (26,6)
Medya yayınları aşılar hakkındaki endişelerimi artırır.	51 (15,1)	60 (17,8)	104 (30,8)	123 (36,3)
Sağlık çalışanlarına aşılar zorunlu olarak yapılmalıdır.	199 (58,9)	72 (21,3)	50 (14,8)	17 (5,0)
Aşıların içeriğinde zararlı maddeler (civa, alüminyum, eter) içerdiğini düşünmem nedeniyle aşı yaptırmak istemiyorum.	26 (7,7)	29 (8,6)	74 (21,9)	209 (61,8)

Tablo 7. Katılımların aşıya ait bilgi ve tutum puanları ve ilişkili faktörler				
Değişkenler	Bilgi puanı (Ort ± SS)	p	Tutum puanı (Ort ± SS)	p
Bilgi puanı	9,42±5,74	-	62,78±10,96	-
Cinsiyet				
Kadın	9,01±5,71	0,119	62,96±10,79	0,658
Erkek	9,97±5,77		62,43±11,18	
Dönem				
1	6,99±5,16	<0,001	62,16±10,86	0,165
6	13,61±4,02		63,83±11,08	
Medeni durum				
Evli	12,88±4,93	0,078	65,11±10,25	0,604
Bekar	9,33±5,77		63,06±10,94	
Anne öğrenim durumu				
Ortaokul ve altı	10,0±5,66	0,147	62,95±10,74	0,959
Lise ve üzeri	9,08±5,78		62,65±11,14	
Baba öğrenim durumu				
Ortaokul ve altı	10,18±6,12	0,198	60,85±11,25	0,063
Lise ve üzeri	9,22±5,63		63,30±10,86	
En uzun süre yaşanan yer				
İl	9,63±5,63	0,361	63,74±10,90	0,038
İlçe/kasaba/köy	9,07±5,90		61,34±10,95	
Algılanan gelir				
Gelirim giderimden az	9,73±4,66	0,715	62,00±11,98	0,715
Gelirim giderime eşit	9,28±5,74		62,70±10,80	
Gelirim giderimden fazla	9,89±6,20		63,14±11,15	
Kronik hastalık varlığı				
Var	9,20±5,73	0,851	61,70±12,57	0,651
Yok	9,45±5,78		62,88±10,88	
Mevsimsel grip aşısı				
Her yıl yaptırım	12,41±3,72	0,085	65,16±13,03	0,325
Ara sıra yaptırım/hiç yaptırmam	9,33±5,78		62,82±10,84	
KKK aşısı yaptırma durumu				
Evet	10,94±5,45	<0,001	64,26±10,73	0,011
Hayır	7,23±5,51		61,07±10,94	
Hepatit A yaptırma durumu				
Evet	10,73±5,71	0,001	62,40±11,03	0,336
Hayır	8,59±5,50		63,47±11,00	
Hepatit B yaptırma durumu				
Evet	10,98±5,48	<0,001	63,96±11,27	0,018
Hayır	7,35±5,42		61,22±10,36	
HPV aşısı yaptırma durumu				
Evet	9,93±6,11	0,783	61,95±11,07	0,516
Hayır	9,59±5,65		63,14±10,99	

Tablo 7. Devamı				
Değişkenler	Bilgi puanı (Ort ± SS)	p	Tutum puanı (Ort ± SS)	p
Tetanoz aşısı yaptırma durumu				
Evet	10,12±5,75	0,004	63,21±10,79	0,654
Hayır	8,27±5,65		62,58±11,18	
Gelecekte çocuklarıma aşıları yaptırmayı düşünme durumu				
Evet	9,47±5,75	0,083	63,40±10,62	0,083
Bazılarını yaptırmakta kararsızım	5,80±4,39		53,70±9,90	
Hayır	12,16±4,91		55,0±17,11	
Ücretli aşıları bilme durumu				
Evet	11,45±5,20	<0,001	64,78±10,43	<0,001
Hayır	6,49±5,16		59,08±11,04	
Ücretli aşıları gelecekteki çocuklarına yaptırmayı düşünme durumu				
Evet	10,34±6,01	0,001	65,10±10,38	<0,001
Hayır/bilmiyorum	8,21±5,07		59,68±10,91	
Devlet tarafından karşılandığında gelecekteki çocuklarına yaptırmayı düşünme durumu				
Evet	10,22±5,87	<0,001	64,26±10,44	<0,001
Hayır/bilmiyorum	7,39±4,76		59,04±11,32	

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, HPV: Human papilloma virüs, KKK: Kızamık-kızamıkçık-kabakulak

düşünenlerde aşı tutum puanının daha olumlu olduğunu ortaya koymaktadır (Tablo 8 ve 9).

### Tartışma

Tıp fakültesi öğrencilerinde çocukluk ve erişkin aşılarına yönelik bilgi ve tutumların belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmada öğrencilerin aşıya yönelik tutumlarının yüksek düzeyde olumlu olduğu, aşılar hakkındaki bilgi düzeylerinin ise düşük olduğu bulunmuştur. Hekimlerin aşı kararsızlığını gidermede ve aşı yaptırmayı teşvik etme de önemli rolleri olduğu gösterilmiştir (10). Geleceğin hekimleri tıp fakültesi öğrencilerinin aşılar hakkındaki bilgi düzeylerinin yüksek olması, hastalara yeterince tavsiyede bulunma ve aşı kararsızlığına karşı yanıt vermede büyük bir önem taşımaktadır. Yapılan araştırmalarda aşı kararsızlığının en sık nedenleri güvenlik endişeleri, bilgi eksikliği ve yanlış bilgilendirmeler olarak bulunmuştur (11). Bu nedenle tıp fakültesi öğrencilerinin gelecekte hekim olarak çalışacakları göz önüne alındığında hastaları aşıyla önlenabilir hastalıklara karşı korumak için aşılarla ilgili topluma doğru bilgi vermekten sorumludur. Barselona'da birinci basamak sağlık çalışanlarıyla yapılan bir çalışmada, yaklaşık her üç katılımcıdan biri aşı konusunda kararsız anne-babaların sorularını yanıtlamak için yeterli bilgiye

sahip olmadığını belirtmiştir (12). Bu çalışmada, tıp fakültesi öğrencilerinin aşı bilgisi eksikliğini göstermektedir.

Bu çalışmada tıp fakültesi öğrencilerinin aşıya yönelik tutumlarının olumlu olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda aşılarla yönelik olumlu tutum ve öğrencilerin çoğunluğunun gelecekteki çocuklarına aşı yaptırmayı düşünmesi mevcut aşılama süreçlerine güvendiklerini gösterebilir. Bizim çalışmamıza benzer olarak Romanya'da 2018 yılında tıp fakültesi öğrencilerinde yapılan bir çalışmada öğrencilerin aşılarla yönelik tutumu yüksek düzeyde olumlu saptanmıştır (9). Geleceğin hekimlerinin aşıya yönelik tutumlarının yüksek olması toplumda aşı yaptırmaya sıklığının yüksek olmasını sağlayabilir. Almanya'da hekimler üzerinde yaptığı çalışmada hekimlerin aşıya yönelik tutumlarının aşı kapsamıyla ilişkili olduğunu saptamıştır (13).

DSÖ ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC) tıp fakültesi öğrencileri de dahil olmak üzere sağlık profesyonellerinin mevsimsel gribe karşı düzenli olarak aşılanması gerektiğini belirtmektedir (14,15). Buna rağmen çalışma grubumuz influenza açısından risk grubu olmasına rağmen mevsimsel grip aşısını yaptırmaya sıklığı oldukça düşük bulunmuştur (%22,4).

Bu durum endişe vericidir. Bu durumun nedeni gripin özellikle genç bireylerde ciddi bir hastalık olmadığı algısından kaynaklanıyor olabilir. Bizim çalışmamızla benzer olarak Polonya'da yapılan araştırma bu oran %15,2 ve Fransa'da yapılan çalışmada %29,7 bulunmuştur (16,17). Tıp öğrencilerinin grip aşısı yaptırma sıklığının düşük olmasının altında yatan nedenlerinin araştırılmasına ihtiyaç vardır. ABD'deki yapılan bir çalışmada tıp fakültesi öğrencilerinin teorik eğitiminin yanında yerinde akran aşılması yapılması tıp fakültesi öğrencileri arasında mevsimsel grip aşısı yaptırma sıklığını artırdığını göstermiştir (18).

Araştırmada tıp fakültesi öğrencilerinin HPV aşısı yaptırma sıklığı düşük bulunmuştur (%13,3). Fransa'da yapılan çalışmada tıp fakültesi öğrencilerinde HPV aşısı yaptırma sıklığı %50,9 saptanırken, Lübnan'da yedi tane tıp fakültesinin öğrencilerinde yapılan çalışmada HPV aşısı yaptırma sıklığı %16,8 ve Çin'de yapılan bir çalışmada tıp fakültesi öğrencilerinin HPV aşısı yaptırma sıklığı %8,8 bulunmuştur (19-

21). HPV aşısı yaptırma sıklıklarında bu farklılıklar çalışma gruplarının sosyo-kültürel farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışmamızda katılımcıların %33,1'i HPV ile ilgili sorulan 5 sorunun hepsine yanlış cevap vermiştir. Tıp fakültesi öğrencilerinin gelecekteki klinik uygulamaları için HPV aşısı hakkında kapsamlı bilgi sahibi olmaları gerekmektedir. Bizim çalışmamızla benzer şekilde Çin'de yapılan bir çalışmada tıp fakültesi öğrencilerinin HPV aşısı hakkında bilgi eksikliğini ortaya koymuştur (22).

Çalışmada, öğrencilerin yaklaşık %60'ı Hepatit B aşısını yaptırmıştır. Kamerun'da yapılan çalışmada öğrencilerin sadece %10'u uygun dozda Hepatit B aşısını yaptırmışken (23), Aroke ve ark. (24) yaptığı çalışmada Hepatit B aşısı yaptırma %26 olarak saptanmıştır. Literatürde tıp fakültesi öğrencilerinde Hepatit B yaptırma sıklıkları arasında farklılıklar bulunmaktadır. Ancak bu oranlar genellikle düşüktür.

Araştırmaya katılan Dönem 6 öğrencilerinin Dönem 1 öğrencilerine göre bilgi puanları daha yüksekti. Bu bulgu literatürle uyumludur (25,26). Dönem 6 öğrencilerinin aşı konusunda daha bilgili olmaları Dönem 6 öğrencilerinin Dönem 1 öğrencilerine göre tıp eğitimi süresince aşıyla ilgili daha fazla eğitime almalarından kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Katılımcıların aşı yaptırma durumları kişilerin beyana dayanmaktaydı. Bu nedenle bu hatırlatma yanlılığı (recall bias) ve bilgi yanlılığı (information bias) olabilir. Ayrıca çalışmamızı sadece tek bir tıp fakültesinde gerçekleştirdiğimiz için tüm tıp fakültelerine genellemez.

## Sonuç

Sonuç olarak, tıp fakültesi öğrencilerinin aşılar konusundaki bilgi düzeyleri düşük saptanmışken, aşılarla yönelik tutumları olumludur. Tıp eğitimi sürecinde aşı konusundaki bilgi ve tutumu olumlu etkileyecek daha fazla aktiviteye yer verilmesi önerilir. Ayrıca bu araştırma gibi araştırmaların daha farklı tıp fakültelerinde ve aralıklı olarak yapılmasının geleceğin hekimlerinin aşılar konusundaki bilgi durumlarını ve tutumlarını saptanmada yararlı olacağı ve gerekli ise düzeltmeler için girişimlerin yapılmasına fırsat sağlayacağı düşünülebilir.

Tablo 8. Katılımcıların aşılar hakkındaki bilgi puanını etkileyen faktörlerle ilgili çoklu analiz

Değişkenler	B	Standart hata	p
Dönem	5,72	0,565	<0,001
Hepatit B aşısı yaptırma	-1,70	0,550	0,002
Ücretli aşıları bilme durumu	-1,64	0,593	0,006
Devlet tarafından karşılandığında yaptırmayı düşünme durumu	-2,60	0,593	<0,001

Modelle yaş, cinsiyet, dönem, KKK aşısı yaptırma, Hepatit A aşısı yaptırma, Hepatit B aşısı yaptırma, tetanoz aşısı yaptırma, ücretli aşıları devlet yaptırsa yaptırmayı düşünme durumu, ücretli aşıları bilme durumu dahil edilerek lineer regresyon analizi yapılmıştır. R<sup>2</sup>=0,443.  
KKK: Kızamık-kızamıkçık-kabakulak

Tablo 9. Katılımcıların aşılar hakkındaki tutum puanını etkileyen faktörlerle ilgili çoklu analiz

Değişkenler	B	Standart hata	p
Ücretli aşıları bilme durumu	-3,94	1,23	0,001
Ücretli aşıları yaptırmayı düşünme durumu	-2,28	0,63	<0,001

Modelle yaş, cinsiyet, en uzun süre yaşanan yer, KKK aşısı yaptırma, Hepatit B aşısı yaptırma, ücretli aşıları yaptırmayı düşünme durumu, ücretli aşıları devlet yaptırsa yaptırmama durumu, ücretli aşıları bilme durumu dahil edilerek lineer regresyon analizi yapılmıştır. R<sup>2</sup>=0,085.  
KKK: Kızamık-kızamıkçık-kabakulak

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan çalışmaya ilişkin etik kurul onayı alındı (sayı: 10, tarih: 21.05.2019).

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

- Mizuta AH, de Menezes Succi G, Montalli VAM, de Menezes Succi RC. Perceptions on the importance of vaccination and vaccine refusal in a medical school. *Rev Paul Pediatr* 2019;37:34-40.
- Marotta C, Raia DD, Ventura G, Casuccio N, Dieli F, D'Angelo C, et al. Improvement in vaccination knowledge among health students following an integrated extracurricular intervention, an explorative study in the University of Palermo. *J Prev Med Hyg* 2017;58:E93-8.
- World Health Organization (WHO). Immunization coverage. [cited: 04.04.2022]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
- Salmon DA, Dudley MZ, Glanz JM, Omer SB. Vaccine Hesitancy: Causes, Consequences, and a Call to Action. *Am J Prev Med* 2015;49:S391-8.
- Afonso N, Kavanagh M, Swanberg S. Improvement in attitudes toward influenza vaccination in medical students following an integrated curricular intervention. *Vaccine* 2014;32:502-6.
- Afonso NM, Kavanagh MJ, Swanberg SM, Schulte JM, Wunderlich T, Lucia VC. Will they lead by example? Assessment of vaccination rates and attitudes to human papilloma virus in millennial medical students. *BMC Public Health* 2017;17:1-8.
- Betsch C, Wicker S. E-health use, vaccination knowledge and perception of own risk: Drivers of vaccination uptake in medical students. *Vaccine* 2012;30:1143-8.
- Pelly LP, Pierrynowski MacDougall DM, Halperin BA, Strang RA, Bowles SK, Baxendale DM, et al. The Vaxed Project: An assessment of immunization education in Canadian health professional programs. *BMC Med Educ* 2010;10:86.
- Deleanu D, Petricau C, Leru P, Chiorean I, Muntean A, Dumitrascu D, et al. Knowledge influences attitudes toward vaccination in Romania. *Exp Ther Med* 2019;18:5088-94.
- Edwards KM, Hackell JM. Countering Vaccine Hesitancy. *Pediatrics* 2016;138:3.
- Dube E, Gagnon D, Nickels E, Jeram S, Schuster M. Mapping vaccine hesitancy - Country-specific characteristics of a global phenomenon. *Vaccine* 2014;32:6649-54.
- Picchio CA, Carrasco MG, Sagué-Vilavella M, Rius C. Knowledge, attitudes and beliefs about vaccination in primary healthcare workers involved in the administration of systematic childhood vaccines, Barcelona, 2016/17. *Euro Surveill* 2019;24:1800117.
- Weigel M, Weitmann K, Rautmann C, Schmidth J, Bruns R, Hoffmann W. Impact of physicians' attitude to vaccination on local vaccination coverage for pertussis and measles in Germany. *Eur J Public Health* 2014;24:1009-16.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza Vaccination Information for Health Care Workers. [cited: 09.10.2022]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/healthcareworkers.htm>
- World Health Organization (WHO). How to Implement Seasonal Influenza Vaccination of Health Workers: An Introduction Manual for National Immunization Programme Managers and Policy Makers; Pilot version 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325906>
- Machowicz R, Wyszomirski T, Ciechanska J, Mahboobi N, Wnekowicz E, Obrowski M, et al. Knowledge, attitudes, and influenza vaccination of medical students in Warsaw, Strasbourg, and Teheran. *Eur J Med Res* 2010;15(Suppl 2):235-40.
- Loulergue P, Moulin F, Vidal-Trecan G, Absi Z, Demontpion C, Menager C, et al. Knowledge, attitudes and vaccination coverage of healthcare workers regarding occupational vaccinations. *Vaccine* 2009;27:4240-3.
- Loulergue P, Fonteneau L, Armengaud JB, Momcilovic S, Levy-Brühl D, Launay O, et al. Vaccine coverage of healthcare students in hospitals of the Paris region in 2009: the Studyvax survey. *Vaccine* 2013;31:2835-8.
- Baldoli A, Michon J, Verdon R, Fournier A. Vaccination perception and coverage among healthcare students in France in 2019. *BMC Med Educ* 2020;20:508.
- Haddad SF, Kerbage A, Eid R, Kourie HR. Awareness about the human papillomavirus (HPV) and HPV vaccine among medical students in Lebanon. *J Med Virol* 2022;94:2796-801.
- Liu Y, Jiang X, Xu L, Di N, Jiang L, Tao X. Difference Between Medical and Nonmedical Students on Knowledge, Practice, and Attitude Towards the Human Papillomavirus Vaccine in China: a Cross-Sectional Study. *J Cancer Educ* 2021;36:1014-21.
- Wen Y, Pan XF, Zhao ZM, Chen F, Fu CJ, Li SQ, et al. Knowledge of human papillomavirus (HPV) infection, cervical cancer, and HPV vaccine and its correlates among medical students in Southwest China: a multi-center cross-sectional survey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:5773-9.
- Noubiap JJ, Nansseu JR, Kengne KK, Tchokfe Ndoula S, Agyingi LA. Occupational exposure to blood, hepatitis B vaccine knowledge and uptake among medical students in Cameroon. *BMC Med Educ* 2013;13:148.
- Aroke D, Kadia BM, Anutebeh EN, Belanquale CA, Misori GM, Awa A, et al. Awareness and Vaccine Coverage of Hepatitis B among Cameroonian Medical Students. *Biomed Res Int* 2018;2018:3673289.
- Mjrby LM, Sahli AA, Alsrori ZM, Kamili FH, Althurwi HA, Zalah AA, et al. Knowledge and attitudes toward vaccination among Saudi medical students. *J Family Med Prim Care* 2020;9:2079-84.
- Cvjetkovic SJ, Jeremic VL, Tiosavljevic DV. Knowledge and attitudes toward vaccination: A survey of Serbian students. *J Infect Public Health* 2017;10:649-56.



# Çocukluk Çağının Akut Benign Miyozitinde Klinik ve Laboratuvar Bulguların Değerlendirilmesi

## Evaluation of Clinical and Laboratory Findings in Acute Benign Myositis in Childhood

İlknur Kaba\* (0000-0003-0969-7548), Havva Nur Peltek Kendirci\*\* (0000-0001-7398-765X), Samet Can Demirbaş\* (0000-0002-0597-5232)

\*Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çorum, Türkiye

\*\*Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Çorum, Türkiye



### Öz

**Giriş:** Çocukluk çağının benign akut miyoziti (ÇÇABM) genellikle okul çağındaki çocukları etkileyen, simetrik baldır ağrısı ve ani olarak yürümeyi reddetme ile karakterize, kendiliğinden düzelebilen bir klinik tablodur ve kreatin fosfokinaz (CK) yüksekliği eşlik etmektedir. Çalışmamızın amacı ÇÇABM olgularımızın özelliklerinin ortaya konulmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Retrospektif olarak, hastanemiz Çocuk Acil Servis ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine Ekim 2019 - Mart 2020 arasında üst solunum yolu enfeksiyonu ile başvuran ve ÇÇABM tanısı alan hastalar dahil edildi. Hastaların hastane bilgi yönetim sistemine kayıtlı takvim yaşı, hemogram, CRP, AST, ALT, LDH, CK, CK-MB düzeyleri değerlendirildi. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows 22.0 yazılımı ile gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Ortalama yaşı  $6,4 \pm 2,9$  (5,0-12,9) yıl olan 52 olgunun %71,2'si (n=37) erkek cinsiyette idi. Hastaların %92,8'i (n=48) üst solunum yolu enfeksiyonunu (ÜSYE) takiben yürüyememe şikayeti ile başvururken, %5,8'i (n=3) ÜSYE ve karın ağrısı; %1,9'u (n=1) ÜSYE ve göğüs ağrısı şikayetiyle başvurmuştu. İlk başvuruda ölçülen ortalama serum CK düzeyi  $1777,4 \pm 2320,5$  (188-11383) IU/L olup, başvurunun 4. gününde ortalama  $1104,3 \pm 1720,5$  (81-7190) IU/L düzeyi ile anlamlı düşüş saptandı (p=0,011). Benzer şekilde AST, ALT, LDH düzeylerinde de 4. günde anlamlı düzelme gözlemlendi (p=0,053, p=0,001, p=0,043).

**Sonuç:** Çalışmamızda ÇÇABM'nin erkek çocuklarda kızlara göre 2,4 kat daha sık görüldüğü, CK düzeyinin başvurunun 4. gününde anlamlı azaldığını saptadık. Başlangıç bulgularının ani ve hızlı olması nedeniyle endişe verici bir durum olsa da; kendiliğinden ve hızlı düzelen seyri, sekelsiz iyileşmeyle sonuçlanması nedeniyle benign bir tablo olduğu, bu süreçte gereksiz ve tekrarlayan tetkiklerden kaçınılması gerektiği akıld tutulmalıdır.

### Anahtar kelimeler

Çocukluk çağı, benign, miyozit, CK

### Keywords

Childhood, benign, myositis, CK

Geliş Tarihi/Received : 16.09.2022

Kabul Tarihi/Accepted : 31.10.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.73558

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. İlknur Kaba, Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çorum, Türkiye

Tel.: +90 537 022 59 07

E-posta: ilknurkaba@yahoo.com

### Abstract

**Introduction:** Benign acute myositis of childhood (CABM) is a self-resolving clinical picture that usually affects school-age children, characterized by symmetrical calf pain and sudden refusal to walk, and is accompanied by elevated creatine phosphokinase (CK). The aim of our study is to reveal the characteristics of our CABM cases.

**Materials and Methods:** Patients who applied to the Pediatric Emergency Department and Pediatrics Outpatient Clinic of our hospital between October 2019 and March 2020 with an upper respiratory tract infection and were diagnosed with CABM were included retrospectively. The patients' chronological age, hemogram,

CRP, AST, ALT, LDH, CK, CK-MB levels recorded in the hospital information management system were evaluated. Statistical analyzes were performed with IBM SPSS Statistics for Windows 22.0 software.

**Results:** Of the 52 cases with a mean age of  $6.4 \pm 2.9$  (5.0-12.9) years, 71.2% (n=37) were male. While 92.8% (n=48) of the patients presented with complaints of inability to walk following an upper respiratory tract infection (URTI), 5.8% (n=3) had URTI and abdominal pain; 1.9% (n=1) applied with complaints of URTI and chest pain. The mean serum CK level measured at the first admission was  $1777.4 \pm 2320.5$  (188-11383) IU/L, and a significant decrease was found on the 4<sup>th</sup> day of admission, with a mean level of  $1104.3 \pm 1720.5$  (81-7190) IU/L ( $p=0.011$ ). Similarly, significant improvement was observed in AST, ALT, and LDH levels on the 4<sup>th</sup> day ( $p=0.053$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.043$ ).

**Conclusion:** We found that CABM was observed 2.4 times more frequently in boys than in girls, and the CK level decreased significantly on the 4th day of admission. Although it is a worrying situation due to the sudden and rapid initial findings; It should be kept in mind that it is a benign picture due to its spontaneous and rapid recovery and results in recovery without sequelae, and unnecessary and repetitive examinations should be avoided in this process.

## Giriş

Çocukluk çağının benign akut miyoziti (ÇÇABM) ilk olarak 1957'de Lundberg tarafından etkilenen 74 çocuğun değerlendirildiği çalışma ile tanımlanmıştır (1). ÇÇABM okul çağındaki çocukları (genellikle erkekler) etkileyen, iyi huylu, kendi kendini sınırlayan, baldır (gastrokinemus) hassasiyeti ile karakterize; viral enfeksiyonları, bazen de kış mevsimindeki grip salgınlarını takiben yürümede ani başlayan güçlük ve beraberinde geçici kreatin fosfokinaz (CK) yüksekliğinin olması olarak ifade edilmektedir (2,3). Literatürde tanı koydurucu kesin kriterler bildirilmemektedir. Yürüyememenin daha çok ağrıya bağlı yürümeyi reddetme şeklinde görülmesi ve nörolojik muayenenin normal olması hastalığın tanısında önemlidir (1,4). Ani olarak ortaya çıkan yürüyememe şikayetinin çocuğun ailesinde derin kaygı ve korku oluşturduğu, ailelerin sıklıkla acil servislere başvurduğu bildirilmektedir (5). Yürüyememe etiyojisinde travmalar, serebrovasküler olaylar, tümörler, Gullian Barre Sendromu (GBS), transvers miyelit, periyodik paraliziler gibi ciddi hastalıklar ilk olarak düşünülmelidir. Bu hastalıklar için öykü, detaylı nörolojik muayene ile ve gerekli hallerde görüntüleme yöntemleriyle ayırıcı tanı yapılabilen (6) ise de influenza mevsiminde yüksek ateş, yaygın kas ağrısı, yürüme güçlüğü ve laboratuvar bulgularında CK yüksekliği gözlenen tablolarda, ÇÇABM akla ilk getirilmesi gereken klinik durumlardandır (7). Çalışmamızda çocukluk çağının benign akut viral miyoziti tanısı alan çocukların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Retrospektif olarak, hastanemiz Çocuk Acil Servis ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine Ekim 2019 - Mart 2020 tarihleri arasında üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) ile başvuran ve ÇÇABM tanısı alan 5-18 yaş arası hastalar dahil edildi. ÇÇABM tanısını; ani başlayan bilateral baldır ağrısı olan, yürüyememe veya yürüme bozukluğu olan, atak öncesinde ve/veya sırasında üst solunum yolu enfeksiyonu bulunan, serum CK seviyesinde yükseklik saptanan ve nörolojik muayenesinde belirgin patolojisi olmayan hastalar almıştır. Hastaların hiçbirinde travma, ailede kas hastalığı, koyu renkli idrar öyküsü, artrit, cilt döküntüsü, uzamış ateş, nefrit gibi sistemik hastalık bulgusu yoktu. Kronik hastalığı, eşlik eden nörolojik hastalığı veya bilinen kas hastalığı olanlar, 5-18 yaş aralığı dışında olanlar ve değerlendirilmesi planlanan muayene ve tetkikleri eksik olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların hastane bilgi yönetim sistemine kayıtlı klinik özellikleri (yaş, cinsiyet, öz ve soy geçmiş bilgileri, şikayet ve hikayeleri, fizik muayene bulguları) ve laboratuvar değerleri (hemogram, CRP, AST, ALT, LDH, CK) değerlendirildi.

Çalışmaya ait 245 karar sayılı etik kurul kararı Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 21.05.2022 tarihinde alınmıştır.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows 22.0 yazılımı ile gerçekleştirildi. Nitel değişkenleri karşılaştırmak için Pearson ki-kare testi ya da beklenen frekansı 5'ten küçük hücre olduğunda Fisher'in kesin testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk

testi ile incelendi, normal dağılan değişkenleri 2 grupta karşılaştırmak için bağımsız gruplarda t-testi kullanıldı. Normal dağılmayan değişkenleri 2 grupta karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı.  $P < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Ortalama yaşı  $6,4 \pm 2,9$  (5,0-12,9) yıl olan 52 olgunun %71,2'si (n=37) erkek cinsiyette idi, erkek/kız oranı 2,4 olarak bulundu. Olguların tamamında gribal enfeksiyon sonrası gelişen ani başlayan yürüyememe ve iki taraflı bacak ağrısı şikayeti mevcuttu. Olguların hiçbirinde travma ya da öz ve soy geçmişte kas hastalığı öyküsü yoktu. Tüm olguların nörolojik bulguları normal olup, artrit, cilt döküntüsü ya da sistemik hastalığı düşündürülecek fizik muayene bulgusu mevcut değildi. Olguların başvuru şikayetleri Tablo 1'de, laboratuvar özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Başvuru şikayeti	n	%
ÜSYE + yürüyememe	48	92,3
ÜSYE + karın ağrısı	3	5,8
ÜSYE + göğüs ağrısı	1	1,9
Toplam	52	100,0

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Olguların %90,4'ünün tedavisi (n=47) Çocuk Acil Servis polikliniğinde ayaktan düzenlendi ve tüm hastalarda üre, kreatinin ve tam idrar tetkiki normal sınırlarda bulunurken, miyoglobüri saptanmadı. Hastaların %9,6'sı (n=5) ise yatırılarak tedavi edildi. Hastanede yatış süresi ortalama  $5,4 \pm 2,5$  (3-8) olan olgularda miyoglobüri veya akut böbrek yetmezliği gözlenmedi.

### Tartışma

Çocukluk çağının benign akut miyoziti (ÇÇABM) ilk kez 1957 yılında Lundberg okul çağındaki çocuklarda yüksek ateş ve üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarından 4 gün sonra ortaya çıkan, baldır kaslarında şiddetli ağrı ve yürüme zorluğu şeklindeki klinik tabloyu bildirerek; sendromu "miyalji cruris epidemica" olarak tanımlamıştır (1). Çocukluk çağında görülen akut miyozit; influenza enfeksiyonlarının özellikle de influenza B enfeksiyonunun en sık etken olarak bildirilmesi nedeniyle "Çocukluk Çağının Akut Viral Miyoziti", enfeksiyöz etkenin tespit edilemediği idiyopatik, selim gidişli olgular göz önüne alınarak da "Çocukluk Çağının Akut Selim Miyoziti" (ÇÇABM) olarak da adlandırılmıştır (8). Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, virüslerin immün mekanizmaları tetikleyerek enflamatuvar süreci başlattıkları veya direkt kas invazyonu göstermeleri sonucunda olduğu

	Başvuru (ortalama $\pm$ SS)	2. Gün	p	4. Gün	p
WBC (mm <sup>3</sup> )	4831,6 $\pm$ 2546,9 (1740,0-12450,0)	4192,4 $\pm$ 1979,7 (540-9600)	0,439	5203,4 $\pm$ 1877,6 (2630-10060)	0,244
ANS (mm <sup>3</sup> )	2025,8 $\pm$ 1715,1 (510,0-8540,0)	1552 $\pm$ 1371 (0,23-5220)	0,537	1896,7 $\pm$ 1414,2 (0,5-5590)	0,735
PLT (mm <sup>3</sup> )	211450,9 $\pm$ 68149,3 (103000,0-465000,0)	195560 $\pm$ 59713,2 (136000-370000)	0,404	233444,4 $\pm$ 69312,7 (128000-362000)	0,074
CRP (mg/dL)	5,3 $\pm$ 10,6 (3,1-75,4)	4,4 $\pm$ 4,0 (3,1-19)	0,216	4,1 $\pm$ 2,2 (3,1-8,5)	0,168
AST (IU/L)	103,9 $\pm$ 94,707 (18,0-379,0)	147,7 $\pm$ 90,6 (30-320)	0,730	83,7 $\pm$ 66,6 (34-313)	0,053
ALT (IU/L)	42,3 $\pm$ 45,0 (9,0-228,0)	73,9 $\pm$ 46,6 (13-204)	<b>0,016</b>	65 $\pm$ 43,3 (15-183)	<b>0,011</b>
LDH (IU/L)	376,8 $\pm$ 129,2 (184,0-760,0)	458,5 $\pm$ 124,8 (176-745)	0,230	397 $\pm$ 145,1 (135-740)	<b>0,043</b>
CK (IU/L)	1777,4 $\pm$ 2320,5 (188,0-11383,0)	2422,2 $\pm$ 2453,1 (81,0-8686,0)	0,573	1104,3 $\pm$ 1720,5 (81,0-7190,0)	<b>0,011</b>
CK-MB (IU/L)	21,4 $\pm$ 19,7 (2,3-61,5)	25,1 $\pm$ 32,1 (2,8-97,5)	0,660	28,3 $\pm$ 23,2 (1,9-53,1)	0,801

yönündedir (7). Kas biyopsisinde nekroz ve fokal fiber vakuolizasyonla birlikte enflamatuvar komponentlerin de görüldüğü bildirilmiştir (7,9,10).

ÇÇABM; okul çağı çocuklarında ve erkeklerde daha sık rastlanmaktadır (8,11). Çalışmamızda ÇÇABM tanısı alan çocukların ortalama yaşları 6,4 yıl olup, literatürle benzer bulunmuştur (5,6,8). Erkek çocuklarda daha sık görülmesinin nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte; önceki gün yorucu egzersiz yapılması veya fiziksel aktivitedeki artışla ilişkilendirilmiştir (7). ÇÇABM'nin erkek çocuklarda kızlara göre 4-5 kat daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (5,11,12). Çalışmamızda erkek cinsiyette 2,4 kat daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bu sonuç, ülkemizde ÇÇABM ile ilgili en geniş seriyeye sahip (n=65) Tutuncu Tokar ve ark.'nın (6) bildirdiği cinsiyet dağılımı ile benzerdir (E/K:2,6).

ÇÇABM'de en sık başvuru sebebinin baldır ağrısı, yürüyememe ve yaygın kas ağrısı olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (8,13,14). Hastalarımızın %92,2'sinde başvuru şikayeti literatürle uyumlu olarak üst solunum yolu enfeksiyonu belirtilerini takiben gelişen yürüyememe şeklinde iken, göğüs ve karın ağrısı şikayetleri ile başvuran olgularımız da mevcuttu.

ÇÇABM'de laboratuvar bulgular genellikle tanıyı destekleyici rol oynamakta ve ayırıcı tanı için yol göstermektedir. Serum kreatinin kinaz (CK) düzeyinde ilk 2-5 gün içinde belirgin yükselme ve daha sonra düşme gözlenmektedir. Genellikle bir hafta içinde semptomlarda gerileme gözlenirken, CK düzeyleri de kendiliğinden normale döner (8). Çalışmamızda; CK düzeyinin başvuru düzeyine göre, başvurunun ikinci gününde artış gösterdiği, başvurunun 4. gününde ise anlamlı düşme gösterdiği gözlemlendi. Literatürdeki ÇÇABM olgu serilerinde CK düzeyi ortalama 2970-3419 IU/L olarak bildirilmiş olup (8), çalışmamızda ortalama CK düzeyi 2422 IU/L saptanmıştır. Brisca ve ark.'nın (15) ÇÇABM tanısı almış 102 olguyu bildirdikleri çalışmalarında olguların % 9,8'inin nüks ile başvurdukları ve tekrarlayan olgularda ortalama CK düzeylerinin ilk atakla başvuran hastalardan anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızdaki olguların hiçbirinde daha önce geçirilmiş ÇÇABM öyküsü mevcut değildi. Tüm olgularımızın ilk atak ÇÇABM olması ortalama CK düzeyinin literatürde bildirilenlerden daha düşük olmasının nedeni olabilir. ÇÇABM'de kas enflamasyonuna sekonder

yükselebilen AST, ALT, LDH gibi diğer kas enzimlerinin artışı ve lökosit sayısında enflamasyon dönemine ait değişiklikler kaydedilmiş, ancak sensitivite ve spesifitelerinin düşük olduğu bildirilmiştir (8). Ayrıca, ek olarak viral enfeksiyon nedeniyle lökopeni, nötropeni, trombositopeni ve ılımlı artmış CRP düzeyi ve idrar analizinde non-spesifik değişiklikler gözlenmiştir (4,9,12). Çalışmamızda da literatürü destekler şekilde AST, ALT ve LDH düzeylerinin özellikle başvurunun ikinci gününde anlamlı yükseldiği, 4. gününde ise anlamlı azalma gösterdiği izlendi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamakla birlikte, beyaz küre ve absölu nötrofil değerlerinde viral enfeksiyonu destekler şekilde azalma gözlemlendi.

ÇÇABM klinik bulgularından olan kas ağrısının laboratuvar yansımaları olan CK yüksekliği, eşlik edebilecek rabdomiyoliz açısından yakın takip edildiği ve önlem alındığı takdirde selim seyirlidir. Rabdomiyoliz ve sonucunda gelişen böbrek yetmezliği en sık komplikasyon olup; miyoglobülinüri riskine karşı uygun hidrasyonla tedavi sağlanmalıdır (8). ÇÇABM'de gelişen rabdomiyoliz kendini 3-10 gün içerisinde sınırlamaktadır, sıklıkla ABY gözlenmez (9,12). Di Bona ve ark. (16) tarafından, ÇÇABM tanısı alan üç yaşındaki bir kız hastada CK düzeyi 200.000 U/L üzerinde saptanmış olsa da, böbrek yetmezliği gelişmediği bildirilmiştir. İnfluenza enfeksiyonu esnasında gelişebilecek hipovolemiye bağlı idrar çıkımında azalma ve asidoz tablosu böbrek yetmezliği gelişiminde rol oynayabilmektedir. Ayrıca miyoglobülinüriye, protein ve ürik aside bağlı tübüler tıkanıklıklar böbrek yetmezliği gelişiminde risk oluşturmaktadır. Bu nedenle tedavide, böbrek yetmezliği gelişimini önlemek amacıyla uygun intravenöz hidrasyon ve gerektiğinde idrar alkalinizasyonu önerilmektedir (8). Çalışmamızda da hastalarımızın hepsinde üre, kreatinin ve tam idrar tetkiki normal sınırlarda bulunurken, miyoglobülinüri veya akut böbrek yetmezliği gelişmemişti ve olgularımızın sadece % 9,6'sının yatırılarak tedavi edilmesi gerekmişti.

ÇÇABM ayırıcı tanısında; güçsüzlük, ani gelişen yürümede zorluk, yürüyememe durumu en önemli nörolojik acillerden birisi olan Guillain-Barré Sendromu (GBS) için de ayırıcı tanı düşünülmelidir. Kas ağrısı her iki hastalıkta da görülürken, nadiren de olsa viral miyozitte de arefleksi veya hiporefleksi görülebilir; GBS'da da reflekslerin korunduğu durumların da görülebilmesi tanıya yanıltıcı

olabilmektedir (11). Laboratuvar bulgularından serum CK düzeyi yüksekliği viral miyoziti GBS'den ayıran önemli bir bulgudur. ÇÇABM herhangi bir invaziv test veya tıbbi tedavi gerektirmez. Ancak, başlangıç, Guillain-Barré Sendromu veya kronik otoimmün hastalıklar gibi çok ciddi nörolojik hastalıklarla karıştırılabilir (17). CK yüksekliği ile seyreden musküler distrofiler ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer hastalık grubunu oluştururken öyküde; ailede kas hastalığı olması ve izlemde CK düzeyinin normale gelmemesi hastayı nöromusküler kas hastalıkları açısından değerlendirmeyi gerektirir. Travma ve yaralanma, osteomyelit, romatoid artrit, derin ven trombozu, dermatomyozit, polimiyozit ve intrakranial patolojiler de ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (18). Olgularımızın hiçbirinde travma ya da öz ve soygeçmişte kas hastalığı öyküsü yoktu ve tüm olguların nörolojik bulguları normal olup, artrit, cilt döküntüsü ya da sistemik hastalığı düşündürecek fizik muayene bulgusu mevcut değildi.

Çocukluk çağı viral miyozitinin influenza mevsimiyle, özellikle de influenza B ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (19). Ülkemizde de en sık saptanan etkenin influenza B virüsü olduğu, ancak nadiren Toksoplazma, Parvovirus, RSV gibi etkenlerin de saptanabileceği belirtilmiştir (8). İnfluenza enfeksiyonları dışında ÜSYE yapabilen birçok etken (respiratuvar sinsityal virus, adenoviruslar, herpes simpleks virüsü, Epstein Barr virüsü, sitomegalovirüs, mikoplazma ve rotavirüs) miyozite neden olabilir. Bakteriyel miyozitler iskelet kasında fokal enfeksiyon görülürken; viral veya paraziter etkenlere bağlı gelişen miyozitler de yaygın iskelet kası tutulumu görülmektedir (20).

Çalışmamızın kısıtlılığı olarak retrospektif dizaynı nedeniyle enfeksiyöz etyolojik etkenler tespit edilememiştir.

### Sonuç

Özellikle kış aylarında ÜSYE'yi takiben gelişen ani, bilateral bacak ağrısı ve yürüyememe şikayeti ile başvuran olgularda, kas muayenesi ve nörolojik muayenede non-spesifik bulgular saptanırken; orta derecede CK yüksekliği tespit edilmesi durumunda ÇÇABM akılda bulundurulmalıdır. Tam bir anamnez ve klinik muayeneyi izleyen basit laboratuvar tetkikleri ile ciddi patolojiler ekarte edilebilir ve gereksiz tanısall yaklaşımlardan kaçınılabilir.

Çoğu hasta hidrasyon, dinlenme, analjezikler ve dikkatli takip önerilerek taburcu edilebilir.

Başlangıç bulgularının ani ve hızlı olması nedeniyle endişe verici bir durum olsa da; kendiliğinden ve hızlı düzelen seyri, sekelsiz iyileşmeyle sonuçlanması nedeniyle benign bir klinik tablodur ve bu süreçte gereksiz ve tekrarlayan tetkiklerden kaçınılması gereklidir. Gereksiz testlerden kaçınmanın yanı sıra, ÇÇABM'nin doğru teşhisi için anamnez ve klinik muayenenin önemi akılda tutulmalıdır.

### Etik

*Etik Kurul Onayı:* Çalışmaya ait 245 karar sayılı etik kurul kararı Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 21.05.2022 tarihinde alınmıştır.

*Çıkar Çatışması:* Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

*Finansal Destek:* Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. Lundberg A. Myalgia cruris epidemica. Acta Paediatr (Stockh) 1957;46:18-31.
2. Mackay MT, Kornberg AJ, Shield LK, Dennet X. Benign acute childhood myositis: laboratory and clinical features. Neurology 1999;53:2127-31.
3. Zafeiriou DI, Katzos G, Gombakis N, Kontopoulos EE, Tsantali C. Clinical features, laboratory findings and differential diagnosis of benign acute childhood myositis. Acta Paediatr 2000;89:1493-4.
4. Cardin SP, Martin JG, Saad-Magalhaes C. Clinical and laboratory description of a series of cases of acute viral myositis. J Pediatr (Rio J) 2015;91:442-7.
5. Saltık S, Sürücü M, Özdemir Ö. Benign childhood acute myositis: clinical and laboratory findings of 15 cases Turk Arch Pediatr 2012;47:52-5.
6. Tutuncu Toker R, Bodur M, Okan M. Benign Acute Childhood Myositis. Osmangazi Journal of Medicine 2019;41:257-61.
7. Agyeman P, Duppenhaler A, Heining U, Aebi C. Influenza associated myositis in children. Infection 2004;32:199-203.
8. Daniş A, Köken ÖY, Kaylıoğlu H, Dedeoğlu Ö, Aksoy A, Yüksel D. Çocuklarda Akut Enfeksiyöz Miyozit JCP 2020;18:95-103.
9. Ferrarini A, Lava SA, Simonetti GD, Ramelli GP, Bianchetti MG; Swiss Italian Society of Pediatrics. Influenzavirus B-associated acute benign myalgia cruris: An outbreak report and review of the literature. Neuromuscul Disord 2014;24:342-6.
10. Santos JA, Albuquerque C, Lito D, Cunha F. Benign acute childhood myositis: an alarming condition with an excellent prognosis. Am J Emerg Med 2014;32:1413-32.
11. Müjgan Sonmez F, Cakir M, Yayla S, Boz C. Benign acute childhood myositis. Med Princ and Pract 2004;13:227-9.
12. Aktürk H, Uysalol M, Salman N, Ciblak M, Torun SH, Uzunhan T, et al. Benign acute childhood myositis associated with

- influenza: A cluster of cases from a single centre in the 2013-2014 cold season. *Hong Kong J Emerg Med* 2016;23:186-91.
13. Perreault S, Birca A, Piper D, Nadeau A, Gauvin F, Vanasse M. Transient Creatine Phosphokinase Elevations in Children: A Single-Center Experience. *J Pediatr* 2011;159:682-5.
  14. D'amico S, Gangi G, Barbagallo M, Palermo A, Finocchiaro MA, Distefano A, et al. Benign acute childhood myositis: our experience on clinical evaluation. *Neuropediatrics* 2022;1792-7606.
  15. Brisca G, Mariani M, Pirlo D, Romanengo M, Pistorio A, Gaiero A. Management and outcome of benign acute childhood myositis in pediatric emergency department. *Ital J Pediatr* 2021;47:57.
  16. Di Bona FJ, Morens DM. Rhabdomyolysis associated with influenza A. *J Pediatr* 1977;91:943-5.
  17. Yağcı B, Tekşam Ö, Cengiz AB. Vaka Takdimi İnfluenza B enfeksiyonuna bağlı çocukluk çağının benign akut miyoziti: bir vaka takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007;50:262-5.
  18. Rosenberg T, Heitner S, Scolnik D, Ben-Adiva LE, Rimon A, Miguel GM. Outcome of Benign Acute Childhood Myositis: The Experience of 2 Large Tertiary Care Pediatric Hospitals. *Pediatr Emerg Care* 2018;34:400-2.
  19. J Kerr, K Macartney, PN Britton. Influenza-associated myositis: a single-centre, 5-year retrospective study. *Eur J Pediatr* 2021;180:557-84.
  20. Crum-Cianflone NF. Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:473-94.

# Evaluation of Clinical Characteristics of Vitamin D Dependent Rickets Type 1 (VDDR-1) Patients and Importance of Early Diagnosis

## D Vitamini Bağımlı Raşitizm Tip 1 (VDDR-1) Hastalarının Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi ve Erken Tanının Önemi

Ruken Yıldırım\* (0000-0002-9558-3856), Edip Ünal\*\* (0000-0002-9809-0977), Aysel Tekmenüray\*\*\* (0000-0001-8730-3968)

\*Diyarbakır Children's Hospital, Clinic of Child Endocrinology, Diyarbakır, Turkey

\*\*Dicle University Faculty of Medicine, Department of Child Endocrinology, Diyarbakır, Turkey

\*\*\*University of Health Sciences Turkey, Gazi Yaşargil Research and Training Hospital, Clinic of Genetic, Diyarbakır, Turkey



### Abstract

**Introduction:** Vitamin D-dependent rickets type 1 (VDDR-1) is an autosomal recessive disorder caused by 1- $\alpha$ -hydroxylase enzyme deficiency. This rare disease occurs due to biallelic pathogenic variants in the CYP27B1 gene. We evaluated VDDR-1 patients retrospectively in terms of clinical and biochemical characteristics, treatment response, and genetic results.

**Materials and Methods:** VDDR-1 cases with biallelic variants in CYP27B1 from 12 families were included. Demographic and clinical data were extracted from records. Following DNA isolation and standardized PCR, we performed next-generation sequencing with Miseq device. Data analysis was performed using IGV 2.3 software.

**Results:** The cohort included 22 patients, 11 (50%) female and 11 male. Median age at diagnosis was 12 (7.75-18) months. Mean calcium, phosphorus, alkaline phosphatase (ALP) and vitamin D concentration was 7.6 $\pm$ 0.98 mg/dL, 2.9 $\pm$ 0.77 mg/dL, 1149 $\pm$ 692 IU/L, 391 $\pm$ 181 pg/mL, and 55 $\pm$ 38 ng/mL, respectively at diagnosis. The most common reasons for presentation were growth retardation, short stature, convulsions, and extremity deformity. The most common variant was the previously identified c.195 + 2T>G substitution, which was detected in 5 families. The second most common variant was another previously reported c.574A>G (p.Lys192Glu) variant, which was detected in 3 families. c.171delC (p.Leu.58Cfs\*20), c.240delT (p.Phe80Leufs\*79), and c.1166G>A (p.Arg389His) homozygous variants and c.1215\_1215+2delinsCGA/c.1474C>T (p.Arg492Trp) compound heterozygous variant were detected in one family each.

**Conclusion:** VDDR-1 should be considered in rickets patients not recovering with high-dose vitamin D therapy. Delayed diagnosis of VDDR-1 may lead to unnecessary orthopedic surgery in some cases. We are of the opinion that providing early diagnosis, treatment and genetic counseling will give reliable and important information to families.

### Öz

**Giriş:** Vitamin D'ye bağımlı raşitizm tip 1 (VDDR-1), 1- $\alpha$ -hidroksilaz enzim eksikliğinin neden olduğu otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Bu nadir hastalık, CYP27B1 genindeki bialelik patojenik varyantlar nedeniyle oluşur. VDDR-1 hastalarını klinik ve biyokimyasal özellikler, tedavi yanıtı ve genetik sonuçlar açısından retrospektif olarak değerlendirdik.

### Keywords

CYP27B1, vitamin D-dependent rickets type 1A, hypocalcemia, hypophosphatemia

### Anahtar kelimeler

CYP27B1, D vitamini bağımlı raşitizm tip 1A, hipokalsemi, hipofosfatemi

Received/Geliş Tarihi : 12.09.2022

Accepted/Kabul Tarihi : 01.11.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.66564

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:  
Ruken Yıldırım MD, Diyarbakır Children's Hospital, Clinic of Child Endocrinology, Diyarbakır, Turkey  
Phone: +90 507 242 92 62  
E-mail: rukmay21@hotmail.com

**Gereç ve Yöntem:** On iki aileden *CYP27B1*'de bialelik varyantları olan VDDR-1 vakaları dahil edildi. Demografik ve klinik veriler kayıtlardan çıkarıldı. DNA izolasyonu ve standart PCR sonrası Miseq cihazı ile yeni nesil dizileme gerçekleştirdik. Veri analizi IGV 2.3 yazılımı kullanılarak yapıldı.

**Bulgular:** Kohort, 11'i (%50) kadın ve 11'i erkek olmak üzere 22 hastayı içeriyordu. Ortanca tanı yaşı 12 (7,75-18) aydı. Ortalama kalsiyum, fosfor, alkalın fosfataz (ALP) ve D vitamini konsantrasyonu  $7,6\pm 0,98$  mg/dL,  $2,9\pm 0,77$  mg/dL,  $1149\pm 692$  IU/L,  $391\pm 181$  pg/mL ve  $55\pm 38$  ng/mL idi., sırasıyla tanıda En sık başvuru nedenleri büyüme geriliği, boy kısalığı, konvülsiyonlar ve ekstremitte deformitesi idi. En yaygın varyant, 5 ailede tespit edilen daha önce tanımlanmış c.195 + 2T>G ikamesiydi. İkinci en yaygın varyant, 3 ailede tespit edilen, daha önce bildirilen bir başka c.574A>G (p.Lys192Glu) varyantıydı. c.171delC (p.Leu.58Cfs\*20), c.240delT (p.Phe80Leufs\*79) ve c.1166G>A(p.Arg389His) homozigot varyantları ve c.1215\_1215+2delinsCGA/c.1474C>T ( p.Arg492Trp) bileşik heterozigot varyantı her bir ailede tespit edildi.

**Sonuç:** Yüksek doz D vitamini tedavisi ile iyileşmeyen raşitizm hastalarında VDDR-1 düşünülmelidir. VDDR-1'in gecikmiş teşhisi bazı durumlarda gereksiz ortopedik cerrahiye yol açabilir. Erken tanı, tedavi ve genetik danışmanlık verilmesinin ailelere güvenilir ve önemli bilgiler vereceği kanaatindeyiz.

## Introduction

The term vitamin D is used for both vitamin D3 (cholecalciferol), which is synthesized in the skin by ultraviolet rays, and vitamin D2 (ergocalciferol) of vegetable origin (1-3). All forms of vitamin D are usually transported in serum by binding to vitamin D binding proteins, while 1-3% of the available vitamin D is in free form. For vitamin D to be effective on the receptors in the target tissue, it must first be converted to 25-hydroxy (OH) vitamin D3 in the liver by 25-hydroxylase and then to 1-25 (OH) 2 vitamin D3 by 1 alpha-hydroxylase in the kidneys (4-6).

Of the hereditary diseases of vitamin D metabolism, vitamin D-dependent Rickets type 1 (VDDR1) is divided into two subgroups. In type 1A (OMIM, #264700), the conversion of 25 (OH) D to 1.25 (OH) 2 D cannot occur due to the lack of 1- $\alpha$ -hydroxylase. In Type 1B (OMIM, #600081), however, the conversion of vitamin D to 25 OH Vitamin D3 cannot occur due to 25- $\alpha$ -hydroxylase deficiency. In VDDR type 2, another hereditary disease, vitamin D receptors (VDR) cannot provide a normal physiological response to 1.25 (OH) 2 D (7). Both conditions are inherited in an autosomal recessive manner. The gene encoding 1- $\alpha$ -hydroxylase, which is responsible for VDDR1, is *CYP27B1*, is located on chromosome 12q14 and consists of 9 exons (8). Patients with 1- $\alpha$ -hydroxylase deficiency may suffer from joint pain and deformity, hypotonia, muscle weakness, growth retardation and, sometimes, hypocalcemic seizures (9-12). Laboratory tests may show hypocalcemia, hypophosphatemia, elevated alkaline phosphatase (ALP), and secondary hyperparathyroidism. Serum 1.25 (OH) 2D levels are low in VDDR1 and high in type 2, which is the differential finding for diagnosis.

Today, more than 70 mutations in the *CYP27B1* gene have been identified (13). In this study, we sequenced the *CYP27B1* gene in 22 VDDR1A patients from 12 different families and detected eight mutations. In this article, we describe the genetic, clinical and biochemical characteristics and treatment of VDDR1A patients.

## Materials and Methods

In this study, patients who were diagnosed with VDDR1A were retrospectively analyzed. Age, sex, biochemical parameters, clinical follow-ups, and treatment doses were recorded. Clinical findings of rickets, namely genu varum or genu valgus deformity, greenstick fracture, rachitic rosary, frontal bossing, caput quadratum, Harrison's groove, wrist enlargement, hypotonia, hypocalcemic convulsion, and short stature and physical examination findings were analyzed from patient files. In addition, calcium, phosphorus, ALP, parathyroid hormone (PTH), and 25 (OH) D levels in serum were recorded. 1.25 (OH) 2D levels could not be checked because of the unavailability in our laboratories. Decreases in bone density, enlargement in the growth plate area, irregularity at the metaphyseal margin, brushing, cupping, and bending of the bones were radiologically recorded. Nutritional rickets due to malnutrition, secondary rickets due to chronic diseases, and long-term drug use were excluded. Only patients with pathogenic variants in the *CYP27B1* gene were included.

Verbal and written consent for genetic testing was obtained from patients' families.

Ethical approval was received for this study from the University of Health Sciences Turkey, Gazi Yaşargil Training and Research Hospital Ethics Committee (decision number: 186, date: 14.12.2018).



### *CYP27B1* Gene Sequencing

DNA was isolated from peripheral blood sample of patients using QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany) according to the manufacturer's protocol. Then, the exons and exon-intron boundaries of the *CYP27B1* gene were amplified for targeted sequencing. Sequencing was carried out using Illumina MiSeq NGS System (Illumina Inc., San Diego, CA, USA). Sequenced data were analyzed with Integrative Genomics Viewer (IGV). The variants were evaluated according to ACMG criteria, DANN, Mutation Taster, SIFT, and Polyphen2. For the splicing defects, we also used Human Splicing Finder program for the prediction. All variations were checked in HGMD-Public version, ClinVar, LOVD, 1000 genome databases, Pubmed and Google search.

### Results

The study included 22 patients (11 females, 11 males) diagnosed with VDDR-1A. The median age of the patients at the time of diagnosis was 12 (7.75-18) months. The most common reasons for presentation were slow growth, hypotonia, delay in walking, and convulsions. All patients had elevated PTH and ALP levels. The calcium levels were low in 17 (77.3%) patients, at the lower limit or in the normal range in five (22.7%). Similarly, phosphorus levels were low in 19 (86.4%) and normal in the remainder at diagnosis. Two patients (9.1%) had very high 25OHD levels because they were diagnosed with nutritional rickets and treated with vitamin D. The laboratory and

auxological findings of all patients are given in Table 1. Eight of the twelve families had consanguineous marriages.

The *CYP27B1* gene was sequenced in all patients (Table 2). The most common variant was the c.195 + 2T>G splice donor site mutation detected in 12 of 22 (54.5%). This variant was homozygous in 11 patients in the first five families except the 4<sup>th</sup> patient of the first family who was compound heterozygous with c.1215\_1215+2delins CGA variant. Both c.195 + 2T>G and c.1215\_1215+2delinsCGA variants were previously identified.

The homozygous c.574A>G (p.Lys192Glu) variant was detected in six patients in the 6<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup>, and 8<sup>th</sup> families, the homozygous c.171delG (p.Leu58Cfs\*20) variant was detected in the 9<sup>th</sup> family, the homozygous c.240delT (p.Phe80Leufs\*79) variant was detected in the 10<sup>th</sup> family, and the homozygous c.1166G>A (p.Arg389His) variant was detected in the 11<sup>th</sup> family. The compound heterozygous c.1215\_1215+2delinsCGA/c.1474C>T (p.Arg492Trp) variant was detected in the 12<sup>th</sup> family. Clinical and laboratory findings were normal in all heterozygous parents. All variants were previously described in the literature (11,12,14,15).

All patients were started on active vitamin D (calcitriol) treatment. The duration of treatment with calcitriol ranged from six months to seventeen years. Biochemical improvement with treatment occurred over 6 to 12 months. The mean calcitriol dose required for clinical, biochemical, and radiological

Table 1. Auxological and biochemical characteristics of VDDR1A patients (n=22)

	Baseline values (n=22)	Last value	Normal
Median age of diagnosis (month)	12 (min-max: 3-180)	-	-
Mean height (SDS)	-1.9 (min-max: -4.03-0.4)	-0.98	-
Mean calcitriol dose (ng/kg/day)	30 (min-max: 14-45)	18	-
Mean follow up (months)	72 (min-max: 24-210)	-	-
Calcium (mg/dL)	7.6±0.98 (min-max: 5.8-9)	9.58±0.5	(8.5-10.5)
Presented with hypocalcemia, n (%)	17 (76.19 %)	-	-
Phosphorus (mg/dL)	2.9±0.77 (min-max: 1.3-4.8)	4.45±0.4	(3.4-6.7)
Presented with hypophosphatemia n (%)	18 (81.8%)	-	-
ALP, (IU/L)	1149±692 (min-max: 349-3054)	291.2±116.3	(30-500)
PTH, (pg/mL)	391±181 (min-max: 129-903)	67.4±49.2	(15-60)
25OHD, (ng/mL)	55±38 (min-max: 23-160)	37.3±10.2	(20-100)

PTH: Parathyroid Hormone, ALP: Alkaline Phosphatase, 25OHD: 25-hydroxy (OH) vitamin D, min: Minimum, max: Maximum

improvement was 30 ng/kg/day. The predicted dose range for calcitriol differed between patients (14-45 ng/kg/day). However, non-adherence to treatment was observed in some patients and such lack of adherence was associated with the differences in dose range. No

convulsions observed during the follow-up, significant improvement was observed in leg deformities and height SDS, and none of the patients developed nephrocalcinosis. The clinical and laboratory data of the patients are summarized in Table 2.

Table 2. Laboratory, clinical and genetic characteristics of the patients at diagnosis

		Age of diagnosis/ sex (months)	Clinical findings	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	ALP (IU/L)	PTH (pg/mL)	25(OH) D (ng/mL)	Genetic
1	a (sibling)	8 female	Genu varum	8.7	2.5	1677	903	62	c.195 + 2T> G (homozygous)
	b (sibling)	6 male	Convulsion	6.6	4.8	349	129	45	c.195 + 2T> G (homozygous)
	c cousin	8 female	Hypotonia	8.6	2.3	549	421	56	c.195 + 2T> G (homozygous)
	d cousin	8 female	Fracture	9.2	2.6	564	306	53	c.195 + 2T> G/ c.1215_1215+2delinsCGA (p.T460Efs*69) (compound heterozygous)
2	a (sibling)	12 female	Hypotonia + delay in walking	7	2.5	1388	456	31	c.195 + 2T> G (homozygous)
	b (sibling)	12 female	Hypotonia + delay in walking	7.6	2.5	1194	590	34	c.195 + 2T> G (homozygous)
	c cousin	10 male	Delay in walking	5.8	3.3	644	622	71	c.195 + 2T> G (homozygous)
3	a (sibling)	6 male	Hypotonia + delay in walking	7.8	2.5	3054	390	31	c.195 + 2T> G (homozygous)
	b (sibling)	8 male	Hypotonia + delay in walking	7.2	3.3	461	336	45	c.195 + 2T> G (homozygous)
	c (sibling)	6 male	Convulsion	7	2.5	714	329	70	c.195 + 2T> G (homozygous)
4	-	18 male	Delay in walking	8.1	2.4	2092	427	81	c.195 + 2T> G (homozygous)
5	-	12 female	Delay in walking	7.2	3.7	1042	361	27	c.195+2T>G (homozygous)
6	a (sibling)	12 female	Hypotonia+ growth retardation	9.3	2.9	1425	370	35	c.574A>G (p.Lys192Glu) homozygous
	b (sibling)	18 male	Short stature	9	2	1281	160	27	c.574A>G (p.Lys192Glu) (homozygous)
	c cousin	36 male	Short stature	7.1	3	547	216	42	c.574A>G (p.Lys192Glu) (homozygous)
7	a (sibling)	54 female	Short stature + genu varum	8.3	4	1230	401	160	c.574A>G (p.Lys192Glu) (homozygous)
	b (sibling)	180 female	bone deformity+ inability to walk	7.9	1.3	2114	304	23	c.574A>G (p.Lys192Glu) (homozygous)
8	-	30 female	Short stature+ genu valgus	6.4	3.3	1847	672	23	c.574A>G (p.Lys192Glu) (homozygous)
9	-	3 male	Convulsion	6.9	4.1	466	189	53	p.L58Cfs* (c.171_171delC) (homozygous)
10	-	7 female	Convulsion	6.3	3.5	382	224	68	c.240_240 delT (p.Phe80Leufs*79) (homozygous)
11	-	13 male	Hypotonia + delay in walking	7.6	2.7	1140	449	160	c.1166G>A (p.Arg389His) (homozygous)
12	-	16 male	Hypotonia + delay in walking	7.4	3	1119	365	23	c.1215_1215+2delTGTinsCGA/ c.1474C>T (p.Arg492Trp) (compound heterozygous)

## Discussion

The clinical, biochemical, and genetic characteristics of 22 patients with VDDR-1A were examined. We detected eight previously reported pathogenic variants in the *CYP27B1* gene in 22 patients. The most frequently detected genetic variant was the c.195 + 2T>G, which affected more than half of the patients. This splice region variant was first described in 2 cases by Durmaz et al. (14) and then in 10 cases by Tahir et al. (15). Clinically, delay in walking, hypotonia, genu varum deformity, and hypocalcemic convulsions were the main findings of our patients. The patients with the same variant were similar to those in previous studies, both in terms of age at presentation and clinical characteristics (14,15). Patients with this variant had a relatively mild clinical phenotype. Hypocalcemic seizures were seen in one case in the report of Tahir et al. (15) and in two cases in our study. The c.1215\_1215+2delinsCGA variant detected in patient 1d was earlier described by Demir et al. (16). In patient 1d, unlike other patients, a greenstick fracture was observed. The case reported by Demir et al. (16) presented with delay in walking and growth retardation. There was no consanguinity in non of the first five families with c.195 + 2T>G variant. In these five families, the parents were asymptomatic and were heterozygous carriers for the variant.

The c.574A>G (p.Lys192Glu) homozygous variant detected in the 6<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup>, and 8<sup>th</sup> families was previously described in six patients by Tahir et al. (15). Their patients presented with hypocalcemic convulsions, greenstick fracture, delay in walking, and bowed legs. Later, Orbak (17) found the same variant in two siblings who presented with short stature and classical findings of rickets. Patient 6a presented with hypotonia and growth retardation, 6b presented with short stature and genu varum deformity, and 6c only had short stature. The first two cases (6a and 6b) were siblings and they were cousins of the third case (6c). Thus, different clinical characteristics can be present in different individuals, even in the same family. Patient 7a with the same variant presented to the orthopedic clinic of another hospital with short stature and genu varum deformity. She was treated with high-dose vitamin D several times and then surgically operated for the genu varum deformity. The patient had recurrent genu varum deformity, despite the operation, and was subsequently referred to our clinic. This patient,

who was initiated on calcitriol treatment, achieved both clinical and biochemical improvement. The leg deformity improved and the patient started walking. Family history revealed that she had a wheelchair-dependent fifteen-year-old older sister who could not walk due to bone deformities. The sister (7b), who had a severe clinical course and diagnosed late, initiated on treatment. However, despite the improvement in laboratory parameters, the same extent of improvement could not be achieved in terms of clinical outcome and mobility. Thus, early diagnosis and treatment are of crucial importance in clinical outcome. In the light of this experience, we believe that every patient with short stature and leg deformity should be referred to pediatric endocrinology clinic rather than orthopedics. Thus, unnecessary, repetitive, and ineffective high-dose vitamin D treatment and surgery can be prevented. Patient 8 with the same variant presented with short stature and genu valgus deformity.

The c.171delG(p.Leu58Cfs\*) variant detected in the 9<sup>th</sup> family was first reported by Tahir et al. (15). Severe hypocalcemic convulsions and greenstick fractures were seen in their case. Similarly, our case presented with hypocalcemic convulsions.

The c.240delT(p.Phe80Leufs\*79) variant detected in the 10<sup>th</sup> family was first reported by Kulikova et al. (18). The case reported by Kulikova et al. (18) presented at 17 months old when they were diagnosed with significant short stature, genu varum deformity, rachitic rosary, muscle weakness, rachitic findings in the bone, and a history of frequent lung infections. Our case presented to the clinic at 8 months with hypocalcemic convulsion.

The c.1166G>A (p.Arg389His) (Homozygous) variant detected in the 11<sup>th</sup> family was first reported by Wang et al. (19). Their case was diagnosed at 13 months of age with growth retardation, delay in walking, and poor gross motor development. Our case presented with similar clinical findings, also at 13 months of age. This patient previously received high-dose vitamin D replacement and was subsequently referred to us due to a lack of improvement in their clinical and biochemical parameters.

We detected compound heterozygous c.1215\_1215+2delinsCGA/c.1474C>T (p.Arg492Trp) variants in the 12<sup>th</sup> family. The c.1215 + 2T>A variant was described by Demir et al. (16) in two families. These earlier cases were diagnosed with growth

retardation, inability to walk, blue sclera, and fractures. The c.1474C>T (p.Arg492Trp) variant was previously reported by Dursun et al. (13) in one patient who presented with a delay in walking. Similarly, our case was diagnosed with a delay in walking and hypotonia.

Laboratory findings, non-response to 25 OH Vitamin D treatment, and satisfactory response to calcitriol appear to be supporting findings for the diagnosis of VDDR1. No correlation was found between genotype-phenotype relationship, type of mutation, age of onset, disease severity, or dose requirements for calcitriol treatment. The genetic diagnosis of patients plays a crucial role in the early diagnosis and treatment. Family screening and genetic counseling is very important for the other, seemingly healthy, family members.

### Conclusion

We detected eight mutations in the *CYP27B1* gene in 22 patients from 12 different families. We found that a particular variant did not significantly alter the course of the disease and vice versa, clinical severity could be different in patients with the same variant. Short stature, bone deformities (genu varum/genu valgum), and hypocalcemic convulsions in VDDR-1A cases can be prevented with proper treatment. Misdiagnosis or delayed diagnosis may lead to unnecessary high-dose vitamin D treatments and orthopedic surgery. We believe that VDDR-1A should be considered in rickets cases that do not improve with vitamin D therapy, especially in regions where consanguineous marriages are common. This study will make an important contribution to the literature due to the large number of patients and their long term follow-up.

### Ethics

*Ethics Committee Approval:* Ethical approval was received for this study from the University of Health Sciences Turkey, Gazi Yaşargil Training and Research Hospital Ethics Committee (decision number: 186, date: 14.12.2018).

*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. Fitzpatrick S, Sheard NF, Clark NG, Ritter ML. Vitamin D-deficient rickets: a multifactorial disease. *Nutr Rev* 2000;58:218-22.
2. Şimşek E, Kocabey K. Calcium, phosphorus and magnesium homeostasis. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2002;11:211-20.
3. Nowson CA, Margerison C. Vitamin D intake and vitamin D status of Australians. *Med J Aust* 2002;177:149-52.
4. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004;79:362-71.
5. Bouillon R. Vitamin D: Photosynthesis, Metabolism, and Action to Clinical Applications. In: Degroot L, Jameson JL, Burger HG (eds). *Endocrinology*, 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p.1009-28.
6. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and health implications. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-73.
7. Gülez P, Hızarcıoğlu M. Vitamin D Dependent Rickets Type I and II: Case Reports. *Behcet Uz Çocuk Hast Derg* 2011;1:131-6.
8. Fu GK, Lin D, Zhang MY, Bikle DD, Shackleton CH, Miller WL, et al. Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type I. *Mol Endocrinol* 1997;11:1961-70.
9. Arnaud C, Majier R, Reade T, Scriver CR, Whelan DT. Vitamin D dependency: an inherited postnatal syndrome with secondary hyperparathyroidism. *Pediatrics* 1970;46:871-80.
10. Glorieux F, St-Arnaud R. Vitamin D pseudoinsufficiency. In: *Vitamin D* [Internet]. San Diego: Elsevier Academic Press 2. 2005. p.1197-205.
11. Marx SJ, Spiegel AM, Brown EM, Gardner DG, Downs RW, Jr Attie M, et al. A familial syndrome of decrease in sensitivity to 1,25-dihydroxy vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:1303-10.
12. Greenbaum LA. Rickets and hypervitaminosis D. *Nelson Textbook of Pediatrics* [Internet]. Pennsylvania: WB Saunders 2007;18:253-63.
13. Dursun F, Özgürhan G, Kırmızıbekmez H, Keskin E, Hacıhamdioğlu B. Genetic and clinical characteristics of the patients with Vitamin D Dependent Rickets Type 1A. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2019;11:34-40.
14. Durmaz E, Zou M, Al-Rijjal RA, Bircan I, Akçurum S, Meyer B, et al. Clinical and genetic analysis of patients with vitamin D-dependent rickets type 1A. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:363-9.
15. Tahir S, Demirbilek H, Ozbek MN, Baran RT, Tanrıverdi S, Hussain K. Genotype and Phenotype Characteristics in 22 Patients with Vitamin D-Dependent Rickets Type I. *Horm Res Paediatr* 2016;85:309-17.
16. Demir K, Kattan WE, Zou M, Durmaz E, BinEssa H, Nalbantoğlu Ö, et al. Novel CYP27B1 Gene Mutations in Patients with Vitamin D-Dependent Rickets Type 1A. *PLoS One* 2015;10:e0131376.
17. Orbak Z. A novel mutation of CYP27B1 in two siblings with vitamin D-dependent rickets type 1A. *Bone Abstracts* 2017;6:P112.
18. Kulikova KS, Vasiliev EV, Petrov VM, Tyulpakov AN. Vitamin D-dependent rickets type 1a: a clinical description of two cases of disease with molecular genetic verification of diagnosis. *Endocrinology Research Centre* 2016;95:104-9.
19. Wang JT, Lin CJ, Burrige SM, Fu GK, Labuda M, Portale A, et al. Genetics of vitamin D 1alpha-hydroxylase deficiency in 17 families. *Am J Hum Genet* 1998;63:1694-702.

# The Effect of Interventions on the Prevention of Parental Vaccine Refusal and Hesitancy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

## Ebeveyn Aşı Red ve Tereddütünün Önlenmesine Yönelik Girişimlerin Etkisi: Randomize Kontrollü Çalışmaların Sistemik Bir İncelemesi ve Meta-analizi

Mustafa Volkan Düzgün (0000-0001-7461-7319), Ayşegül İşler Dalgıç (0000-0001-8448-0483)

Akdeniz University Faculty of Nursing, Department of Pediatric Nursing, Antalya, Turkey



### Abstract

Vaccination is an effective way to prevent infectious diseases. However, parental resistance to childhood immunizations has recently been a growing trend due to various factors. This systematic review and meta-analysis study focused on randomized controlled trials to investigate interventions for preventing parental vaccine refusal/hesitancy. This study was conducted according to the preferred reporting items for systematic review and Meta-analysis Protocols. PubMed, Science Direct, Web of Science, MEDLINE, Cochrane Library, Ovid, CINAHL, and ProQuest databases were screened with no year restriction. Two researchers each used the Cochrane risk-of-bias tool to determine the quality of the trials. Data were synthesized using a meta-analysis package. The study population consisted of 3,302 articles. The sample consisted of 22 randomized controlled trials, which implemented the interventions of text message reminders, digital training in vaccination, training in physician communication, training in parental decision-making, web-based activities, perinatal training in vaccination, immunization reminder and follow-up bracelets, and mother-daughter training. The results showed that slightly more parents agreed to get their children vaccinated after the interventions. The trials were moderately heterogeneous due to differences in sample size, country, and year. This paper investigated the effect of interventions on parental vaccine refusal/hesitancy and provided level-A evidence to suggest such interventions can be used to change parents' vaccination comprehension and decisions.

### Keywords

Vaccine hesitancy, vaccine refusal, child, systematic review, meta-analysis

### Anahtar kelimeler

Aşı tereddütü, aşı reddi, çocuk, sistematik derleme, meta-analiz

Received/Geliş Tarihi : 04.04.2022

Accepted/Kabul Tarihi : 30.09.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.13334

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:  
Mustafa Volkan Düzgün MD, Akdeniz  
University Faculty of Nursing, Department of  
Pediatric Nursing, Antalya, Turkey  
Phone: +90 242 227 61 30  
E-mail: mvduzgun@akdeniz.edu.tr

### Öz

Aşılama bulaşıcı hastalıkları önlemenin etkili bir yoludur. Bununla birlikte, çocukluk çağı bağışıklamalarına karşı ebeveyn direnci son zamanlarda çeşitli faktörler nedeniyle büyüyen bir eğilim olmuştur. Bu sistematik derleme ve meta-analiz çalışması, ebeveyn aşısı reddini ve tereddütünü önlemeye yönelik müdahaleleri araştırmak için randomize kontrollü çalışmalara odaklandı. Bu çalışma, sistematik derleme ve meta-analiz protokolleri için tercih edilen raporlama maddelerine göre yapıldı. PubMed, Science Direct, Web of Science, MEDLINE, Cochrane Library, Ovid, CINAHL ve ProQuest veritabanları yıl kısıtlaması olmadan tarandı. İki araştırmacı da denemelerin kalitesini belirlemek için Cochrane ön yargı riski aracını kullandı. Veriler bir meta-analiz paketi kullanılarak sentezlendi. Çalışmada 3.302 makale tarandı. Örneklem, kısa mesaj hatırlatmaları, aşılamada dijital eğitim, hekim iletişimi eğitimi, ebeveyn karar verme eğitimi, web tabanlı faaliyetler, aşılamada perinatal eğitim, bağışıklama hatırlatıcısı ve takip bilezikleri ile anne-kız eğitiminin uygulandığı 22 randomize

kontrollü denemeden oluştu. Sonuçlar, müdahalelerden sonra biraz daha fazla ebeveynin çocuklarına aşı yaptırmayı kabul ettiğini gösterdi. Denemeler, örneklem büyüklüğü, ülke ve yıldaki farklılıklar nedeniyle orta derecede heterojendi. Bu makale, girişimlerin ebeveyn aşısı red ve tereddütü üzerindeki etkisini araştırmış ve bu tür müdahalelerin ebeveynlerin aşı anlayışını ve kararlarını değiştirmek için kullanılabileceğini düşündürecek seviye-A kanıtları sağlamıştır.

## Introduction

Vaccination has proven to be a cost-effective method for reducing mortality and morbidity rates caused by infectious diseases. However, recently, global childhood vaccination rates have declined. Sociocultural, environmental, economic, and individual factors play a role in parental vaccine refusal/hesitancy (1-3).

Recent outbreaks of vaccine-preventable diseases, such as measles and pertussis, demonstrate the dangers of low vaccination rates (4,5). For instance, Europe observed an eightfold increase in measles cases in 2018 (41,000 cases) compared to 2016 (5,000 cases; (6), and 87% of cases are attributed to those who refuse to be vaccinated (3,7). Diphtheria-tetanus-pertussis immunization rates have dropped to 92% and 91% in Europe and the United States, respectively. Therefore, the World Health Organization (WHO) identified vaccine refusal/hesitancy as one of the 10 threats to global health in 2019 (8,9). Moreover, the anti-vaccination trend has extended beyond childhood immunizations to campaigns against COVID-19 vaccines, a virus that has claimed millions of lives worldwide (10).

Many researchers have devoted their efforts to understanding and preventing parental refusal of childhood vaccinations (11-18). Specifically, some researchers have investigated interventions for the prevention of parental vaccine refusal/hesitancy. For example, some researchers sent vaccine-hesitant parents short texts a few days or more before a vaccination program to persuade them to get their children vaccinated (19-26). Other researchers implemented training-focused interventions, such as digital training in vaccination (27), training in physician communication (28), web-based interventions (29,30), and perinatal training in vaccination (31).

However, no comprehensive meta-analysis research exists assessing the overall effectiveness of interventions tailored to the prevention of parental vaccine refusal/hesitancy and identification of standards to inform further research on this topic. We

aimed to fill this gap in the literature by determining the best intervention(s) against vaccine refusal/hesitancy so that healthcare professionals can use them to increase immunization rates.

## Aims

This systematic review and meta-analysis focused on randomized controlled trials to determine the effectiveness of interventions for increasing parental vaccine acceptance rates.

The research questions were as follows:

- What kind of interventions are implemented to prevent parental vaccine refusal/hesitancy?
- Which interventions can help persuade parents to get their children vaccinated?
- How effective are interventions for increasing vaccine acceptance rates?

## Methods

### Search Strategy and Outcomes

The study followed the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis Protocols (PRISMA-P). Figure 1 shows the flow diagram. This study satisfied all items recommended by the PRISMA-P checklist (32) and was recorded in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO; code: CRD42020157785).

Two researchers each searched the Science Direct, Web of Science, Springer Link, Ovid, CINAHL, PubMed, Cochrane Library, and ProQuest databases (August 2020) with no year restriction based on the four elements of PICOS (patient/population, intervention, comparison, outcome and study design). They screened the databases using the keywords of “vaccine,” “refusal,” “hesitancy,” “parent,” “intervention,” and “clinical trials” alone or in combination. They also used keywords/MeSH terms within articles from search alerts in PubMed. They compared the articles they accessed independently. They discussed the articles and reached a consensus on which articles to include in the study.

The literature review based on the search strategy yielded 3,302 articles, which were transferred to the EndNote 9 package. First, duplicates were removed (n=228), after which irrelevant articles by title or abstract were removed (n=2,899). The remaining 175 articles were reviewed based on the inclusion and exclusion criteria (Table 1), and 143 were removed. The full texts of the remaining 32 articles were reviewed

and 10 were removed. One of the remaining 22 articles was regarded as two different articles because it involved two different interventions. Therefore, some sections and tables include 23 articles.

*Risk of Bias and Quality Appraisal*

The researchers each used the Cochrane risk-of-bias assessment tool (RoB 2) to evaluate the risk of

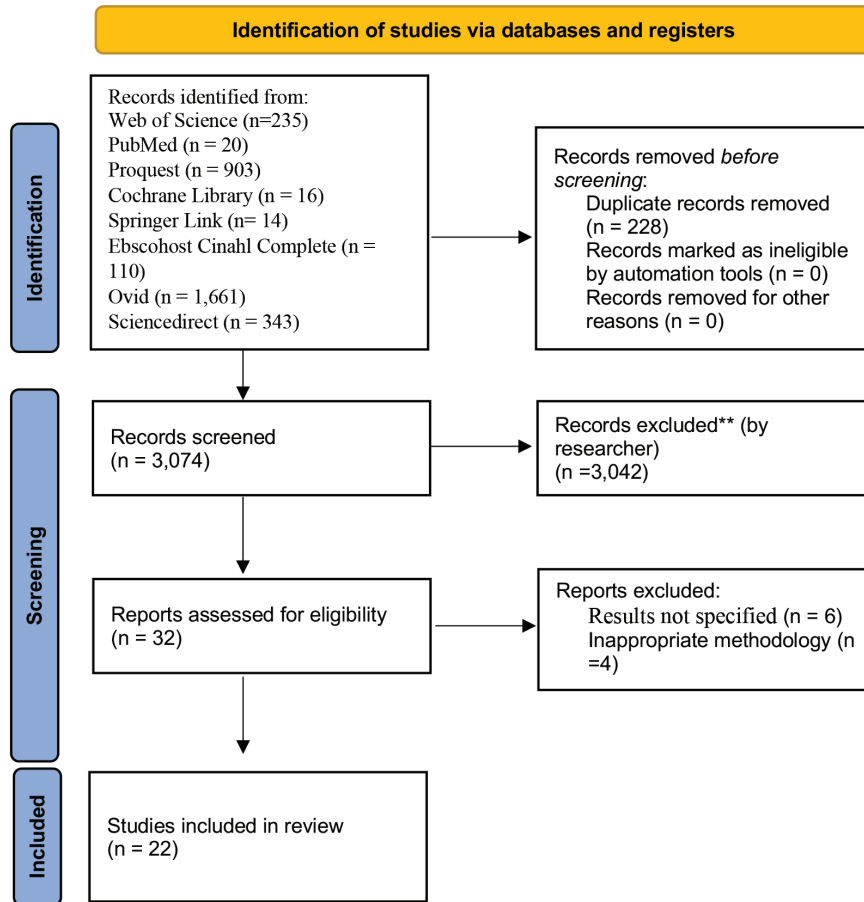


Figure 1. Flowchart of study identification.

Table 1. Inclusion and exclusion criteria	
The inclusion criteria	The exclusion criteria
Population: Parents with children aged 0-18.	Population: Participant ≤18 years old.
Interventions: All attempts to prevent vaccine refusal and vaccine hesitancy.	Intervention: Interventions that do not directly affect vaccination.
Comparison: We will compare the interventions with each other and with the group that has never been intervened.	Comparison: No comparison within or with any groups.
Outcomes: Effects of interventions on vaccination rates.	Outcomes: Outcome not measured, or data results not specified.
Study design: Randomized controlled trials.	Study design: Non-randomized trials or mixed method studies without randomized controlled trials.

bias of the articles based on the following bias domains (33) (Figure 2ab). GRADE was used to grading quality of evidence and the strength of recommendation of studies.

*Data Extraction and Analysis*

The researchers each extracted the data based on (a) author, year, country, (b) participant characteristics, (c) intervention, (d) intervention details, (e) control group, (f) outcome measures, (g) results, and (h) certainty of the evidence (GRADE).

The data were analyzed using the Comprehensive Meta-analysis (version 2.0). The main outcome was pre- and postintervention vaccine acceptance rates. The data were prepared for meta-analysis using Microsoft Excel. The effect size (ES) was calculated using Borenstein and Hedges (34), which were rated as small (d=0.20), medium (d=0.50), and large effects (d=0.80) between the intervention and control groups (35). Cochran’s Q test and I<sup>2</sup> statistics were employed

to determine heterogeneity (36). A significance level of less than <.05 indicated heterogeneity for Cochran’s Q test. I<sup>2</sup> of 25%, 50%, and 75% were classified as low, moderate, and high heterogeneity, respectively (37). The random-effects model was used to show the average difference and to calculate the weighted average difference (38). Publication bias was determined using Egger’s test, Begg and Mazumdar’s test for rank correlation, and Duval and Tweedie’s Trim-and-Fill test (39,40). Analog ANOVA and meta-regression analysis were performed to identify the cause of heterogeneity (41-44).

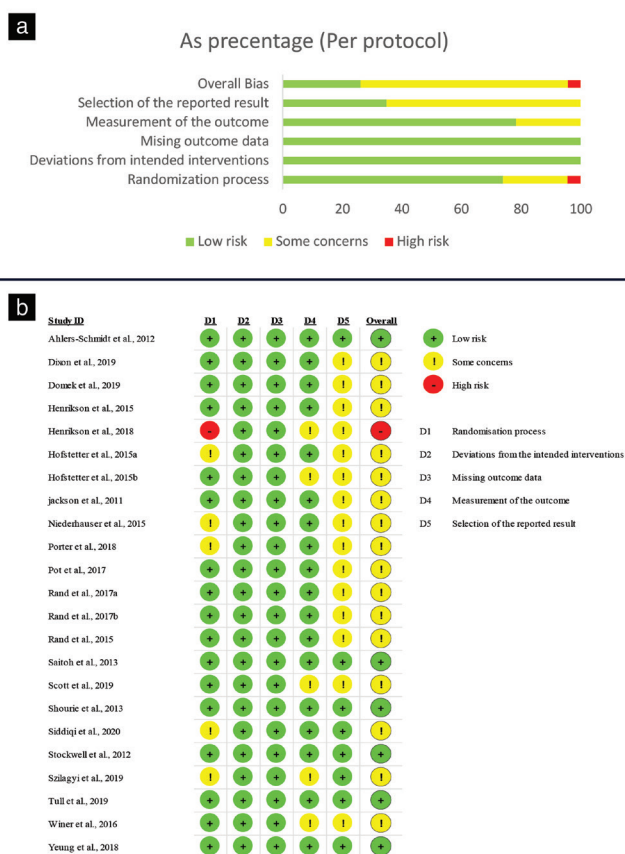
**Results**

*Research Characteristics*

The sample consisted of 22 randomized controlled trials, with a sample size of 57 to 15,786 (n=55,138). The trials were conducted between 2011 and 2020 in the United States (n=14), the United Kingdom (n=2), China (n=1), Australia (n=1), the Netherlands (n=1), Japan (n=1), Pakistan (n=1), and Guatemala (n=1).

Most trials implemented the intervention of sending parents short reminder messages (SMS alerts) before scheduled immunization visits for their children (19-26,45-49). The other trials provided digital training in vaccination [DTV; n=1; (27)], training in physician communication [TPC; n=1; (28)], training in parental decision-making [TPDM; n=1; (50)], perinatal training in vaccination [PTV; n=1; (31)], web-based interventions [WBI; n=2; (29,30)], office-based educational brochure [OBEB; n=1; (51)], immunization reminder and follow-up bracelets [IRFB; n=1; (52)], and mother-daughter training [MDT; n=1; (53)].

The details of the interventions differed among trials. The SMS trials (19-26,45-49) involved sending parents short reminder messages just before scheduled immunization visits, or 4 days, 1 week, 4 weeks, 1 month, 2 months, or 4 months before the visits. The frequency of the SMS alerts depended on the dose of vaccination. The DTV trial (27) used only reinforcement messages depending on the parents’ views or administered training in vaccination within the scope of a program. The TPC trial (28) administered physicians 45-minute training and examined its effect on parental vaccine hesitancy. The TPDM trial (50) provided training to parents eight times for 2 months.



**Figure 2.** a) Risk of bias graph b) Risk of bias summary.



One WBI trial (30) provided online training (via email) only once, while the other WBI trial (29) administered intervention six times with intervals of 2, 4, and 6 weeks. The PTV trial (31) presented two sessions (10 minutes per session) of training to parents in the perinatal period. The OBEB trial (51) used brochures laid out in the waiting room for visitors to take. The 1-year IRFB trial provided vaccinated children with bracelets that had a symbol for each vaccination (52). The MDT trial held 11 dinner meetings for mother-daughter training (53). The control groups in all trials received standard procedures (Table 2).

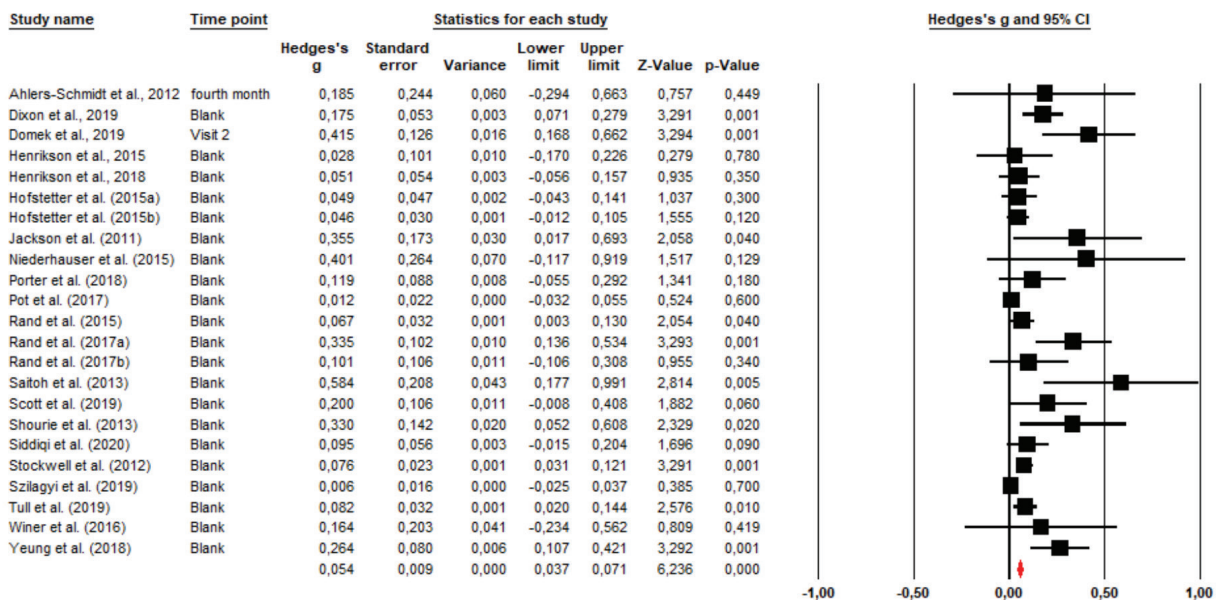
*Risk of Bias*

In the domain of randomization process, 16 trials were at low risk of bias (19,23,25-31,45,47-51,53), five trials raised some concerns (21,22,24,46,52), and the remaining one was at high risk (20). All trials were at low risk of bias for deviations from intended interventions and missing outcome data. Five trials raised some concerns in the domain of bias in the measurement of the outcome (20,24,47,51,53), while the others were at low risk. Eight trials were at low risk in the domain of bias in the selection of the reported result, while the others raised some concerns. Six trials were at low risk in the domain of general bias, 16 raised some concerns, and one was at high risk (Figure 2b).

*Study Outcomes*

This paper focused on 22 trials to investigate the effect of interventions on vaccine acceptance rates. Meta-analysis results showed that interventions for vaccine acceptance were effective [p<0.001, Hedge’s g=0.10, 95% CI (0.06, 0.14)]. The Cochran’s Q test results showed a moderate level of heterogeneity (Q=61.26, p<.001, I<sup>2</sup>=64.09%; Figure 3). The moderating variables of intervention type (Q=11.114, df=9, p=0.268) and vaccine type (Q=4.467, df=4, p=0.347) had no significant effect on the effect size between subgroups. The moderating variable of country significantly affected the heterogeneity (Q=32.891, df=7, p<0.001). The meta-regression analysis showed that sample size significantly affected the ES (Q=61.26, df=22, p<0.001), suggesting a negative correlation between sample size and ES. The variable of year also significantly affected the heterogeneity (Q=61.26, df=22, p<0.001).

Publication bias was determined using a funnel plot, Begg and Mazumdar’s test, and Egger’s test. The funnel plot presents the standard error for the Y-axis and the ES for the X-axis (Figure 4). The Begg and Mazumdar’s tau with continuity (tau=0.34, Z=2.32 p=0.02) and Egger’s regression test results indicated publication bias. Therefore, Duval and Tweedie’s Trim-and-Fill test was used to calculate publication



**Figure 3.** Meta-analysis results of the effect of interventions on vaccine acceptance. Heterogeneity: Q=61.26, df=22 (p<0.001), I<sup>2</sup>=64.09% test for overall effect: Z=5.34 (p<0.001)

**Table 2. Characteristics of The Included Studies**

Author, year, country	Participants	Type of intervention	Intervention details	Control group	Outcome criteria	Results	Certainty of the evidence (GRADE)
Ahlers-Schmidt et al. (45) United States	68 Newborn Parents Intervention Group: 28 Control Group: 40	Text messages reminder	-Detail: 7 days before their child's immunizations -Frequency: 3 times	Standard notification of immunizations	-Immunization rates	There was no significant difference in immunization rates between the intervention and control groups.	⊗⊗⊗⊗ High
Dixon et al. (27) United States	1596 Parents Intervention Group: 537 Control Group: 1059	A digital vaccine educational intervention	-Detail: The program is message or information oriented according to parents' opinions -Frequency: 1 time (more than one if needed)	Standard care	-Vaccine intake rate	The vaccine intake in the educated group was significantly higher than in the control group (p=0.001).	⊗⊗⊗○ Moderate
Domék et al. (19) Guatemala	464 Parents Intervention Group: 263 Control Group: 201	Text message reminders	-Detail: Before the visit for immunization -Frequency: 3 times	Standard care	-Vaccination rate	The rate of going to the vaccination appointment in the intervention group was significantly higher than the control group (p=0.001).	⊗⊗⊗○ Moderate
Henrikson et al. (28) United State	391 Mothers Intervention Group: 193 Control Group: 198	Physician Communication Training	-Detail: 45 minutes -Frequency: Unspecified	Standard care	-Vaccine hesitancy rate	There was no significant difference in hesitancy rate between the intervention and control groups (p=0.780).	⊗⊗○○ Low
Henrikson et al. (20) United State	1805 Mothers Intervention Group: 1354 Control Group: 451	Telephone/text reminder components	-Detail: At 6st weeks for 1st dose, 2nd dose 6 weeks after first dose, 4 months after last dose -Frequency: 3 times	Standard care	-Vaccine series completion	The vaccine series in the intervention group was significantly higher than in the control group (p=0.035).	⊗⊗○○ Low
Hofstetter et al. (46) United State	2054 Parents Intervention Group: 1382 Control Group: 672	Text message reminders	-Detail: Once a week for the first 3 weeks and 1 and 2 day before the first year appointment -Frequency: 5 times	Standard care	-MMR vaccination	There was no significant difference in MMR vaccination rate between the intervention and control groups (p=0.30).	⊗⊗○○ Low

Table 2. Continued

Author, year, country	Participants	Type of intervention	Intervention details	Control group	Outcome criteria	Results	Certainty of the evidence (GRADE)
Hofstetter et al. (47) United State	4818 Parents Intervention Group: 3054 Control Group: 1764	Text message reminders	-Detail: Five weekly automated text message influenza vaccination reminders in November-December and two booster text messages in January. -Frequency: 42 times	Standard care	-Influenza vaccination	There was no significant difference in influenza vaccination rate between the intervention and control groups (p=0.12).	⊗⊗⊗ Moderate
Jackson et al. (50) United Kingdom	135 Parents Intervention Group: 68 Control Group: 67	Informed parental decision-making	-Detail: Four daytime and four evening meetings. -Frequency: Eight times during July and August	Standard care	-MMR vaccination	The MMR vaccine intake in the intervention group was significantly higher than in the control group (p=0.04).	⊗⊗⊗ Low
Niederhauser et al. (21) United State	57 Parents Intervention Group: 30 Control Group: 27	Text message reminders	-Detail: Immunization reminders were sent 4 weeks prior and 2 weeks prior to the due date for the infant's 2, 4, and 6 month vaccinations -Frequency: 2 times	Standard care	-Immunization rate	There was no significant difference in immunization rates between the intervention and control groups (p=0.131).	⊗⊗⊗ Low
Porter et al. (22) United State	512 Parents Intervention Group: 271 Control Group: 241	Message	-Detail: Followed for 2 weeks -Frequency: 2 times	Standard care	-Intent to vaccinate	There was no significant difference intent to vaccinate between the intervention and control groups (p=0.18).	⊗⊗⊗ Low
Pot et al. (29) Holland	8062 Parents Intervention Group: 3995 Control Group: 4067	Web-based tailored intervention	-Detail: At one, two and four week intervals -Frequency: 6 times	Standard care	-HPV vaccine uptake	There was no significant difference vaccination uptake between the intervention and control groups (p=0.6).	⊗⊗⊗ Moderate
Rand et al. (48) United State	3812 Parents Intervention Group: 1893 Control Group: 1919	Text message reminders	-Detail: Before the three HPV vaccines -Frequency: 4 times	Standard care	-HPV vaccination	There was significant difference HPV vaccination between the intervention and control groups (p=0.04).	⊗⊗⊗ Moderate

Table 2. Continued									
Author, year, country	Participants	Type of intervention	Intervention details	Control group	Outcome criteria	Results	Certainty of the evidence (GRADE)		
Rand et al. (23) (2017a), United State	391 Parent Intervention Group: 191 Control Group: 200	Text message reminder	-Detail: Reminder for each dose that is due (1 week apart) -Frequency: 3 times	Standard care	-HPV vaccination	There was significant difference HPV vaccination between the intervention and control groups (p=0.001).	⊗⊗⊗⊗ Moderate		
Rand et al. (23) (2017b), United State	358 Parent Intervention Group: 178 Control Group: 180	Phone message reminder	-Detail: Reminder for each dose that is due (1 week apart) -Frequency: 3 times	Standard care	-HPV vaccination	There was no significant difference HPV vaccination between the intervention and control groups (p=0.34).	⊗⊗⊗⊗ Moderate		
Saitoh et al. (31) Japan	106 Mothers Intervention Group: 70 Control Group: 36	Perinatal immunization education	-Detail: 10 minutes each session -Frequency: 2 times	Routine care	-Vaccination rate	There was significant difference vaccination rate between the intervention and control groups (p=0.005).	⊗⊗⊗⊗ High		
Scott et al. (51), United State	400 Parents Intervention Group: 267 Control Group: 133	Office-Based educational handout	-Detail: Education was given in the waiting room before the clinic visit -Frequency: 1 time	Standard care	-Vaccine hesitancy	Parents who received an educational intervention versus usual care had greater odds of having their child vaccinated against by the end of the season.	⊗⊗⊗⊗ Low		
Shourie et al. (30) United Kingdom	220 Parents Intervention Group: 143 Control Group: 77	Web based decision	-Detail: Link to join via email before vaccination -Frequency: 1 time	Standard care	-MMR vaccination decision	There was significant difference vaccination decision between the intervention and control groups (p=0.02).	⊗⊗⊗⊗ High		
Siddiqi et al. (52) Pakistan	1445 Parents Intervention Group: 964 Control Group: 481	Vaccine reminder and tracker bracelets	-Detail: Each time the child arrives for immunization, a sign is left on the bracelets of vaccination. -Frequency: Up to 12 months before each vaccination	Standard care	-Routine childhood immunization coverage	There was no significant difference immunization coverage between the intervention and control groups (p>0.05).	⊗⊗⊗⊗ Moderate		
Rand et al. (23) (2017a), United State	391 Parent Intervention Group: 191 Control Group: 200	Text message reminder	-Detail: Reminder for each dose that is due (1 week apart) -Frequency: 3 times	Standard care	-HPV vaccination	There was significant difference HPV vaccination between the intervention and control groups (p=0.001).	⊗⊗⊗⊗ Moderate		

Table 2. Continued

Author, year, country	Participants	Type of intervention	Intervention details	Control group	Outcome criteria	Results	Certainty of the evidence (GRADE)
Rand et al. (23) (2017b), United State	358 Parent Intervention Group:178 Control Group: 180	Phone message reminder	-Detail: Reminder for each dose that is due (1 week apart) -Frequency: 3 times	Standard care	-HPV vaccination	There was no significant difference HPV vaccination between the intervention and control groups (p=0.34).	⊗⊗⊗⊗ Moderate
Saitoh et al. (31) Japan	106 Mothers Intervention Group: 70 Control Group: 36	Perinatal immunization education	-Detail: 10 minutes each session -Frequency: 2 times	Routine care	-Vaccination rate	There was significant difference vaccination rate between the intervention and control groups (p=0.005).	⊗⊗⊗⊗ High
Scott et al. (51) United State	400 Parents Intervention Group: 267 Control Group: 133	Office-Based educational handout	-Detail: Education was given in the waiting room before the clinic visit -Frequency: 1 time	Standard care	-Vaccine hesitancy	Parents who received an educational intervention versus usual care had greater odds of having their child vaccinated against by the end of the season.	⊗⊗⊗⊗ Low
Shourie et al. (30) United Kingdom	220 Parents Intervention Group: 143 Control Group: 77	Web based decision	-Detail: Link to join via email before vaccination -Frequency: 1 time	Standard care	-MMR vaccination decision	There was significant difference vaccination decision between the intervention and control groups (p=0.02).	⊗⊗⊗⊗ High
Siddiqi et al. (52) Pakistan	1445 Parents Intervention Group: 964 Control Group: 481	Vaccine reminder and tracker bracelets	-Detail: Each time the child arrives for immunization, a sign is left on the bracelets of vaccination. -Frequency: Up to 12 months before each vaccination	Standard care	-Routine childhood immunization coverage	There was no significant difference immunization coverage between the intervention and control groups (p>0.05).	⊗⊗⊗⊗ Moderate
Stockwell et al. (49) United State	7574 Parent Intervention Group: 3790 Control Group: 3784	Text messaging intervention	-Detail: A series of 5 weekly, automated text message influenza vaccine reminders -Frequency: 5 times	Usual care	-Influenza vaccination rate	There was significant difference vaccination rate between the intervention and control groups (p=0.001).	⊗⊗⊗⊗ High
Szilagyi et al. (24) United State	15786 Parents Intervention Group: 7893 Control Group: 7875	Text message reminders	-Detail: Three text messages were sent to the household phone number -Frequency: 3 times	Standard care	-Influenza vaccination rate	There was no significant difference vaccination rate between the intervention and control groups (p=0.70).	⊗⊗⊗⊗ Low

Table 2. Continued

Author, year, country	Participants	Type of intervention	Intervention details	Control group	Outcome criteria	Results	Certainty of the evidence (GRADE)
Tull et al. (25) Australia	4386 parents Intervention Group: 2860 Control Group: 1526	Short message reminders	-Detail: Reminder 2 days before the vaccination schedule -Frequency: 1 time	Standard procedure	-HPV vaccination rate	There was significant difference HPV vaccination rate between the intervention and control groups (p=0.01).	⊗⊗⊗⊗ High
Winer et al. (53) United State	97 Mothers Intervention Group: 43 Control Group: 54	A mother-daughter educational intervention	-Detail: Organization of dinner for dyadic education -Frequency: 11 times	Standard procedure	-HPV vaccination rate	There was no significant difference vaccination rate between the intervention and control groups (p=0.42).	⊗⊗⊗ Low
Yeung et al. (26) China	625 Mothers Intervention Group: 313 Control Group: 312	Text message reminders	-Detail: One week and 1-2 months after the information package was provided -Frequency: 2 times	Standard care	-Influenza vaccine uptake	There was significant difference influenza vaccination rate between the intervention and control groups (p<0.001).	⊗⊗⊗⊗ High

bias again. The results indicated that nine studies be added to avoid publication bias, which would result in a general ES of 0.04 [95% CI (0.04, 0.11); Figure 4].

### Discussion

This systematic review and meta-analysis focused on 22 randomized controlled trials to examine the effectiveness of interventions for promoting vaccine acceptance rates. The results indicated that interventions helped reduce vaccine refusal/hesitancy and increase vaccine acceptance rates, albeit insignificantly (Hedge’s  $g=0.10$ ). We believe the difference in sample size, intervention, and outcome across the trials affected the ES of the interventions. Twelve trials showed interventions resulted in increased vaccine acceptance rates (19,20,23,25-27,30,31,48-51), while the remaining 11 found no significant difference in vaccine acceptance rates between the intervention and control groups (21-24,28,29,45-47,52,53).

The results showed that the trials had moderate heterogeneity, which was affected by sample size, intervention, and outcome (54,55). The ANOVA and meta-regression analysis results showed that the difference in sample size, year, and country caused the heterogeneity. The trials with large samples had insignificant ESs, adversely affecting both overall ES and heterogeneity. We suggest researchers employ the right statistical methods and consider missing data and errors when determining the right number of participants for accurate results in terms of ES and effectiveness. Differences in the country also affected the heterogeneity of the trials. Hofstede et al. (56) attributed cultural differences to vertical-collectivism

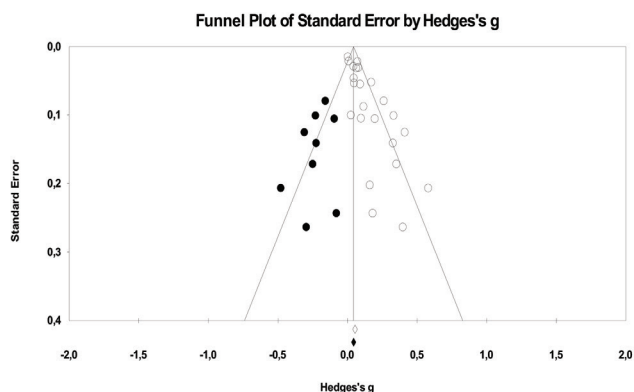


Figure 4. Effect of interventions on vaccine acceptance rates: Funnel plot.

and horizontal-individualism. They argued that horizontally individualistic cultures are the source of heterogeneity because they have loose social ties, resulting in high heterogeneity.

Most trials implemented the intervention of SMS alerts. Their results indicate that texting reminder messages to parents before their scheduled visits for their children's vaccination reduces their vaccine refusal/hesitancy (19,23,26,48,49). However, texting messages sent too early before the scheduled visits or texting multiple messages did not affect vaccine acceptance rates. Face-to-face training, decision-making processes (30,31,50,51), and tech-based interventions (27) were most effective, increasing the overall ES. Given recent advances in technology and low health literacy rates, we believe it is of paramount importance to provide tech-based training in vaccination to the public. However, the training should be short and occasional given that trials of long (28) and frequent training (29,52,53) found no difference in vaccine acceptance rates between the intervention and control groups. If an intervention should be administered more than once, it should be implemented in multiple sessions over an extended period rather than short intervals (50).

The trials had a low or uncertain risk of bias, which was affected by differences in the number of samples and research content. We can state that the trials addressed the risk of methodological thinking and bias and met standards for randomizing and blinding. Most trials generated CONSORT flow charts, which should be used for accurate randomization, low risk of bias, and high research quality (57).

Although the trials reported different results, researchers and practitioners should take interventions as a whole and set standards regarding the frequency, duration, and application of interventions tailored to reduce vaccine refusal/hesitancy and increase vaccine acceptance rates. Such interventions should be short and occasional with tech-based interventions administered face to face right before visits for vaccinations. Researchers should be more careful when determining the right sample size. Future studies should consider these suggestions when it comes to designing interventions tailored to reduce parental vaccine refusal/hesitancy rates.

### *Strengths and Limitations*

This research has several strengths. First, it is a comprehensive systematic review and meta-analysis on vaccine hesitancy in children. Second, a protocol based on Cochrane principles was followed. Another strength was that databases were scrupulously scanned and the Cochrane tools manual was followed to minimize bias. Further, the review was conducted by two authors independent of screenings and bias controls.

Concerning limitations, gray literature, such as conference papers, research, and committee reports, was not included. We wanted to keep the evidence to the highest level. Gray literature can be added to future studies, considering the risks of lowering the level of evidence.

### **Conclusion**

This systematic review and meta-analysis focused on 22 randomized controlled trials to determine the effect of interventions on the reduction of parental vaccine refusal/hesitancy rates. The results show that interventions can be used to persuade parents to get their children vaccinated. Our results will be of considerable value to physicians, nurses, academics, primary healthcare staff, and the public. Overall, the results indicate that interventions should be short tech-based interventions administered face to face. We believe that the results can help primary healthcare staff develop new interventions to reduce parental vaccine refusal/hesitancy rates and provide high-quality care. The results introduce Level-A evidence that can pave the way for further research on the topic. We recommend that more researchers undertake more detailed and specific national and international trials concerning the effectiveness of interventions for promoting parental vaccine acceptance rates.

### **Ethics**

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

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

### **References**

1. Larson HJ, Jarrett C, Schulz WS, Chaudhuri M, Zhou Y, Dube E, et al. Measuring vaccine hesitancy: The development of a survey tool. *Vaccine* 2015;33:4165-75.

2. Siddiqui M, Salmon DA, Omer SB. Epidemiology of vaccine hesitancy in the United States. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:2643-8.
3. Düzgün MV, Dalgıç Aİ. Can vaccine rejection, an increasing danger to public health, be prevented? *The Journal of Current Pediatrics* 2019;17:424-34.
4. Coombes R. Europe steps up action against vaccine hesitancy as measles outbreaks continue. *BMJ* 2017;359:j4803.
5. Gowda C, Dempsey AF. The rise (and fall?) of parental vaccine hesitancy. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:1755-62.
6. Holt E. 41 000 measles cases in Europe since the beginning of 2018. *Lancet* 2018;392:724.
7. Bozkurt HB. An overview of vaccine rejection and review of literature. *Kafkas Journal of Medical Sciences* 2018;8:71-6.
8. Thangaraju P, Venkatesan S. WHO Ten threats to global health in 2019: antimicrobial resistance. *Cukurova Medical Journal* 2019;44:1150-1.
9. World Health Organization. Ten threats to global health in 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>
10. Dror AA, Eisenbach N, Taiber S, Morozov NG, Mizrahi M, Zigran A, et al. Vaccine hesitancy: the next challenge in the fight against COVID-19. *Eur J Epidemiol* 2020;35:775-9.
11. Dube 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.
12. Yaqub O, Castle-Clarke S, Sevdalis N, Chataway J. Attitudes to vaccination: a critical review. *Soc Sci Med* 2014;112:1-11.
13. Brown KF, Kroll JS, Hudson MJ, Ramsay M, Green J, Long SJ, et al. Factors underlying parental decisions about combination childhood vaccinations including MMR: a systematic review. *Vaccine* 2010;28:4235-48.
14. Favin M, Steinglass R, Fields R, Banerjee K, Sawhney M. Why children are not vaccinated: a review of the grey literature. *Int Health* 2012;4:229-38.
15. Rainey JJ, Watkins M, Ryman TK, Sandhu P, Bo A, Banerjee K. Reasons related to non-vaccination and under-vaccination of children in low and middle income countries: findings from a systematic review of the published literature, 1999-2009. *Vaccine* 2011;29:8215-21.
16. MacDonald NE. Hesitancy SWGoV. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine* 2015;33:4161-4.
17. Salmon DA, Dudley MZ, Glanz JM, Omer SB. Vaccine hesitancy: Causes, consequences, and a call to action. *Vaccine* 2015;33 Suppl 4:D66-71.
18. Luyten J, Bruyneel L, van Hoek AJ. Assessing vaccine hesitancy in the UK population using a generalized vaccine hesitancy survey instrument. *Vaccine* 2019;37:2494-501.
19. Domek GJ, Contreras-Roldan IL, Bull S, O'Leary ST, Ventura GAB, Bronsert V, et al. Text message reminders to improve infant immunization in Guatemala: A randomized clinical trial. *Vaccine* 2019;37:6192-200.
20. Henrikson NB, Zhu W, Baba L, Nguyen M, Berthoud H, Gundersen G, et al. Outreach and Reminders to Improve Human Papillomavirus Vaccination in an Integrated Primary Care System. *Clin Pediatr (Phila)* 2018;57:1523-31.
21. Niederhauser V, Johnson M, Tavakoli AS. Vaccines4Kids: Assessing the impact of text message reminders on immunization rates in infants. *Vaccine* 2015;33:2984-9.
22. Porter RM, Amin AB, Bednarczyk RA, Omer SB. Cancer-salient messaging for Human Papillomavirus vaccine uptake: A randomized controlled trial. *Vaccine* 2018;36:2494-500.
23. Rand CM, Vincelli P, Goldstein NP, Blumkin A, Szilagyi PG. Effects of Phone and Text Message Reminders on Completion of the Human Papillomavirus Vaccine Series. *J Adolesc Health* 2017;60:113-9.
24. Szilagyi PG, Schaffer S, Rand CM, Goldstein NPN, Younge M, Mendoza M, et al. Text Message Reminders for Child Influenza Vaccination in the Setting of School-Located Influenza Vaccination: A Randomized Clinical Trial. *Clin Pediatr (Phila)* 2019;58:428-36.
25. Tull F, Borg K, Knott C, Beasley M, Halliday J, Faulkner N, et al. Short Message Service Reminders to Parents for Increasing Adolescent Human Papillomavirus Vaccination Rates in a Secondary School Vaccine Program: A Randomized Control Trial. *J Adolesc Health* 2019;65:116-23.
26. Yeung KHT, Tarrant M, Chan KCC, Tam WH, Nelson EAS. Increasing influenza vaccine uptake in children: A randomised controlled trial. *Vaccine* 2018;36:5524-35.
27. Dixon BE, Zimet GD, Xiao S, Tu W, Lindsay B, Church A, et al. An Educational Intervention to Improve HPV Vaccination: A Cluster Randomized Trial. *Pediatrics* 2019;143:e20181457.
28. Henrikson NB, Opel DJ, Grothaus L, Nelson J, Scrol A, Dunn J, et al. Physician Communication Training and Parental Vaccine Hesitancy: A Randomized Trial. *Pediatrics* 2015;136:70-9.
29. Pot M, Paulussen TG, Ruiter RA, Eekhout I, de Melker HE, Spoelstra MEA, et al. Effectiveness of a Web-Based Tailored Intervention With Virtual Assistants Promoting the Acceptability of HPV Vaccination Among Mothers of Invited Girls: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* 2017;19:e312.
30. Shourie S, Jackson C, Cheater FM, Bekker HL, Edlin R, Tubeuf S, et al. A cluster randomised controlled trial of a web based decision aid to support parents' decisions about their child's Measles Mumps and Rubella (MMR) vaccination. *Vaccine* 2013;31:6003-10.
31. Saitoh A, Nagata S, Saitoh A, Tsukahara Y, Vaida F, Sonobe T, et al. Perinatal immunization education improves immunization rates and knowledge: a randomized controlled trial. *Prev Med* 2013;56:398-405.
32. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffman TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.
33. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions (version 6)*. 2020: The Cochrane Collaboration; 2019.
34. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR. *Introduction to meta-analysis*. 2nd ed. John Wiley & Sons; 2011.
35. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*-second edition. 12 Lawrence Erlbaum Associates Inc. Vol 13. Hillsdale, New Jersey: 1988.
36. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine* 2002;21:1539-58.
37. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
38. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Research Synthesis Methods* 2010;1:97-111.



39. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
40. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 2000;56:455-63.
41. Hedges LV, Olkin I. *Statistical methods for meta-analysis*. Academic press; 2014.
42. Hedges LV. Fitting categorical models to effect sizes from a series of experiments. *Journal of Educational Statistics* 1982;7:119-37.
43. Bigby M. Understanding and evaluating systematic reviews and meta-analyses. *Indian Journal of Dermatology* 2014;59:134.
44. Cornell JE, Liao JM, Stack CB, Mulrow CD. *Annals Understanding Clinical Research: Evaluating the Meaning of a Summary Estimate in a Meta-analysis*. *Annals of Internal Medicine* 2017;167:275-7.
45. Ahlers-Schmidt CR, Chesser AK, Nguyen T, Brannon J, Hart TA, Williams K, et al. Feasibility of a randomized controlled trial to evaluate Text Reminders for Immunization Compliance in Kids (TRICKs). *Vaccine* 2012;30:5305-9.
46. Hofstetter AM, DuRivage N, Vargas CY, Camargo S, Vawdrey DK, Fisher A, et al. Text message reminders for timely routine MMR vaccination: A randomized controlled trial. *Vaccine* 2015;33:5741-6.
47. Hofstetter AM, Vargas CY, Camargo S, Holleran BAS, Vawdrey DK, Kharbanda EO, et al. Impacting delayed pediatric influenza vaccination: a randomized controlled trial of text message reminders. *Am J Prev Med* 2015;48:392-401.
48. Rand CM, Brill H, Albertin C, Humiston SG, Schaffer S, Shone LP, et al. Effectiveness of centralized text message reminders on human papillomavirus immunization coverage for publicly insured adolescents. *J Adolesc Health* 2015;56:S17-20.
49. Stockwell MS, Kharbanda EO, Martinez RA, Vargas CY, Vawdrey DK, Camargo S. Effect of a text messaging intervention on influenza vaccination in an urban, low-income pediatric and adolescent population: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:1702-8.
50. Jackson C, Cheater FM, Harrison W, Peacock R, Bekker H, West R, et al. Randomised cluster trial to support informed parental decision-making for the MMR vaccine. *BMC Public Health* 2011;11:475.
51. Scott VP, Opel DJ, Reifler J, Rikin S, Pethe K, Barrett A, et al. Office-Based Educational Handout for Influenza Vaccination: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2019;144:e20182580.
52. Siddiqi DA, Ali RF, Munir M, Shah MT, Khan AJ, Chandir S. Effect of vaccine reminder and tracker bracelets on routine childhood immunization coverage and timeliness in urban Pakistan (2017-18): a randomized controlled trial. *BMC Public Health* 2020;20:1086.
53. Winer RL, Gonzales AA, Noonan CJ, Buchwald DS. A Cluster-Randomized Trial to Evaluate a Mother-Daughter Dyadic Educational Intervention for Increasing HPV Vaccination Coverage in American Indian Girls. *J Community Health* 2016;41:274-81.
54. Gartlehner G, West SL, Mansfield AJ, Poole C, Tant E, Lux LJ, et al. Clinical heterogeneity in systematic reviews and health technology assessments: Synthesis of guidance documents and the literature. *Int J Technol Assess Health Care* 2012;28:36-43.
55. Zhou Y, Dendukuri N. Statistics for quantifying heterogeneity in univariate and bivariate meta-analyses of binary data: The case of meta-analyses of diagnostic accuracy. *Stat Med* 2014;33:2701-17.
56. Hofstede G, Hofstede GJ, Minkov M. *Cultures and organizations: Software of the mind*. Vol 2. McGraw-hill; New York: 2005.
57. Grant S, Mayo-Wilson E, Montgomery P, Macdonald G, Michie S, Hopewell S, et al. CONSORT-SPI 2018 Explanation and Elaboration: Guidance for reporting social and psychological intervention trials. *Trials* 2018;19:406.

## Erratum



J Curr Pediatr 2022;20:78-87

10.4274/jcp.2022.88557

The changes made in the article “The Effect of Plasma Endocan and Asymmetric Dimethyl Arginine Levels on Endothelial and Cardiac Functions in Children with Beta-Thalassemia Major” in the ORIGINAL ARTICLE section published in J Curr Pediatr 2022;20:(1):78-87 are as follows:

That line starting with first paragraph, of Materials and Methods section on page 79 of the related article has been corrected by the author as below.

**Published;**

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

**Reported Correction;**

The study was approved by the Necmettin Erbakan University Faculty of Meram Ethics Committee (approval number: 2020/2380, date: 20.03.2020). The study was conducted in compliance with the principles of Declaration Helsinki.

That line starting with first paragraph, of Ethics section on page 86 of the related article has been corrected by the author as below.

**Published;**

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

**Reported Correction;**

*Ethics Committee Approval:* The study was approved by the Necmettin Erbakan University Faculty of Meram Ethics Committee (approval number: 2020/2380, date: 20.03.2020). The study was conducted in compliance with the principles of Declaration Helsinki.

Abdülkadir Koçak  
Abdullah Denizmen Aygün  
Arzu Çırpan Kantarcıoğlu  
Aşan Önder  
Atilla Çayır  
Ayşegül Unuvar  
Bayram Ali Dorum  
Betül Acunaş  
Birol Baytan  
Çağlar Ödek  
Caner Mutlu  
Coşkun Yarar  
Deniz Anuk İnce  
Derya Altay  
Didem Aliefendioğlu  
Emine Zengin

Erdal Eren  
Esra Deniz Papatya Çakır  
Fatma Betül Çakır  
Ferhan Karademir  
Feyzullah Çetinkaya  
Gonca Sandal  
Gönül Çaltepe  
Hale Ören  
Hasan Murat Aydın  
Hasan Özen  
Hasan Yüksel  
Hilal Özkan  
İbrahim Murat Hirfanoğlu  
İhsan Turan  
İpek Güney Varal  
Mehmet Yaşar Özkars

Metin Demirkaya  
Muhittin Bodur  
Nevin Hatipoğlu  
Özcan Bör  
Özlem Kara  
Özlem Mehtap Bostan  
Özmert Muhammet Ali Özdemir  
Selda Hançerli Törün  
Selim Öncel  
Semra Atalay  
Şenol Emre  
Şükrü Çekiç  
Taner Özgür  
Yılmaz Tabel  
Zeynep Gizem Ergün Özdel

Ahmet Can Kotcioğlu .....	258	Ceyda Gökçen Gökdeniz .....	356
Ahmet Ergin .....	356	Çisel Sezer .....	249
Ahmet Taner Elmas .....	10	Cüneyt Çam .....	310
Alev Keser .....	188	Cüneyt Tayman .....	221
Ali Baykan .....	122	Demet Aygün Arı .....	289
Ali Güngör .....	128	Dilşad Yıldız Miniksar .....	281
Ali Kılıç .....	310	Doğan Bahadır İnan .....	266
Ali Ulaş Tuđcu .....	221	Duran Yıldız .....	221
Amine Aktar Karakaya .....	174	Ebru Barsal Çetiner .....	1, 141
Arzu Kabasakal Çetin .....	103	Edanur Yeşil .....	249
Arzu Sarıaliođlu .....	34	Edip Ünal .....	174, 373
Arzu Yılmaz .....	181	Elif Canbolat .....	237
Aslı Beştaş .....	174	Elif Güler Kazancı .....	27
Aslı İzgi .....	300	Elif Oğuz .....	300
Asuman Nur Karhan .....	209	Emine Gülşah Torun .....	229
Atahan Ararat .....	27	Emine Nüket Ünsal .....	188
Ayla Uzun Çiçek .....	88	Emine Tekin .....	54
Aynur Bedel .....	141	Emre Sarandöl .....	147
Ayşe Akkuş .....	229	Emre Usta .....	133
Ayşe Gültekingil .....	237	Erdal Eren .....	147
Ayşe Karaman .....	128	Eren Yıldız .....	181
Ayşe Korkmaz .....	289	Ersin Gümüş .....	209
Ayşegül İşler Dalgıç .....	379	Ersin Töret .....	168
Aysel Taktak .....	242	Esin Okman .....	331
Aysel Tekmenüray .....	373	Esra Baskın .....	237
Aysun Tekeli .....	128	Esra Özpınar .....	281
Aytaç Göktuđ .....	128	Esra Tunçer .....	188
Aziz Kılıç .....	258	Eviç Zeynep Başar .....	133
Berna Erođlu Filibeli .....	97	Fatih Varol .....	258
Berna Singin .....	141	Fatma Aslan .....	272
Betül Diler Durgut .....	54	Fazıl Serdar Gürel .....	237
Betül Kılıç .....	281	Feridun Cahit Tanyel .....	209
Betül Öztürk .....	128	Feyza Nehir Öznur Muz .....	310
Beyhan Bülbül .....	249	Fırat Erdoğan .....	62
Bilge Aydın Behram .....	141	Fuat Emre Canpolat .....	331
Bilge Betül Kılıç .....	356	Gayaz Akçurin .....	1
Binali Çatak .....	45	Gökmen Akgün .....	133
Bülent Aliođlu .....	181	Gonca Soysal .....	339
Bülent Elbasan .....	70	Gönül Çatlı .....	97
Bumin N. Dünder .....	97	Gülhan Samur .....	103
Burak Ceran .....	331	Gülsüm Kadioğlu Şimşek .....	331
Büşra Karabekirođlu .....	155	Hale Tuhan .....	141
Can Demir Karacan .....	128	Halit Çam .....	258
Can Öner .....	45	Hasan Özen .....	209
Cansu Durak .....	258	Hatice Koçak Eker .....	78
Cansu Turan .....	249	Havva Nur Peltek Kendirci .....	367
Celal Kuş .....	155	Hayriye Gözde Kanmaz Kutman .....	331
Cengiz Bozyigit .....	147	Hayrullah Manyas .....	97

Hayrunnisa Bekis Bozkurt .....	45	Pınar Yiğit .....	34
Hızır Aslıyüksek .....	197	Rahmi Özdemir .....	202
İbrahim Koruk .....	300	Raziye Merve Yaradılmış .....	128
İlgım Yaman .....	54	Raziye Şule Gümüştakım .....	155
İlkay Ayrancı .....	97	Recep Akdur .....	339
İlknur Bodur .....	128	Ruken Yıldırım .....	174, 373
İlknur Kaba .....	367	Sabiha Bezzin .....	70
İpek Güney Varal .....	27	Saime Ergen Dibeklioğlu .....	202
İrmak Tanal Şambel .....	147	Samet Can Demirbaş .....	367
İsmail Çetiner .....	1	Şebnem Çalkavur .....	272
İsmail Kaytan .....	281	Selen Serel Arslan .....	229
Kadir Babaoğlu .....	133	Selim Günüş .....	181
Kağan Gürpınar .....	197	Selma Metintaş .....	310
Kamile Uzun Akkaya .....	70	Sema Akçurın .....	1
Kübra Uçak .....	133	Şenay Zırlı Selçuk .....	10
Kürşad Aydın .....	281	Sevil Aydoğan Gedik .....	310
Leyla Üçeş Harmanoğulları .....	349	Sevinç Odabaşı Güneş .....	188
M. Mustafa Güneşlioğlu .....	128	Şeyma Karakoç .....	116
Mehmet Adnan Öztürk .....	122	Şirin Güven .....	258
Mehmet Büyüktiryaki .....	331	Solmaz Çelebi .....	249
Mehmet Fatih Orhan .....	318	Şule Yiğit .....	289
Mehtap Çelakıl .....	242	Süleyman Sunkak .....	122
Melih Timuçin Doğan .....	78	Taylan Çelik .....	17, 266
Merter Keçeli .....	78	Tolga Kasap .....	17
Mesut Parlak .....	141	Tuba Duygu Yılmaz .....	349
Muhammed Fatih Önsüz .....	310	Tuğba Şişmanlar Eyüboğlu .....	229
Muharrem Çiçek .....	202	Tuğçe Kalın Güngör .....	122
Müjgan Arslan .....	116	Tülin Tiraje Celkan .....	197
Murat Doğan .....	122	Turgay Çokyaman .....	17
Murat Yurdakök .....	289	Tutku Soyer .....	209
Mustafa Hacimustafaoğlu .....	249	Ufuk Çakır .....	221
Mustafa Volkan Düzgün .....	379	Uğur Altaş .....	258
Nicel Yıldız Silahlı .....	197	Ulaş Karadaş .....	168
Nihal Karadaş .....	168	Ümmügülsüm Can .....	78
Nilden Tuvgun .....	128	Utku Aygüneş .....	78, 88
Numan Demir .....	209, 229	Utku Özer .....	122
Nusret Akpolat .....	10	Veysel Nijat Baş .....	202
Ökkeş Hakan Miniksar .....	281	Yaşar Yusuf Can .....	258
Ömer Faruk Yaşaroğlu .....	229	Yasemin Topçu .....	281
Onur Akın .....	188	Yasin Akkuş .....	202
Özgür Kırbıyık .....	97	Yılmaz Tabel .....	10
Özlem Kayabey .....	133	Zehra Yılmaz .....	300
Özlem Turan .....	1	Zeynep Donbaloğlu .....	141
Öznur Aydın .....	103	Zeynep Savaş Şen .....	181
Pelin Doğan .....	27	Zeynep Üstünyurt Konuk .....	331

- Adölesan/Adolescent ..... 122, 202  
Aile hekimi/General practitioner ..... 54  
Aile hekimliği/Family practice ..... 155  
Aile/Family ..... 70  
Ailesel puberte prekoks/Familial precocious  
puberty ..... 97  
Akademisyen/Academician ..... 318  
Akdeniz diyeti/Mediterranean diet ..... 188  
Akut apandisit/Acute appendicitis ..... 128  
Anemi/Anemia ..... 78  
Anksiyete/Anxiety ..... 281  
Antibiyotikler/Antibiotics ..... 17  
Antiepileptikler/Antiepileptics ..... 17  
Asidik olmayan reflü/Non-acidic reflux ..... 209  
Asidoz/Acidosis ..... 221  
Aşı reddi/Vaccine refusal ..... 62, 339, 379  
Aşı reddi/Vaccine rejection ..... 45  
Aşı tereddütü/Vaccine hesitancy ..... 339, 379  
Aşı/Vaccine ..... 45  
Aşılama/Vaccination ..... 266, 356  
Aşılama/Vaccine ..... 62  
Aşılar/Vaccines ..... 310  
Ateş yönetimi/Fever management ..... 34  
Bağışıklama/Immunization ..... 310  
Baş çevresi/Head circumference ..... 272  
Bayley testi/Bayley test ..... 272  
Bebek/Baby ..... 289  
Benign/Benign ..... 367  
Beş yaş altı çocuk/Children under five ..... 339  
Beslenme alışkanlıkları/Dietary habits ..... 188  
Beslenme/Nutrition ..... 103  
Bilgi/Knowledge ..... 310, 356  
Birinci basamak sağlık hizmeti/Primary  
health care ..... 155  
Biyopsi/Biopsy ..... 10  
Böbrek/Kidney ..... 10  
Bulaşıcı hastalıklar/Infectious diseases ..... 349  
C-reaktif protein/C-reactive protein ..... 128  
CK/CK ..... 367  
Çocuk sağlığı/Child health ..... 155  
Çocuk yoğun bakım ünitesi/Pediatric intensive care  
unit ..... 258  
Çocuk/Child ..... 10, 34, 54, 70, 78, 242, 266, 318, 379  
Çocuklar/Children ..... 17  
Çocukluk aşısı/Childhood vaccine ..... 45  
Çocukluk çağı/Childhood ..... 88, 367  
COVID-19 pandemisi/COVID-19 pandemic ..... 281  
COVID-19/COVID-19 ..... 62, 237  
Crohn hastalığı/Crohn's disease ..... 103  
CYP27B1/CYP27B1 ..... 373  
D vitaminine bağlı raşitizm tip 1A/Vitamin  
D-dependent rickets type 1A ..... 373  
Demir eksikliği anemisi/Iron deficiency anemia ... 168  
Depresyon/Depression ..... 181  
Diabetes mellitus/Diabetes mellitus ..... 147  
Disfaj/Dysphagia ..... 229  
Dismotilité/Dysmotility ..... 209  
Diyabetik nefropati/Diabetic nephropathy ..... 147  
Ebeveyn/Parent ..... 34  
Ebeveynler/Parents ..... 339  
Elektrokardiyografi/Electrocardiography ..... 202  
Endotel/Endothelium ..... 78  
Enfeksiyon/Infection ..... 237  
Epilepsi/Epilepsy ..... 281  
Eritrosit dağılım genişliği trombosit oranı/Red cell  
distribution width to platelet ratio ..... 27  
Erkence puberte/Early puberty ..... 174  
Esansiyel hipertansiyon/Essential hypertension ... 242  
Etki/Effect ..... 116  
Etkinlik/Effectivity ..... 168  
Final boy/Final height ..... 174  
Gastroözofageal reflü/Gastroesophageal reflux .... 209  
Gebelik yaşına göre küçük/Small for  
gestational age ..... 331  
Geç sepsis/Late-onset sepsis ..... 27  
Glisemik kontrol/Glycemic control ..... 141  
Göğüs ağrısı/Chest pain ..... 122  
Gonadotropin salgılatıcı hormon analogu/  
Gonadotropinreleasing hormone analogue ..... 174  
Günlük yaşam aktiviteleri/Activities of daily living 70  
Güvenlilik/Safety ..... 168  
Hedef organ hasarı/Target organ damage ..... 242  
Hematoloji/Hematology ..... 318  
Hematolojik parametreler/Hematological  
parameters ..... 116  
Hemşirelik/Nursing ..... 34  
Herpes zoster/Herpes zoster ..... 266  
Hipofosfatemi/Hypophosphatemia ..... 373  
Hipokalsemi/Hypocalcemia ..... 373  
Hiponatremi/Hyponatremia ..... 128

- Histopatoloji/Histopathology ..... 10
- İdiyopatik trombositopenik purpura/Idiopathic thrombocytopenic purpura ..... 88
- İlaç reçetesi/Drug prescriptions ..... 300
- İmmünoglobulin M/Immunoglobulin M..... 349
- İnflamatuvar bağırsak hastalıkları/Inflammatory bowel diseases..... 103
- İnsülin direnci/Insulin resistance ..... 188
- İnternet bağımlılığı/Internet addiction ..... 181
- İntravenöz tedavi/Intravenous treatment..... 168
- K vitamini profilaksisi/Vitamin K prophylaxis..... 197
- Kalp fonksiyonu/Cardiac function ..... 78
- Karantina/Quarantine ..... 281
- Kardiyak fonksiyon/Cardiac function..... 1
- Kawasaki hastalığı/Kawasaki disease ..... 133
- Kaygı/Anxiety ..... 34
- Kızamık eliminasyonu/Measles elimination..... 349
- Kızamık/Measles..... 349
- Klinik pratik/Clinical practice..... 237
- Kompanse hipotiroidi/Compensated hypothyroidism ..... 1
- Komplikasyon/Complication ..... 10
- Kömür hemoperfüzyonu/Charcoal hemoperfusion..... 258
- Konvülsiyon/Convulsion ..... 272
- Koroner arter tutulumu/Coronary artery involvement..... 133
- Koruyucu hekimlik/Preventive medicine ..... 155
- Malpraktis/Malpractice ..... 197
- Meta-analiz/Meta-analysis ..... 379
- Mindin/Mindin ..... 147
- Miyozit/Myositis..... 367
- MKRN3* geni/*MKRN3* gene..... 97
- Mortalite/Mortality ..... 221
- Mycobacterium tuberculosis/Mycobacterium tuberculosis* ..... 249
- Nefrin/Nephrin ..... 147
- Nöbet/Seizure..... 54
- Nörogelişim/Neurodevelopment ..... 272
- Nörogelişimsel gerilik/Neurodevelopmental delay 331
- Obezite/Obesity..... 202
- Öğrenci/Student ..... 181
- Öğretmenler/Teachers ..... 310
- Onkoloji/Oncology ..... 318
- Özofagus atrezisi/Esophageal atresia..... 209
- Pandemi/Pandemic..... 62, 237
- Pediyatri/Pediatrics ..... 103, 237
- Pediyatrik ilaç zehirlenmeleri/Pediatric drug intoxication ..... 258
- Pediyatrik obezite/Pediatric obesity..... 188
- Pediyatrik/Pediatric ..... 17, 116, 229
- Pediyatri/Pediatrics ..... 249
- Perfore apandisit/Perfore appendicitis ..... 128
- pH-impedans/pH-impedance ..... 209
- pH/pH..... 221
- Podokaliksin/Podocalyxin..... 147
- Prematür/Premature ..... 289
- Prematüre/Premature..... 221
- Prematürite/Prematurity ..... 272, 331
- Preterm infant/Preterm infants ..... 27
- Prognoz/Prognosis ..... 242
- Psikiyatri/Psychiatry ..... 88
- Psikiyatrik bozukluklar/Psychiatric disorders..... 181
- Psikojenik/Psychogenic ..... 122
- Puberte/Puberty ..... 174
- Pulse Wave Doku Doppler ekokardiyograf/Pulse Wave Tissue Doppler echocardiography..... 1
- Retrospektif çalışma/Retrospective study ..... 300
- Risk faktörleri/Risk factors ..... 289
- Santral puberte prekoks/Central precocious puberty 97
- SARS-CoV-2/SARSCoV-2 ..... 141
- İntraventricüler kanama/Intraventricular hemorrhage ..... 289
- Serebral palsi/Cerebral palsy ..... 70
- Serum HDL kolesterol/Serum HDL-C level..... 133
- Sistemik derleme/Systematic review ..... 379
- Solunum fonksiyon testleri/Pulmonary function tests ..... 202
- Solunum sistemi semptomları/Respiratory symptoms ..... 229
- Sosyal fobi/Social phobia ..... 181
- Sosyal kaygı/Social anxiety ..... 181
- Status epileptikus/Status epilepticus ..... 54
- Talasemi/Thalassemia ..... 78
- Tedavi/Treatment ..... 17
- Tip 1 DM/Type 1 DM ..... 141
- Tıp eğitimi/Medical education ..... 237
- Tıp fakültesi öğrencisi/Medical faculty student..... 356

Tüberküloz/Tuberculosis .....	249	Üst solunum yolu enfeksiyonu/Upper respiratory tract infection .....	300
Türkiye/Turkey .....	45, 318	Vitamin B12 eksikliği/Vitamin B12 deficiency .....	116
Tutum/Attitude .....	356	Yenidoğan/Neonatal .....	197
Tutum/Attitudes .....	310	Yenidoğan/Newborn .....	1
Ülseratif kolit/Ulcerative colitis.....	103	Yutma disfonksiyonu/Swallowing dysfunction .....	229
Umbilikal kan gazı/Umbilical blood gas .....	221		