



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Cilt/Volume: 22 Sayı/Issue: 2 Ağustos/August 2024

Baş Editör / Editor-in-Chief

Ömer Faruk Tarmı

Editörler / Editors

Yakup Canitez

Şükrü Çekiç

Taner Özgür

Hilal Özkan

Özgün Araştırmalar / Original Articles

Hashimoto's Thyroiditis Can Occur Not Only in The Adolescence Period But also in Children Under Five Years of Age

Hashimoto Tiroiditi Sadece Ergenlik Döneminde Değil Beş Yaşından Küçük Çocuklarda da Görülebilir
Aktar Karakaya et al.

Cross-sectional Assessment of Physical Manifestations in Vietnamese Children with Thalassemia: A Single-Center Study

Talasemili Vietnamlı Çocuklarda Fiziksel Belirtilerin Kesitsel Değerlendirilmesi: Tek Merkezli Bir Çalışma
Huu et al.

Çocuk Nefrologları Eğitim Yeterliklerini Biliyor mu?

Do Pediatric Nephrologists Know Their Educational Competencies?
Arslansoyu Çamlar ve Şahin.

Evaluation of Pediatricians' Attitudes in Reporting Child Abuse and Neglect: A Theoretical Perspective

Çocuk İhmal ve İstismarının Bildirilmesinde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlarının Tutumlarının Değerlendirilmesi: Teorik Bir Perspektif
Yıldız Silahlı et al.

Have Pandemic Measures Reduced the Frequency of Febrile Seizures? Assessment of the Frequency of Febrile Seizures in the Pre- and Post-COVID-19 Period

Pandemi Önlemleri Febril Nöbet Sıklığını Azalttı mı? COVID-19 Öncesi ve Sonrası Dönemde Febril Nöbet Sıklığının Değerlendirilmesi
Sivil et al.

Türkiye'deki 0-24 Yaş Arası Ölüm Oranlarının Cinsiyete, Ülkelerin Gelir Gruplarına ve Ölü Doğumlarına Göre Karşılaştırılması: 1990 ve 2021 Yıllarına Yönelik Kesitsel Bir Çalışma

Comparison of Mortality Rates Between 0-24 Years of Age in Turkey with Gender, Income Groups of Countries and Stillbirths: A Cross-Sectional Study for 1990 and 2021 Years
Veli Durmuş.

Retrospective Analysis of Surgical Treatment of Stricture Following Necrotizing Enterocolitis

Nekrotizan Enterokolit Sonrası Striktürlerin Cerrahi Tedavisinin Retrospektif Analizi
Yalçın Cömert et al.

PFAPA Syndrome: Evaluation of Clinical Findings, Immunological Alterations, and Treatment Approaches

PHAPA Sendromu: Klinik Bulguların Değerlendirilmesi, İmmünolojik Değişiklikler ve Tedavi Yaklaşımlarının İncelenmesi
Kökçü Karadağ et al.

Derleme / Review

ADA2 Eksikliği

Deficiency of ADA2 (DADA2)
Köse ve Kılıç.



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

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



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Baş Editör / Editor in Chief

Prof. Dr. Ömer Faruk Tarım

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

Editörler / Editors

Doç. Dr. Yakup Canitez

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

Doç. Dr. Şükrü Çekiç

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy, Bursa, Turkey
E-mail: drsukrucekic@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-9574-1842

Doç. Dr. Taner Özgür

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Gastroenterology, Bursa, Turkey
E-mail: tanerozgur@uludag.edu.tr
ORCID ID: 0000-0002-7528-9334

Prof. Dr. Hilal Özkan

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
E-mail: hiozkan@hotmail.com
ORCID ID: 0000-0001-5454-5119

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 Uludag 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. Abdullah Bereket**

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

• **Prof. Dr. Özlem M. Bostan**

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

• **Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu**

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

• **Doç. Dr. Yakup Canitez**

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

• **Prof. Dr. Feyzullah Çetinkaya**

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

• **Prof. Dr. Agop Çıtak**

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

• **Prof. Dr. Ergün Çil**

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

• **Prof. Dr. Haluk Çokuğraş**

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

• **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, Pediatrics 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, Pediatrics 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. 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. 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. 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. 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

• **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. 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



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

• **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

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

İngilizce Dil Editörü

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

Derginin “**Amaç ve Kapsam**”, “**Yazarlara Bilgi**” ve “**Yayın Etiği**” konularında bilgi almak için lütfen web sayfasına (<https://www.guncelpediatri.com/>) başvurun.

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.

Dergi çevrimiçi olarak yayınlanmaktadır.

İmtiyaz Sahibi: Bursa Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Baş Editör: Ömer Faruk TARIM

Please refer to the journal's webpage (<https://www.guncelpediatri.com/>) for “**Aims and Scope**”, “**Instructions to Authors**” and “**Ethical Policy**”.

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**.

The journal is published online.

Owner: Bursa Uludağ University, Department of Pediatrics

Responsible Manager: Ömer Faruk TARIM

©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: Ağustos 2024 / August 2024

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

İçindekiler / Contents

Özgün Araştırmalar / Original Articles

67

Hashimoto's Thyroiditis Can Occur Not Only in The Adolescence Period But also in Children Under Five Years of Age

Hashimoto Tiroiditi Sadece Ergenlik Döneminde Değil Beş Yaşından Küçük Çocuklarda da Görülebilir

Amine Aktar Karakaya, Edip Ünal, Aslı Beştaş, Fatma Özyalın; Diyarbakır, Malatya, Turkey

74

Cross-sectional Assessment of Physical Manifestations in Vietnamese Children with Thalassemia: A Single-Center Study

Talasemili Vietnamlı Çocuklarda Fiziksel Belirtilerin Kesitsel Değerlendirilmesi: Tek Merkezli Bir Çalışma

Chau Duc Nguyen-Huu, Kim-Cuc Nguyen, Van-Tuy Nguyen; Thua Thien, Vietnam

79

Çocuk Nefrologları Eğitim Yeterliklerini Biliyor mu?

Do Pediatric Nephrologists Know Their Educational Competencies?

Seçil Arslansoyu Çamlar, Hatice Şahin; İzmir, Türkiye

93

Evaluation of Pediatricians' Attitudes in Reporting Child Abuse and Neglect: A Theoretical Perspective

Çocuk İhmal ve İstismarının Bildirilmesinde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlarının Tutumlarının Değerlendirilmesi: Teorik Bir Perspektif

Nicel Yıldız Silahlı, Şenay Türe, Betül Orhan Kılıç, Kıvanç Kök; İstanbul, Antalya, Ankara, Turkey

102

Have Pandemic Measures Reduced the Frequency of Febrile Seizures? Assessment of the Frequency of Febrile Seizures in the Pre- and Post-COVID-19 Period

Pandemi Önlemleri Febril Nöbet Sıklığını Azalttı mı? COVID-19 Öncesi ve Sonrası Dönemde Febril Nöbet Sıklığının Değerlendirilmesi

Nazlı Sivil, Furkan Donbaloğlu, Özlem Tolu Kendir, Nilgün Erkek, Özgür Duman, Şenay Haspolat; Antalya, Turkey

108

Türkiye'deki 0-24 Yaş Arası Ölüm Oranlarının Cinsiyete, Ülkelerin Gelir Gruplarına ve Ölü Doğumlarına Göre Karşılaştırılması: 1990 ve 2021 Yıllarına Yönelik Kesitsel Bir Çalışma

Comparison of Mortality Rates Between 0-24 Years of Age in Turkey with Gender, Income Groups of Countries and Stillbirths: A Cross-Sectional Study for 1990 and 2021 Years

Veli Durmuş; Kütahya, Türkiye

118

Retrospective Analysis of Surgical Treatment of Stricture Following Necrotizing Enterocolitis

Nekrotizan Enterokolit Sonrası Striktürlerin Cerrahi Tedavisinin Retrospektif Analizi

Hatice Sonay Yalçın Cömert, Şebnem Kader, Gül Şalçı, Selim Görmüş, Ünal Turan Öztürk, Sevil İkinci Turhan, İlker Eyüboğlu, Mustafa İmamoğlu, Haluk Sarıhan; Trabzon, Kırklareli, Artvin, Turkey

125

PFAPA Syndrome: Evaluation of Clinical Findings, Immunological Alterations, and Treatment Approaches

PHAPA Sendromu: Klinik Bulguların Değerlendirilmesi, İmmünolojik Değişiklikler ve Tedavi Yaklaşımlarının İncelenmesi

Şefika İknur Kökçü Karadağ, Esra Bekar Çepni, Zeynep Gizem Gündüz, Alişan Yıldırım; Samsun, Turkey

Derleme / Review

133

ADA2 Eksikliği

Deficiency of ADA2 (DADA2)

Hülya Köse, Sara Şebnem Kılıç; Diyarbakır, Bursa, Türkiye

Hashimoto's Thyroiditis Can Occur Not Only in The Adolescence Period But also in Children Under Five Years of Age

Hashimoto Tiroiditi Sadece Ergenlik Döneminde Değil Beş Yaşından Küçük Çocuklarda da Görülebilir

Amine Aktar Karakaya* (0000-0001-7004-6803), Edip Ünal** (0000-0002-9809-0977), Aslı Beştaş** (0000-0003-3289-6887), Fatma Özyalın*** (0000-0001-6486-6389)

*Diyarbakır Children's Diseases Hospital, Clinic of Pediatric Endocrinology, Diyarbakır, Turkey

**Dicle University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, Diyarbakır, Turkey

***Malatya Turgut Özal University Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Malatya, Turkey



Abstract

Introduction: Hashimoto's thyroiditis (HT) is one of the most common autoimmune endocrine disorders in the pediatric age group. In this study, it was aimed to retrospectively examine our cases, who were children and adolescents diagnosed with HT.

Materials and Methods: We retrospectively examined 119 patients between the ages of 1 and 18, who were diagnosed with HT. In all of the cases, physical examination findings, thyroid function tests, anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) and antithyroglobulin (Anti-Tg) antibodies, thyroid ultrasonographies and accompanying autoimmune diseases were evaluated.

Results: The female/male ratio was 3.5/1. In our cases, the median age at the time of diagnosis was 12.29 years and 10 (8.4%) of the cases were under the age of five. At the time of diagnosis, 37% of the cases were euthyroid, 21.8% had overt hypothyroidism, 34.5% had subclinical hypothyroidism, 2.5% had subclinical hyperthyroidism and 4.2% had overt hyperthyroidism. At the time of diagnosis, 102 cases (85.7%) had anti-TPO and 82 cases (68.9%) had anti-Tg positivity. The Anti-TPO levels at the time of admission were found to be significantly higher in the hypothyroid group compared to the euthyroid group.

Conclusion: Thyroid function test results of patients with Hashimoto's thyroiditis may vary in the follow-up period. Even though most cases with euthyroidism remain euthyroid, some might progress to hypothyroidism. Although Hashimoto's thyroiditis is most frequently seen in adolescents, approximately 10% of the cases are under the age of five. Therefore, autoimmune thyroiditis should be considered in hypothyroidism occurring in the early stages of life.

Öz

Giriş: Hashimoto tiroiditi (HT), pediatrik yaş grubunda en sık görülen otoimmün endokrin hastalıklardan biridir. Bu çalışmada HT tanılı çocuk ve ergen olgularımızın retrospektif olarak incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 1-18 yaş arası HT tanısı almış 119 hasta retrospektif olarak incelendi. Tüm olgularda fizik muayene bulguları, tiroid fonksiyon testleri, antitiroid peroksidaz (anti-TPO) ve antitiroglobulin (Anti-Tg) antikorları, tiroid ultrasonografileri ve eşlik eden otoimmün hastalıklar değerlendirildi.

Bulgular: Kadın/erkek oranı 3,5/1 idi. Olgularımızda tanı anındaki medyan yaş 12,29 olup, olguların 10'u (%8,4) beş yaşın altındadır. Tanı anında olguların

Keywords

Autoimmune diseases, hashimoto's thyroiditis, hypothyroidism, thyroid nodules.

Anahtar kelimeler

Otoimmün hastalıklar, hashimoto tiroiditi, hipotiroidizm, tiroid nodülleri.

Received/Geliş Tarihi : 19.02.2024

Accepted/Kabul Tarihi : 07.05.2024

DOI:10.4274/jcp.2024.16769

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Amine Aktar Karakaya, Diyarbakır Children's Diseases Hospital, Clinic of Pediatric Endocrinology, Diyarbakır, Turkey
Phone: +90 412 224 57 51
E-mail: aktarkarakaya@gmail.com

%37'si ötiroid, %21,8'i aşikar hipotiroidi, %34,5'i subklinik hipotiroidi, %2,5'i subklinik hipertiroidi ve %4,2'si aşikar hipertiroidi idi. Tanı anında 102 (%85,7) olguda anti-TPO, 82 (%68,9) olguda anti-Tg pozitifliği vardı. Hipotiroidi grubunda ötiroid grubuna göre başvuru anındaki Anti-TPO düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu.

Sonuç: Hashimoto tiroiditli hastaların tiroid fonksiyon testi sonuçları takipte değişkenlik gösterebilir. Ötiroidizmi vakaların çoğu ötiroid kalsa da, bazıları hipotiroidizme ilerleyebilir. Hashimoto tiroiditi en sık adolesanlarda görülse de vakaların yaklaşık %10'u beş yaşın altındadır. Bu nedenle yaşamın erken evrelerinde ortaya çıkan hipotiroidizmde otoimmün tiroidit düşünülmalıdır.

Introduction

Hashimoto's thyroiditis (HT) is the most common cause of acquired hypothyroidism and goiter in regions all over the world where there is no iodine deficiency. It is a chronic disease with a prevalence of 1.3% to 9.6% (1). In the physiopathology of HT, there is autoimmunity that develops with cellular and humoral immune mechanisms. Patients develop antibodies against thyroid antigens, most commonly anti-thyroid peroxidase (anti-TPO). Antithyroglobulin (anti-Tg) and TSH receptor blocking antibodies can also be detected in cases with Hashimoto's thyroiditis. These antibodies damage the thyroid tissue and cause fibrosis. This causes inadequate thyroid hormone production over time (2). In Hashimoto's thyroiditis, a definitive diagnosis of is made by detecting lymphocyte infiltration in the biopsy. However, thyroiditis findings detected in the pathologic examinations of the thyroid have been found to be correlated with the level of antibodies. Therefore, anti-TPO and/or anti-Tg positivity has been reported to be diagnostic in Hashimoto's thyroiditis. However, it has been stated that antibody negativity may occur in 10-15% of the cases (3).

Hypoechoic-heterogeneous parenchymal areas and pseudonodular appearance are present in the thyroid ultrasonographies of cases with Hashimoto's thyroiditis. Thyroid function tests performed during the diagnosis may vary. Patients usually present with euthyroid or hypothyroidism clinic. Although it is rare, they may also present with hyperthyroidism. The most common findings among symptomatic patients are goiter and growth retardation (4,5).

HT is an autoimmune disease that may be accompanied by some other autoimmune diseases such as adrenal insufficiency, type 1 diabetes mellitus (DM), Celiac disease, pernicious anemia (3,6). It has also been reported that HT is more common in chromosomal disorders such as Turner and Down syndromes (7). In this study, we aimed to examine

the clinical and laboratory features of pediatric and adolescent patients diagnosed with HT in our clinic. Additionally, in the follow-up of the patients, we observed the clinical changes, the autoimmune diseases and thyroid nodules that develop.

Materials and Methods

In the study, 119 cases between the ages of 1 and 18, diagnosed with HT between 2013-2020 in Dicle University Faculty of Medicine Pediatric Endocrinology Polyclinic, were included. The median follow-up duration of the patients was 17 (range: 1-88) months; and the medical records were retrospectively examined. Anti-TPO and/or anti-Tg positivity were used in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis (3).

The cases were clinically classified according to the measured hormone levels: the cases with normal thyroid stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (FT4) levels were evaluated as euthyroidism, those with TSH above the normal range but with normal FT4 levels as subclinical hypothyroidism, and those with high TSH and low FT4 levels were evaluated as overt hypothyroidism. High levels of thyroid hormone accompanying suppressed TSH levels was considered as hyperthyroidism, and suppressed TSH and normal thyroid hormone levels were considered as subclinical hyperthyroidism.

The age, gender, height, height standard deviation score (SDS), body weight (BW), BW SDS, body mass index (BMI) and BMI SDS of the cases at the time of admission were measured. Standard reference values of Turkish children were used to calculate these values (8). Cases with chromosomal disorders such as Turner and Down syndromes were excluded from the study. The presenting complaints of the cases, stage of puberty, family history of thyroid disorders, associated autoimmune diseases, TSH, FT4, free triiodothyronine (FT3), anti-TPO, and anti-Tg levels were recorded. Pubertal staging was carried out according to the Tanner scale (9). The volume of the thyroid was calculated

with the formula of length x width x deepness x 0.479 and the values above the 97th percentile according to age were considered as goiter (10,11).

The antibody levels of the cases who were initially euthyroid and had hypothyroidism were compared. The cases who developed thyroid nodules in the follow-up and underwent fine needle aspiration biopsy (FNAB) were recorded. The Electrochemiluminescence Immunoassay "ECLIA" method and the Roche Cobas E601 module were used in the analysis of the serum TSH and FT4, Anti-TPO, Anti-Tg concentrations. The normal range was considered as 0.35-5.5 μ IU/ml for TSH and 12.6-21 pmol/L for FT4. For anti-TPO and anti-Tg, values above 60 and 115 IU/ml respectively were considered positive.

The approval for this study was obtained from the Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine (date: 04.03.2021, approval number: 2021/174).

Statistical Analysis

The statistical analysis of the results obtained in the study was performed using the SPSS 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences - IBM®, Chicago, IL, USA) statistical software package. Whether the variables were normally distributed or not was evaluated using the Shapiro-Wilk test. In the comparison of the data of two independent groups: if the group distribution was normal, the independent samples t test, and if the distribution was not normal, the Mann-Whitney U test was used. In the comparison of the group proportions, the Chi-square test was used. The categorical data were presented as frequency (percentage), while the numerical data were presented as median (the 25th and 75th percentiles) or mean \pm standard deviation. In the comparison of the groups, a p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

Of the 119 cases included in the study, 93 (78.2%) were female and 26 (21.8%) were male. The female/male (F/M) ratio was 3.5/1. The mean age of the patients at the time of diagnosis was 12.29 (range:1-18).

80 (67.2%) of the cases included in the study presented in the puberty and 39 (32.8%) in the prepubertal period. At the time of diagnosis, 44 (37%) of the cases were euthyroid, 41 (34.5%) had subclinical hypothyroidism, and 26 (21.8%) had overt

hypothyroidism. In addition, 5 (4.2%) of the cases had overt hyperthyroidism and 3 (2.5%) had subclinical hyperthyroidism. 7 (15.9%) of the 44 euthyroid patients who were followed-up for an average of 17 months developed hypothyroidism, while 37 (84.1%) remained euthyroid. At the time of diagnosis, 102 of the cases (85.7%) had anti-TPO positivity and 82 cases (68.9%) had anti-Tg positivity. At the time of diagnosis, the median levels of anti-TPO and anti-Tg were 342.15 (103.37-600) IU/ml and 348.30 (105-626.25) IU/ml, respectively. The demographic and laboratory findings of our cases at the time of admission are shown in Table 1. At the time of admission, it was found that the anti-TPO levels of the cases with hypothyroidism were significantly higher than those of the cases with euthyroidism ($p=0.01$); however, no significant difference was found in terms of the anti-Tg levels ($p=0.08$) (Table 2).

Table 1. Demographic and laboratory findings of the patients at the time of application

Age (year)	12.29 (range:1-18)
Gender	
Female (n=93)	78.2%
Male (n=26)	21.8%
Height SDS	-0.22(-1.55-0.48)
Weight SDS	-0.34 \pm 1.47
BMI SDS	0.02 \pm 1.30
Tanner	
Pubertal(n=80)	67.2%
Prepubertal (n=39)	32.8%
Goiter	37.9%
Anti-thyroid antibodies	
Anti-TPO (IU/mL)	342.15 (103.37-600)
Anti-Tg (IU/mL)	348.30 (105-626.25)
TSH (μIU/mL)	6.55(2.60-13.60)
ft4 (pmol/L)	14.42(12.90-16.44)
Hormonal status	
Euthyroidism (n=44)	37%
Subclenic hypothyroidism (n=41)	34.5%
Overt hypothyroidism (n=26)	21.8%
Subclenic hyperthyroid (n=3)	2.5 %
Overt hyperthyroid (n=5)	4.2%
SDS: Standard deviation score, BMI: Body mass index, anti-TPO: Anti-thyroid peroxidase antibodies; anti-Tg: Anti-thyroglobulin antibodies. TSH: Thyroid stimulating hormone; ft4: Free thyroxine Data are given as mean \pm SD or median (25 th -75 th interquartile range).	

Table 2. Comparison of initial antibody levels of hypothyroid and euthyroid patients

	Hypothyroid (n=67)	Euthyroid (n=44)	p-value
Anti-TPO (IU/mL)	397.85 (183.90-600)	209.30 (64.20-562.20)	0.01
Anti-Tg (IU/mL)	406 (158.15-848.90)	252.50 (78.40-524.60)	0.08
Anti-TPO: Anti-thyroid peroxidase antibodies, AntiTg: Anti-thyroglobulin antibodies Data are given as median (25-75p).			

The most common presenting complaint of the patients was neck swelling (37.9%). Short stature (25.2%), fatigue (11.7%), excessive weight gain (8.4%) and constipation (7.5%) were the other presenting complaints. In 36.1% of the patients, a history of thyroid disorders were present in their mother, father or sibling. Our youngest patient was 1 year old. 10 (8.4%) of the 119 patients included in the study were under the age of five. In 8 (80%) of the cases who were under the age of five and diagnosed with HT, hypothyroidism was present (5 overt + 3 subclinical).

All cases under the age of three had hypothyroidism. Levothyroxine treatment was initiated in all cases in which overt or subclinical hypothyroidism was detected. The average levothyroxine dose, with which these cases became euthyroid was 1.51 mcg/kg. The cases diagnosed with hyperthyroidism mostly presented with the complaint of palpitations. Methimazole treatment was administered to two of the five patients with overt hyperthyroidism.

From the medical records of the patients, it was found that thyroid USG was performed on 108 (90.7%) of the 119 cases included in the study. In 41 (37.9%) of them, thyromegaly was found. Thyroid nodules were detected in approximately 12 patients (11.1%). FNAB was performed on seven of the 12 patients with thyroid nodules. Nodules greater than 1 cm, and growth and calcification appearance in the nodules constituted the indications for FNAB. The biopsy results were evaluated as: chronic lymphocytic thyroiditis in six cases and suspicious for malignancy in one case. The surgical sampling of the patient with suspected malignancy was compatible with papillary thyroid carcinoma.

A second autoimmune disease was detected in nine (7.6%) of 119 patients in the follow-up. Three of these developed vitiligo, two developed type 1 DM, two

developed Celiac disease, one developed total alopecia and one developed autoimmune hemolytic anemia.

Discussion

Although the exact etiology of Hashimoto's thyroiditis is not fully clarified, it is stated to be caused by the interaction of genetic, environmental and epigenetic influences (12). It is the most common cause of hypothyroidism in developed countries. Lymphocyte infiltration in the thyroid tissue leads to fibrosis over time and eventually to parenchymal atrophy. Hashimoto's thyroiditis is more common in women. In many studies, the male/female case ratio was reported as 2-9/1 (13-16). In our study, this ratio was found to be 3.5/1, compatible with the literature.

Hashimoto's thyroiditis is most frequently seen in the adolescent age group. In our study, the adolescent cases constituted 67.2% of all of the patients and this finding was consistent with the literature (1,13,17). Although cases under the age of five are reported rarely (18), cases diagnosed with HT in early childhood and infancy have been reported (19-22). Autoimmune thyroiditis is very rare, especially in children under the age of three. It has been stated that the autoimmune thyroiditis occurring in this age group may be a preliminary finding of autoimmune polyglandular syndrome in particular (19). Cases under the age of three are mostly presented in the form of case reports in the literature. Severe hypothyroidism findings were detected in these cases (19-22). There has been no case report regarding patients under the age of three in previous studies conducted in our country (13,14,17,23). In our study, there were 10 (8.4%) cases under the age of five and three cases under the age of three. 8 of the 10 cases younger than 5 years of age had hypothyroidism. In two of the three cases under the age of three, subclinical hypothyroidism was present; and one case had overt hypothyroidism. The newborn screening test results were found to be normal in all three cases. A delayed diagnosis of hypothyroidism in the first three years of life can have negative effects on both intellectual performance and growth. Therefore, it should be kept in mind that patients with normal newborn screening results but with symptoms of hypothyroidism may have autoimmune thyroiditis.

Children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis may be asymptomatic or may present with symptoms of goiter and/or hypothyroidism and

rarely with symptoms of hyperthyroidism. Presenting complaints are generally neck swelling or growth retardation. Cases may initially present with symptoms of hyperthyroidism due to an excess of thyroid hormones in the bloodstream as a result of follicular cell destruction associated with autoimmunity. However, later they may exhibit symptoms of hypothyroidism as a result of atrophy of the thyroid tissue. These symptoms can be insidious and variable. Constipation, fatigue, dry skin and weight gain are the early signs of hypothyroidism. Cold intolerance, hypohidrosis, muscle spasms, hair loss, and depression can also occur (24,25). As stated in the literature, the most common presenting complaint in our cases was goiter (37.9%). On the other hand, some of our patients presented with symptoms of hypothyroidism such as short stature, fatigue, weight gain and constipation, whereas the most common symptom in patients presenting with hyperthyroidism was palpitations.

In previous studies, it has been shown that cases with HT are generally euthyroid (26-28). In a study conducted by Valenzise et al. (27), the rates of euthyroid and hypothyroid cases were found to be 52.1% and 41.4%, respectively; while Lee et al. (28) reported these rates to be 47.1% and 45.8% in their study. In our study, contrary to the abovementioned studies, most of the cases were hypothyroid at the time of diagnosis (37% euthyroid, 56.3% hypothyroid). In a study conducted by Radetti et al. (29), 64.8% of the euthyroid patients, and in another study (5), 57.1% of the euthyroid patients were reported to have remained euthyroid at the end of five years. Wang et al. (30) found in their study that 88% of the cases remained euthyroid after an average of 6.4 years of follow-up. In our study, 84.1% of the cases remained euthyroid after an average of 17 months of follow-up. Although, in our study, the follow-up period of euthyroid patients was short, it was observed that the majority of the cases remained euthyroid, consistent with the literature (5,29,30).

In the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis, particularly anti-TPO and/or anti-Tg positivity are used (3). In a study conducted by Baş et al. (23), the positivity levels of anti-TPO and anti-Tg were found to be 93% and 56%, respectively; and in another study conducted by Yeşilkaya et al. (17), they were found to be 79.4% and 73.2%, respectively. In our study, we found anti-TPO positivity in 85.7% and

anti-Tg positivity in 68.9% of the cases with HT at the time of diagnosis, and this was consistent with the literature data. In studies evaluating the relationship between baseline antibody titer and hypothyroidism, conflicting results were found. In some studies, no difference was found between the hypothyroid and euthyroid groups in terms of antibody levels (17,29). However, in a study conducted by Demirbilek et al. (24), it was shown that serum anti-TPO titer was higher in patients with hypothyroidism compared to the euthyroid group. Similar to the study of Demirbilek et al. (24), in our study, the anti-TPO level was significantly higher in the hypothyroidism (subclinical + overt hypothyroidism) group at the time of admission compared to the euthyroidism group, however, no significant difference was found in terms of anti-Tg. Therefore, we believe that in cases with HT, high anti-TPO levels at the time of diagnosis may predict hypothyroidism.

Hyperthyroidism is extremely rare in Hashimoto's thyroiditis. TSH receptor antibodies (TSHRab) may be present in these cases. These antibodies are usually blocking. However, although rare, there may also be stimulating antibodies in cases with HT, like in Graves' disease. Hyperthyroidism in Hashimoto's thyroiditis is associated with either follicular cell destruction in the onset of the disease or stimulant type TSHRab (27). The rate of overt hyperthyroidism at the time of admission was reported as 6.5% in the study of Ruggeri et al. (31) and as 8.6% in another study (24). In our study, the rate of overt hyperthyroidism was found to be 4.2%. All of these cases presented with palpitations. In two of the cases with hyperthyroidism, TSHRab levels were positive and methimazole was administered. Patients who were administered with methimazole went into remission within one year without developing recurrence. Of the five patients with overt hyperthyroidism, overt hypothyroidism developed in four and euthyroidism in one. In the follow-up of our three patients with subclinical hyperthyroidism, euthyroidism developed.

Thyroid nodules are less common in children and adolescents compared to adults. However, malignancy rates of thyroid nodules in children are higher (22-26%) (32). Studies in adults have reported a positive correlation between HT and papillary thyroid carcinoma (PTC) (33,34). In a series of 365 cases involving children and adolescents, it was

stated that the nodule prevalence developing in cases with HT was 31.5% and 9.6% of these nodules were malignant (1). In our study, 11.1% of the cases had thyroid nodules. As a result of FNAB performed on seven of these patients, PTC was detected in one case (8.3%). In another study conducted in our country, it was stated that the rate of thyroid nodules in children with HT was 13%, which was similar to our study, and PTC was detected in 5.12% of them (35). Therefore, it is very important to detect thyroid nodules and follow up the patients regularly in cases with HT.

It is known that the frequency of other autoimmune diseases is increased in Hashimoto's thyroiditis. Diseases such as Celiac disease, type 1 DM, vitiligo and alopecia may occur in the pediatric population (36). In a study consisting of children and adult patients with Hashimoto's, it has been determined that in adults, connective tissue disorders are more common, and in children and adolescents, the most common diseases are type 1 DM and Celiac disease (31). In a study conducted by Özer et al. (13) on cases with Hashimoto's thyroiditis, the rate of autoimmune diseases was found to be 13.9%, and Demirbilek et al. (24) reported this rate to be 14.2% in their study. In these studies, it was stated that the most common accompanying autoimmune disease was type 1 DM (13,24). In our study, the rate of autoimmune diseases was found to be 7.6% and vitiligo was the most common disease. Unlike other studies, cases who were initially diagnosed with Type 1 DM were not included in our study. Therefore, the rate of autoimmune diseases was found to be lower than other studies.

Study Limitations

This study has limitations due to its retrospective nature and the fact that the follow-up period of the cases was short.

Conclusion

In conclusion, Hashimoto's thyroiditis is a lifelong chronic disorder. Its prevalence increases with age, however, as in our study, it is observed that the prevalence of HT gradually increases in younger cases. Since thyroid hormone levels can vary, follow-up is necessary. The presence of high anti-TPO at the time of admission may predict hypothyroidism. Since many autoimmune diseases may accompany Hashimoto's thyroiditis, the cases should also be evaluated in this

regard. In addition, close follow-up of the nodules is necessary in terms of thyroid nodules and thyroid malignancies.

Ethics

Ethics Committee Approval: The approval for this study was obtained from the Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine (date: 04.03.2021, approval number: 2021/174).

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

- Corrias A, Cassio A, Weber G, Mussa A, Wasniewska M, Rapa A, et al., Study Group for Thyroid Diseases of Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (SIEDP/ISPED). Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162:526-531.
- Mincer DL, Jialal I. Hashimoto Thyroiditis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2022 Jun. 21.
- Radetti G. Clinical aspects of Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Dev.* 2014; 26:158-170.
- Gómez López E, Nso-Roca AP, Juste Ruiz M, Cortés Castell E. Hashimoto's disease in a cohort of 29 children and adolescents. Epidemiology, clinical course, and comorbidities in the short and long term. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116:56-58.
- Aversa T, Corrias A, Salerno M, Tessaris D, Di Mase R, Valenzise M, et al. Five-Year Prospective Evaluation of Thyroid Function Test Evolution in Children with Hashimoto's Thyroiditis Presenting with Either Euthyroidism or Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid.* 2016;26:1450-1456.
- Singh G, Jialal I. StatPearls [Internet] StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 2022. Aug 8, Polyglandular Autoimmune Syndrome Type II.
- Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, Mussa A, Capalbo D, Messina MF, et al. Thyroid Function Patterns at Hashimoto's Thyroiditis Presentation in Childhood and Adolescence Are Mainly Conditioned by Patients' Age. *Horm Res Paediatr.* 2012; 78:232-236.
- Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr.* 2006;95:194-198.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
- Taş F, Bulut S, Eğilmez H, Oztoprak I, Ergür AT, Candan F. Normal thyroid volume by ultrasonography in healthy children. *Ann Trop Paediatr* 2002; 22: 375-379.
- Delange F, Benker G, Caron P, Eber O, Ott W, Peter F, et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren:

- standardization of values for assessment of iodine deficiency. *Eur J Endocrinol.* 1997; 136: 180-187.
12. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguanno V, Lambiase A, Artico M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev.* 2020;19:102649.
 13. S. Özer, E. Sönmezgöz, R. Yılmaz, A. Hendekçi, F. Aktaş, İ.Bütün, et al. Evaluation of Clinical and Laboratory Findings of Patients with Hashimoto Tiroiditis. *Journal of Gaziosmanpasa University Faculty of Medicine.* 2015;7: 23-29.
 14. B Dundar, A Boyacı, Ö Sangün, N Dündar. Hashimoto thyroiditis in children and adolescents: evaluation of clinical and laboratory findings. *Turk Arch Ped.* 2011; 46: 318-322.
 15. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A. Assessment of thyroid function during the long course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71: 451-454.
 16. Vlachopapadopoulou E, Thomas D, Karachaliou F, Chatzimarkou F, Memalai L, Vakaki M, et al. Evolution of sonographic appearance of the thyroid gland in children with Hashimoto's thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009; 22: 339-344.
 17. E. Yeşilkaya, B. Belen, A. Bideci, O. Çamurdan, M. Boyraz, P. Cinaz. Clinical features of children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *Gulhane medical journal.* 2008; 50: 147-150.
 18. Zak T, Noczyńska A, Wasikowa R, Zaleska-Dorobisz U, Golenko A. Chronic autoimmune thyroid disease in children and adolescents in the years 1999-2004 in Lower Silesia, Poland. *Hormones (Athens).* 2005; 4:45-48.
 19. Marzuillo P, Grandone A, Perrotta S, Ruggiero L, Capristo C, Luongo C, et al. Very early onset of autoimmune thyroiditis in a toddler with severe hypothyroidism presentation: a case report. *Ital J Pediatr.* 2016;42:61.
 20. Joergensen JV, Oerbeck B, Jebsen P, Heyerdahl S, Kase BF. Severe hypothyroidism due to atrophic thyroiditis from second year of life influenced developmental outcome. *Acta Paediatr.* 2005; 94:1049-1054.
 21. Gunther DF, Chiu HK, Numrych TE, Kletter GB. Onset of acquired autoimmune hypothyroidism in infancy: a presentation of delayed gross-motor development and rhabdomyolysis. *Eur J Pediatr.* 2006; 165:320-322.
 22. Mittnacht J, Schmidt F, Ebinger F, Bettendorf M. Unusual clinical presentation of primary hypothyroidism in a very young infant caused by autoimmune thyroiditis: case report and update of the literature. *Eur J Pediatr.* 2007;166:881-883.
 23. Baş VN, Yılmaz Agladioglu S, Özgür S, Karademir S, Aycan Z. Investigation of autoimmune diseases accompanying Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents and evaluation of cardiac signs. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28:767-771.
 24. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Yordam N. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20:1199-1205.
 25. Özen S, Berk Ö, Şimşek DG, Darcan S. Clinical course of Hashimoto's thyroiditis and effects of levothyroxine therapy on the clinical course of the disease in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3:192-197.
 26. De Luca F, Santucci S, Corica D, Pitrolo E, Romeo M, Aversa T. Hashimoto's thyroiditis in childhood: presentation modes and evolution over time. *Ital J Pediatr.* 2013;39:8.
 27. Valenzise M, Aversa T, Zirilli G, Salzano G, Corica D, Santucci S, et al. Analysis of the factors affecting the evolution over time of subclinical hypothyroidism in children. *Ital J Pediatr.* 2017;43:2.
 28. Lee HS, Hwang JS. The natural course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27:807-812.
 29. Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Loche S; Study Group for Thyroid Diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED). The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr.* 2006;149:827-832.
 30. Wang SY, Tung YC, Tsai WY, Lee JS, Hsiao PH. Long-term outcome of hormonal status in Taiwanese children with Hashimoto's thyroiditis. Long-term outcome of hormonal status in Taiwanese children with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Pediatr.* 2006;165:481-483.
 31. Ruggeri RM, Trimarchi F, Giuffrida G, Certo R, Cama E, Campenni A, et al. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence. *Eur. J. Endocrinol.* 2017;176:133-141.
 32. Won JH, Lee JY, Hong HS, Jeong SH. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by Hashimoto's thyroiditis. *Br J Radiol.* 2018;91:20180014.
 33. Kim KW, Park YJ, Kim EH, Park SY, Park DJ, Ahn SH, et al. Elevated risk of papillary thyroid cancer in Korean patients with hashimoto's thyroiditis. *Head Neck.* 2011; 33: 691-695.
 34. Dailey ME, Lindsay S, Skahan R. Relation of thyroid neoplasms to hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch Surg.* 1955; 70: 291-297.
 35. Keskin M, Savas-Erdeve S, Aycan Z. Co-Existence of Thyroid Nodule and Thyroid Cancer in Children and Adolescents with Hashimoto Thyroiditis: A Single-Center Study. *Horm Res Paediatr.* 2016;85:181-187.
 36. Leung AKC, Leung AAC. Evaluation and management of the child with hypothyroidism. *World J Pediatr.* 2019;15:124-134.

Cross-sectional Assessment of Physical Manifestations in Vietnamese Children with Thalassemia: A Single-Center Study

Talasemili Vietnamlı Çocuklarda Fiziksel Belirtilerin Kesitsel Değerlendirilmesi: Tek Merkezli Bir Çalışma

Chau Duc Nguyen-Huu (0000-0002-3056-6086), Kim-Cuc Nguyen (0000-0002-0323-5628), Van-Tuy Nguyen (0000-0002-6652-9025)

Hue University, Hue University of Medicine and Pharmacy, Department of Pediatrics, Thua Thien, Vietnam



Abstract

Introduction: This cross-sectional study intends to analyze the physical growth of children thalassemia patients and evaluate the factors linked to their physical features.

Materials and methods: This cross-sectional study tracked 44 pediatric thalassemia patients at a Central Vietnam Tertiary Pediatric Center from February to December 2023.

Results: The study participants had a mean age of 7.5 ± 4.3 years and an equal gender distribution. 64.5% of these individuals had thalassemia and required blood transfusions. 43.2% of subjects had serum ferritin levels above 1000 ng/ml, and the average hemoglobin content was 67.4 ± 16.1 g/L. 31.8% of the children assessed had height-for-age measurements below -2 standard deviations, while 43.2% had weight-for-age measurements below -2 standard deviations. Significant correlations were found between height-for-age, weight-for-age, blood transfusion reliance, and serum ferritin levels ($p < 0.05$). No significant changes were seen between physical indices and disease type or hemoglobin concentration ($p > 0.05$). 31.8% of juvenile thalassemia patients were found to have stunting, whereas 43.2% exhibited wasting malnutrition in this study.

Conclusion: Blood transfusion reliance and serum ferritin concentration were found to be linked to a higher occurrence of stunting and wasting malnutrition in children with thalassemia

Keywords

Child, growth, beta-Thalassemia, alpha-Thalassemia

Anahtar kelimeler

Çocuk, büyüme, beta-Talasemi, alfa-Talasemi

Received/Geliş Tarihi : 23.03.2024

Accepted/Kabul Tarihi : 01.06.2024

DOI:10.4274/jcp.2024.33349

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Van-Tuy Nguyen, Hue University, Hue University of Medicine and Pharmacy, Department of Pediatrics, Thua Thien, Vietnam

Phone: +0392591326

E-mail: nguyenvantuy@hueuni.edu.vn
nvtuy@huemed-univ.edu.vn

Öz

Giriş: Çalışmanın amacı, talasemili hastası çocukların fiziksel büyümesini analiz etmek ve fiziksel özellikleriyle ilişkili faktörleri değerlendirmektir.

Yöntem Ve Gereçler: Bu çalışmada Şubat-Aralık 2023 tarihleri arasında Orta Vietnam'daki Üçüncü Basamak Çocuk Sağlığı Merkezinde 44 talasemili çocuk hasta çapraz kesitsel olarak takip edildi.

Bulgular: Çalışmaya katılanların ortalama yaşı $7,5 \pm 4,3$ yıl olup cinsiyet dağılımları eşitti. Bu bireylerin %64,5'i talasemi hastasıydı ve kan transfüzyonuna ihtiyaç duyuyordu. Deneklerin %43,2'sinde serum ferritin düzeyleri 1000 ng/ml'nin üzerindeydi ve ortalama hemoglobin içeriği $67,4 \pm 16,1$ g/L idi. Değerlendirilen çocukların %31,8'inin boy/yaş ölçümleri -2 standart sapmanın altında, %43,2'sinin ise ağırlık/yaş ölçümleri -2 standart sapmanın altındaydı. Boy/yaş, ağırlık/yaş, kan transfüzyonuna bağımlılık ve serum ferritin düzeyleri arasında anlamlı korelasyonlar bulundu ($p < 0,05$). Fiziksel indeksler ile hastalık tipi veya hemoglobin konsantrasyonu arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ($p > 0,05$). Bu çalışmada juvenil talasemi hastalarının %31,8'inde bodurluk, %43,2'sinde ise israf hali malnutrition olduğu görüldü.

Sonuç: Kan transfüzyonuna bağımlılık ve serum ferritin düzeyinin, talasemili çocuklarda bodurluk ve israf hali malnutrisyonunun daha sık görülmesiyle ilişkili olduğu bulundu.

Introduction

Thalassemia is a group of inherited hemolytic blood disorders. It is one of the most common genetic diseases in the world. Thalassemia has a wide range of clinical presentations, from asymptomatic to severe cases requiring regular blood transfusions, which can lead to iron overload (1).

Children with thalassemia experience growth retardation due to several reasons such as chronic anemia, iron overload from blood transfusions, splenomegaly, and toxicity from iron chelation (2). Other factors that may also play a role include hypothyroidism, hypogonadism, growth hormone deficiency, zinc deficiency, chronic liver disease, malnutrition, and psychosocial stress (3,4).

The aforementioned consequences demonstrate that thalassemia is a societal problem, profoundly affecting patients, families, communities, and posing a social burden. Therefore, we conducted this study to analyze the physical growth of children thalassemia patients and evaluate the factors linked to their physical features.

Material and Methods

Study subjects

44 pediatric patients with thalassemia were included in this cross-sectional study, and they were monitored at a Tertiary Pediatric Center in Central Vietnam from February to December 2023.

The study group was classified into α -thalassemia and β -thalassemia groups based on the results of hemoglobin electrophoresis. The transfusion-dependent and non-transfusion-dependent types were classified according to the criteria of the International Thalassemia Federation (2), (5). In addition, patients were also classified into three groups based on hemoglobin concentration: Hb < 60 g/dL, 60 to < 90 g/dL, and \geq 90 g/dL. Ferritin concentration was used to classify patients into two groups: ferritin \leq 1000 ng/ml and >1000 ng/ml.

Assessment of physical parameters

A comprehensive clinical assessment was carried out during the exam. Height was measured using a

stadiometer with an accuracy of 0.1 cm, while weight was measured using a minimal clothes scale with an accuracy of 0.1 kg.

The z-score of an observed value was calculated using the following formula:

$$z\text{-score} = [(\text{observed value} \div M)^L - 1] / L \times S.$$

M, L, and S denote the values of the reference population in this formula. The reference median, denoted as M, is an estimate of the population mean. L represents the power needed to standardize the data by removing skewness. The coefficient of variation is represented by S (or equivalent). Body mass index (BMI) for age, height for age, and weight for age Z-scores were calculated using the LMS methodology. The LMS values for age and sex were extracted from the World Health Organization's (WHO) 2007 growth reference enlarged tables and inputted into a data spreadsheet. The z-score formula was developed and used to calculate z-scores for each patient's parameters. Z-scores were used for multiple comparisons and statistical testing (6).

Statistical Analysis

The data was inputted, processed, and examined using SPSS Statistics 27 and Excel 2019. This study employed the Chi-square test and the t-test, revealing a statistically significant difference at a significance level of $p < 0.05$.

Results

Our study of 44 children with thalassemia found that the average age of children with Thalassemia was 7.5 ± 4.3 years. The age group 6-10 years old had the highest proportion (43.2%). The male/female ratio in the study was approximately 1/1, and the Kinh ethnic group accounted for the majority (95.5%). The proportion of cases with no family history was the highest (72.7%). β -thalassemia was the most common type, accounting for 63.6%, while α -thalassemia was found in 36.4% of children. The majority of children started blood transfusions before the age of 1 year. Almost all children will be treated with early blood transfusions after being diagnosed with the disease.

Clinical features

Pallor of the mucous membranes was the most common clinical feature, with a prevalence of 80.6%. Subsequently, symptoms included paleness of the palms (74.2%), paleness of the skin (67.7%), jaundice (38.7%), yellowing of the sclerae (48.4%), and increased pigmentation (38.7%). Craniofacial deformities were also common, with a prevalence of 45.2% for flat nose, 29% for prognathism, and 25.8% for parietal bossing. Hepatomegaly was present in 41.9% of patients, with grade IV splenomegaly being the most common (19.4%). The prevalence of hepatomegaly was 38.7%.

Of the 44 children studied, 29 were transfusion-dependent. The transfusion-dependent group was predominant in both α -thalassemia and β -thalassemia.

Paraclinical features

Most patients exhibited reduced levels of red blood cell (RBC) count, hemoglobin, mean corpuscular volume, and mean corpuscular hemoglobin. White blood cell count and platelet count were normal in the majority of individuals. The mean RBC count was 3.3 ± 1.3 T/L. The mean hemoglobin concentration was 65.3 ± 16.8 g/L. The proportion of patients with elevated serum ferritin was 71%, of which 48.8% had ferritin levels >1000 ng/ml.

Physical features

31.8% of children with thalassemia had height-for-age z-scores $< -2SD$, while 61.4% had normal height ($-2SD < z\text{-score} < 2SD$). 43.2% of children with

thalassemia had weight-for-age z-scores $< -2SD$, and 9% had BMI-for-age z-scores $< -2SD$. The distribution of physical characteristics is shown in Table 1.

The relationship between physical indices and disease type is shown in Table 1. Children with α -thalassemia had lower height-for-age than children with β -thalassemia ($p < 0.05$). There was no difference in weight-for-age or BMI-for-age between the two disease types.

The relationship between physical indices and transfusion dependence is shown in Table 2. There was a relationship between height-for-age and weight-for-age and transfusion dependence. There was no relationship between BMI-for-age and transfusion dependence.

There was no relationship between physical characteristics and hemoglobin concentration ($p > 0.05$).

There was a relationship between height-for-age, weight-for-age, and serum ferritin concentration, as shown in Table 3. Children with low height-for-age and weight-for-age had a higher proportion of serum ferritin levels >1000 ng/ml than children with normal height-for-age and weight-for-age. There was no relationship between BMI-for-age and serum ferritin concentration.

Discussion

Our study found that 31.8% of 44 children with thalassemia had height-for-age z-scores $< -2SD$, 43.2% had weight-for-age z-scores $< -2SD$, and 9% had BMI-for-age z-scores $< -2SD$.

Table 1. The relationship between physical features and disease phenotype

Physical features		All (n=44)		α -thalassemia (n=16)		β -thalassemia (n=28)		p-value
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Height for age	$< -2SD$	14	31.8	6	37.5	8	28.6	< 0.05
	$-2SD \leq Z\text{-score} \leq 2SD$	27	61.4	7	43.8	20	71.4	
	$> 2SD$	3	6.8	3	18.8	0	0.0	
Weight for age	$< -2SD$	19	43.2	7	43.8	12	42.9	> 0.05
	$-2SD \leq Z\text{-score} \leq 2SD$	23	52.3	7	43.8	16	57.1	
	$> 2SD$	2	4.5	2	12.5	0	0.0	
BMI for age	$< -2SD$	4	9.1	3	18.8	1	3.6	> 0.05
	$-2SD \leq Z\text{-score} \leq 2SD$	39	88.6	13	81.3	26	92.9	
	$> 2SD$	1	2.3	0	0.0	1	3.6	

SD: Standard Deviation; BMI: Body Mass Index

The Pamir Isik study reported a mean patient height SDS of -1.2 ± 1.34 (range: -4.64, 1.41), with 12 patients (25.5%) having a height below -2 SDS. The mean patient weight SDS was -1.07 ± 1.27 (range: -4.3, 1.32), with 11 participants (23.4%) having a weight below -2 SDS (4).

Our results are an improvement over previous studies, such as that of Dhouib et al. (7), which found that 57% of children had stunting.

In thalassemia, chronic anemia and iron overload can affect multiple organs, particularly the pituitary and endocrine glands. This can also reduce the absorption of nutrients and metabolism, leading to stunting, malnutrition, and low weight for age in children (4).

The majority of children in the study had a typical BMI for their age, indicating that thalassemia is a

persistent condition that impacts both weight and height, resulting in a generally normal BMI. Children suffering from chronic malnutrition experience stunted growth.

According to our research results presented in Tables 2, 3, 4, and 5, the disease phenotype and hemoglobin concentration had little effect on height and weight. On the other hand, the degree of transfusion dependence and serum ferritin concentration were factors that increased the prevalence of undernutrition, stunting, and underweight in children with thalassemia.

A study by Harish Pemde et al. (8) of 154 patients with thalassemia also found no correlation between pre-transfusion hemoglobin level and physical characteristics, with $p > 0.05$.

Table 2: The relationship between physical features and transfusion dependence

Physical features		Transfusion-dependent (n=29)		Non-transfusion-dependent (n=15)		p-value
		n	(%)	n	(%)	
Height for age	< -2SD	13	44.8	1	6.7	<0.05
	$-2SD \leq Z\text{-score} \leq 2SD$	15	51.8	12	80.0	
	> 2SD	1	3.4	2	13.3	
Weight for age	< -2SD	17	58.6	2	13.3	<0.05
	$-2SD \leq Z\text{-score} \leq 2SD$	12	41.4	11	73.4	
	> 2SD	0	0.0	2	13.3	
BMI for age	< -2SD	2	6.9	2	13.3	>0.05
	$-2SD \leq Z\text{-score} \leq 2SD$	26	89.7	13	86.7	
	> 2SD	1	3.4	0	0.0	

SD: Standard Deviation; BMI: Body Mass Index

Table 3. The relationship between physical features and serum ferritin level

Physical features		Ferritin (ng/ml)				p-value
		≤ 1000		> 1000		
		n	(%)	n	(%)	
Height for age	< -2SD	4	16.0	10	52.6	<0.05
	$-2SD \leq Z\text{-score} \leq 2SD$	18	72.0	9	47.4	
	> 2SD	3	12.0	0	0.0	
Weight for age	< -2SD	6	24.0	13	68.4	<0.05
	$-2SD \leq Z\text{-score} \leq 2SD$	17	68.0	6	31.6	
	> 2SD	2	8.0	0	0.0	
BMI for age	< -2SD	3	12.0	1	5.3	>0.05
	$-2SD \leq Z\text{-score} \leq 2SD$	22	88.0	17	89.4	
	> 2SD	0	0.0	1	5.3	

SD: Standard Deviation; BMI: Body Mass Index

Elalfy et al. (9) found that children with transfusion-dependent thalassemia had significantly lower average anthropometric measurements (weight, height, mid-upper arm circumference, skinfold thickness, and BMI) compared to those without, with a p-value of less than 0.001.

A study by Fung et al. (10) found that the proportion of patients with BMI < 5th percentile was lower in transfusion-dependent children (7.8%) than in non-transfusion-dependent children (11.8%). A study by Elalfy et al. (9) also found that there was a correlation between BMI and transfusion status, with $p < 0.01$, and that children who were transfusion-dependent had lower mean BMI values.

A study by Hashemi et al. (3) found that mean serum ferritin levels were lower in children with height above the 5th percentile than in children with height below the 5th percentile. The study also found that mean serum ferritin levels were lower in children with weight above the 5th percentile than in children with weight below the 5th percentile. A study by Pemde et al. (8) also found a correlation between height and serum ferritin level, with higher mean serum ferritin levels in patients with short stature compared to patients with normal height.

Conclusion

In the thalassemia study group, the prevalence of stunting and underweight was 31.8% and 43.2%, respectively. Stunting and underweight were more common in children with thalassemia depending on serum ferritin levels and the degree of transfusion dependence.

Acknowledgments

We would like to acknowledge all individuals and the hospital involved in the implementation of the survey.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was initiated after obtaining approval from the Hue University of Medicine and Pharmacy Ethics Committee

(18.01.2022 decision no: 57/NCKH-DHY). All procedures performed in this study were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

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. Boonchooduang N, Louthrenoo O, Choeyprasert W, Charoenkwan P. Health-Related Quality of Life in Adolescents with Thalassemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2015;32:341-348.
2. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). 3rd ed. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2014.
3. Hashemi A, Ghilian R, Golestan M, Akhavan GM, Zare Z, Dehghani MA. The study of growth in thalassemic patients and its correlation with serum ferritin level. *Iranian Journal of Pediatric Hematology Oncology.* 2011;1:147-151.
4. Isik P, Yarali N, Tavit B, Demirel F, Karacam GB, Sac RU, et al. Endocrinopathies in Turkish children with Beta thalassemia major: results from a single center study. *Pediatr Hematol Oncol.* 2014;31:607-615.
5. Taher A, Vichinsky E, Musallam K, Cappellini MD, Viprakasit V. Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT) [Internet]. Weatherall D, editor. Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2013.
6. WHO. Training Course on Child Growth Assessment WHO Child Growth Standards. Interpreting growth standards. 2008.
7. Dhoub NG, Ben Khaled M, Ouederni M, Besbes H, Kouki R, Mellouli F, et al. Growth and Endocrine Function in Tunisian Thalassemia Major Patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018;10:e2018031.
8. Pemde HK, Chandra J, Gupta D, Singh VP, Sharma R, Dutta AK. Physical growth in children with transfusion-dependent thalassemia. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics.* 2011;2:13-19.
9. Elalfy MS, Ebeid FSE, El Gendy YG, Zaki MM, Kalifa ASA. Body Composition in Egyptian Children With Transfusion-dependent Thalassemia: The Impact of Nutrition and Metabolic Profile. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020;42:e334-e9.
10. Fung EB, Xu Y, Kwiatkowski JL, Vogiatzi MG, Neufeld E, Olivieri N, et al. Relationship between chronic transfusion therapy and body composition in subjects with thalassemia. *J Pediatr.* 2010;157:641-647, 647.e1-2.

Çocuk Nefrologları Eğitim Yeterliklerini Biliyor mu?

Do Pediatric Nephrologists Know Their Educational Competencies?

*Seçil Arslansoyu Çamlar (0000-0002-2402-0722), **Hatice Şahin (0000-0002-5200-7533)

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Giriş: Tıpta Uzmanlık Müfredat Oluşturma ve Standartları Geliştirme Sistemindeki (TUKMOS) yeterlikler eğitimcilerle eğitim programını hazırlama ve yürütmede yol gösterirken, öğrenenlere de mezuniyette ulaşacakları ustalık durumu konusunda fikir verir. Bu çalışmada çocuk nefrologlarının uzmanlık alanı yeterlikler hakkındaki bilgilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2023- 2024 tarihleri arasında gerçekleştirilen kesitsel çalışmada çocuk nefrologlarının uzmanlık alanı yeterlikler hakkındaki bilgileri iki türlü Delphi tekniği ile araştırılmıştır. Dijital Delphi formları ülkemizdeki tüm çocuk nefrologlarına uzmanlık derneği maili üzerinden ulaştırılmıştır. Delphi formunda TUKMOS v.2.3 müfredatındaki tüm yetkinlik başlıkları 5'li Likert skalası ile puanlanabilen önermelere dönüştürülmüştür. Katılımcıların yanıtlarda önermelerin her biri için 4-5 sıklığı, çeyrekler arası fark ve medyan hesaplanmıştır. Önermeler hakkındaki katılımcı uzlaşması için medyanın 4, 4-5 sıklığının %70 üzerinde, çeyrekler arası farkın ise 2,5 ve altında olması gereklidir.

Bulgular: Ülkemizdeki çocuk nefrologlarının 59'u birinci, 136'sı ise ikinci tur Delphi anketine yanıt vermiştir. Birinci turda Hizmet sunucusu dışındaki yetkinlik alanlarında tam uzlaşma saptanırken, hizmet sunucusu başlığındaki 72 klinik yetkinlikten sistemik hastalıklar ve malign hastalıklar olmak üzere ikisinde, 26 girişimsel yetkinlikten de ikisinde (diversiyon ve görüntüleme) uzlaşma saptanmıştır. Bu sonuca dayalı olarak oluşturulan ikinci tur Delphi anketinin analizlerinde ise tüm yetkinlik başlıklarında tam uzlaşma saptanmıştır. Ünvan, cinsiyet, eğitim kliniği olması değişkenleri uzlaşmada fark yaratmıştır.

Sonuç: Çocuk Nefrologlarının uzmanlık alanı yeterlikleri konusunda bilgi düzeyi bazı değişkenler bakımından farklılıkları olduğu, yeterliklerin yasal olarak bağlayıcı olduğu genç öğrenenlerde bilginin daha sınırlı olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak uzmanlık eğitimi başlangıcında öğrenenlerin yeterlikler hakkında bilgilendirilmesi ve yeterlik listesinin güncellenmesi çalışmalarına katılmaları önerilir.

Abstract

Introduction: The competencies in the Medical Specialty Curriculum and Standards Development System (MSCSD) guides trainers in the preparation and execution of the training program and gives learners an idea about the state of mastery that they will reach by graduation. The aim of this study was to evaluate the knowledge of pediatric nephrologists about competencies in the field of specialization.

Materials and Methods: In the cross-sectional study conducted between January 2023 and 2024, the knowledge of pediatric nephrologists about specialty competencies was investigated with the two-round Delphi technique. Digital Delphi forms were sent to all pediatric nephrologists in Türkiye via email of the specialty society. In the Delphi form, all competency titles in the MSCSD v.2.3



Anahtar kelimeler

Çocuk Nefrolojisi, Delphi tekniği, TUKMOS, yetkinlik

Keywords

Pediatric nephrology, Delphi technique, TUKMOS, competence

Geliş Tarihi/Received : 23.01.2024

Kabul Tarihi/Accepted : 02.05.2024

DOI:10.4274/jcp.2024.23008

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Seçil Arslansoyu Çamlar, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 0505 271 46 28
E-posta: secilars@yahoo.com



curriculum were transformed into propositions that could be scored with a 5-point Likert scale. The frequency of 4-5, the difference between quartiles and the median were calculated for each of the statements. For participant consensus on the propositions, the median should be 4, the frequency of 4-5 should be above 70%, and the difference between quartiles should be 2.5 or less.

Results: Of the pediatric nephrologists in Türkiye, 59 responded to the first and 136 to the second round Delphi survey. In the first round, full consensus was found in the competency areas other than service delivery, while consensus was found in two of the 72 clinical competencies under the service delivery heading, namely systemic diseases and malignant diseases, and in two of the 26 interventional competencies (diversion and imaging). The analysis of the second round Delphi questionnaire based on this result showed full consensus on all competency headings. The variables of title, gender and training clinic made a difference in consensus.

Conclusion: It was found that the level of knowledge of pediatric nephrologists about specialty competencies differed in terms of some variables and knowledge was more limited in young learners for whom competencies are legally binding. In conclusion, it is recommended that learners should be informed about the competencies at the beginning of specialty training and participate in updating the competency list.

Giriş

Güncel Tıp eğitiminde 2000'li yıllardan beri çıktılara dayalı ve yetkinlik temelli eğitim modeli kullanılmaktadır (1-3). Yeterlik; bir uzmanın bir işi ya da işlemi gerektiği gibi yapılabilmesi için kritik değer taşıyan, eğitim ve öğretim yoluyla kazanılıp iyileştirilebilen, gözlenip ölçülebilen, özellikleri daha önceden tarif edilmiş olan, bilgi, beceri, tutum ve davranışların toplamı olan yetkinliklerden oluşmaktadır. Tıpta Uzmanlık Müfredat Oluşturma ve Standartları Geliştirme Sistemine (TUKMOS) göre yeterlilikler eğitim programının öğrenenleri taşıyacağı nihai noktayı (mezuniyeti) tanımlarken yetkinlikler yeterliliğe ulaşmada bir alt basamağı, alt yetkinlik-ders hedefleri ise her bir yetkinliğe ulaşmadaki yolağı gösterir (4). Tanımlanan yeterlikler öğrenenler için iş başı öğrenme ortamında uygulama, geri bildirim alma ve bireysel performans üzerine düşünmeyi geliştirmek için fırsatlar sağlar. Eğitim kurumları yeterlik çerçevelerine göre tasarlanmış ve yetkinliklerin kazanılmasını hedefleyen programları ile geleceğin sağlık profesyonellerinin kaliteli ve güvenli sağlık hizmeti sunmasında anahtar rol oynar (2). Bu nedenlerle mezuniyet öncesi tıp eğitiminden başlayarak mezuniyet sonrası uzmanlık eğitimleri sonunda, mezunların belirlenmiş yeterliklere ulaşması sağlık politikalarının başarısını da göstermektedir. Yeterlik-yetkinlik kullanılarak planlanan eğitim programları sayesinde eğitim standardize edilmiş olur ve herkes için adil ve eşit öğrenme fırsatı sağlar. Öğrenenin programın yeterlik-yetkinliklerinden haberdar olması öğretim sırasında kendini izlemesi ve gereksinimlerini talep etmesi açısından önemlidir. Yetkinliklerin zeminindeki ders hedefi düzeylerinin bilinmesi öğretim sırasında öğrenene yol gösterir.

Eğitim programlarının yeterlik-yetkinliklerin

tanımlanması ile eğitimde akreditasyon çalışmalarına da adım atılmıştır. İlk kez Amerika Birleşik Devletleri'nde 1999 yılında Tıp Eğitimi Akreditasyon Konseyi (The Accreditation Council for Graduate Medical Education- ACGME) tarafından mezun yetkinlikler listesi oluşturulmuş, daha sonraki yıllarda benzer yetkinlik listeleri Kanada ve Avrupa'da da tanımlanmıştır (5-7). Uzmanlık eğitiminde yeni eğilim, belirlenmiş mezuniyet yeterlikleri kullanılarak uzmanlık öğrencilerinin gelişimlerinin uygun yöntemlerle takip edilebilmesidir (8).

Ülkemizde uzmanlık eğitimlerinin eşit, adil ve standart hale getirilme çalışmaları kapsamında Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği uyarınca 2007 yılında T.C Sağlık Bakanlığı'na bağlı Tıpta Uzmanlık Kurulu (TUK) tarafından TUKMOS çekirdek eğitim müfredatları oluşturulmaktadır. Adı geçen yönetmelik uyarınca v.2.0 versiyondan itibaren ilan edilen müfredatların eğitim kurumlarınca uygulanma zorunluluğu getirilmiştir. Çocuk Nefrolojisi (ÇN) uzmanlık eğitimi müfredatı ve standardizasyon çalışmaları ilk olarak 1991 yılında Çocuk Nefrolojisi Derneği (ÇND) tarafından başlatılmıştır. 2010 yılında TUKMOS çatısı altında ÇN çekirdek eğitim müfredat komisyonu oluşturulmuş ve uzmanlık eğitimi taslak müfredat v.1.0'ı oluşturmuştur. Hali hazırda 2017 yılında dördüncü kez güncellenen v.2.3 versiyonu kullanılmaktadır (9).

Her bir tıpta uzmanlık dalının mezuniyet yeterlikleri TUKMOS müfredatları ile tanımlanmıştır (4). Oluşturulan bu listelere TUKMOS müfredatı denmekte ve müfredatlar yönetici, ekip üyesi, sağlık koruyucusu, iletişim kuran, değer ve sorumluluk sahibi, öğrenen ve öğreten ve hizmet (klinik ve girişimsel) sunucusu olmak üzere yedi yetkinlik alanı tanımlanmaktadır (4). Bir uzmanlık dalında mezuniyet

yeterliklerinden bahsedebilmek için eğitim süresince kazanılan bu yedi temel alana ait yetkinliklerin uyumlu bir şekilde kullanılabilmesi beklenmektedir (4).

Yetkinlikler listeleri her ülkenin toplum ihtiyaçlarına ve sağlık politikalarına uygun, esnek ve güncellenebilir olmalıdır. Uluslararası düzeyde standardizasyon sağlanmaya çalışılsa da her ülkenin ihtiyacı olan yetkinlikler ülkenin sosyodemografik, ekonomik, jeopolitik, konumuna ve hastalıklarla ilgili sağlık verilerine göre farklı gereksinimler içerebilir. Bu nedenle kurumların mezuniyet yeterliklerine ulaşılabilme düzeyinin değerlendirilebilmesi ile eğitim programının başarısı hakkında bilgi edinmek mümkündür.

Bu çalışmada ülkemizdeki çocuk nefrologlarının uzmanlık alanı TUKMOS müfredatı hakkındaki bilgi düzeyinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kesitsel tasarımdaki bu çalışma Ocak 2023-Ocak 2024 tarihleri arasında çocuk nefrologları ile gerçekleştirilmiştir. Çocuk nefrologları yan dal eğitime bakılmaksızın çocuk nefrolojisi alanında çalışan tüm ünvanlı hekimleri veya yan dal uzmanlık öğrencilerini kapsamaktadır. Çalışmanın evrenini ülkemizdeki tüm çocuk nefrologları oluşturmaktadır. Bu sayının ÇND' den edinilen bilgiye göre 202 olduğu öğrenilmiştir. Örneklem belirlenmemiş, verinin tüm evrenden toplanması hedeflenmiştir.

Çalışmada veri toplamada sosyodemografik veri formu ve Delphi formu kullanılmıştır.

Sosyodemografik veri formunda; çalışmaya katılanların yaş, cinsiyet, ünvan bilgisi, çalışılan kurum, meslekteki tecrübe yılı, yan dal uzmanlık eğitim süresi, ÇND yeterlik belgesi ve Avrupa Çocuk Nefroloji Derneği (European Society for Pediatric Nephrology, ESPN) yeterlik belgesine sahip oluşturmaları, çalışılan kurumda ÇN yan dal eğitimi verilip verilmediğine ilişkin sorular yöneltilmiştir.

Delphi formu ile katılımcıların TUKMOS ÇN müfredatı hakkındaki bilgi düzeylerinin saptanması amaçlanmıştır. Bir uzlaşma tekniği olan Delphi sayesinde konunun uzmanlarının bilgi düzeyleri çerçevesinde bir uzlaşmaya varmaları hedeflenmektedir (10). Bu çalışmada Delphi tekniği ile çocuk nefrologlarının TUKMOS bilgisine sahip olmaları ve TUKMOS başlıklarının uzmanlık eğitimi için gerekliliği konusunda uzlaşma durumları

hedeflenmiştir. Bu çalışmada iki türlü Delphi planlanmıştır.

Delphi Birinci Tur Formunun Oluşturulması

Bu çalışmada ÇN TUKMOS v.2.3 (9) içeriğine bağlı kalarak Delphi 1 formu oluşturulmuştur. Delphi 1 formunda ÇN TUKMOS müfredatının 7 temel yetkinlik başlığı kullanılmıştır. Altı temel yetkinlik başlığı; yönetici, ekip üyesi, sağlık koruyucusu, iletişim kuran, değer ve sorumluluk sahibi, öğrenen ve öğreten iken yedinci temel yetkinlik ise hizmet sunucusu başlığıdır. Bu yetkinlik 72 klinik ve 26 girişimsel yetkinlikten oluşmaktadır. Böylece Delphi 1 formu yedi ana yetkinlik ve alt yetkinlik alanını ilgilendiren 121 önermeden oluşmuştur. Önermelerin puanlanmasında 5'li Likert ölçeği (1: Hiç önemli değil, 2: Önemli değil, 3: Önemi konusunda fikrim yok, 4: Önemli, 5: Çok önemli) kullanılmıştır. Her önermenin sonunda açık uçlu sorular sorulmuştur.

Sosyodemografik veri formu ve Delphi 1 formu elektronik digital forma dönüştürülmüş ve ÇND ortak e-posta adresinden tüm üyelere duyurulmuştur. Delphi birinci formunda katılımcıların çalışmaya ilişkin gönüllü oluru alınmıştır.

Birinci tur analizleri sonrasında Delphi ikinci tur formu oluşturulmuş ve aynı şekilde katılımcılara gönderilmiştir. Delphi ikinci tur formunun oluşturulmasında analizlerin yanı sıra katılımcıların önerileri doğrultusunda önermelerde kısaltmalar yapılmıştır. Her iki tur için üçer kez aynı yolla hatırlatma yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Sosyodemografik veri formunun analizinde frekans verileri Sosyodemografik veriler, Delphi 1. ve 2. tur sorularına verilen yanıtlar SPSS 21 (IBM SPSS Statistics 21) programına girilerek analiz edilmiştir. Sosyodemografik verilerin analizinde dağılım istatistikleri (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma) kullanılmıştır.

Sosyodemografik verilerin analizinde verilerin gruplanmasına ihtiyaç duyulmuştur. TUKMOS bilgi düzeyinde 'Hiç duymadım' ve 'Duydum ama okumadım' seçenler 'Okumayan' ve 'Okudum ama bilgi sahibi değilim' ve 'Okudum, bilgi sahibiyim' olanlar ise 'Okuyan' olarak sınıflanmıştır. TUKMOS bilgisi okuyan ve okumayan veri formunda ünvanlar ayrı ayrı alınmasına rağmen TUKMOS bilgisinin

karşılaştırılmasında her ünvandan yeterli sayı olmadığı için mesleki deneyimlerine dayanarak üç gruba ayrılmıştır. Ünvanların gruplanmasında birinci grup profesör, ikinci grup doçent, üçüncü grup Dr.öğretim üyesi olarak 3 gruba ayrılmıştır.

Delphi birinci ve ikinci turda verilen yanıtlara merkezi eğilim ve dağılım hesaplamaları yapılmış ayrıca uzlaşma hesaplanmasında median ve çeyrekler arası aralık hesaplanmıştır. Her iki tur Delphi verilerinde uzlaşmaya dair Şahin (10) tarafından verilen kriterler kullanılmıştır. Medyan 4'ün üzerinde ise ve Genişlik (R) $\geq 2,5$ ise ve 4-5 sıklığı $\geq 70\%$ ise uzlaşma kabul edilmiştir.

Araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 2023/02-38 sayı numarası ile onay alınmıştır.

Bulgular

Çalışmanın birinci turunda 59 çocuk nefroloğu Delphi 1 formuna yanıt vermiştir. Çalışmanın ön bulgularının 12. Çocuk Nefrolojisi Kongresinde sunulması dernek üyelerinde farkındalığa neden olmuş ve ikinci Delphi turuna 136 kişi katılmıştır. Çalışmaya katılan çocuk nefrologlarının sosyodemografik verilere ilişkin beyanları Tablo 1'de görülmektedir. Katılımcılar bazı sorulara yanıt vermemiştir. Analizler verilen yanıtlar üzerinden yapılmıştır. Her iki tur Delphi anketinde yanıt verenlerde kadın/erkek oranı, yaş ortalaması, meslekte geçirilen süre, ortalama yan dal eğitim süresi, kurum bilgisi, yan dal uzmanlık eğitimi verme durumu ve ünvan dağılımları benzer olarak bulunmuştur.

Delphi formunda yer alan her bir maddenin 4-5 sıklığı, medyan değerleri ve çeyrekler arası fark (üçüncü çeyrek-birinci çeyrek) hesaplanarak uzlaşma varlığı ortaya konmuştur (Tablo 2). Hizmet sunucusu dışındaki 6 temel yetkinlik alanında uzlaşma sağlanmıştır. Hizmet sunucusu yetkinlik alanında ise 72 klinik yetkinlikten sistemik hastalıklar ve malign hastalıklar olmak üzere ikisinde, 26 girişimsel yetkinlikten de ikisinde (diversiyon ve görüntüleme) uzlaşma sağlanamamıştır. Delphi 1. turda uzlaşma sağlanamayan maddelere etki eden faktörler Tablo 3'de gösterilmiştir. Buna göre; Delphi 1. turunda uzlaşma sağlanamayan başlıklardan intravenöz pyelografi (İVP) üzerinde cinsiyet, ünvan, çalışılan kurumda ÇN yan dal eğitimi

verilip verilmeme durumu TUKMOS bilgi düzeyini etkilemiştir.

Uzlaşma sağlanamayan tüm maddelerde (orak hücre nefropatisi, malign hastalıklar, böbrek tümörleri, diğer malign hastalıklar ve böbrek tutulumu, İVP, vezikostomi, nefrostomi, üreterokütanostomi takibi) ünvan değişkeni etkili olmuştur. Ünvan değişkeni uzlaşma sağlanamayan tüm maddelerde uzlaşma sağlanamayan madde olarak saptanmıştır. Buna göre profesörler İVP başlığının yetkinlikler listesinde olmasını isterken diğerleri müfredatta olmaması gerektiğini savunmuştur.

Katılımcıların yaşı, çalıştıkları kurum, ÇND ve ESPN yeterlik belgeleri, TUKMOS bilgisini değiştirmemiştir. Ünvanlara göre TUKMOS bilgi düzeyi değerlendirildiğinde profesörler doçentlere göre daha fazla okumuştur (ki-kare: 5,66, p: 0,017). Doçentler ise Dr. Öğretim üyesi ve altı gruba göre daha fazla TUKMOS okumuştur ki-kare: 4,47, p: 0,034.

Delphi birinci turunda katılımcıların önerileri; formda olmayan başlığı önerme, klinik ve girişimsel alandaki önermeler ve ortak alanlara ait öneriler olarak dörde ayrılmıştır.

a. Olmayan başlığı önerilmesi; pollaküri ve acil idrara gitme isteği semptomlarının genel semptomlar başlığı altına eklenmesi

b. Klinik yetkinlikler (idiopatik nefrotik sendrom tedavisinin daha ayrıntılı sunulması, renal tübüler asidozların daha kapsamlı olması, metabolik hastalıkların böbrek hastalıkları ile ilişkisinin daha sık vurgulanması, üriner sistem taş hastalığı kapsamı artırılması, kronik böbrek hastalarında büyüme beslenme kapsamı artırılması)

c. Girişimsel yetkinlikler (perkütan böbrek biyopsisi düzeyi düşürülmesi, plazmaferez düzeyi düşürülmesi)

d. Ortak alanlara ilişkin öneriler (böbrek nakli merkezinde eğitim görmeyenlerin rotasyona gönderilmesi, akademik gelişim ile ilgili bölümlerin eklenmesi, üniversitelerdeki eğitimin standart kazanması)

Delphi 2. Tur formunun hazırlanmasında müfredatın ana başlıkları kullanılmış ve 28 başlıklı Delphi 2 formu oluşturulmuştur. TUKMOS ÇN müfredatının yasal bağlayıcılığı olan metinler olması ve üzerinde değişiklik yapma hakkı TUKMOS komisyonunda olmasından dolayı Delphi 1. Turda sunulan

Tablo 1. Çalışmaya katılan çocuk nefrolojisi uzmanlarının demografik verileri		
Demografik veriler	1 tur (n: 59) (%)	2. Tur (n: 136) (%)
Cinsiyet		
Kadın	43 (72.9)	92 (67.6)
Erkek	16 (27.1)	41 (30.1)
Yaş (ort.)	48.34±7.02 (33-68)	46.1±10.69 (31-82)
Yan dal eğitim süresi	3.21±0.629 (1-10)	3.13±0.794 (2-10)
Yan dal uzmanlık sınavı sonrası eğitime başlayan	37 (%62.7)	79 (%58.1)
Çocuk nefrolojisi meslekte geçirilen süre	13.67±6.8 (4-37)	14.85±10.89 (1-51)
Ünvan		
Profesör	21 (35.6)	52 (38.2)
Doçent	14 (23.7)	21 (15.4)
Dr. Öğrt Üyesi	7 (11.9)	9 (6.6)
Uzman	15 (25.4)	43 (31.6)
Yan dal uzmanlık öğrencisi	2 (3.4)	10 (7.4)
Çalışılan Kurum		
Devlet üniversitesi	29 (49.2)	50 (36,8)
Vakıf üniversitesi	2 (3.4)	7 (5,1)
Üniversite ile afileye eğitim ve araştırma hastanesi	11 (18.6)	24 (17.6)
Eğitim ve araştırma hastanesi	13 (22)	36 (26.5)
Özel hastahane	1 (1.7)	4 (2.9)
Özel muayenehane	1 (1.7)	4 (2.9)
Emekli	1 (1.7)	6 (4.4)
Yan dal eğitim kliniği		
Evet	38 (64.4)	77 (56.6)
Çocuk nefroloji yeterlik belgesi		
Var	26 (44.1)	42 (30.9)
Avrupa çocuk nefroloji yeterlik belgesi		
Var	13 (22)	25 (18.4)
TUKMOS bilgi düzeyi		
Hiç duymadım	1(1.7)	4 (2.9)
Duydum ama okumadım	22 (37.3)	42 (30.9)
Okudum ama bilgi sahibi değilim	18 (30.5)	43 (31.6)
Okudum, bilgi sahibiyim	18 (30.5)	46 (33.8)

öneriler Delphi 2. Tur formunun oluşturulmasında kullanılamamıştır.

Delphi 2.tur formunda TUKMOS müfredatındaki tüm maddelerde uzlaşa sağlanmıştır (Tablo 4).

Delphi 2.turda katılımcıların belirttiği öneriler şunlardır;

a. Olmayan başlığı önerme (etik değerlerin eklenmesi, işeme bozuklukları, nefrojenetik, magnezyum metabolizması, yenidoğan nefrolojisi, afet nefrolojisi)

b. Girişimsel yetkinlikler (perkütan böbrek biyopsisi düzeyi düşürülmesi, hemodiyaliz geçici kateter takılması düzey artırılması,üriner ultrasonografi düzey artırılması, periton diyaliz kateteri takma düzeyi belirlenmesi)

c. Ortak uzmanlık alanı (eğitici standartlarının değiştirilmesi, hasta kayıtlarının standardizasyon

Tartışma

Bu çalışmada ülkemizdeki çocuk nefrologlarının uzmanlık alanı TUKMOS müfredatı hakkındaki bilgi düzeyinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. ÇN eğitimi böbrek hastalıklarının çocukluk çağında erken tanınması, koruyucu hekimlik ilkelerinin benimsenmesi ve uygun tedavi yöntemlerinin öğrenilmesini kapsar. Bu amaçla böbrek hastalıklarının tanı kriterlerini ve tedavi yöntemlerini ülke genelinde standardize edilmiş programı ile uygular (9). Sağlık hizmeti sunumunun etkin bir öğretici faaliyet olabilmesi için; hizmetin öğretici ile öğrenenler

Tablo 2. Delphi birinci tur uzlaşısı durumu

Yetkinlik Alanı	Başlık	Medyan	Q1 (25)	Q3 (75)	Range (Q3-Q1)	1-2 sıklığı	4-5 sıklığı	Uzlaşısı
Hizmet/Klinik	Gelişimsel anomaliler (Displazi/Hipoplazi, Konjenital Vezikoureteral Reflü, Obstrüktif Üropatiler, diğer idrar yolu anomalileri)	4	4	5	1	0	98.4	Var
Hizmet/Klinik	• Gelişimsel anomaliler	4	4	5	1	0	98.4	Var
Hizmet/Klinik	• Displazi/hipoplazi	4	4	5	1	0	95	Var
Hizmet/Klinik	• Konjenital vezikoureteral reflü	5	4	5	1	0	98.3	Var
Hizmet/Klinik	• Obstrüktif üropati	5	4	5	1	0	98.3	Var
Hizmet/Klinik	• Diğer idrar yolu anomalileri	4	4	5	1	0	93.3	Var
Hizmet/Klinik	Homeostazis (sıvı-elektrolit dengesi ve bozuklukları, asit-baz dengesi ve bozuklukları, kalsiyum-fosfor dengesi ve bozuklukları)	4	4	5	1	3,4	89.9	Var
Hizmet/Klinik	• Homeostazis	4	4	5	1	3,4	89.9	Var
Hizmet/Klinik	• Sıvı elektrolit	5	4	5	1	0	98.3	Var
Hizmet/Klinik	• Asit baz	5	4	5	1	0	98.3	Var
Hizmet/Klinik	• Kalsiyum-fosfor dengesi ve bozuklukları	5	4	5	1	0	93.2	Var
Hizmet/Klinik	Genel semptom ve bulgular (ödem, hematüri, proteinüri, piyüri, oligüri, poliüri)	5	4	5	1	0	96.7	Var
Hizmet/Klinik	• Genel semptom ve bulgular	5	4	5	1	0	96.6	Var
Hizmet/Klinik	• Ödem	5	4	5	1	0	98.3	Var
Hizmet/Klinik	• Hematüri	5	4	5	1	0	98.3	Var
Hizmet/Klinik	• Proteinüri	5	5	5	0	0	98.3	Var
Hizmet/Klinik	• Piyüri	5	4	5	1	0	96.6	Var
Hizmet/Klinik	• Oligüri	5	4	5	1	0	94.9	Var
Hizmet/Klinik	• Poliüri	5	4	5	1	0	94.9	Var
Hizmet/Klinik	Glomerül hastalıkları (Konjenital Nefrotik sendrom, kalıtsal Glomerül hastalıkları, İdiyopatik Nefrotik sendrom, Akut Postenfeksiyöz Glomerülo nefrit, İmmünglobulin a Nefropatisi, Membranoproliferatif Glomerülo nefrit, Membranöz Nefropati, Kresentik Glomerülo nefrit)	5	5	5	0	0	98.3	Var
Hizmet/Klinik	• Glomerül hastalıkları	5	5	5	0	0	98.3	Var
Hizmet/Klinik	• Konjenital nefrotik sendrom	5	4	5	1	0	96.6	Var
Hizmet/Klinik	• Kalıtsal glomerül hastalıkları	5	4	5	1	0	96.5	Var
Hizmet/Klinik	• İdiyopatik nefrotik sendrom	5	5	5	0	0	98.3	Var
Hizmet/Klinik	• Akut postenfeksiyöz glomerülo nefrit	5	5	5	0	0	96.6	Var
Hizmet/Klinik	• İmmünglobulin A nefropatisi	5	4	5	1	0	96.6	Var
Hizmet/Klinik	• Membranoproliferatif glomerülo nefrit	5	4	5	1	0	94.9	Var
Hizmet/Klinik	• Membranöz nefropati	4	4	5	1	3,4	84.5	Var
Hizmet/Klinik	• Kresentik glomerülo nefrit	5	4	5	1	0	94.9	Var
Hizmet/Klinik	Tubuler hastalıklar (Nefronofitizi ve medüller kistik hastalıklar, polikistik böbrek hastalığı, böbreğin diğer kistik hastalıkları, renal tübüler asidoz, elektrolit bozuklukları ile giden tübülopatiler, nefrojenik diabetes insipidus, fanconi sendromu ve sistinozis, tübülointerstisyel nefrit)	5	4	5	1	0	96.6	Var

Tablo 2. Devamı

Yetkinlik Alanı	Başlık	Medyan	Q1 (25)	Q3 (75)	Range (Q3-Q1)	1-2 sıklığı	4-5 sıklığı	Uzlaş
Hizmet/Klinik	• Tubuler hastalıklar	5	4	5	1	0	96.6	Var
Hizmet/Klinik	• Nefronofitizi ve medüller kistik hastalıklar	5	4	5	1	1,7	93.2	Var
Hizmet/Klinik	• Polikistik böbrek hastalığı	5	4	5	1	0	96.6	Var
Hizmet/Klinik	• Böbreğin diğer kistik hastalıkları	4	4	5	1	0	91.6	Var
Hizmet/Klinik	• Renal tübüler asidoz	5	4	5	1	0	94.9	Var
Hizmet/Klinik	• Elektrolit bozuklukları ile giden tübülopatiler	5	4	5	1	0	98.3	Var
Hizmet/Klinik	• Nefrojenik diabetes insipidus	4	4	5	1	1,7	86.3	Var
Hizmet/Klinik	• Fanconi sendromu ve sistinozis	5	4	5	1	0	93.1	Var
Hizmet/Klinik	Tübülointerstisyel nefrit	5	5	5	1	0	94.9	Var
Hizmet/Klinik	Sistemik hastalıklar/Vasküler hastalıklar (Henoch Schönlein purpurası, sistemik lupus eritematozus, hemolitik üremik sendrom, diyabetik nefropati, orak hücre nefropatisi, metabolik hastalıkların böbrek bulguları, enfeksiyon ilişkili böbrek hastalıkları, toksik nefropatiler, ailevi akdeniz ateşi, amiloidoz)	5	5	5	1	0	93.2	Var
Hizmet/Klinik	• Sistemik hastalıklar/vasküler hastalıklar	5	5	5	1	0	93.2	Var
Hizmet/Klinik	• Henoch schönlein purpurası	4	5	4	0	3.4	81	Var
Hizmet/Klinik	• Sistemik lupus eritematozus	5	4	5	1	0	96.6	Var
Hizmet/Klinik	• Hemolitik üremik sendrom	5	5	5	0	0	98.3	Var
Hizmet/Klinik	• Diyabetik nefropati	4	5	5	2	5.1	74.6	Var
Hizmet/Klinik	• Orak hücre nefropatisi	4	4	5	2	1.-9	64.5	YOK
Hizmet/Klinik	• Metabolik hastalıkların böbrek bulguları	4	4	5	2	3.4	74.6	Var
Hizmet/Klinik	• Enfeksiyon ilişkili böbrek hastalıkları	4	4	5	1	1.7	86.5	Var
Hizmet/Klinik	• Toksik nefropatiler	4	4	5	1	3.4	77.6	Var
Hizmet/Klinik	• Ailevi Akdeniz ateşi	4	4	5	1	1.7	84.5	Var
Hizmet/Klinik	• Amiloidoz	4	4	5	1	1.7	78	Var
Hizmet/Klinik	Üriner sistem hastalıkları (ıdrar yolu enfeksiyonları, Vezikoureteral Reflü ve Renal Skar, mesane disfonksiyonu, taş hastalığı)	5	4	5	0	0	99,2	Var
Hizmet/Klinik	• Üriner sistem hastalıklar	5	5	5	1	0	98.2	Var
Hizmet/Klinik	• İdrar yolu enfeksiyonları	5	5	5	0	0	98.3	Var
Hizmet/Klinik	• Vezikoureteral reflü ve renal skar	5	5	5	0	0	98.3	Var
Hizmet/Klinik	• Mesane disfonksiyonu	5	5	5	1	0	96.6	Var
Hizmet/Klinik	• Taş hastalığı	5	5	5	1	0	96.6	Var
Hizmet/Klinik	• Hipertansiyon (primer/sekonder hipertansiyon)	5	5	5	1	0	98.3	Var
Hizmet/Klinik	• Hipertansiyon	5	5	5	1	0	98.3	Var
Hizmet/Klinik	• Primer HT	5	5	5	1	0	98.3	Var
Hizmet/Klinik	• Sekonder HT	5	5	5	1	0	96.6	Var
Hizmet/Klinik	Akut böbrek hasarı (Prerenal hasar, İntrensek böbrek hastalığı, Obstrüktif üropati)	5	5	5	0	0	98.3	Var
Hizmet/Klinik	• Akut böbrek hasarı	5	5	5	0	0	98.3	Var
Hizmet/Klinik	• Prerenal hasar	5	5	5	1	0	98.3	Var
Hizmet/Klinik	• İntrensek böbrek hastalığı	5	5	5	1	0	96.6	Var

Tablo 2. Devamı								
Yetkinlik Alanı	Başlık	Medyan	Q1 (25)	Q3 (75)	Range (Q3-Q1)	1-2 sıklığı	4-5 sıklığı	Uzlaş
Hizmet/Klinik	• Obstrüktif üropati	5	5	5	1	0	94.9	Var
Hizmet/Klinik	Kronik böbrek yetmezliği (Endokrin ve büyüme - gelişme bozuklukları, kalsiyum ve fosfor metabolizması bozuklukları ve metabolik kemik hastalığı, anemi, beslenme bozukluğu)	5	5	5	0	0	98.3	Var
Hizmet/Klinik	• Kronik böbrek yetmezliği	5	5	5	0	0	98.3	Var
Hizmet/Klinik	• Endokrin ve büyüme- gelişme bozuklukları	4	5	5	1	0	86.5	Var
Hizmet/Klinik	• Kalsiyum ve fosfor metabolizması bozuklukları ve metabolik kemik hastalığı	5	4	5	1	0	94.9	Var
Hizmet/Klinik	• Anemi	4	5		0			Var
Hizmet/Klinik	• Beslenme bozukluğu	4		5	1	0	84.8	Var
Hizmet/Klinik	Malign hastalıklar (böbrek tümörleri, diğer maligniteler ve böbrek tutulumu, tümör lizis sendromu)	4	4	4	1	8.5	62.7	YOK
Hizmet/Klinik	• Malign hastalıklar	4	4	4	1	8.5	62.7	YOK
Hizmet/Klinik	• Böbrek tümörleri	4	4	4	1	3.4	64.4	YOK
Hizmet/Klinik	• Diğer maligniteler ve böbrek tutulumu	4	4	4	1	1.9	55.9	YOK
Hizmet/Klinik	• Tümör lizis sendromu	4	4	5	1	1.7	88.2	Var
Hizmet/Girişimsel	Renal replasman tedavisi (Periton diyalizi yönetimi ve izlemi, Hemodiyaliz yönetimi ve izlemi, sürekli Renal Replasman tedavisi yönetimi ve izlemi, böbrek nakli yönetimi ve izlemi)	5	4	5	0	0	98.4	Var
Hizmet/Girişimsel	• Renal replasman tedavisi	5	5	5	0	0	98.4	Var
Hizmet/Girişimsel	• Periton diyalizi yönetimi ve izlemi	5	5	5	0	0	98.2	Var
Hizmet/Girişimsel	• Hemodiyaliz yönetimi ve izlemi,	5	5	5	0	0	98.3	Var
Hizmet/Girişimsel	• Sürekli renal replasman tedavisi yönetimi ve izlemi	5	5	5	1	1.7	93.2	Var
Hizmet/Girişimsel	• Böbrek nakli yönetimi ve izlemi	5	5	5	1	0	94.8	Var
Hizmet/Girişimsel	• Perkütan böbrek iğne biyopsisi	4	5	5	2	10.2	74.3	Var
Hizmet/Girişimsel	Böbrek hastalıklarında plazmaferez uygulanması yönetimi ve izlemi	4	4	5	1	3.4	88.1	Var
Hizmet/Girişimsel	Diversiyon Yöntemleri (Nefrostomi, Üreterokütanostomi, Vezikostomi takibi, temiz aralıklı kateterizasyon)	4	3.25	4.37	1,12	5.3	54.5	YOK
Hizmet/Girişimsel	• Nefrostomi	4	3	4	1	5.1	66.1	YOK
Hizmet/Girişimsel	• Üreterokütanostomi	4	3	4	1	6.8	62.7	YOK
Hizmet/Girişimsel	• Vezikostomi takibi	4	3	4	1	5.1	64.4	YOK
Hizmet/Girişimsel	• Temiz aralıklı kateterizasyon	4	4	5	1	1.7	86.5	Var
Hizmet/Girişimsel	Görüntüleme Yöntemleri (Üriner sistem ultrasonografisi, Doppler USG, İşeme Sistoüretrografisi, Böbrek Sintigrafisi, İntravenöz Pyelografi, Manyetik Rezonans görüntüleme, Bilgisayarlı tomografi, Anjiyografi)	4,14	3,71	4,51	0,8	1.7	61.2	YOK
Hizmet/Girişimsel	• Üriner sistem ultrasonografisi	4	4	5	1	3.4	84.8	Var
Hizmet/Girişimsel	• Doppler USG	4	4	5	1	3.4	79.7	Var
Hizmet/Girişimsel	• İşeme Sistoüretrografisi	5	4	5	1	1.8	96.4	Var
Hizmet/Girişimsel	Böbrek Sintigrafisi	5	4	5	1	0	96.5	Var

Tablo 2. Devamı								
Yetkinlik Alanı	Başlık	Medyan	Q1 (25)	Q3 (75)	Range (Q3-Q1)	1-2 sıklığı	4-5 sıklığı	Uzlaş
Hizmet/Girişimsel	• İntravenöz Pyelografi	3	2	4	2	35.6	33.9	YOK
Hizmet/Girişimsel	• Magnetik Rezonans görüntüleme	4	3	5	2	12.1	72.5	Var
Hizmet/Girişimsel	• Anjiyografi	4	3	5	2	15.5	70.7	Var
Hizmet/Girişimsel	İdrar Örneği alma (Üretra Kateterizasyonu, Suprapubik Aspirasyon)	5	4	5	1	0	93.2	Var
Hizmet/Girişimsel	• İdrar Örneği alma	5	4	5	1	0	96.6	Var
Hizmet/Girişimsel	• Üretra kateterizasyonu	5	4	5	1	0	93.2	Var
Hizmet/Girişimsel	• Suprapubik aspirasyon	4	3	5	2	10.3	70.7	Var
Hizmet/Girişimsel	Alt üriner sistem fonksiyonlarının incelenmesi (Ürodinami, Üroflovetri)	4	4	5	1	5.1	76.3	Var
Hizmet/Girişimsel	• Alt üriner sistem Fonksiyonlarının incelenmesi	5	4	5	1	0	93.2	Var
Hizmet/Girişimsel	• Ürodinami	4	4	5	1	5.1	76.3	Var
Hizmet/Girişimsel	• Üroflovetri	4	4	5	1	5.1	88.2	Var
Hizmet/Girişimsel	• Kan basıncı izleme	5	5	5	0	0	98.3	Var
Hizmet/Girişimsel	• Ayatan kan basıncı izlemi	5	5	5	0	0	98.3	Var
Hizmet/Girişimsel	• Beslenme (enteral /parenteral)	4	3	5	2	1.7	74.2	Var
Hizmet/Girişimsel	• Beslenme	5	4	5	1	1.7	83	Var
Hizmet/Girişimsel	• Enteral	4	3	5	2	1.7	74.2	Var
Hizmet/Girişimsel	• Parenteral	4	3	5	2	5.2	70.7	Var
Hizmet/Girişimsel	Böbrek hastalarına ve yakınlarına sosyal (psikolojik, etik) yaklaşım	4	4	5	1	3.4	86.5	Var
Hizmet/Girişimsel	Böbrek hastalarında reçetelendirme	5	4	5	1	1.7	99.2	Var
Temel	• Yönetici	4	4	5	1	1.8	92.8	Var
Temel	• Ekip üyesi	4	4	5	1	0	90.7	Var
Temel	• Sağlık koruyucusu	4	4	5	1	0	90.9	Var
Temel	• İletişim kuran	4	4	5	1	1.9	88.9	Var
Temel	• Değer ve sorumluluk sahibi	4	4	5	1	0	99.4	Var
Temel	Öğrenen ve öğreten	5	4	5	1	0	94.4	Var

Tablo 3. Delphi birinci turda uzlaşma sağlanamayan maddelere etki eden faktörler								
Uzlaş sağlanamayan maddeler	Orak hücre nefropatisi	Malign Hastalıklar	Böbrek Tümörleri	Diğer malign hastalıklar ve böbrek tutulumu	İntravenöz pyelografi (İVP)	Vezikostomi takibi	Nefrostomi takibi	Üreterokütanostomi takibi
Cinsiyet					+			
Ünvan	+	+	+	+	+	+	+	+
Yan dal eğitim kliniği					+			
TUKMOS bilgi düzeyi					+			

Tablo 4. Delphi ikinci tur uzlaşı durumu

	Başlık	Medyan	Q1 (25)	Q3 (75)	Range (Q3-Q1)	1-2 sıklığı	4-5 sıklığı	Uzlaş
Hizmet/ Klinik	Gelişimsel Anomaliler (Displazi/hipoplazi, Konjenital veziköüretal reflü, Obstrüktif üropatiler, Diğer idrar yolu anomalileri)	5	5	5	0	0	99.3	Var
Hizmet/ Klinik	Homeostazis (Sıvı-elektrolit dengesi ve bozuklukları, Asit-baz dengesi ve bozuklukları, Kalsiyum-fosfor dengesi ve bozuklukları)	5	5	5	0	0	99.5	Var
Hizmet/ Klinik	Genel semptom ve bulgular (Ödem, Hematüri, Proteinüri, Piyüri, Oligüri, Poliüri)	5	5	5	0	0	100	Var
Hizmet/ Klinik	Glomerül hastalıkları (Konjenital nefrotik sendrom, Kalıtsal glomerül hastalıkları, İdiyopatik nefrotik sendrom, Akut postenfeksiyöz glomerülofrit, İmmünglobulin A nefropatisi, Membranoproliferatif glomerülofrit, Membranöz nefropati, Kresentik glomerülofrit)	5	5	5	0	0	100	Var
Hizmet/ Klinik	Tubuler hastalıklar (Nefronofitizi ve medüller kistik hastalıklar, Polikistik böbrek hastalığı, Böbreğin diğer kistik hastalıkları, Renal tübüler asidoz, Elektrolit bozuklukları ile giden tübülopatiler, Nefrojenik diabetes insipidus, Fanconi sendromu ve sistinozis, Tübülointerstisyel nefrit)	5	5	5	0	0	100	Var
Hizmet/ Klinik	Sistemik hastalıklar/vasküler hastalıklar (Henoch Schönlein Purpurası, Sistemik lupus eritematozus, Hemolitik üremik sendrom, Diyabetik nefropati, Orak hücre nefropatisi, Metabolik hastalıkların böbrek bulguları, Enfeksiyon ilişkili böbrek hastalıkları, Toksik nefropatiler, Ailevi Akdeniz ateşi, Amiloidoz)	5	4	5	1	0	100	Var
Hizmet/ Klinik	Üriner sistem hastalıkları (İdrar yolu enfeksiyonları, Veziköüretal reflü ve renal skar, Mesane disfonksiyonu, Taş hastalığı)	5	5	5	0	0	99.2	Var
Hizmet/ Klinik	Hipertansiyon (Primer/Sekonder hipertansiyon)	5	5	5	0	0	99.2	Var
Hizmet/ Klinik	Akut böbrek hasarı (Prerenal hasar, İntrensek böbrek hastalığı, Obstrüktif üropati)	5	5	5	0	0	99.3	Var
Hizmet/ Klinik	Kronik böbrek yetmezliği (Endokrin ve büyüme - gelişme bozuklukları, Kalsiyum ve fosfor metabolizması bozuklukları ve metabolik kemik hastalığı, Anemi, Beslenme bozukluğu)	5	5	5	0	0	99.3	Var
Hizmet/ Klinik	Malign hastalıklar (Böbrek tümörleri, Diğer maligniteler ve böbrek tutulumu, Tümör lizis sendromu)	4	4	5	1	1.5	91.9	Var
Hizmet/ Klinik	Renal replasman tedavisi (Periton diyalizi yönetimi ve izlemi, Hemodiyaliz yönetimi ve izlemi, Sürekli renal replasman tedavisi yönetimi ve izlemi, Böbrek nakli yönetimi ve izlemi)	5	5	5	0	0	100	Var
Hizmet/ Girişimsel	Perkütan böbrek iğne biyopsisi	4	4	5	1	11.8	81.6	Var
Hizmet/ Girişimsel	Böbrek hastalıklarında plazmaferez uygulanması yönetimi ve izlemi	4	4	5	1	3.7	89.7	Var
Hizmet/ Girişimsel	Diversiyon Yöntemleri (Nefrostomi, üreterokütanostomi, vezikostomi takibi, Temiz Aralıklı Katetризasyon)	4	4	4	0	8.9	80.7	Var

Tablo 4. Devamı

	Başlık	Medyan	Q1 (25)	Q3 (75)	Range (Q3-Q1)	1-2 sıklığı	4-5 sıklığı	Uzlaşı
Hizmet/ Girişimsel	Görüntüleme Yöntemleri (Üriner sistem ultrasonografisi, Doppler USG, İŞeme Sistoüretrografisi, Böbrek Sintigrafisi, İntravenöz Pyelografi, Manyetik Rezonans görüntüleme, Bilgisayarlı tomografi, anjiyografi)	5	4	5	1	3	94.9	Var
Hizmet/ Girişimsel	İdrar Örneği alma (üretra kateterizasyonu, suprapubik aspirasyon)	5	4	5	1	1.5	95.6	Var
Hizmet/ Girişimsel	Alt Üriner Sistem Fonksiyonlarının incelenmesi (Ürodinami, Üroflovetri)	4	4	5	1	6.6	90.4	Var
Hizmet/ Girişimsel	Ayatan Kan Basıncı İzlemi	5	4	5	1	0	98.5	Var
Hizmet/ Girişimsel	Beslenme (Enteral/Parenteral)	4	4	5	1	2.9	88.3	Var
Hizmet/ Girişimsel	Böbrek hastalarına ve yakınlarına sosyal (psikolojik, etik) yaklaşım	4	4	5	1	1.5	90.5	Var
Hizmet/ Girişimsel	Böbrek hastalarında reçetelendirme	5	4	5	1	0	99.2	Var
Temel	Yönetici	5	4	5	1	1.5	93.3	Var
Temel	Ekip Üyesi	5	4	5	1	0	96.3	Var
Temel	Sağlık Koruyucusu	4	4	5	1	0	88.7	Var
Temel	İletişim Kuran	4	4	5	1	0	92.6	Var
Temel	Değer ve Sorumluluk Sahibi	5	4	5	1	0	92.5	Var
Temel	Öğrenen ve Öğreten	5	4	5	1	0	96.3	Var

arasında çift yönlü bir iletişim olarak yapılandırılarak gözetim kapsamında Őekillendirilmesi beklenmektedir (8). Dolayısıyla TUKMOS müfredat içeriklerini eğitciler kadar öğrenenlerin de bilmesi önemli ve gereklidir. Kirpalani ve ark. (11) modifiye Delphi yöntemi ile çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları için nefroloji yeterliliklerini değerlendikleri çalışmalarında bu alandaki uzmanlık öğrencilerinin, program yöneticilerinin ve çocuk nefroloji uzmanlarının taş hastalığı, kronik böbrek hastalığı, tübüler bozukluklar ve organ naklinin daha az önem taŐıdığı konularında hemfikir olduğunu saptamıŐlardır. Yine aynı çalışmada çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarının günlük pratiklerinde akut böbrek hasarını önemsiz bulduğu ancak N uzmanları önemli olduğunu vurgulanmıştır. Bu bulgular bir konuda topluluğun görüŐü alınırken farklılık olabileceğini göstermektedir. Uzun ve ark.'nın (12) alıŐmasında uzman hekimler ve hekim adayları arasında yetkinlikler bakımından farklılıklar olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda benzer biçimde ünvanlarla ilgili bilgi farklılığı saptanmıştır. Profesörler TUKMOS'da yer alan yetkinlik başlık ve içerikleri

hakkında daha fazla bilgi sahibiydiler. Mesleki ve eğitici deneyimlerinin diğer ünvan gruplarına göre daha fazla olması ve TUKMOS müfredatını hazırlayan ekiplerde bulunma olasılıkları bilgi düzeyindeki farklılığı açıklayabilir. Çalışmamızda TUKMOS genel bilgi düzeyinin en az yan dal uzmanlık öğrencilerinde olduğu saptanmıştır. Eğitimlerinin dayandığı yasal çerçeve olan N TUKMOS v.2.3'den haberdar olmamaları yan dal uzmanlık öğrencileri açısından düşündürücüdür.

Birinci tur Delfi formunda alt baŐlıklarıyla birlikte yer alan iki klinik ve iki girişimsel yetkinlik alanlarında uzlaşı sağlanamazken, Delfi ikinci turunda bu baŐlıklarda uzlaşı sağlanmıştır. Birinci tur sonrası katılımcıların TUKMOS müfredatını merak etmesi ve okumaları ile kongrede yapılan sunumun bu duruma etkisi olabileceği düşünölmektedir. Ayrıca Delphi ikinci turda kullanılan formda alt başlıkların verilmemesi katılımcıların sistemik hastalıklar ve malign hastalıkların alt baŐlıklarına verdikleri yanıtları hatırlamamaları nedeniyle olabilir. Çalışmamızda konunun uzmanı olan çok daha fazla kiŐiye ulaŐıp

görüş almak uzlaşya varılmasında olumlu bir katkı sağlamıştır.

Delphi birinci turunda uzlaşya sağlanamayan başlıklardan biri sistemik hastalıklar ana başlığı altında yer alan orak hücre nefropatisi (OHN) dir. ÇN TUKMOS v.2.3 de OHN düzeyi K (Hastanın birincil, ikincil ve üçüncül korunma gereksinimlerini tanımlamayı ve gerekli koruyucu önlemleri alabilme düzeyi) ve A (Hastanın acil durum tanısını koymak ve hastalığa özel acil tedavi girişimini uygulayabilme düzeyi) olarak belirlenmiştir. Orak hücreli aneminin toplumda görülme sıklığı az olmasına rağmen taşıyıcılığı sıktır (13). OHN orak hücreli aneminin yaygın ama yeterince tanınmayan bir komplikasyondur ve böbrek fonksiyon bozukluğu çocukluktan itibaren gelişmeye başlar. TUKMOS’da verilen düzey ile acil kodu ile öncelik verirken katılımcıların dikkatini çekmemiştir. Bu durum TUKMOS’daki bu başlığın kodu hakkında farkındalığın olmadığı göstergesidir.

Delfi birinci turda uzlaşya sağlanamayan başlıklardan olan çocukluk çağında böbreğin malign hastalıklarının ülkemizde sık görülmemesi veya ÇN uzmanlarından çok çocuk onkologları tarafından takip edilmesi nedeniyle uzlaşya sağlanamamıştır. Bu konu ile ilgili literatüre bakıldığında çocuk nefrolojinin alanında onko-nefroloji yeni alanın ortaya çıktığı görülmektedir (14).

Çocuk Nefrolojisi TUKMOS müfredatında görüntüleme yöntemleri başlığı altında yer alan ultrasonografi (US), Doppler US, işeme sistoüretrografisi, böbrek sintigrafisi, İVP, manyetik rezonans (MR) görüntüleme, bilgisayarlı tomografi ve anjiyografi alt başlıkları Düzey 1 (Girişimin nasıl yapıldığı konusunda bilgi sahibi olma ve bu konuda gerektiğinde açıklama yapabilme düzeyi) olarak yer almaktadır. Dephi birinci turda bu alt başlıklardan İVP de uzlaşya sağlanamamıştır. Bunun nedeni artık tanı aracı olarak kontrastlı MR görüntüleme gibi nefrotoksitesisi daha az tetkiklerin kullanıma girmesidir. İkinci tur Delphi bu alt başlıkların görüntüleme yöntemleri ana başlığı altında sunulması nedeniyle İVP göz ardı edildiğinden uzlaşya varıldığını düşündürmüştür. Çocuk Ürolojisi TUKMOS müfredatında da US yetkinliği Düzey 2 (Acil bir durumda, kılavuz veya yönerge eşliğinde veya gözetim ve denetim altında bu girişimi yapabilme düzeyi) olarak belirlenmiştir (15). Yine Delphi 2. Tur önerilerinde; radyologlar tarafından verilecek US yetkinliğinin kazandırılması

talep önerilerde radyologlar tarafından verilecek eğitimlerle çocuk nefrologlarının üriner sistem US değerlendirilebilme yetkinliği talep edildiğinden ilgili alanın yetkinlik düzeyinin artırılması önerisi getirilebilir. İşeme disfonksiyonu hastaların tanı ve tedavisinin gecikmemesi adına çocuk nefrologlarının kendi US değerlendirmesiyle hem radyolojinin iş yükü azaltılması hem de hastaların tanı süresinin kısalmasına katkı sağlayabilir.

Çalışmamızda TUKMOS müfredatına yeni eklenmesi önerilen başlıklar; nefrogenetik, afet nefrolojisi, yenidoğan nefrolojisi, yoğun bakım nefrolojisidir. Nefrogenetik nefrolojinin birçok hastalığında tanı aşaması için önemli bir bilim dalı haline gelmiştir (16). Ülkemizde bu konuya özel ilgi duyan merkezlerin oluşu bu ihtiyacın neden önemli olduğunun da bir göstergesidir. Yine diğer bir öneri elektrolit bozukluğu ile giden tübülopatiler başlıkları altında magnezyum metabolizması bozukluklarının eklenmesidir. Bu başlığın her ne kadar magnezyum hastalıklarını kapsadığı düşünülse de ilerleyen genetik tanıların rehberliğinde magnezyum ilişkili tübüler hastalıkların tanımlanması ve tanısında artış göze çarpmaktadır (17). Afet nefrolojisi başlığı ise çalışmamızın yapıldığı dönemde yaşadığımız ve sonrasında da bizi bekleyen deprem başta olmak üzere birçok afete karşı hazırlıklı olunması gerekliliğini hatırlatmıştır. Sadece deprem değil diğer doğal afetler ve savaşlar gibi insan eliyle oluşturulmuş afet durumlarında müdahale edebilmek için özelleştirilmiş ‘afet nefrolojisi’ tanımı oluşturulmuştur (18). Ezilme (Crush) sendromu mezuniyet öncesi ulusal çekirdek eğitim programında 2020 (19) multisistemik öğrenme olarak tanımlanmışken ne Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ne de ÇN TUKMOS müfredatlarında yer almadığı görülmektedir. Yetkinlik düzeylerinin ülkenin öncelikli sağlık ihtiyaçları doğrultusunda güncellenmesi gerektiği açıktır.

Amerika ve Avrupa’daki yetkinlik listelerinde temel yetkinliklerin ayrıntılı açıklamaları ve sorumluluk sınırları belirlenmiştir. Amerika’da çocuk nefrolojisi için yetkinlik düzeylerini 5 düzeyde tanımlamıştır (20). Avrupa Çocuk Nefroloji Yetkinlikler Listesinde klinik yeterlikler temel ve yüksek düzey olmak üzere iki düzey olarak belirlenmiştir (7). TUKMOS müfredatlarındaki hizmet sunucusu dışındaki temel yetkin alanları tüm uzmanlık alanları için ortaktır.

TUKMOS'da tanımlanan yetkinliklerde sağlık hizmeti sunumuna ağırlık verildiğinden diğer temel yetkinlik alanları sadece başlıklar halinde bahsedilmiştir. Ve tüm uzmanlık alanları için ortaktır. TUKMOS yetkinliklerinde sağlık savunucusu, ekip çalışması, liderlik, sorumluluk ve değer sahibi yeterliklerinin de tanımlamaları ve sorumluluk sınırlarının ayrıntılandırılmasına ihtiyaç vardır.

Literatürde diğer ülkelerde uzmanlık alanlarının yeterliklerini değerlendiren çalışmalar olsa da ülkemizde bu konu ile ilgili yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız ülkemizdeki TUKMOS yeterliklerini değerlendiren ilk çalışma olması özelliğini taşımaktadır.

Araştırmamızın sınırlılıkları çalışmanın yapılması planlanan zaman diliminde ülkemizde on bir ili etkileyen depremin olması ve çocuk nefrologlarının deprem alanında çalışması nedeniyle anketin birinci tur sürenin web tabanlı yapılmasına ve veri toplama süresinin uzatılmasına neden olmuştur.

Sonuç

Çocuk Nefrologlarının TUKMOS müfredat içeriğinin bilgi düzeyleri ve içerdiği yetkinlikler hakkındaki görüşlerinin değerlendirildiği bu çalışmada ülkemizdeki tüm çocuk nefrologlarının yarısından fazlasına ulaşılmıştır. Bu nedenle bu çalışmanın verilerinin hali hazırda kullanılmakta olan ÇN TUKMOS müfredatı v.2.3'ün ülkenin hastalık ve sağlıkla ilgili verileri dikkate alınarak yapılacak güncellenme çalışmalarında TUKMOS komisyon üyelerine değerli ipuçları sağlamıştır. Ülkemizde uzmanlık yetkinliklerini değerlendiren ilk çalışma olması nedeniyle de yazın alana katkı sağlayacağı ve diğer çalışmalara da yol gösterici olacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 2023/ 02-38 sayı numarası ile onay alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Dunn WR, Hamilton DD, Harden RM. Techniques of identifying competencies needed of doctors. *Med Teach.* 1985;7:15-25.
2. Long DM. Competency-based residency training: the next advance in graduate medical education. *Acad Med.* 2000;75:1178-83.
3. Davis MH, Harden RM. Competency-based assessment: making it a reality. *Med Teach.* 2003;25:565-8.
4. Tıpta Uzmanlık Kurulu Çekirdek Eğitim Müfredatları [http://www.tuk.saglik.gov.tr/muf2/] Erişim Tarihi: 20 Mart 2024
5. Accreditation Council for Graduate Medical Education Core Competencies (ACGME); 2001. http://www.acgme.org/acWebsite/RRC_280/280_coreComp.asp. Erişim Tarihi: 20 Mart 2024
6. Kanada Ulusal Hekim Yetkinlik Listesi, CanMEDS Physician Competency Framework; 2015. https://canmeds.royalcollege.ca/uploads/en/framework/CanMEDS%202015%20Framework_EN_Reduced.pdf. Erişim Tarihi: 20 Mart 2024
7. European Training Requirements for Training in Paediatric Nephrology; 2019. https://www.uems.eu/_data/assets/pdf_file/0018/123804/UEMS-2020.32-European-Training-Requirements-in-Pediatric-Nephrology.pdf. Erişim Tarihi: 20 Mart 2024
8. Murt A, Arıkan AE, Çavdar S, Asa S, İmamoğlu M, Ertaş A, ve ark. Uzmanlık Eğitimi'nin Bileşenleri Arasında Oluşturulan Kurumsal İletişim Modeli ve Etkileri. *Tıp Eğitimi Dünyası.* 2014;13:27-35.
9. Tıpta Uzmanlık Kurulu Çekirdek Eğitim Müfredatları Çocuk Nefrolojisi v2.3. <https://tuk.saglik.gov.tr/TR-82500/v-23-dokumanlari.html>. Erişim Tarihi: 20 Mart 2024
10. Şahin AE. Eğitim Araştırmalarında Delphi Tekniği ve Kullanımı Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi. 2001;20:215-20.
11. Kirpalani A, Prasad C, Jawa NA, Atkinson AR, Feldman M, Jeffers JM, et al. Assessing nephrology competence in general paediatrics-A survey of general paediatricians, paediatric nephrologists, residents, and program directors. *Paediatr Child Health.* 2021;27:169-75.
12. Uzun NB, Elçin M. Uzman Hekim Yetkinliklerinin Ölçeklenmesi ve Karşılaştırılması. *J Contemp Med.* 2018;8:37-43.
13. Orak Hücre Anemisi Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *Türk Hematoloji Derneği.* 2019. Sayfa 52-64. <https://thd.org.tr/thdData/userfiles/file/Ertirosit-Tani-ve-tedavi-Kilavuzu-2019.pdf>
14. Nada A, Jetton JG. Pediatric onco-nephrology: time to spread the word : Part I: early kidney involvement in children with malignancy. *Pediatr Nephrol.* 2021;36:2227-55.
15. Tıpta Uzmanlık Kurulu Çekirdek Eğitim Müfredatları Çocuk Ürolojisi v2.3. <https://tuk.saglik.gov.tr/TR-82500/v-23-dokumanlari.html>. Erişim Tarihi: 20 Mart 2024
16. Pode-Shakked B, Ben-Moshe Y, Barel O, Regev LC, Kagan M, Eliyahu A, et al. A multidisciplinary nephrogenetic referral clinic for children and adults-diagnostic achievements and insights. *Pediatr Nephrol.* 2022;37:1623-46.

17. Kermond R, Mallett A, McCarthy H. A clinical approach to tubulopathies in children and young adults. *Pediatr Nephrol.* 2023;38:651-62.
18. Sever MS, Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Disaster nephrology: a new concept for an old problem. *Clin Kidney J.* 2015;8:300-9.
19. Ulusal ekirdek Eğitim Programı 2020. https://www.yok.gov.tr/Documents/Kurumsal/egitim_ogretim_dairesi/Ulusal-cekirdek-egitimi-programlari/mezuniyet-onesi-tip-egitimi-cekirdek-egitimi-programi.pdf. Erişim Tarihi: 20 Mart 2024
20. Accreditation Council for Graduate Medical Education. ACGME Pediatric Nephrology Milestones, The Accreditation Council for Graduate Medical Education; 2023. <https://www.acgme.org/globalassets/pdfs/milestones/pediatricnephrologymilestones2.0.pdf>. Erişim Tarihi: 20 Mart 2024

Evaluation of Pediatricians' Attitudes in Reporting Child Abuse and Neglect: A Theoretical Perspective

Çocuk İhmal ve İstismarının Bildirilmesinde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlarının Tutumlarının Değerlendirilmesi: Teorik Bir Perspektif

Nicel Yıldız Silahlı* (0000-0002-8327-8512), Şenay Türe** (0000-0001-6123-1943),
Betül Orhan Kılıç*** (0000-0002-9949-0470), Kıvanç Kök**** (0000-0002-1502-1600)

*İstanbul Medipol University International Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, İstanbul, Turkey

**Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Social Pediatrics, Antalya, Turkey

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

****İstanbul Medipol University International Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İstanbul, Turkey



Abstract

Introduction: Child abuse and neglect is a widespread and pressing issue, with serious and long-term adverse effects on children's physical and psychological health. Pediatricians play a crucial role in detecting and addressing cases; however, studies have shown challenges in reporting cases encountered in clinical practice. This study aims to examine pediatricians' attitudes towards reporting cases of child abuse and neglect encountered in their clinical practices, as well as the factors influencing these attitudes.

Materials and Methods: A descriptive cross-sectional study was conducted among pediatricians in İstanbul. Data collected included sociodemographic characteristics, knowledge and formal training about child neglect and abuse, attitudes about dealing with it, experience, and reporting behavior. The data was collected through a self-administered online questionnaire. The study provides insights into the current awareness and response of İstanbul's pediatricians towards child neglect and abuse. The data were analyzed using SPSS 22, employing descriptive and comparative statistics such as frequency, mean, standard deviation, and correlation tests. Ethical approval was obtained from the İstanbul Medipol University Ethics Committee. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and online consent was obtained from the participants.

Results: The study involved 126 pediatricians. Results showed that pediatricians had generally positive attitudes toward reporting child neglect and abuse. Gender and marital status did not significantly influence attitudes, but pediatricians who were parents scored higher on reporting Responsibility. Additionally, it was shown that those with more professional experience had a higher reporting responsibility score. Structured training on child abuse and neglect has been shown to increase pediatricians' reporting responsibility scores and exhibit less anxious attitudes.

Conclusion: This study highlights pediatricians' positive attitudes toward reporting child abuse and neglect and identifies influencing factors such as training, professional experience, and collaboration. It emphasizes the importance of addressing challenges like awareness of reporting procedures and concerns about negative consequences. Comprehensive training, clear reporting protocols, and multidisciplinary collaboration are essential for increasing reporting rates and improving the detection of child abuse and neglect. The study contributes to enhancing child protection systems in Turkey by providing insights into pediatricians' attitudes toward reporting child abuse and neglect.

Keywords

Child abuse and neglect, pediatrician, reporting, attitude

Anahtar kelimeler

Çocuk istismarı ve ihmali, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı, bildirim, tutum

Received/Geliş Tarihi : 03.05.2024

Accepted/Kabul Tarihi : 09.06.2024

DOI:10.4274/jcp.2024.48030

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Nicel Yıldız Silahlı, İstanbul Medipol University International Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, İstanbul, Turkey

Phone: +90 505 925 84 16

E-mail: nicel.yildiz@medipol.edu.tr

Öz

Giriş: Çocuk istismar ve ihmali yaygın ve güncel bir sorundur. Çocukların fiziksel ve psikolojik sağlığı üzerinde ciddi ve uzun vadeli olumsuz sonuçları vardır. Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları olguların tespit edilmesi ve ele alınmasında çok önemli bir rol oynamaktadır, ancak klinik pratikte karşılaşılan olguların bildirim ile ilgili sorunlar yaşandığı gösterilmiştir. Bu çalışma, çocuk doktorlarının klinik uygulamalarında karşılaştıkları çocuk istismar ve ihmal olgularını bildirmeye yönelik tutumlarını ve tutumlarını etkileyen faktörleri incelemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: İstanbul'daki çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarıyla çevrimiçi kesitsel tanımlayıcı bir anket çalışması yapılmıştır. Toplanan veriler arasında sosyodemografik özellikler, çocuk ihmali ve istismarı hakkında bilgi ve eğitim düzeyi, bununla başa çıkma konusundaki tutumlar, deneyim süresi ve raporlama davranışı yer almaktadır. Veriler, çevrimiçi bir öz bildirim anketi aracılığıyla toplanmıştır. Çalışma, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarının çocuk istismarı ve ihmali konusundaki mevcut farkındalıklarını ve yönetim uygulamalarını değerlendirmektedir. Veriler, SPSS 22 kullanılarak frekanslar, ortalamalar, standart sapmalar ve korelasyon testleri gibi tanımlayıcı ve karşılaştırmalı istatistikler kullanılarak analiz edilmiştir. Etik onay İstanbul Medipol Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Çalışma, Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü ve katılımcılardan çevrimiçi onam alınmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 126 çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı çevrimiçi olarak katılmıştır. Sonuçlar, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarının çocuk istismar ve ihmali bildirmeye yönelik genel olarak olumlu tutumlara sahip olduğunu göstermiştir. Cinsiyet ve medeni durum tutumları önemli ölçüde etkilememiştir, ancak ebeveyn olan çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları bildirim sorumluluğunda daha yüksek puan almıştır. Ayrıca, daha fazla mesleki deneyime sahip olanların raporlama sorumluluğu puanlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Çocuk istismar ve ihmali konusunda yapılandırılmış eğitim almış olmanın, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarının bildirim sorumluluğu puanlarını artırdığı ve daha az endişeli tutumlar sergilediği gösterilmiştir.

Sonuç: Bu çalışma, çocuk istismarı ve ihmali bildirme konusunda çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarının olumlu tutumlarını ve bunu etkileyen faktörleri vurguluyor. Eğitim, mesleki deneyim ve işbirliğinin önemine dikkat çekiyor. Bildirme prosedürlerinin farkındalığı ve endişelerin ele alınması gerektiğini belirtiyor. Kapsamlı eğitim, net bildirme protokolleri ve çok disiplinli işbirliği, bildirme oranlarını artırmak ve çocuk istismarı ve ihmali daha etkili bir şekilde tespit etmek için gereklidir. Bu çalışma, Türkiye'de çocuk koruma sistemlerini geliştirmeye yönelik bilgi sağlamaktadır.

Introduction

Child abuse and neglect is a ubiquitous problem that has serious physical and psychological consequences for children and continues throughout their lives (1). International studies show that between 16% and 36% of children worldwide have experienced some form of abuse (1). Timely identification and intervention are vital for the prevention of child abuse and neglect (1,2).

As health care providers, pediatricians have a pivotal position in identifying and addressing conditions essential to children's well-being and protection (3,4). Physicians have a moral and legal responsibility to report these cases to the relevant authorities to provide early intervention to victims and perpetrators and prevent further abuse (3,5).

Studies conducted by the American Academy of Pediatrics revealed that 45-57% of pediatricians stated that they treated or counseled injuries resulting from child abuse in the previous year (2). However, in studies conducted, health professionals, including pediatricians, did not report such high figures in reporting cases of abuse. 64% of primary care physicians agreed that child abuse is underreported (6).

When the studies in the literature are examined, the factors that prevent reporting include insufficient knowledge and experience in recognizing and reporting child maltreatment, attachment to the family or fear of caregivers' reactions, negative reporting experiences resulting from lack of feedback from child protection agencies or perceived ineffectiveness of child protection (7,8). Physicians are often afraid of making mistakes or accusing someone of negligent or abusive behavior toward children (4). Physicians are afraid to report child abuse because of the risk of losing patients, being sued, and having to testify in court (9,10).

Some studies have specifically drawn attention to the impact of education and training on reporting behavior. Compared to those who did not report, one study found that those who reported were 10 times more likely to have received training regarding child abuse and neglect in the past five years (11). The training was found to make a difference in reporting. However, it could not be concluded whether the training increased the identification of child maltreatment or increased clinicians' comfort with reporting. It has been found that completing child protection training

increases reporting preparedness and that those who have received training are significantly more likely to report their suspicions (9,11).

Studies conducted over the last 25 years have shown that the behavior of health professionals in reporting child abuse is affected by negative and positive attitudes toward reporting, and attention has also been drawn to the issue of attitudes. While negative attitudes hinder reporting, positive attitudes make reporting easier (11).

People approach almost every issue related to social life in line with the attitudes they have acquired or adopted until then and behave when necessary (12). Attitude research also attempts to identify and measure people's opinions or preferences on various issues. An important reason why attitudes are such a fundamental subject of study in social psychology is that it is assumed that attitudes affect and even determine behavior (13).

Although there are no validated measures of health professionals' attitudes in reporting child abuse and neglect, initial assessment tools have been created and validated for use in other settings. The Teachers' Attitudes to Reporting Child Sexual Abuse Scale (TRAS-CSA) was originally developed by Walsh and colleagues (14,15). This attitude scale is based on Ajzen's Theory of Planned Behavior (TPB), with items reflecting the model's cognitive, behavioral, and emotional components (16).

According to the TPB, a person's behavioral attitudes, perceptions of control, and subjective norms are related to the intention to perform a particular behavior. Intention to engage in a behavior predicts behavioral outcomes. Applying this theory to reporting child maltreatment, an individual's attitude toward reporting, the opinions of colleagues and supervisors, and perceptions of control over reporting may predict the intention to report suspected maltreatment. These components are related to whether a report is made later (16).

There is increasing interest in combating child abuse and neglect in pediatric practice in Turkey. Legal procedures require healthcare professionals to report suspected cases. This means that pediatricians must diagnose, provide treatment, and manage the legal complexities that come with cases of child abuse and neglect. However, there are problems with reporting behavior, which is mandatory in practical life.

Problems and possible reasons for pediatricians' behavior in reporting child abuse and neglect cases have been mentioned in the literature. However, studies on the attitude of reporting child maltreatment are rare. In this study, aiming to evaluate the attitude, which is considered the beginning of the formation of behavior, the attitudes of pediatricians towards reporting child abuse and neglect cases they encounter in their clinical practices were evaluated, and the findings were discussed in the light of theories that try to explain the formation of attitude and its transformation into behavior.

Materials and Methods

Study Design

This study is a descriptive online cross sectional survey conducted among pediatricians. The participants were selected using the snowball sampling technique. The study aimed to gather information on sociodemographic characteristics, knowledge, formal training on child maltreatment, attitude towards dealing with child maltreatment, and experience and reporting behavior related to child maltreatment cases. Data collection was carried out by means of a self-administered online questionnaire. The study targeted pediatricians working in Istanbul, and all pediatricians who could be reached via the internet were included in the study using the snowball sampling method. Initially, a person with a wide network of contacts was contacted to distribute the questionnaire. With their assistance, the questionnaire was delivered to other participants through the Google Forms online platform. The participants completed an online sociodemographic data form and the Healthcare Provider Attitudes Toward Child Maltreatment Reporting Scale. This study design facilitated a comprehensive exploration of the attitudes and experiences of pediatricians in Istanbul regarding child maltreatment reporting.

Measurement

The "Healthcare Provider Attitudes Scale Toward Child Maltreatment Reporting" created by Singh et al. (17) was used in the study. Turan and Erdoğan (18) evaluated the validation and reliability of the self-report scale consisting of 21 questions in the Turkish context in 2019. Two items were removed from the scale in this evaluation because their item-total

correlation value was below 0.20. These items are “I hesitate to report child abuse because I worry it may result in family/social revenge” and “I am familiar with the procedures for reporting child abuse.” are the items. In Turan and Erdoğan (18) study, the Cronbach Alpha coefficient of the scale was found to be 0.83. The items in the scale were evaluated using principal component analysis with varimax rotation, and the factor loadings of 19 items were between 0.33 and 0.91. The scale explained 50.25% of the total variance with two factors. The scale has two subscales: Reporting Responsibility and Concerns about Reporting. The first subscale, Reporting Responsibility, consists of 10 items, and the Concerns about Reporting subscale consists of 9 items.

Participants rated their level of agreement with survey items on a 5-point Likert scale (1=strongly disagree, 5=strongly agree). Items were coded so that higher scores indicated higher levels of adherence to maltreatment reporting roles, greater confidence in the system's effectiveness in responding appropriately to reports, and less concern about the potential negative consequences of reporting suspected maltreatment.

On the scale, the lowest score is 1, and the highest score is 5 for each item. The lowest score from the total scale score is 19, and the highest score is 95, while the lowest score from the Reporting Responsibility subscale is 10 and the highest score is 50. The lowest score from the Concerns About Reporting subscale is 9, and the highest is 45.

Statistical Analysis

The data obtained in the study were entered into the SPSS 22 (Statistical Package for the Social Sciences) statistical package program and evaluated with descriptive and comparative statistical analyses. Descriptive statistics are presented with frequency, percentage, mean, standard deviation, median, minimum, maximum, 25%-75% percentile (Q1-Q3), or IQR values. The normality assumption was checked by examining the histogram, q-q plot, skewness, and kurtosis values with the Shapiro-Wilk Test. In analyzing the difference between the numerical data of the two groups, the Independent Samples t-test was used to see if the data conformed to a normal distribution, and the Mann-Whitney U Test was used to see if it did not. Relationships between numerical data were evaluated with the Pearson Correlation Test

when the data conformed to a normal distribution and with the Spearman Correlation Test when they did not. Evaluation of categorical data was done with the chi-square test. For relationships between categorical data, Pearson chi-square was used when the proportion of cells with an expected value of less than 5 was less than 20%, and Fisher's exact test was used when it was greater than 20%. The $p < 0.05$ level was accepted as the threshold value for statistical significance. The results obtained are shown in tables.

Compliance with Ethical Standards

For ethical approval of this study, permission was received from the Istanbul Medipol University Ethics Committee dated 18.02.2022 and numbered E-1084 0098-772.02-1195.

All participants approved the online informed consent form. The study complies with the Declaration of Helsinki.

Results

The study involved 126 pediatricians. They responded to an online questionnaire. Ninety-one respondents (72.2%) were female and 35 (27.8%) were male. The mean age was 40.64 ± 8.29 years. Table 1 presents a summary of the sociodemographic traits of the subjects.

The Scale for Determining Health Workers' Attitudes Towards Reporting Child Abuse has two sub-factors: Reporting Responsibility and Concerns About Reporting. The participants' mean total scale score was 70.50 ± 6.83 . The mean scores for Reporting Responsibility and Concerns About Reporting were 39.72 ± 3.22 and 30.78 ± 4.95 , correspondingly. The characteristics of the total score and the sub-factors are more detailed in Table 2.

The analysis of Table 3 details the connection between the sociodemographic traits of participants and the mean scale scores. No statistical differences in scale and sub-factor scores concerning gender and marital status were found. The mean Reporting Responsibility score of participants with children is 40.06 ± 2.88 , whereas participants without children scored an average of 38.76 ± 3.92 , with a statistically significant difference.

The mean scores of individuals with less than 5 years of professional experience were significantly lower than their counterparts with over 5 years of

Characteristics (number of respondents answering the relevant question)	
	Mean±SD (min-max)
Age	40.64±8.29 (26-69)
Sex	n (%)
Female	91 (72.2)
Male	35 (27.8)
Marital Status	
Married	103 (81.7)
Single	23 (18.3)
Childbearing status	
Yes	93 (73.8)
No	33 (26.2)
Years of professional experience	
Under 5 years	8 (6.3)
Over 5 years	118 (93.7)
Years of professional experience	
Under 10 years	43 (34.1)
Over 10 years	83 (65.9)

Total scale score	
Mean±SD	70.50±6.83
Median (range)	71 (55-87)
Interquartile range (IQR)	10
Skewness (Std. error)	-0.064 (0.216)
Kurtosis	-0.385 (0.428)
Scale sub-factors	
Feeling responsible for reporting	
Mean±SD	39.72±3.22
Median (range)	40 (30-49)
Interquartile range (IQR)	4
Skewness (Std. error)	-0.290 (0.216)
Kurtosis	0.909 (0.428)
Concern about reporting	
Mean±SD	30.78±4.95
Median (range)	31 (19-41)
Interquartile range (IQR)	6
Skewness (Std. error)	-0.340 (0.216)
Kurtosis	-0.158 (0.428)

Independent variables		Reporting responsibility subscale		Concerns about reporting subscale		Total scale score	
		Mean±SD	p-value	Mean±SD	p-value	Mean±SD	p-value
Gender	Female (n=91)	39.58±3.14	0.435	30.57±4.99	0.453	70.15±6.56	0.361
	Male (n=35)	40.09±3.45		31.31±4.87		71.40±7.49	
Marital status	Married (n=103)	39.89±2.89	0.209	30.85±4.93	0.715	70.75±6.61	0.391
	Single (n=23)	30.43±5.15		30.43±5.15		69.39±7.78	
Having children	Yes (n=93)	40.06±2.88	0.045	31.00±4.94	0.400	71.06±6.56	0.120
	No (n=33)	38.76±3.92		30.15±5.00		68.91±7.40	
Years of experience in the profession	<5 year (n=8)	36.38±3.54	0.002	28.63±3.88	0.205	65.00±6.27	0.018
	>5 year (n=118)	39.95±3.09		30.92±4.99		70.87±6.72	
Years of experience in the profession	<10 year (n=43)	38.49±3.35	0.002	30.47±5.00	0.612	68.95±7.06	0.067
	>10 year (n=83)	40.36±2.98		30.94±4.94		71.30±6.60	
Receiving training on child neglect and abuse	Yes (n=39)	41.33±2.85	0.000	31.33±5.03	0.401	72.67±6.84	0.017
	No (n=87)	39.00±3.13		30.53±4.92		69.53±6.63	
Receiving training on child protection systems	Yes (n=25)	42.24±3.08	0.000	31.20±5.40	0.636	73.44±7.45	0.016
	No (n=101)	39.10±2.95		30.67±4.85		69.77±6.50	
Receiving training on legal regulations related to child neglect and abuse	Yes (n=18)	42.44±3.98	0.000	33.72±5.25	0.006	76.17±7.26	0.000
	No (n=108)	39.27±2.86		30.29±4.75		69.56±6.31	

experience. Among those with less than 10 years of professional experience, only their Responsibility to Report scores were significantly lower than those with more than 10 years of professional experience (refer to Table 3).

Those participants who received structured training on child abuse and neglect (CAN) achieved statistically significantly higher average scores for Responsibility for Reporting and the overall scale. In contrast, the average scores for Concern about Reporting were comparable (see Table 3).

Statistical differences were observed in the mean scores of Responsibility for reporting and the overall scale between individuals who received structured training on child protection systems (CPS) in our country and those who did not (see Table 3). However, the mean scores for concern about reporting were comparable between the two groups.

A statistically significant increase was observed in favor of individuals who received structured training on current legal regulations concerning child abuse and neglect, as compared to those who did not receive such training. The improvement was noted in the overall scale and sub-factor mean scores (Table 3).

Discussion

Attitude is general and relatively permanent positive or negative feelings about someone, object, or issue. An important point to understand from this definition is that everyone's attitude toward objects may differ. For one person, for example, the global warming problem is an object of attitude, while another person may not even be aware of the global warming problem. Again, while a person, object, or subject is not an attitude object for someone, it may later become an attitude object with experience.

The findings of this study shed light on pediatricians' views regarding their attitudes toward reporting child maltreatment. In this study, scores above the middle score obtained from the attitude scale indicate that pediatricians show caution and feel Responsibility in reporting child maltreatment, meaning that reporting child maltreatment among pediatricians is an important attitude objective. This is encouraging, given how important reporting abuse is to the safety and well-being of children (8,19,20).

At the same time, one of the structural features of attitudes is that they are unipolar or bipolar. When we

want to evaluate an attitude on an evaluation line, we may want to know the area covered by this line. When we look at pediatricians' attitudes in reporting CAN cases in our study, this attitude is between -2 and +2 on the evaluation line. The scale is a Likert-type scale, and the answers range from strongly agree to disagree strongly. We can think of the "I am undecided" option as neutral in attitude, that is, point 0, and the sensitivity towards reporting as point -2 when I strongly disagree, point -1 when I disagree, point +1 when I agree, and point +2 when I strongly agree. When the scores obtained from the scale are examined, we see no negative attitude in the reporting responsibility subscale. The reporting attitude of pediatricians is positive and strong as seen in the literature (21-23).

Positive and strong attitudes are important factors that enable attitudes to turn into behavior. Reporting Responsibility was high in this study (21,24,25). All participants scored above neutral. However, the % of participants whose level of concern about reporting was more negative than neutral, that is, had high concern, was 21.4%. In this case, we thought that although the participants' level of responsibility was high, their anxiety level might be an important factor that prevented their attitudes from turning into behavior.

In many cases, attitudes and subjective norms are sufficient to reveal the intention for behavior (21,25). However, sometimes there may be such situations that, although both of these determinants reveal the intention to behave, the person may still ask, "Can I really do this behavior?" Researchers later added a third component to their original theory: perceived behavioral control. This is the person's perception of how difficult or easy the behavior is. According to the theory, if people believe that they do not have the ability for the behavior they plan to do or do not have enough resources for it, the intention for the behavior will not be formed despite their attitudes and subjective norms towards the behavior (16).

The study examined the relationship between the participants' sociodemographic characteristics and the scale score averages. It is noteworthy that the gender and marital status of the participants did not have a statistically significant effect on the scale and sub-factor scores. This implies that these sociodemographic factors do not influence pediatricians' attitudes toward reporting child abuse. However, it is noteworthy

that additional sociodemographic characteristics, including parenthood, significantly correlated with reporting responsibility. Pediatricians with children demonstrated a higher mean score on Reporting responsibility than those without children. This study implies that personal experience as a parent may influence pediatricians' sense of obligation to report child abuse. This may be due to increased empathy and understanding of child protection. Research shows that individual experiences affect reporting attitudes toward child neglect and abuse (10,21,26).

Additionally, the study found that professional experience also influences pediatricians' perspectives on reporting child abuse. Pediatricians with more professional experience, particularly those with more than 5 years and more than 10 years of experience, achieved higher mean scores in Reporting Responsibility and Concern about Reporting, respectively. This discovery suggests that as pediatricians gain more expertise in their field, they may develop a deeper understanding of its importance, consistent with previous research (3,27).

Having direct experience with the event that is the subject of the attitude increases the relationship between attitude and behavior. Such experiences increase the certainty of one's attitude and knowledge of the object of attitude. Studies have shown that attitudes formed through direct experience almost always determine a person's subsequent actions than those not so formed (28). This information may prevent participants with no experience with CAN reporting from turning their attitudes into behavior. Because the level of concern still exists at a certain level among healthcare professionals. We found that especially participants with less professional experience had high anxiety. Pediatricians' ability to communicate with a specialist who is more experienced in intrauterine reporting can reduce the anxiety caused by the first experience and prevent giving up on reporting. For this reason, it may be beneficial to establish support unit lines where maritime cases are evaluated by a few experts and the number of experts is insufficient.

Another important finding of the study was that pediatricians who received structured training on child abuse and neglect had higher Reporting Responsibility and total scale score averages than those who did not. This highlights the importance of education and

training in improving pediatricians' attitudes and sense of responsibility toward reporting child abuse. Pediatricians need to have the appropriate knowledge and skills to identify and handle cases of child abuse effectively (19,20,27).

Although the study witnessed generally positive attitudes, it also revealed some of the challenges and concerns pediatricians face when reporting child abuse. Participants expressed concerns about the reporting process, such as not knowing where and how to report, time constraints due to high workload, and undesirable reporting consequences. Research has shown that healthcare professionals experience anxiety when reporting incidents due to uncertainty about the process, psychosocial distress, and possible social repercussions. The study highlights the need for comprehensive educational programs that address not only the importance of reporting child abuse but also the practical steps of reporting it (14,21,26).

Additionally, the research highlighted the value of incorporating a multidisciplinary team approach in the management of cases involving child abuse. Cooperation and consultation with professionals in the field of child protection, as well as the exchange of information with child protection services, can facilitate improving reporting and practices. It is crucial to consider the implications of these findings for policy and practice. Mandatory reporting policies aim to increase the detection of cases of child abuse by professionals who are legally bound to report suspected cases. However, concerns have been raised about over-reporting and the potential for criminalization of child abuse concerns. When implementing mandatory reporting policies, it is crucial to balance the reporting obligation and the use of professional judgment, considering socio-cultural factors.

Funding is needed to establish epidemiological monitoring, preventive programs, and clear and adaptable reporting procedures to address these concerns and facilitate effective reporting. Pediatricians should be provided with in-service training to ensure they have the necessary expertise, competencies, and assistance to fulfill their reporting obligations. Ongoing research and evaluation are important to identify factors that influence reporting practices among pediatricians and to design tailored approaches to increase reporting rates while minimizing potential barriers.

This study provides valuable information regarding pediatricians' attitudes toward reporting child abuse. It highlights the importance of education, professional experience, and a multidisciplinary team approach in shaping pediatricians' attitudes and practices toward reporting child abuse. These results can inform the creation of strategies, policies, and educational programs aimed at improving the detection and reporting of child abuse and thus promoting the protection and welfare of minors.

Conclusion

The study concludes that pediatricians have a positive attitude toward reporting child abuse. Their professional experience and structured training on child abuse and neglect contribute to a sense of Responsibility and understanding of the importance of reporting. However, the study also reveals the need for comprehensive training and support to address challenges related to the reporting process and concerns about potential negative consequences. The findings underscore the importance of a collaborative team approach, continued funding for prevention programs, and transparent reporting processes. By addressing these factors, we can enhance the identification and reporting of child abuse, ultimately advancing the safety and welfare of children.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethical approval was obtained from the Istanbul Medipol University Ethics Committee (date: 17.02.2022, approval number: 165). The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and online consent was obtained from the participants.

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

- World Health Organization (WHO). Global status report on violence prevention 2014. Access Date: 30.05.2024. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564793>.
- Zeanah CH, Humphreys KL. Child Abuse and Neglect. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2018;57:637-44.
- Flaherty EG, Sege R, Binns HJ, Mattson CL, Christoffel KK. Health care providers' experience reporting child abuse in the primary care setting. *Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:489-93.
- Foster RH, Olson-Dorff D, Reiland HM, Budzak-Garza A. Commitment, confidence, and concerns: Assessing health care professionals' child maltreatment reporting attitudes. *Child Abuse Negl*. 2017;67:54-63.
- Theodore AD, Runyan DK. A survey of pediatricians' attitudes and experiences with court in cases of child maltreatment. *Child Abuse Negl*. 2006;30:1353-63.
- Alsalem SA, Alsalem MA, Asiri AM, Alkhidhran SS, Alqahtani WSS, Alzahrani MS, et al. Knowledge and attitude regarding child abuse among primary health care physician in Abha, Saudi Arabia, 2018. *J Family Med Prim Care*. 2019;8:706-10.
- DeMattei R, Sherry J, Rogers J, Freeman J. What future health care providers will need to know about child abuse and neglect. *Health Care Manag (Frederick)*. 2009;28:320-7.
- Delaronde S, King G, Bendel R, Reece R. Opinions among mandated reporters toward child maltreatment reporting policies. *Child Abuse Negl*. 2000;24:901-10.
- Chan ACY, Cheng WL, Lin YN, Ma KW, Mark CY, Yan LC, et al. Knowledge and Perceptions of Child Protection and Mandatory Reporting: A Survey of Nurses in Hong Kong. *Compr Child Adolesc Nurs*. 2020;43:48-64.
- Hardy A, Chesnut S, Brown-Rice K. Mandatory reporting of child abuse/neglect among substance use counselors. *J Public Child Welf*. 2023;17:100-17.
- Flaherty EG, Jones R, Sege R; Child Abuse Recognition Experience Study Research Group. Telling their stories: primary care practitioners' experience evaluating and reporting injuries caused by child abuse. *Child Abuse Negl*. 2004;28:939-45.
- Walsh K, Rassafiani M, Mathews B, Farrell A, Butler D. Exploratory factor analysis and psychometric evaluation of the teacher reporting attitude scale for child sexual abuse. *J Child Sex Abus*. 2012;21:489-506.
- Aldukhayel A, Aljarbou E, Alturki FM, Almazayad NS, Alsaqer OM, Almutairi R. Knowledge and Attitude Regarding Child Abuse Among Primary Healthcare Physicians and Interns in Al Qassim, Saudi Arabia. *Cureus*. 2020;12:e12270.
- Walsh K, Rassafiani M, Mathews B, Farrell A, Butler D. Teachers' attitudes toward reporting child sexual abuse: problems with existing research leading to new scale development. *J Child Sex Abus*. 2010;19:310-36.
- O'Toole R, Webster SW, O'Toole AW, Lucal B. Teachers' recognition and reporting of child abuse: a factorial survey. *Child Abuse Negl*. 1999;23:1083-101.
- Ajzen, I. (2005). *Attitudes, personality and behavior* (2nd ed.). Maidenhead, England: Open University Press.
- Singh S, Knox M, Pelletier H. Exploratory factor analysis and psychometric evaluation of the Healthcare Provider Attitudes Toward Child Maltreatment Reporting Scale. *Children's Health Care*. 2017;46:356-65.
- Turan T, Erdoğan Ç. Validity And Reliability of the Healthcare Provider Attitudes Toward Child Maltreatment Reporting Scale on Nursing Students. *Journal of Academic Research In Nursing*. 2019;5:46-52.
- Trocme N, Fallon B, Joh-Carnella N, Denault K. Uncovering physical harm in cases of reported child maltreatment. *Child Protection and Practice*. 2024;100014.

20. Winquist A, Leiker CB, Landis T, Fraser J, Eddy LL, Burduli E. Development and psychometric evaluation of the reporting suspected child abuse and neglect (RSCAN) scale for United States registered nurses. *J Pediatr Nurs.* 2023;73:e319-26.
21. Jones R, Flaherty EG, Binns HJ, Price LL, Slora E, Abney D, et al. Clinicians' description of factors influencing their reporting of suspected child abuse: report of the Child Abuse Reporting Experience Study Research Group. *Pediatrics.* 2008;122:259-66.
22. Flaherty EG, Stirling J Jr; American Academy of Pediatrics. Committee on Child Abuse and Neglect. Clinical report—the pediatrician's role in child maltreatment prevention. *Pediatrics.* 2010;126:833-41.
23. Milidou I, Merrild CH, Frost L, Charles AV, Kjeldsen HC, Søndergaard C. Suspicion of child maltreatment: Knowledge and experiences with mandatory reports to social services among general practitioners in Denmark in 2019-20. *Child Abuse Negl.* 2023;139:106132.
24. Talsma M, Bengtsson Boström K, Östberg AL. Facing suspected child abuse--what keeps Swedish general practitioners from reporting to child protective services? *Scand J Prim Health Care.* 2015;33:21-6.
25. Grossman ER, McClendon JE, Gielen AC, McDonald EM, Benjamin-Neelon SE. A review of state regulations for child care: Preventing, recognizing and reporting child maltreatment. *Child Care Health Dev.* 2023;49:657-68.
26. Doidge JC, Higgins DJ, Delfabbro P, Segal L. Risk factors for child maltreatment in an Australian population-based birth cohort. *Child Abuse Negl.* 2017;64:47-60.
27. Vulliamy AP, Sullivan R. Reporting child abuse: pediatricians' experiences with the child protection system. *Child Abuse Negl.* 2000;24:1461-70.
28. Kayaoğlu A (Edt. US). Tutumlar. *Sosyal Psikoloji.* In Eskisehir; 2019:71-91.

Have Pandemic Measures Reduced the Frequency of Febrile Seizures? Assessment of the Frequency of Febrile Seizures in the Pre- and Post-COVID-19 Period

Pandemi Önlemleri Febril Nöbet Sıklığını Azalttı mı? COVID-19 Öncesi ve Sonrası Dönemde Febril Nöbet Sıklığının Değerlendirilmesi

Nazlı Sivil (0000-0002-4841-9295)*, Furkan Donbaloğlu (0000-0002-3252-9342**), Özlem Tolu Kendir (0000-0002-7580-405X)***, Nilgün Erkek (0000-0003-0271-232X)***, Özgür Duman (0000-0002-3313-8052)**, Şenay Haspolat (0000-0003-3596-1816)**

*Akdeniz University Hospital, Clinic of Child Neurology, Antalya, Turkey

**Akdeniz University Hospital, Clinic of Child Health and Diseases, Antalya, Turkey

***Akdeniz University Hospital, Clinic of Pediatric Emergency, Antalya, Turkey



Abstract

Introduction: Febrile seizures (FS) are common childhood seizures often triggered by fever. With the emergence of coronavirus disease 2019 (COVID-19), FS cases related to the COVID-19 have also been reported. This study aimed to assess the effect of COVID-19 preventive measures on frequency with FS to the pediatric emergency department and compare characteristics of FS patients between the pre-pandemic and pandemic periods.

Materials and Methods: A retrospective, descriptive study was conducted using data from the our hospital's pediatric emergency service between March 11th, 2018, and March 10th, 2022. Patients aged between 6 to 60 months with FS were included in to the study.

Results: A total of 385 FS admissions from 342 patients were evaluated. During the pandemic period, total paediatric emergency admissions decreased by 38.3%, while admissions related to FS decreased by 51.4%. The ratio of FS-related admissions to total admissions decreased from 0.30% to 0.23% ($p=0.025$). The distribution of FS type differed significantly between the pre-pandemic and pandemic periods ($p=0.006$), and the proportion of complicated FS cases was higher during the pandemic.

Conclusions: This study revealed a decline in FS admissions during the COVID-19 pandemic, most likely due to quarantine measures that reduced the transmission of respiratory infections. Notably, the rate of admission of complex FS cases and hospitalizations increased during the pandemic. Adherence to isolation and hygiene practices might contribute to reducing FS incidence in the aftermath of the pandemic.

Keywords

Febril seizure, COVID-19, pandemic, pediatric emergency, fever

Anahtar kelimeler

Febril nöbet, COVID-19, pandemi, çocuk acil, ateş

Received/Geliş Tarihi : 23.01.2024

Accepted/Kabul Tarihi : 12.05.2024

DOI:10.4274/jcp.2024.82687

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Şenay Haspolat, Akdeniz University Hospital, Clinic of Child Health and Diseases, Antalya, Turkey

Phone: +90 242 249 6000/6541

E-mail: shaspolat@akdeniz.edu.tr

Öz

Giriş: Febril nöbetler (FN) ateşle tetiklenen çocukluk çağı yaygın nöbetleridir. COVID-19 pandemisiyle birlikte, COVID-19 ilişkili FN vakaları bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, COVID-19 önleyici tedbirlerinin çocuk acil servisine FN ile başvurma sıklığı üzerindeki etkisini değerlendirmek ve pandemi öncesi ile pandemi dönemleri arasında FN hastalarının özelliklerini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizin çocuk acil servisine 11 Mart 2018 ile 10 Mart 2022 tarihleri arasında başvuran hastaların verileri kullanılarak retrospektif, tanımlayıcı bir çalışma yapıldı. Çalışmaya 6-60 ay yaşları arasında FN tanısı alan hastalar dahil edildi.

Bulgular: Toplam 342 hastanın 385 FN başvurusu değerlendirildi. Pandemi döneminde toplam çocuk acil başvuruları %38,3 oranında azalırken, FN ile ilişkili başvurular %51,4 oranında azalmıştır. FN ile ilişkili başvuruların toplam başvurulara oranı %0,30'dan %0,23'e düşmüştür ($p=0,025$). FN tipi dağılımı pandemi öncesi ve pandemi dönemleri arasında önemli ölçüde farklılık göstermiş olup ($p=0,006$), pandemi sırasında komplike FN vakalarının oranı daha yüksek olmuştur.

Sonuç: Bu çalışma, solunum yolu enfeksiyonlarının bulaşmasını azaltan karantina önlemleri nedeniyle COVID-19 salgını sırasında FN başvurularının azaldığını ortaya koymuştur. Özellikle, pandemi sırasında komplike FN vakalarının başvuru ve hastaneye yatış oranları artmıştır. İzolasyon ve hijyen uygulamalarına bağlılık, pandemi sonrasında da FN insidansının azalmasına katkıda bulunabilir.

Introduction

Febrile seizures (FS) are the most frequently encountered form of seizure in childhood period. The most common infectious agents causing FS are reportedly Human Herpes Virus-6 (HHV-6) and Influenza A (1). Since 2020, FS cases associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19) have also started to be reported as the most frequent neurologic complication of COVID-19 (2,3).

First COVID-19 cases were reported in Wuhan City of China's Hubei Province at the end of December 2019. The new coronavirus that caused pneumonia in these cases was defined as the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (4). This virus spread rapidly from China to all over the world causing it to be declared a pandemic by World Health Organization (WHO) on March 11th, 2020 (5,6). Drops in hospital admission and emergency visits has been observed amongst patients seeking medical care for reasons other than suspected COVID-19, including that amongst children and patients with epilepsy (7,8).

In this context, we aimed to determine how the measures taken to prevent the spread of COVID-19 affected the frequency of FS patients' admissions to the emergency department, and compare the changes in the characteristics of patients diagnosed with FS in the pre-pandemic period and the pandemic period.

Materials and Methods

The sample of this retrospective and descriptive study consisted of the patients who applied to our hospital's pediatric emergency service between March 11th, 2018 and March 10th, 2022 and were diagnosed with the diagnosis of FS. Both patients who applied to the pediatric emergency service for any reason and were diagnosed with FS after experiencing febrile seizures in the hospital, and patients who were referred from an external center with the diagnosis of FS were

included in the study. The study protocol was approved by the Akdeniz University Clinical Research Ethics Committee before the study was conducted (date: 07.12.2022 decision no: KAEK-720).

We determined the diagnosis of patients with FS according to the diagnostic criteria of the American Academy of Pediatrics (9). The diagnosis of FS was based on the following criteria: the patient's first febrile seizure between 6 and 60 months of age, fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ in the pre-seizure period, during the seizure or in the emergency department follow-up after the seizure, exclusion of central nervous system infection, absence of acute systemic and metabolic abnormalities that may cause convulsions, absence of electrolyte disturbances, absence of a history of trauma and intoxication, absence of a history of feverless seizures in previous periods, and absence of neurologic abnormalities that may cause seizures such as cerebral palsy. If the seizure was focal or lasted longer than 15 minutes or recurred within 24 hours, it was considered as complex FS and if none of these criteria were present, it was considered simple FS.

The first confirmed COVID-19 case in Turkey was reported on March 11th, 2020, the same day COVID-19 was declared a pandemic by WHO. For this reason, patients admitted before this date, that is, between March 11th, 2018 and March 10th, 2020 (pre-pandemic period) were included in the pre-pandemic group, and patients admitted after this date, that is, between March 11th, 2020 and March 10th, 2022 (pandemic period) were included in the pandemic group.

Demographical and clinical datas of the patients were obtained from patient files available on the MIA-MED electronic system. Patients' gender, age at admission, delivery timing, mode of delivery, incubation history in the neonatal period, steps of neuromotor development, age at onset of FS, FS type,

hospitalization or discharge status were recorded and compared between the groups. The neuromotor developmental characteristics of the patients were evaluated by analysing their anamnesis and physical examinations at the time of admission in detail.

Statistical Analysis

SPSS 26.0 (Statistical Product and Service Solutions for Windows, Version 26.0, IBM Corp., Armonk, NY, U.S., 2019) software package was used for statistical analyses. Categorical variables were expressed as frequency (n) and percentage (%) values, whereas continuous variables expressed as mean ((95% confidence interval (CI)) and median ((interquartile range (IQR): 25th-75th percentiles)) values. Pearson's chi-square, Yates correction and Fisher's exact test were used in the analysis of categorical variables. Additional statistical tests were performed between each paired subgroup in analyses with more than 2 subgroups. The results of these tests were evaluated after the related probability (p) values were adjusted with Bonferroni correction. p statistics of ≤ 0.05 were deemed to indicate statistical significance.

Results

The total number of admissions to Akdeniz University Pediatric Emergency Service during the

pre-pandemic and pandemic periods was 85.403 and 52.756, respectively. A total of 385 admissions from 342 patients, 259 (67.3%) admissions of 223 (65.2%) patients during the pre-pandemic period and 126 (32.7%) admissions of 119 (34.8%) patients during the pandemic period, were evaluated within the scope of the study.

Total pediatric emergency service admissions decreased by 38.3% in the pandemic period compared to the pre-pandemic period, whereas FS-related pediatric emergency service admissions decreased by 51.4% in the same period. The ratio of FS-related pediatric emergency service admissions to total pediatric emergency service admissions in the pre-pandemic and pandemic periods was 259/85.403 (0.30%) and 126/52.756 (0.23%), respectively. A significant disparity in the frequency of pediatric emergency service admissions related to FS was observed between these two time periods ($p=0.0258$).

Median age at onset of FS of patients admitted in the pre-pandemic and pandemic periods was 18 (min. 12, max. 29) months and 17 (min. 12, max. 29) months, respectively. Accordingly, there was no statistically significant difference between the pre-pandemic and pandemic periods in age at onset of FS. Table 1 summarizes the demographical features of the patients in two different time periods. As shown in the table, there was also no statistically significant difference

Table 1. Distribution of demographic characteristics by the pre-pandemic and pandemic groups

		Pre-pandemic Group n(%)	Pandemic Group n(%)	p-value
Gender	male	123(55.2)	75(63)	0.160
	female	100(44.8)	44(37)	
Delivery timing	preterm	35(15.7)	18(15.1)	0.771
	term	184(82.5)	100(84)	
	post term	4(1.8)	1(0.9)	
Mode of delivery	svd	71(31.8)	41(34.5)	0.624
	c/s	152(68.2)	78(65.5)	
Incubation history (day)	none	191(85.7)	99(83.2)	0.831
	<30	29(13)	18(15.1)	
	>30	3(1.3)	2(1.7)	
Neuromotor development	delayed	10(4.5)	7(5.9)	0.571
	normal	213(95.5)	112(94.1)	
Total		223	119	

SVD: Spontaneous vaginal delivery, c/s: Cesarean section

between the pre-pandemic and pandemic periods in terms of gender, delivery timing, mode of delivery, neuromotor development, and length of stay in the neonatal intensive care unit. COVID-19 polymerase chain reaction tests were obtained from 81 patients during the pandemic period and 11 patients were found positive.

In terms of FS type, the number of patients admitted with simple and complex FS was 213 (82.2%) and 46 (17.8%), respectively, in the pre-pandemic period and 88 (69.8%) and 38 (30.2%), respectively, in the pandemic period. Accordingly, there was a statistically significant difference between the pre-pandemic and pandemic periods in terms of FS type ($p=0.006$) (Figure 1).

Discussion

FS is the most common form of seizure observed in the childhood period (10). The incidence of FS has been reported between 2% and 5% in the literature (11).

In addition to causing morbidity and mortality in millions of people around the world, the COVID-19 pandemic has also brought about many changes in the way healthcare is sought and provided. One of these changes is the decrease observed in hospital admissions during the pandemic period compared to the pre-pandemic period, which has been attributed to the reduced access to healthcare services associated with the reorganization of emergency services to cope with the increasing number of patients infected with COVID-19, reallocation of resources due to the COVID-19 pandemic, and postponement of all non-emergency healthcare and routine outpatient services, as well as the introduction of telemedicine services, and parents' fear of becoming infected with COVID-19 in hospitals (12,13).

Smarrazzo et al. (14) reported that pediatric emergency service admissions between March 1st and May 31st, 2020 decreased by 66.3% from 8.340 to 2.810 admissions compared to the same period of 2019. On the other hand, they reported an increase in the ratio of FS-related pediatric emergency service admissions to total pediatric emergency service admissions during the period between March 1st and May 31st, 2020 compared to the same period in 2014 to 2019 (0.46% vs. 0.04% to 0.22%). Similarly, in a study conducted with patients admitted to the pediatric

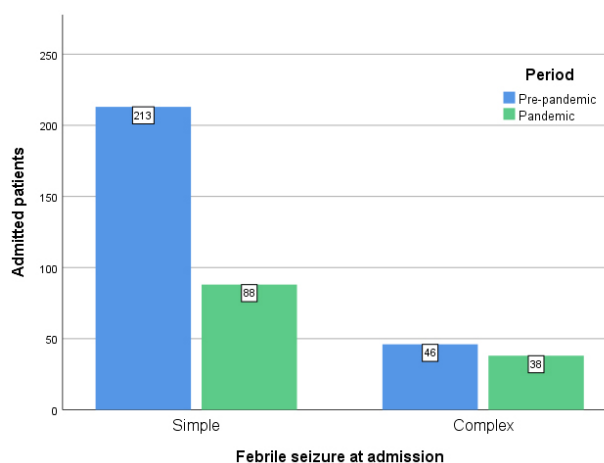


Figure 1. Type of FS during admission

As for the hospitalization rates, of the FS-related pediatric emergency service admissions, 13 (5%) were hospitalized in the pre-pandemic period, and 25 (19.8%) were hospitalized in the pandemic period. Accordingly, there was a statistically significant difference between the two periods in terms of hospitalization rate ($p<0.001$) (Figure 2). On the other hand, there was no statistically significant difference between the two periods in terms of the mean length of stay of the hospitalized patients ($p=0.138$).

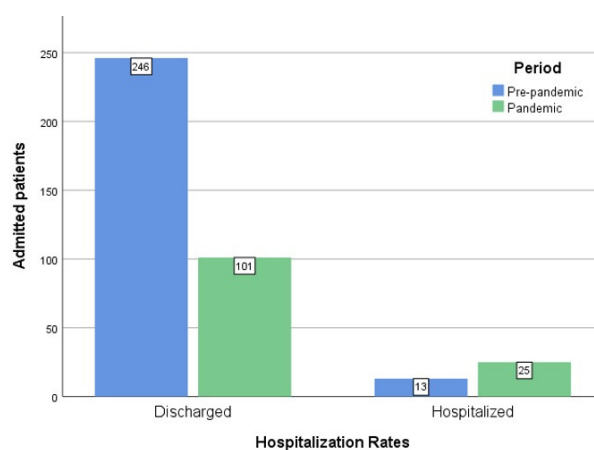


Figure 2. Hospitalization and discharge status

emergency department with seizures 1 year before and 1 year after the COVID-19 quarantine period, Özkan et al. (15) reported that the decrease in total pediatric emergency service admissions was higher than the decrease in FS-related pediatric emergency service admissions. Some studies stated that although seizure-related admissions decreased during the pandemic period, the rate of epileptic seizures increased, and attributed this increase to stress and anxiety due to

being confined to home or difficulty in accessing medication and healthcare services (16,17). Chiu et al. (18) determined that afebrile seizure-related admissions decreased by half in 2020 compared to the same period of 2019, whereas febrile seizure-related admissions decreased below 20% of the previous year. The importance of infection control measures in preventing seizures, especially in young children, was emphasized, as it was determined that the decrease in admissions related to seizures and respiratory tract infections was more significant in the 0-6 age group compared to the 7-18 age group.

In comparison, we determined that both the total pediatric emergency service admissions and FS-related pediatric emergency service admissions decreased in the pandemic period compared to the pre-pandemic period. In addition, we found that the ratio of FS-related pediatric emergency service admissions to total pediatric emergency service admissions also decreased in the pandemic period compared to the pre-pandemic period. It was no surprise that not only COVID-19 transmission, but also transmission of other respiratory infections has decreased as a result of quarantine policies that enforced measures such as personal hygiene practices, use of masks, avoidance of closed and crowded environments, closure of schools, suspension of social activities, prohibition of home visits and travel restrictions. In this context, the decrease in FS admissions, the most common cause of which is respiratory tract infections, was also not surprising.

This study's findings revealed a statistically significant increase in the ratio of complex FS admissions to total FS admissions in the pandemic period compared to the pre-pandemic period. The statistically significant increase in the rate of hospitalized FS patients during the pandemic period compared to the pre-pandemic period is consistent with the said increase in the ratio of complex FS admissions to total FS admissions.

Although one may speculate that the increase in the rate of complex FS admissions during the pandemic period might be due to the fact that only severe patients applied to the hospitals given the fear of becoming infected with COVID-19 and that mild patients stayed at home, it seems unlikely that the families of the children with FS waited before applying to a health institution, given that such families are generally very

concerned about their children. Therefore, further studies are needed to clarify the causes of the increase in the rate of complex FS admissions.

This study was conducted in a single centre and the size of the study population is among the limitations of the study.

Conclusion

Considering the decrease in total FS applications during the pandemic period, it can be said that the incidence of FS in young children may decrease by following the isolation and hygiene rules in the post-pandemic period.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the Akdeniz University Clinical Research Ethics Committee before the study was conducted (date: 07.12.2022 decision no: KAEK-720).

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. Millichap JG, Millichap JJ. Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. *Pediatr Neurol.* 2006;35:165-172.
2. Chegondi M, Kothari H, Chacham S, Badheka A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) associated with febrile status epilepticus in a child. *Cureus.* 2020;12:e9840.
3. Antoon JW, Hall M, Howard LM, Herndon A, Freundlich KL, Grijalva CG, et al. COVID-19 and Acute Neurologic Complications in Children. *Pediatrics.* 2022;150:e2022058167.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
5. Coronavirus N. situation report-1. Geneva: World Health Organization; 2020. 2019.
6. Gomes C. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. *BJIHS.* 2020;2.
7. Hartnett KP, Kite-Powell A, DeVies J, Coletta MA, Boehmer TK, Adjemian J, et al. National Syndromic Surveillance Program Community of Practice. Impact of the COVID-19 pandemic on emergency department visits—United States, January 1, 2019–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:699-704.
8. Granata T, Bisulli F, Arzimanoglou A, Rocamora R. Did the COVID-19 pandemic silence the needs of people with epilepsy? *Epileptic Disord.* 2020;22:439-442.
9. Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics.* 2011;127:389-394.

10. Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*. 2008;121:1281-1286.
11. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol* 2002;17 Suppl 1:S44-52.
12. Cheli M, Dinoto A, Olivo S, Tomaselli M, Stokelj D, Cominotto F, et al. SARS-CoV-2 pandemic and epilepsy: The impact on emergency department attendances for seizures. *Seizure*. 2020;82:23-26.
13. Davico C, Marcotulli D, Lux C, Calderoni D, Terrinoni A, Di Santo F, et al. Where have the children with epilepsy gone? An observational study of seizure-related accesses to emergency department at the time of COVID-19. *Seizure*. 2020;83:38-40.
14. Smarrazzo A, Mariani R, Valentini F, Lombardi MH, Sinibaldi S, Peschiaroli E, et al. Three-fold increase in admissions for paediatric febrile convulsions during COVID-19 pandemic could indicate alternative virus symptoms. *Acta Paediatr*. 2021;110:939-940.
15. Özkan EA, Ayçiçek Dincer T, Arslan G. The evaluation of accesses for febrile and afebrile seizures in the pediatric emergency department during COVID-19 lockdown. *J Exp Clin Med*. 2022;39:723-727.
16. Sanchez-Larsen A, Gonzalez-Villar E, Díaz-Maroto I, Layos-Romero A, Martínez-Martín Á, Alcahut-Rodriguez C, et al. Influence of the COVID-19 outbreak in people with epilepsy: Analysis of a Spanish population (EPICOVID registry). *Epilepsy Behav*. 2020;112:107396.
17. Cross JH, Kwon CS, Asadi-Pooya AA, Balagura G, Gómez-Iglesias P, Guekht A, et al; ILAE Task Forces on COVID-19, Telemedicine. Epilepsy care during the COVID-19 pandemic. *Epilepsia*. 2021;62:2322-2332.
18. Chiu TGA, Leung WCY, Zhang Q, Lau EHY, Ho RW, Chan HS, et al. Changes in pediatric seizure-related emergency department attendances during COVID-19 - A territory-wide observational study. *J Formos Med Assoc*. 2021;120:1647-1651.

Türkiye'deki 0-24 Yaş Arası Ölüm Oranlarının Cinsiyete, Ülkelerin Gelir Gruplarına ve Ölü Doğumlarına Göre Karşılaştırılması: 1990 ve 2021 Yıllarına Yönelik Kesitsel Bir Çalışma

Comparison of Mortality Rates Between 0-24 Years of Age in Turkey with Gender, Income Groups of Countries and Stillbirths: A Cross-Sectional Study for 1990 and 2021 Years

Veli Durmuş (0000-0001-6124-6109)

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye



Öz

Giriş: Bu çalışmanın amacı, dünya genelinde yer alan çeşitli gelir gruplarındaki 0-24 yaş aralığında bulunan nüfus ölüm oranlarının, 1990 ve 2021 yıllarındaki eğilimini yaş gruplarına ve cinsiyete göre Türkiye ile karşılaştırarak incelemektir. Ayrıca son 22 yıllık bir süreçte, Türkiye ve ülke gelir grupları arasında ölü doğum oranlarında önemli bir farkın olup olmadığını tespit etmektir.

Gereç ve Yöntem: Birleşmiş Milletler çocuk ölümleri veritabanından 1990 ve 2021 yılları arasındaki çocuk ölümleri ve ölü doğumlara yönelik veriler çekilmiş olup, bu veriler <1 yaş, 1-4 yaş, 5-14 yaş, 15-24 yaş gruplarına, cinsiyete ve ülke gelir gruplarına ayrılarak incelenmiştir. Karşılaştırmalı grafik ve analiz için Prism istatistik analiz paket programı kullanılmıştır.

Bulgular: 0-24 yaş arası nüfustaki her yaş grubundaki ölüm oranları 1990 yılından 2021 yılına kadar önemli ölçüde azalma eğilimindedir. <5 yaş ölüm oranı, yüksek gelirli ülkeler grubunda %62 azalmış iken, Türkiye'de ise daha fazla azalarak %88 olmuştur. Benzer bir şekilde, Türkiye'de ölü doğum oranları belirgin azalarak yüksek gelirli ülkeler grubu seviyesine yaklaşmıştır. 2020-2021 yıllarında, Türkiye'de ilk defa 15-24 yaş grubundaki ölüm oranının yüksek gelirli ülkeler grubundakinden daha az olduğu görülmüştür. Genel olarak gelir ve yaş gruplarında erkek nüfusun karşı cinsine göre ölüm oranının fazla olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Her ülke gelir grubunda 0-24 yaş arası ölümler belli oranda bir azalma eğilimi göstermiş olsa da, ülkelerin gelir düzeyine göre ölümlerin hızı da değişmektedir. Son yıllarda, Türkiye'deki 0-24 yaş ölüm oranlarında belirgin azalış tespit edilmiştir. Ancak bu oranların daha da azaltılması için ülkeler kendi sağlık hizmetlerine erişimi, beslenme ve aşılama gibi eşit cinsiyete dayalı koruyucu önlemlerini geliştirmelidir.

Abstract

Introduction: The aim of this study is to examine the trends in the mortality rates of the population between the ages of 0-24 in various income groups around the world in 1990 and 2021 by age groups and gender in comparison with Türkiye. It also aims to determine whether there is a significant difference in stillbirth rates between Türkiye and income groups in the last 22 years.

Materials and Methods: Data on child deaths and stillbirths between 1990 and 2021 were extracted from the United Nations child mortality database and analyzed by age groups <1 year, 1-4 years, 5-14 years, 15-24 years, gender and country income groups. Prism statistical analysis package program was used for comparative graphics and analysis.

Anahtar kelimeler

Çocuk ölümü, ergen ölümü, Türkiye, ülke gelir grubu

Keywords

Child mortality, adolescent mortality, Turkey, country income group

Geliş Tarihi/Received : 23.04.2024

Kabul Tarihi/Accepted : 08.07.2024

DOI:10.4274/jcp.2024.82653

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Veli Durmuş, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

Tel.: +90 274 260 00 43

E-posta: velidurmus@gmail.com

Results: Mortality rates in all age groups in the population aged 0-24 years are on a downward trend from 1990 to 2021. While the mortality rate at age <5 years decreased by 62% in the high-income countries group, it decreased even more in Türkiye, reaching 88%. Similarly, stillbirth rates in Türkiye decreased significantly, approaching the level of high-income countries. In 2020-2021, for the first time in Türkiye, the mortality rate in the 15-24 age group was lower than in the high-income countries group. In general, the male population has a higher mortality rate than the opposite sex across income and age groups.

Conclusion: Although mortality rates between 0-24 years of age have shown a certain downward trend in each income group, the rate of mortality varies according to the income level of countries. In recent years, there has been a significant decrease in the 0-24 mortality rates in Türkiye. However, in order to further reduce these rates, countries need to improve their own access to health services and gender equitable preventive measures such as nutrition and immunization.

Giriş

Genç nüfus, sürdürülebilir kalkınma, sosyal değişim, ekonomik büyüme, ulusal refah ve teknolojik yenilik için kilit bir unsurdur. Bu nedenle, genç nüfusun ölüm oranını azaltmak, bunu etkileyen faktörleri anlamak, halk sağlığı çalışmaları ve politika geliştirme bakımından önemlidir. Genç ve çocuk ölüm oranlarında son zamanlarda azalma görülse de (1), hayatta kalma imkânı açısından bölgesel ve ülke gelir düzeyine göre farklılıklar vardır (2). Gelişmekte olan ülkelere yapılan bir meta-analiz, Gayri Safi Milli Hasıla (GSYİH)'daki %10'luk artışın bebek ölümlerinde %10'luk azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (3). Birleşmiş Milletler raporuna göre, doğum ile 15 yaş arasındaki ölüm sayısı 1990'da 14,1 milyon iken; 2019'da 6,1 milyona düşerek %57 azalmıştır (4). Yaşamın ilk 15 yılında hayatta kalma şansının artması, 15-19 yaş arası ergenler ve 20-24 yaş arası gençlerin nüfusunda artışa yol açmış ve bu artış küresel demografik geçişle pekişmiştir (5). Ancak Birleşmiş Milletler'in 2021 yılı raporuna göre, 2,3 milyonu yeni doğan olmak üzere 5 yaş altındaki 5 milyondan fazla çocuk ve 5-24 yaş arasındaki 2,1 milyon genç - %43'ü adölesan - hayatını kaybetmiştir (4). Bu nedenle, küresel düzeyde adölesan sağlığına yönelik önceliklerin ihmal edildiğine dair endişeler artmaktadır (6). Sağlık sonuçlarını iyileştirmeye yönelik ilerlemenin yavaş olması ve karşılanmamış doğum kontrolü ihtiyacı, çocuk yaşta evlilik ve kaliteli eğitime erişim gibi sosyal belirleyiciler önemli zorluklar oluşturmaktadır (6,7). Ayrıca, COVID-19 salgınının gençler üzerinde tam olarak anlaşılmayan ve devam eden etkileri bulunmaktadır. COVID-19'a bağlı ölüm ve hastalık oranları gençlerde daha düşük olsa da, aşılama ve beslenme gibi bakım hizmetlerindeki aksamaların, hane gelir kaybının, sokağa çıkma yasaklarının, maske kullanımının, el yıkama ve sosyal mesafenin dolaylı etkileri henüz tam olarak ortaya konulamamıştır (4).

Bölgesel ve sistematik çalışmaların bulguları, düşük gelirli ülkelerde bebekler, çocuklar ve genç yetişkinler arasındaki ölüm oranlarının gelişmiş ülkelere göre daha hızlı düşmesi sonucu eşitsizliklerin azaldığını göstermektedir (4,8,9). Ancak biyolojik, genetik ve sosyokültürel faktörler cinsiyete göre ölüm oranlarında farklılıklar yaratabilir. Örneğin, 5 yaş altı erkek çocukların ölüm oranı kız çocuklarına göre daha yüksek olduğu (10), bunun olası nedenleri arasında erkek çocukların prematüre doğma olasılığının daha yüksek olması ve solunum rahatsızlıkları ile konjenital malformasyonların erkeklerde daha yaygın olduğu gösterilmiştir (11). Diğer yandan, erkeklerin, özellikle ergenlik ve genç yetişkinlik dönemlerinde, kaza ve yaralanmalardan kaynaklanan (dikkatsiz araç ve madde kullanımı gibi) ölüm oranlarının artmasına katkıda bulunabilecek daha yüksek risk alma davranışları sergilemesi (12), birçok toplumda çoğunlukla genç erkeklerin askeri hizmetlerde görev yapması (13), sonucu ölümcül kaza ve ciddi hastalık olabilecek tehlikeli mesleklerde çalışma olasılığının daha yüksek olması (14) gibi faktörler cinsiyete bağlı ölüm oranlarındaki farklılıklara katkı sağlayabilir. ABD ve Avrupa'da bebek ölümleri, çeşitli solunum rahatsızlıklarından dolayı kız çocuklarına kıyasla erkek çocuklarda %50 daha fazladır (15). Bu nedenle, bazı toplumlarda kız çocukları erkek çocuklarına kıyasla daha iyi ya da en azından eşit sağlık hizmeti ve beslenme alabilmekte, bu da daha düşük ölüm oranlarına katkıda bulunmaktadır (16). Ancak düşük ve orta gelirli 57 ülkede yapılan bir çalışmada, yaygın çocukluk hastalıklarına karşı sağlık bakımında cinsiyet ayrımcılığına dair kanıtlar bulunmuştur. Buna göre, Hindistan dahil 6 ülkede, kız çocuklarının yeterli bakım alma olasılığı erkeklere göre önemli ölçüde daha düşüktür (17).

Literatür incelendiğinde, 0-24 yaş aralığındaki nüfus ölüm oranlarının ülkelerin ekonomik düzeylerine göre farklılıklar gösterdiği tespit

edilmiştir. Ancak, bu farklılıkların yaş gruplarına ve cinsiyete göre yeterince incelenmediği ve özellikle Türkiye ile diğer gelir grupları arasındaki farklılığın vurgulanmadığı görülmüştür. Mevcut çalışma ile 0-24 yaş grubuna yönelik sağlık politikalarının oluşturulması, hedefe yönelik müdahalelerin tasarlanması, sağlık sistemlerinin iyileştirilmesi ve küresel düzeyde sağlık eşitliğine yönelik kalkınma hedeflerinin gerçekleştirilmesine katkı sağlaması değerlendirilmektedir. Bu nedenle, çalışmanın amacı, Türkiye ve dünya geneli çeşitli gelir gruplarında bulunan 0-24 yaş aralığındaki nüfusun 1990 ve 2021 yıllarındaki ölüm oranı eğilimlerini yaş gruplarına ve cinsiyete göre karşılaştırmaktır.

Dünya, yenidoğan ölümlerine giderek daha fazla dikkat ederken, ölü doğumlar çok az ilgi görmüş ve politika yapıcılar ile finansman kuruluşları tarafından sınırlı olarak ele alınmıştır (18). Ölü doğum, gebeliğin 20. haftasından sonra ancak doğumdan önce fetüsün ölümü olarak tanımlanmaktadır. Çocuk, anne sağlığı ve toplumsal refah açısından önemli bir göstergedir (19,20). Bu kapsamda, çalışmanın diğer bir amacı, son 22 yılda Türkiye ve diğer ülke gelir grupları arasında ölü doğum oranlarında önemli bir farkın olup olmadığını tespit etmektir. Mevcut çalışmanın araştırma sorusu şunlardır: 1) 1990 ve 2021 yıllarında, Türkiye’de 0-24 yaş aralığında bulunan çeşitli yaş gruplarındaki ölüm oranları ile ülke gelir gruplarındaki ölüm oranları arasında belirgin farklılıklar bulunmakta mıdır?, 2) Türkiye’deki çocuk, adolesan ve genç nüfus ölüm oranları 1990 yılından 2021 yılına kadar cinsiyete göre nasıl bir eğilim göstermiştir? Ayrıca çocuk ölüm oranları ile ölü doğum oranları anne ve çocuk sağlığı ile toplumsal refahın göstergelerinden olduğu için (21), 3) yeni doğan ve çocuk ölüm oranlarına paralel olarak ölü doğum oranları Türkiye ve ülke gelir grupları arasında nasıl bir eğilim göstermiştir?

Gereç ve Yöntem

Veri kaynağı

Bu çalışmada kullanılan veriler, Birleşmiş Milletler Çocuk Ölüm Tahminleri Kurumlar Arası Grup (UN IGME) tarafından derlenmiş çocuk ölümleri veritabanından çekilmiştir (22). Bu grup yenidoğan, çocuk, genç ve ergen ölümlerine ilişkin ulusal düzeyde temsili tüm mevcut verileri derlemekte ve kalitesini değerlendirmektedir (10). 2004 yılında çocuk

ölümlerine ilişkin verileri paylaşmak, çocuk ölümleri tahmin yöntemlerini geliştirmek, çocukların hayatta kalma hedeflerine yönelik ilerlemeyi raporlamak ve ülkelerin çocuk ölümlerine ilişkin zamanında ve doğru değerlendirilmiş tahminler üretme kapasitesini artırmak amacıyla kurulmuştur. UN IGME’nin demografi ve biyoistatistik alanlarında önde gelen akademisyenler ve uzmanlardan oluşan bağımsız Teknik Danışma Grubu (TAG), tahmin yöntemleri, teknik konular, veri analizi ve veri kalitesi değerlendirme stratejileri konusunda rehberlik sağlamaktadır. UN IGME, çocuklar, ergenler ve gençler için çeşitli nedenlere bağlı uluslararası düzeyde karşılaştırılabilir ölüm verileri oluşturmaktadır (23).

Araştırmanın Değişkenleri

1990 ve 2021 yıllarında, çalışma kapsamında yapılan karşılaştırmaları detaylandırmak için, 0-24 yaş aralığı cinsiyete göre, <1 yaş, 1-4 yaş, 5-14 yaş, 15-24 yaş olarak gruplandırılmıştır. <1 yaş bebek ölüm oranı, sağlık hizmetlerine erişimde ve bu hizmetlere ulaşmadaki eşitsizliğin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (24). <5 yaş grubu ise bir toplumdaki çocuk sağlığı ve refahının önemli bir göstergesidir. Daha düşük düzeydeki 5 yaş altı ölüm oranı genellikle daha iyi sağlık, beslenme, temizlik ve genel yaşam koşullarının sağlanabildiğini ifade eder (25). 5-14 yaş grubu ölümleri halk sağlığı politikalarında ve müdahalelerinde genellikle ihmal edilen çocukların ve genç ergenlerin sağlığı ve refahı ile ilgilidir. Özellikle bu yaş grubunda resmi eğitim hayatının başlamasından dolayı toplumun eğitim ve üretkenlik politikalarında da etkili olabilir. 15-24 yaş ölüm oranının sağlık politikası açısından önemi, kritik bir gelişim ve geçiş aşamasında olan daha ileri yaştaki ergenlerin ve genç yetişkinlerin sağlık durumunu ve ihtiyaçlarını yansıtmadır (5). Bu yaş grubundaki ölümlerin azaltılması beşeri sermaye, sosyal uyum ve ekonomik büyüme üzerinde olumlu etkilere sahip olabilir.

Çalışmanın diğer bir değişkenini oluşturan ölü doğum oranları, söz konusu veritabanında sınırlı olduğundan sadece 2000 yılından 2021 yılına kadar olan veriler çekilerek analiz edilmiştir.

Ülkelerin ekonomik gelişimini analiz etmeye ve karşılaştırmaya yardımcı olmak için Dünya Bankası tarafından Gayri Safi Milli Gelir sonuçlarına göre belirlenen bir sınıflandırma kullanılarak ülkelerin

ekonomik gelir düzeylerine göre; yüksek gelirli, orta-yüksek gelirli, orta-düşük gelirli ve düşük gelirli ülkeler olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır.

Bu çalışmada kullanılan ikincil veri seti herkes tarafından erişilebilir kamuya açık verilerin kullanılması ve bunların tamamen anonim olması nedeniyle Helsinki Tıbbi Araştırmalar İçin Etik İlkeler Deklarasyonu kapsamında herhangi bir etik kurul onayına ihtiyaç duyulmamıştır.

İstatistiksel Analiz

Verilerin oluşturulmasında toplam ölüm oranları ve ülke içi zamansal dalgalanmalar göz önüne alınarak Bayesian hiyerarşik modeli ile Laplace Yaklaşımı (INLA) algoritması kullanılmıştır. Bu yaklaşım ile tüm yaş grupları için ulusal düzeyde cinsiyete özgü ölümlerle ilişkili ölçümler, ölüm oranlarındaki belirsizlik de dahil edilerek %90 güven aralığı ile hesaplanmıştır (10,23). Analizler INLA algoritması kullanılarak R paket programı aracılığıyla yapılmıştır (10). Mevcut çalışmadaki grafikler için PRISM İstatistik Analiz Paket Programı (Graphpad Software Inc. La Jolla, CA, USA) kullanılmıştır.

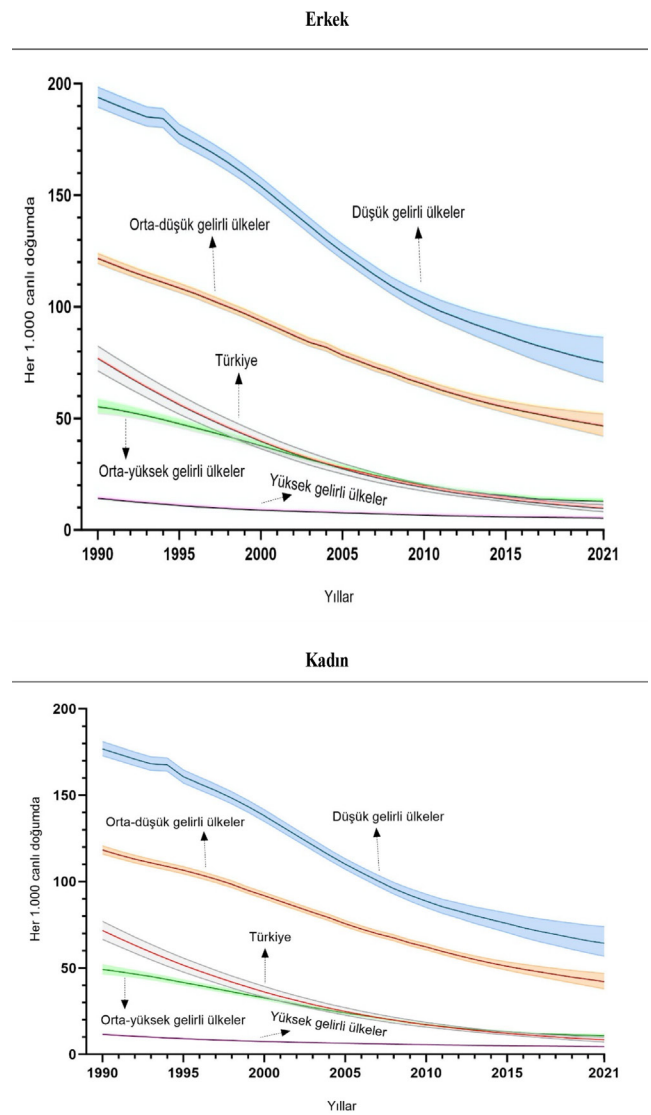
Çocuk ve genç nüfusa yönelik kullanılan ölüm verileri; <1 yaşında olan nüfus için her 1.000 canlı doğumda ölüm oranı; 1 yaşındaki her 1.000 çocuğun 1-4 yaş aralığındaki ölüm oranı, 5 yaşındaki her 1.000 çocuğun 5-14 yaş aralığındaki ölüm oranı, 15 yaşındaki her 1.000 çocuğun 15-24 yaş aralığındaki ölüm oranı, <5 yaşında olan nüfus için her 1.000 canlı doğumda ölüm oranı, 5 yaşındaki her 1.000 çocuğun 5-24 yaş aralığındaki ölüm oranı dikkate alınarak hesaplanmıştır (10).

Bulgular

1990-2021 yıllarında, Türkiye ve gelir gruplarına, cinsiyete ve çeşitli yaş gruplarına göre sınıflandırılmış ölüm oranları Tablo 1'de gösterilmiştir. Buna göre, 32 yıllık süreçte, 0-24 yaş aralığında bulunan her erkek ve kadın ölüm oranı belirgin bir şekilde azalma eğilimi göstermiştir. Türkiye orta-yüksek geliri ülkeler kategorisinde olmasına rağmen, 2021 yılında kendi bulunduğu gelir sınıflandırmasından daha az bir ölüm oranı (bütün yaş gruplarında) ile yüksek gelirli ülkeler seviyesindeki orana yakın bir seviyeye ulaşmıştır. Ancak bu durumun 1990 yılında tam tersi olduğu görülmektedir. Özellikle, 2021 yılında <1 yaş bebek ölüm oranları, 1990 yılına göre ülke gelir gruplarında

genel olarak 4-5 kat daha düşük iken, Türkiye'de bu oranın yaklaşık 7-8 kat daha düşük olduğu görülmektedir.

Grafik 1'de 1990 ve 2021 yılları arasında cinsiyete ve gelir grubuna göre, <5 yaşında olan nüfus için her 1.000 canlı doğumda ölüm oranı sunulmuştur. <5 yaş erkek ve kadın ölüm oranları yüksek gelirli ülkeler de belirgin bir azalma göstermemesine rağmen, düşük gelirli ülkelerde bu oranın yaklaşık %50 azalma eğiliminde olduğu görülmektedir. Türkiye, 2000 yılından sonra orta-yüksek gelirli ülkeler oranını yakalayarak düşüş eğilimi göstermiş olup, 2015



Grafik 1. 1990-2021 yılları arasında cinsiyete ve gelir grubuna göre <5 yaşında olanlar için ölüm oranı (%90 GA)
GA: Güven Aralığı

yılından sonra da yüksek gelirli ülkeler oranına daha da yaklaşmıştır. 2021 yılında her 1.000 canlı doğumda 67 (GA: 61-80) ölüm olduğu, düşük gelirli ülkelerde doğan çocukların 5 yaşına gelmeden ölme olasılığı, her 1.000 canlı doğumda 5 (GA: 4-6) ölüm olan yüksek gelirli ülkelere göre yaklaşık 13 kat daha fazladır.

1990 ve 2021 yıllarında cinsiyete ve gelir sınıflandırmasına göre, 5 yaşındaki her 1.000 çocuğun 5-24 yaş aralığındaki ölüm olasılığı Grafik 2'de sunulmuştur. Buna göre, 2020 ve 2021 yıllarında

en yüksek erkek ölüm oranı düşük gelirli ülkelerde görülürken, Türkiye yüksek gelirli ülkeler grubundaki oranın altına inerek en düşük erkek ölüm oranına sahip olmuştur. Özellikle 2002 yılı sonrasında Türkiye'deki çocuk ve gençlerde ölüm oranı, orta-yüksek gelirli ülkeler seviyesinin altına düşmüştür. Orta-düşük gelirli ülkelerdeki ölüm oranlarının ise düşük gelirli ülkelerin aksine daha sabit olduğu anlaşılmaktadır. 5-24 yaş grubunda erkeklerin ölüm oranı karşı cinse göre daha fazla olmuştur.

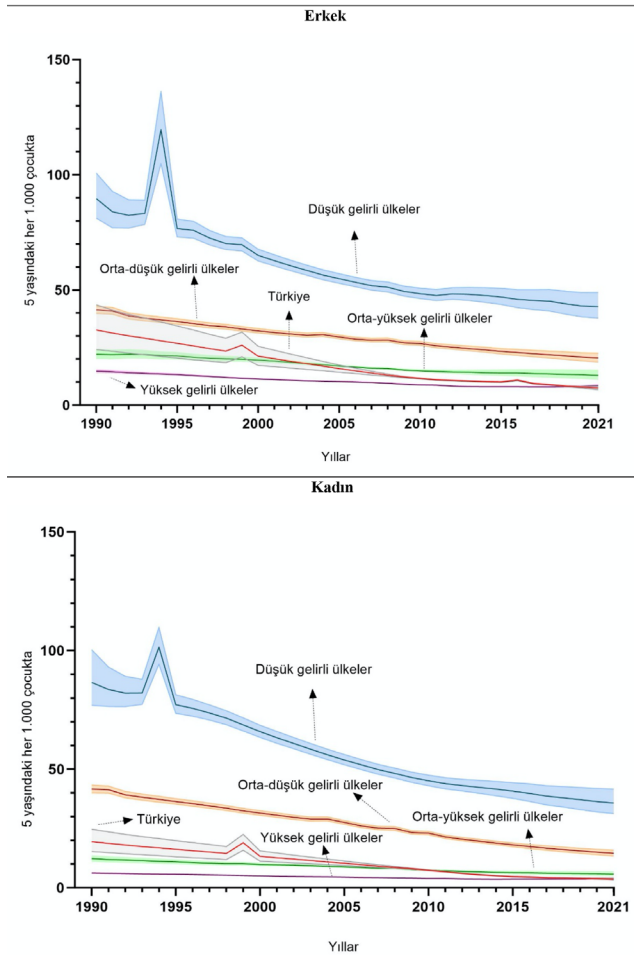
Tablo 1. 1990 ve 2021 yıllarında cinsiyete göre Türkiye ve ülke gelir gruplarında her 1,000 canlı doğumda/çocukta ölüm oranı

	<1 yaş		1-4 yaş		5-14 yaş		15-24 yaş		
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	
1990									
Türkiye	52,38 (49,12 - 55,95)	58,49 (54,92 - 62,40)	20,21 (18,13 - 22,51)	19,26 (17,17 - 21,51)	8,22 (7,01 - 9,84)	9,95 (8,18 - 12,43)	10,37 (7,27 - 16,35)	20,41 (14,51 - 33,34)	
Yüksek Gelirli Ülkeler	9,47 (9,27 - 9,72)	11,71 (11,48 - 11,97)	2,07 (1,98 - 2,18)	2,44 (2,36 - 2,55)	2,13 (2,08 - 2,19)	3,11 (3,05 - 3,19)	4,06 (3,90 - 4,34)	11,48 (11,06 - 12,35)	
Orta-Yüksek Gelirli Ülkeler	38,55 (36,47 - 40,97)	44,38 (42,05 - 47,02)	10,89 (10,22 - 11,65)	11,23 (10,53 - 12,02)	5,45 (4,90 - 6,0)	7,57 (6,75 - 8,51)	6,77 (5,96 - 7,95)	14,47 (13,02 - 16,56)	
Orta-Düşük Gelirli Ülkeler	78,34 (76,96 - 79,83)	87,65 (86,18 - 89,24)	43,26 (42,19 - 44,39)	37,14 (36,23 - 38,15)	19,34 (18,48 - 20,07)	19,18 (18,31 - 19,89)	22,66 (21,41 - 24,27)	22,48 (21,29 - 24,07)	
Düşük Gelirli Ülkeler	102,24 (100,20 - 104,66)	118,28 (115,93 - 121,02)	82,83 (80,48 - 85,51)	85,49 (83,04 - 88,28)	39,76 (34,57 - 43,95)	42,02 (36,66 - 46,26)	44,48 (41,19 - 63,75)	47,02 (43,55 - 61,59)	
2021									
Türkiye	7,15 (6,11 - 8,50)	8,20 (7,02 - 9,72)	1,22 (1,05 - 1,43)	1,36 (1,17 - 1,60)	1,48 (1,37 - 1,60)	2,03 (1,88 - 2,18)	2,19 (1,88 - 2,57)	5,41 (4,74 - 6,149)	
Yüksek Gelirli Ülkeler	3,78 (3,66 - 3,96)	4,46 (4,33 - 4,66)	0,67 (0,65 - 0,70)	0,80 (0,78 - 0,84)	0,90 (0,88 - 0,93)	1,17 (1,13 - 1,21)	2,96 (2,76 - 3,23)	7,25 (6,83 - 7,77)	
Orta-Yüksek Gelirli Ülkeler	8,78 (8,39 - 9,38)	10,38 (9,95 - 11,09)	2,00 (1,90 - 2,21)	2,30 (2,19 - 2,529)	1,86 (1,62 - 2,28)	2,67 (2,29 - 3,35)	3,73 (3,24 - 4,77)	9,83 (8,54 - 12,37)	
Orta-Düşük Gelirli Ülkeler	30,61 (28,58 - 33,75)	35,26 (32,85 - 38,85)	11,04 (9,54 - 13,66)	10,92 (9,42 - 13,66)	6,31 (5,66 - 7,14)	7,48 (6,78 - 8,43)	8,11 (7,35 - 9,32)	12,79 (11,49 - 14,87)	
Düşük Gelirli Ülkeler	42,58 (38,97 - 49,03)	51,92 (47,59 - 59,60)	20,42 (18,40 - 26,17)	21,60 (19,43 - 28,15)	13,46 (11,97 - 15,31)	14,73 (13,05 - 16,80)	21,27 (18,28 - 28,04)	27,15 (23,66 - 34,29)	

Grafik 3’de, Türkiye ve gelir düzeylerine göre, 2000 ve 2021 yılları arasında her 1.000 toplam doğumda ölü doğum oranı verilmiştir. Yüksek gelirli ülkelerde bu oran çok düşük bir azalmayla sürekli olarak 5’in altında kalırken, Türkiye bu oranın altına 2014 yılından sonra inebilmiştir. En çok ölü doğum oranının düşük gelirli ülkelerde olduğu ve ayrıca ölü doğum oranındaki azalmanın en az yine düşük gelirli ülkelerde olduğu görülmüştür.

Tartışma

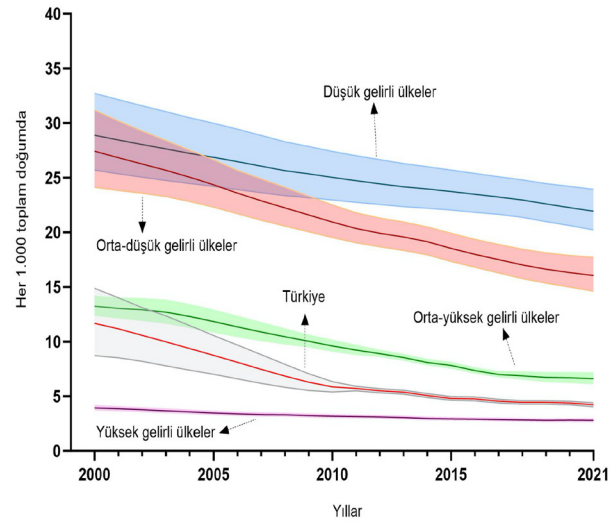
Bu çalışmada, Birleşmiş Milletler tarafından 1990 ve 2021 yılları arasında Türkiye’deki 0-24 yaş arası ölüm oranı olasılıkları çeşitli yaş gruplarına ayrılarak, cinsiyete ve ülkelerin buldukları gelir tabanlı sınıflandırmalara göre karşılaştırmalı analiz



Grafik 2. 1990-2021 yılları arasında cinsiyete ve gelir grubuna göre 5-24 yaş arası çocuk ve gençlerde ölüm oranı (%90 GA)
GA: Güven Aralığı

edilmiştir. Ayrıca 2000 yılından 2021 yılına kadar Türkiye ile diğer ülke gelir grupları arasında ölü doğum oranlarındaki farklar incelenmiştir. Mevcut çalışmanın bulguları, karar vericiler tarafından anne ve çocuk sağlığının çeşitli yönlerini ele alan etkili sağlık politikalarının ve çocuk ölüm oranlarını azaltmaya yönelik stratejilerin uygulanmasında, sağlık hizmetlerine erişimde, aşılama planlamalarında, beslenme, temiz su ve eğitim uygulamalarında kullanılabilir.

1990 ve 2021 yılları arasında cinsiyete göre Türkiye’de <1 yaş bebek ölüm oranının erkek bebeklerde daha fazla olduğu ve bunun benzer şekilde diğer ülke gelir gruplarında da yer aldığı görülmektedir. Benzer bir şekilde, Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre, 2009-2016 yılları arasındaki çocuk ölümleri incelendiğinde, Türkiye’de yenidoğan döneminden sonraki 1 yaşına kadar olan bebek ölümlerinin erkeklerde daha fazla olduğu, ancak aylık bebek ölümleri grupları arasında oransal olarak belirgin bir farklılık görülmediği bildirilmiştir (26). Her ne kadar Türkiye ekonomik düzeyde orta-yüksek gelirli ülkeler grubunda yer alsada da, 1990 yılına göre 2021 yılında <1 yaş bebek ölümlerinde kayda değer bir ölçüde azalma eğilimi göstermiş ve bulunduğu gelir grubu ortalamasından daha düşük <1 yaş bebek ölüm oranına sahip olmuştur. Bu düşüşe katkı sağlayan faktörler arasında, 2003-2013 yıllarında uygulanan sağlıkta dönüşüm programları ile kaynak



Grafik 3. 2000-2021 yılları arasında gelir grubuna göre ölü doğum oranı (%90 GA)
GA: Güven Aralığı

yönetimi, finansman, organizasyon ve yönetim gibi temel sağlık sistemi fonksiyonlarında gerçekleştirilen yapısal değişiklikler (27), sağlığa erişimin artırılması, sağlık altyapı hizmetlerinin geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması (28), etkili aşılama programlarının oluşturulması (29), bebek bakım imkânlarının artırılması (30) gibi uygulamalar sayılabilir.

Genel olarak incelendiğinde, 1990 yılında olduğu gibi 2021 yılında da Türkiye ve diğer ülke düzeyi gelir sınıflandırmalarında erkek ölüm oranlarının 1-4 yaş, 5-14 yaş ve 15-24 yaş gruplarında karşı cinsle göre daha fazla olduğu dikkat çekmektedir. Buna rağmen, her iki cinsiyet içinde söz konusu yaş gruplarında ülkelerin gelir sınıflandırmasına göre ölüm oranlarında belirgin düşüşlerin olduğu görülmüştür. Birleşmiş Milletlerin 2021 yılında çocuk ölümlerine yönelik yayınlamış olduğu rapora göre, <24 yaş gruplarında 2000 yılından beri hayatta kalma ihtimallerinde artış gözlemlenmesine rağmen, bu ilerlemenin düzenli olmadığını bildirilmiştir (4). Yüksek gelirli ülkeler, 2000-2017 döneminde 0-24 yaş aralığı için ölüm oranlarında 1990-2000 dönemine kıyasla daha yavaş bir düşüş yaşayan tek gelir grubudur; çünkü bu ülkelerde ölüm oranı zaten çok düşük seviyelere ulaşmıştır ve bu aşamada düşüşün hızlanması daha az olasıdır (2).

1990 yılından 2021 yılına kadar gelir gruplarına ve cinsiyete göre <5 yaş çocuklarda ve yeni doğanlarda ölüm oranı, 5-24 yaş arası çocuklara, ergenlere ve gençlere kıyasla daha hızlı azalmıştır. Bu oran en fazla orta-yüksek gelir grubunda yer alan ülkelerde görülmüştür. Bu sonuç ile tutarlı olarak küresel düzeyde ve farklı yaş gruplarında yapılan sistematik çalışmaların bulgularına göre, çocuk ve ergenlerde yaş azaldıkça ölüm oranlarında daha fazla azalmaların olduğu tespit edilmiştir (10). 2000 yılından 2019 yılına kadar yeni doğanlar ve 5 yaşından küçük çocukların nedene bağlı ölüm oranlarını belirlemek için yapılan bir çalışmaya göre, <5 yaş nüfusun başlıca ölüm nedenleri erken doğum komplikasyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları, aşı ile önlenemez ölümler (menenjit, kızamık vb.), doğum süreci ile ilgili olaylar ve enfeksiyon kaynaklı diyare olarak sıralanmıştır (31). Orta ve düşük gelirli ülkelerde, 5 yaşından küçükler gibi 5-19 yaş arası nüfus da hala tedavi edici oral rehidrasyon solüsyonları, çinko, antibiyotikler ve aşuların (bebekler için rotavirüs aşısı ve daha büyük çocuklar için kolera aşısı gibi) yetersiz

kullanımı nedeniyle ölmektedir (31). Ancak özellikle <5 yaş nüfusa yönelik etkili önleyici müdahalelerin yapılması, aşılamanın artması, diyare ve pnömoni gibi hastalıkların azaltılması, beslenme ve çevre sağlığı gibi faktörlere dikkat edilmesi bu nüfusun ölüm oranını azaltabilecek olası sebeplerdir (2,11,31,32). Bu sonuçlara rağmen, küresel olarak 5 yaş altı ölüm oranı hala Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri (SDGs) madde 3.2'de tanımlanan 1.000 canlı doğumda 25 ölüm hedefinin oldukça üzerindedir (33).

Mevcut çalışmanın bulgularını destekler nitelikte, 1990 ve 2021 yıllarında Türkiye'deki <5 yaş ve 5-24 yaş grubu nüfusta erkek ölüm oranının karşı cinsiyetin ölüm oranından daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Türkiye'de 1990 yılından 2021 yılına kadar olan süreçte genel olarak <5 yaş ölüm oranı %85'den fazla bir azalma kaydetmesine rağmen, yüksek gelirli ülkelerin seviyesini yakalayamamıştır. Düşük ve orta gelirli 59 ülke için yapılan ayrıştırma analizi sonuçlarına göre, <5 yaş erkek ölüm oranlarının kız çocuklarına kıyasla fazla olduğu, bunun olası sebepleri arasında ise sağlık sistemlerinin etki farklılıklarının yanı sıra biyolojik faktörlerin de yer alabileceği vurgulanmıştır (25). Bazı çalışmalar, erkek çocuklar arasında daha sık görülen ve önlenmesi daha zor olan perinatal koşullar ve malformasyonlar nedeniyle erken neonatal ölümlerin yüksek olduğunu ortaya koymuştur (32,34). Ancak Nepal ve Bangladeş gibi bazı az gelişmiş ülkelerde kültürel nedenlere bağlı olarak kız çocuklarının sağlığa erişimin sınırlı olduğu (25), Hindistan'ın bazı sosyo-ekonomik düzeyi düşük bölgelerinde ise yenidoğan aşılama oranlarında öncelik olarak erkek çocuklarına verilmesi nedeniyle kız çocuklarında daha fazla ölüm meydana geldiği belirtilmiştir (35).

Ülke düzeyinde daha yüksek gelirin o ülke nüfusu için daha iyi sağlık sonuçları ile yakından ilişkili olduğu birçok çalışmada bulgulanmıştır (36,37). Gelişmekte olan ülkelerde ulusal gelir düzeyi ile 5 yaş altı çocuk ölümleri arasındaki ilişkinin incelenmesine yönelik yapılan bir meta-analiz çalışması sonucuna göre, ülke gelir düzeyinin çocukların yaşamlarını sürdürebilmelerinde önemli bir belirleyici olduğunu ortaya koymuştur (3). Benzer bir sonuç olarak, Birleşmiş Milletlerin 2022 yılındaki çocuk ölümlerine ilişkin bir raporda, yoksul ülkelerde doğan çocukların 5 yaşına gelmeden ölme olasılığının orta ve yüksek gelirli ülkelere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (38). Ülke gelir grupları arasındaki bu eşitsizlik

nedeniyle, Birleşmiş Milletler tarafından belirlenen Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri kapsamında sosyal koruma programlarının yaygınlaştırılması gerektiği, bu sayede koruyucu hizmetlerinin, aşılama kapsamının ve perinatal bakımın yaygınlaştırılması amaçlanmıştır. Bu sayede, yenidoğan ölümlerini 2030 yılına kadar her 1.000 canlı doğumda 12 ölüme ve 5 yaş altı ölümlerini ise her 1.000 canlı doğumda 25 ölüme düşürmek için iddialı hedefler belirlenmiştir (39). Mevcut çalışma sonucunda 1990 yılından 2021 yılına kadar 0-24 yaş arası gruplarda Türkiye’de dahil her ülke gelir düzeyi sınıflandırmasında ölümler önemli ölçüde azalma eğilimi göstermiş olsa da, bu sorunun ele alınması, hükümetleri, uluslararası kuruluşları, sivil toplum kuruluşlarını ve toplumları içeren kapsamlı bir yaklaşım gerektirmektedir.

Çalışmanın bulguları kapsamında dikkat çeken endişelerden bir tanesi de, düşük gelirli ülkelerdeki ölü doğumun ve çocuk ölümlerinin yüksek olmasının yine bu ülkelerdeki doğum oranının fazla olmasıyla ilişkili olup olmadığıdır. Bu ilişkiye etki edebilecek gelir ve eğitim düzeyi, sağlık hizmetlerine erişim ve sosyo-kültürel yapı gibi değişkenler mevcut olmasına rağmen, genelde orta ve düşük gelirli ülkelerde daha fazla doğum oranının olduğu (40), bunun ise düşük eğitim düzeyi ile ilişkili olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur (41). Bu nedenle, bu tür ülkelerde doğurganlık oranının artması enfeksiyon hastalıklarına (HIV ve Zika virüsü gibi) yakalanma riskini ve anne-bebek ölümlerinde artışı beraberinde getirebilmektedir (42). Ayrıca düşük gelirli ülkelerde sağlık hizmetleri ve kaynakların sınırlı olması ile birlikte doğum oranının fazla olması, yenidoğan ve çocuklara yönelik ölümlerin de artmasına neden olabilir. Kaynağın seyreltilmesi etkisi adı verilen bu durum, her bir çocuğun doğumunun ebeveynlerin çocuklarından herhangi birine ayırabilecekleri zamanı, ilgiyi ve diğer kaynakları sınırlandırdığı bir süreçtir (43).

COVID-19’dan kaynaklanan ilk ölümlerin 2020’nin başlarında bildirilmesinden bu yana (44), hastalığın çocuk ve genç ölümleri üzerinde sınırlı etki gösteren kanıtları ortaya çıkmıştır (4). Buna rağmen, Birleşmiş Milletlerin raporuna göre, 2020 ve 2021 yılları için 0-24 yaş grubu içinde, dikkat çekici ölüm veya ölü doğum kanıtı bulunamamıştır (38). Bununla birlikte, dikkat etmek gerekir ki, ölüm oranlarına ilişkin birçok veri gibi, COVID-19 ölümlerine ilişkin veriler de yaş ve cinsiyete göre ayrıştırma açısından

sınırlıdır ve doğrudan ölümlerin yaşa özgü yüklerine ilişkin eksik bir resim ortaya koyabilir (45). Bu nedenle sonraki çalışmalarda Türkiye’deki COVID-19 pandemisinin 0-24 yaş arası ölüm oranlarına olan etkileri incelenmelidir.

Her yıl dünya genelinde meydana gelen 2 milyon ölü doğumun neredeyse yarısının önlenemez olduğu düşünülmektedir (46). Dünya geneli ölü doğumların ağırlıklı olarak %84’ünün meydana geldiği düşük ve orta gelirli ülkelerde (47), ölü doğuma bağlı psikososyal ve ekonomik etkiler gözlemlenmektedir (48). Bu bulguyu destekler nitelikte, mevcut çalışmada düşük ve orta-düşük gelirli ülkelerdeki ölü doğum oranları 2000-2021 yıllarında birbirine yakın bir oranda ve yüksek seviyelerde kalmaya devam etmiştir. Türkiye’de ise bu oran 2000 yılından 2021 yılına kadar yaklaşık %60 azalmış ve 2021 yılı itibarıyla her 1.000 toplam doğumda 4 ölü doğumun olduğu görülmüştür. Doğum sırasında meydana gelen ölü doğumların çoğunun, komplikasyonların erken tespiti ve uygun şekilde bakım sağlanması da dahil olmak üzere, yüksek kaliteli doğum öncesi bakım ile önlenemez olduğu düşünülmektedir (46). Bu nedenle, Türkiye de dahil olmak üzere, dünya genelinde çocuk ölüm oranlarında önemli ve kalıcı iyileşmeler sağlanması için uluslararası iş birliği, mali yardım ve sürdürülebilir kalkınma girişimlerinin desteklenmesi gerekmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, BM IGME çocuk ölümleri tahmini için ilgili tüm verileri derlemeye çalışsa da, veri kaynaklarının ulusal düzeyde temsil kabiliyeti sınırlıdır. Çocuk ölümleriyle doğrudan ilgili olabilecek demografik gözlem ve hastane kayıtları mevcut çalışmada birincil veri kaynağı olarak dahil edilmemiştir. İkinci olarak, çalışmada yer alan olasılıklar, yaşa ve cinsiyete göre ayrıştırılarak çocuk ölüm verileri olmayan ülkeler için küresel modele dayandırılmıştır. Ayrıca belirtilmelidir ki, düşük ve orta gelirli ülkelerde doğum ve ölüm gibi yaşamsal olayların kayıt altına alınması yeterince işlevsel olmadığından, küresel ve bölgesel düzeyde yapılan hane halkı araştırmaları aracılığıyla hesaplamalar ve tahminler yapılmaktadır (4). Üçüncüsü, bu çalışma ile COVID-19 salgınının gençler üzerindeki etkisi incelenmemiştir. Dördüncüsü, verilerin sağlanması için yapılan sistematik incelemeye

dahil edilen çalışmaların ölüm nedenlerindeki yanlılık değerlendirilememiştir. Son olarak, çalışmanın kesitsel yapısı, mevcut bulgulardan nedensel çıkarımlar yapılamayacağı anlamına gelmektedir.

Sonuç

Çocuk ve genç ölüm oranı, önemli bir gelişmişlik ve çocuk sağlığı göstergesidir ve ülkelerin gelecekteki nüfusunu belirlemede önemli bir rol oynar. Bu çalışma, yaşamın ilk 25 yılında tüm yaş grupları için ölüm oranının hem cinsiyet hem de ülke gelir grupları açısından 1990 ile 2021 yılları arasında belirli bir azalma eğilimi gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ancak yüksek gelirli ülkelerde bu eğilim, diğer gelir kategorilerindeki ülkelere göre daha az belirgindir. Özellikle Türkiye, <5 yaş ölüm oranlarını son yıllarda oldukça düşük bir eğilimle giderek yüksek gelirli ülkelerin seviyesine yaklaşmaktadır. Genel olarak, 25 yaşından küçük yaş gruplarında erkek nüfusun ölüm oranı, karşı cinsle göre daha yüksektir. Türkiye’de ise ölü doğum oranları 2010 yılından sonra belirgin bir şekilde azalmıştır. Bu bulgulara dayanarak, ülkeler, 0-24 yaş grubundaki ölümleri azaltmak için kendi özel ölüm nedenlerine uygun müdahale stratejileri geliştirmelidir. Bu yaş grubundaki çocuk ölüm nedenleri belirlenmeli ve azaltılmasına yönelik politikalar oluşturulmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışmada kullanılan ikincil veri seti herkes tarafından erişilebilir kamuya açık verilerin kullanılması ve bunların tamamen anonim olması nedeniyle Helsinki Tıbbi Araştırmalar için Etik İlkeler Deklarasyonu kapsamında herhangi bir Etik Kurul Onayına ihtiyaç duyulmamıştır

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Liu L, Villavicencio F, Yeung D, Perin J, Lopez G, Strong KL, et al. National, regional, and global causes of mortality in 5-19-year-olds from 2000 to 2019: A systematic analysis. *Lancet Glob Heal*. 2022;10:e337-47.
- United Nations. Levels & Trends in Child Mortality Report 2018: UN Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation, 2018. Erişim: <https://www.unicef.org/reports/levels-and-trends-child-mortality-report-2018>
- O’Hare B, Makuta I, Chiwaula L, Bar-Zeev N. Income and child mortality in developing countries: A systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med*. 2013;106:408-14.
- United Nations. Levels & Trends in Child Mortality Report 2021: UN Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation, 2021. Erişim tarihi: <https://www.who.int/publications/m/item/levels-and-trends-in-child-mortality-report-2021>
- Masquelier B, Hug L, Sharrow D, You D, Mathers C, Gerland P, et al. Global, regional, and national mortality trends in youth aged 15-24 years between 1990 and 2019: A systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2021;9:e409-17.
- Azzopardi PS, Hearps SJC, Francis KL, Kennedy EC, Mokdad AH, Kassebaum NJ, et al. Progress in adolescent health and wellbeing: Tracking 12 headline indicators for 195 countries and territories, 1990-2016. *Lancet*. 2019;393:1101-18.
- Ward JL, Azzopardi PS, Francis KL, Santelli JS, Skirbekk V, Sawyer SS, et al. Global, regional, and national mortality among young people aged 10-24 years, 1950-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2021;398:1593-618.
- Currie J, Schwandt H. Mortality Inequality: The Good News from a County-Level Approach. *J Econ Perspect*. 2016;30:29-52.
- Ward JL, Viner RM. The impact of income inequality and national wealth on child and adolescent mortality in low and middle-income countries. *BMC Public Health*. 2017;17:429.
- Chao F, Masquelier B, You D, Hug L, Liu Y, Sharrow D, et al. Sex differences in mortality among children, adolescents, and young people aged 0-24 years: A systematic assessment of national, regional, and global trends from 1990 to 2021. *Lancet Glob Health*. 2023;11:e1519-30.
- Costa JC, da Silva ICM, Victora CG. Gender bias in under-five mortality in low/middle-income countries. *BMJ Glob Health*. 2017;2:e000350.
- Salas-Rodríguez J, Gómez-Jacinto L, Hombrados-Mendieta I, Del Pino-Brunet N. Applying an Evolutionary Approach of Risk-Taking Behaviors in Adolescents. *Front Psychol*. 2022;12:694134.
- Del Pozo B, Knorre A, Mello MJ, Chalfin A. Comparing Risks of Firearm-Related Death and Injury Among Young Adult Males in Selected US Cities With Wartime Service in Iraq and Afghanistan. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2248132.
- Biswas A, Harbin S, Irvin E, Johnston H, Begum M, Tiong M, et al. Sex and Gender Differences in Occupational Hazard Exposures: A Scoping Review of the Recent Literature. *Curr Environ Health Rep*. 2021;8:267-80.
- Mage D, Donner E. The fifty percent male excess of infant respiratory mortality. *Acta Paediatr*. 2004;93:1210-5.
- Alkema L, Chao F, You D, Pedersen J, Sawyer CC. National, regional, and global sex ratios of infant, child, and under-5 mortality and identification of countries with outlying ratios: A systematic assessment. *Lancet Glob Heal*. 2014;2:e521-30.
- Calu Costa J, Wehrmeister FC, Barros AJ, Victora CG. Gender bias in careseeking practices in 57 low- and middle-income countries. *J Glob Health*. 2017;7:010418.
- Qureshi ZU, Millum J, Blencowe H, Kelley M, Fottrel E, Lawn JE, et al. Stillbirth should be given greater priority on the global health agenda. *BMJ*. 2015;351:h4620.
- Tang Y, Islam N, Luo R, Wen SW, Guo Y. Interpregnancy weight change and risks of stillbirth and infant mortality: A

- protocol of a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2023;13:e080757.
20. Hennegan JM, Henderson J, Redshaw M. Contact with the baby following stillbirth and parental mental health and well-being: A systematic review. *BMJ Open*. 2015;5:e008616.
 21. Rambliere L, de Lauzanne A, Diouf JB, Zafitsara Zo A, Landau M, Herindrainy P, et al. Stillbirths and neonatal mortality in LMICs: A community-based mother-infant cohort study. *J Glob Health*. 2023;13:04031.
 22. UN IGME. UNICEF Çocuk Ölüm Veritabanı 2021. Erişim tarihi: <https://data.unicef.org/resources/resource-type/datasets/page/2/>
 23. UN IGME. Birleşmiş Milletler Çocuk Ölüm Tahminleri Kurumlar Arası Grup 2024. Erişim tarihi: <https://childmortality.org/>
 24. Anderson GF, Hurst J, Hussey PS, Jee-Hughes M. Health spending and outcomes: trends in OECD countries, 1960-1998. *Health Aff (Millwood)*. 2000;19:150-7.
 25. Fagbamigbe AF, Morakinyo OM, Balogun FM. Sex inequality in under-five deaths and associated factors in low and middle-income countries: A Fairlie decomposition analysis. *BMC Public Health*. 2022;22:334.
 26. Gümüş B, Topal İ, Özer Ö, Balandız H. Türkiye’de 15 Yaş Altı Çocuk Ölümünün Değerlendirilmesi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilim Tıp Derg*. 2018;32:13-9.
 27. Durmuş V. Trends in life expectancy and mortality rates in Turkey as Compared to organization for economic co-operation and development countries: An analysis of vital statistics data. *Int Arch Heal Sci*. 2022;9:64.
 28. Atun R, Aydın S, Chakraborty S, Sümer S, Aran M, Gürol I, et al. Universal health coverage in Turkey: Enhancement of equity. *Lancet*. 2013;382:65-99.
 29. Eskiocak M, Marangoz B. Türkiye’de Bağışıklama Hizmetlerinin Durumu 2021. Erişim tarihi: https://www.ttb.org.tr/userfiles/files/turkiyede_bagisiklama_hizmetlerinin_durumu.pdf.
 30. Koç İ, Yüksel-Kaptanoğlu İ, Eryurt MA. Bebek ve Çocuk Ölümlülüğü 2013. Erişim tarihi: https://fs.hacettepe.edu.tr/hips/dosyalar/Arastirmalar - raporlar/2013 tnsa/TNSA_2013_ana_rapor.
 31. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: An updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2022;6:106-15.
 32. United Nations. Sex differentials in Childhood Mortality. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division 2011. Erişim tarihi: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/mortality/SexDifferentialsChildhoodMortality.pdf>.
 33. United Nations. Transforming our world: The 2030 Agenda for Sustainable Development. United Nations, Department of Economic and Social Affairs. Erişim tarihi: <https://sdgs.un.org/publications/transforming-our-world-2030-agenda-sustainable-development-17981>.
 34. Drevenstedt GL, Crimmins EM, Vasunilashorn S, Finch CE. The rise and fall of excess male infant mortality. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:5016-21.
 35. Sankar MJ, Neogi SB, Sharma J, Chauhan M, Srivastava R, Prabhakar PK, et al. State of newborn health in India. *J Perinatol*. 2016;36:S3-8.
 36. Wang L. Health Outcomes in Poor Countries and Policy Options: Empirical Findings from Demographic and Health Surveys. Washington, DC: World Bank 2002.
 37. Schell CO, Reilly M, Rosling H, Peterson S, Ekström AM. Socioeconomic determinants of infant mortality: A worldwide study of 152 low-, middle-, and high-income countries. *Scand J Public Health*. 2007;35:288-97.
 38. United Nations. Levels and Trends in Child Mortality: Report 2022. Erişim tarihi: <https://childmortality.org/wp-content/uploads/2023/01/UN-IGME-Child-Mortality-Report-2022.pdf>.
 39. Li Z, Zhou X, Ran S, Wehrmeister FC. Social protection and the level and inequality of child mortality in 101 low- and middle-income countries: A statistical modelling analysis. *J Glob Health*. 2021;11:04067.
 40. World Bank. Determinants and Consequences of High Fertility: A Synopsis of the Evidence; 2010. Erişim tarihi: <https://documents1.worldbank.org/curated/en/389381468147851589/pdf/630690WP0P10870nants0pub08023010web.pdf>
 41. Pezzulo C, Nilsen K, Carioli A, Tejedor-Garavito N, Hanspal SE, Hilber T, et al. Geographical distribution of fertility rates in 70 low-income, lower-middle-income, and upper-middle-income countries, 2010-16: A subnational analysis of cross-sectional surveys. *Lancet Glob Heal*. 2021;9:e802-12.
 42. Focosi D, Maggi F, Pistello M. Zika Virus: Implications for Public Health. *Clin Infect Dis*. 2016;63:227-33.
 43. Ruggiero CF, McHale SM, Paul IM, Savage JS. Learned Experience and Resource Dilution: Conceptualizing Sibling Influences on Parents’ Feeding Practices. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:5739.
 44. Durmuş V. Epidemic trends of COVID-19 in 10 countries compared with Turkey. *Vacunas*. 2021;22:10-9.
 45. Flaxman S, Whittaker C, Semenova E, Rashid T, Parks RM, Blenkinsop A, et al. Assessment of COVID-19 as the Underlying Cause of Death Among Children and Young People Aged 0 to 19 Years in the US. *JAMA Netw Open*. 2023;6:e2253590.
 46. Atkins B, Siassakos D, Aggarwal N. Editorial: Stillbirths in low-middle income countries: Challenges & experiences. *Front Glob Womens Health*. 2023;4:1240004.
 47. Hug L, You D, Blencowe H, Mishra A, Wang Z, Fix MJ, et al. Global, regional, and national estimates and trends in stillbirths from 2000 to 2019: A systematic assessment. *Lancet*. 2021;398:772-85.
 48. Heazell AEP, Siassakos D, Blencowe H, Burden C, Bhutta ZA, Cacciatore J, et al. Stillbirths: Economic and psychosocial consequences. *Lancet*. 2016;387:604-16.

Retrospective Analysis of Surgical Treatment of Stricture Following Necrotizing Enterocolitis

Nekrotizan Enterokolit Sonrası Striktürlerin Cerrahi Tedavisinin Retrospektif Analizi

Hatice Sonay Yalçın Cömert* (0000-0002-5281-4933), Şebnem Kader** (0000-0001-7585-4228), Gül Şalıcı* (0000-0001-9929-8369), Selim Görmüş* (0000-0002-4242-5416), Ünal Turan Öztürk*** (0000-0002-4242-5416), Sevil İkinci Turhan**** (0000-0002-8534-2928), İlker Eyüboğlu**** (0000-0002-7732-1289), Mustafa İmamoğlu* (0000-0002-0991-8235), Haluk Sarhan* (0000-0002-0991-8235)

*Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Trabzon, Turkey

**Kırklareli Training and Research Hospital, Clinic of Neonatology, Kırklareli, Turkey

***Artvin State Hospital, Clinic of Pediatric Surgery, Artvin, Turkey

****Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Trabzon, Turkey

*****Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Public Health, Trabzon, Turkey



Abstract

Introduction: Necrotizing enterocolitis (NEC) is a severe gastrointestinal problem that predominantly affects premature babies. The aim of this retrospective study was to evaluate patients who underwent surgical treatment for NEC and newborns who initially recovered with medical treatment but later developed a stricture and required surgery.

Materials and Methods: We analyzed patients diagnosed with NEC between January 2009 and December 2021. Our study included patients who developed strictures after initially receiving medical treatment for NEC and subsequently underwent surgery. Demographic findings, mother's age, gestational weeks, birth weight, type of birth, postnatal age at NEC diagnosis, pH, first C-reactive protein (CRP) after onset of symptoms, leukocytes, hemoglobin and thrombocytes at the onset of NEC, echocardiography results, age at surgery, blood values before surgery, surgery technique, and outcomes were retrospectively analyzed.

Results: Out of 40 patients who underwent primary surgery for NEC during the newborn period, 6 patients underwent surgery after initially receiving medical treatment. The female-to-male ratio was 15/31, and the median gestational age was 29 weeks. The median mother's age was 30 years, and the median birth weight was 1097g. The median postnatal age at NEC onset was 6 days (range 2-39). Echocardiography was performed in 43 patients, with 6 showing normal results and 28 having congenital cardiac anomalies. The median surgery day for patients who underwent primary surgery for NEC was 19 days (range 2-90). Ileostomy was performed in 26 patients, colostomy in 8 patients, and ileostomy plus colostomy in 1 patient. Surgery was conducted in 6 out of 392 patients who developed post-NEC strictures after initial medical treatment. Comparison between post-NEC stricture patients and those who underwent surgery for NEC revealed significant differences only in the age at surgery ($p=0.024$).

Conclusion: Patients who clinically experience NEC should be considered for the development of strictures, especially in cases of prolonged feeding intolerance, distention, gastric residual, and rectal bleeding. Therefore, close follow-up and multidisciplinary approaches are crucial, and contrast barium radiography should be the initial diagnostic step.

Keywords

Necrotizing enterocolitis, stricture, surgery

Anahtar kelimeler

Nekrotizan enterokolit, striktür, cerrahi

Received/Geliş Tarihi : 14.09.2023

Accepted/Kabul Tarihi : 22.04.2024

DOI:10.4274/jcp.2024.93824

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Hatice Sonay Yalçın Cömert, Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Trabzon, Turkey

Phone: +90 532 741 92 46

E-mail: sonayyalcin@hotmail.com

Öz

Giriş: Nekrotizan enterokolit (NEK), çoğunlukla prematüre bebekleri etkileyen ciddi bir gastrointestinal sorundur. NEK nedeniyle cerrahi tedavi yapılan hastalar ile medikal tedavi ile iyileşen ve sonrasında striktür gelişip cerrahi yapılan yenidoğan hastalarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2009 ile Aralık 2021 tarihleri arasında NEK tanısı alan hastaları inceledik. Çalışmamıza cerrahi yapılan ve medikal olarak tedavi edildikten sonra striktür gelişen ve ameliyat edilen hastalar dahil edildi. Demografik bulgular, anne yaşı, doğum haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli, NEK tanısının doğum sonrası yaşı, pH, semptomların başlangıcından sonraki ilk C-reaktif Protein (CRP), NEK başlangıcındaki lökosit, hemoglobin ve trombositler, ekokardiyografi, ameliyat yaşı, ameliyat öncesi kan değerlerinin aynı olması ameliyat tekniği ve sonuçları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Yenidoğan döneminde 40 hastaya NEK nedeniyle primer cerrahi uygulandı, 6 hastaya ise medikal tedavi sonrası cerrahi uygulandı. Hastaların kadın/erkek oranı 15/31 olup, ortalama gebelik yaşı 29,5 hafta idi. Hastalarımızın ortanca anne yaşı 30,0 yıl ve ortanca doğum ağırlığı 1097 g idi. NEK başlangıcında ortalama doğum sonrası yaş 6 gündü (2-39 aralığı). Toplam 43 hastaya ekokardiyografi yapılabildi ve bunların 6'sı normal, 28'inde konjenital kalp anomalisi vardı. NEK nedeniyle primer cerrahi uygulanan hastaların ortanca ameliyat günü 19 gün (dağılım 2-90) idi. 26 hastaya ileostomi, 8 hastaya kolostomi, 1 hastaya ileostomi artı kolostomi yapmak zorunda kaldık. NEK için tıbbi tedavi sonrasında NEK sonrası darlık gelişen 392 hastanın 6'sına cerrahi uygulandı. NEK sonrası darlık geçiren hastaları NEK nedeniyle ameliyat edilen hastalarla karşılaştırdığımızda sadece ameliyat yaşında anlamlı sonuçlar elde ettik ($p=0,024$).

Sonuç: Klinik olarak NEK geçirmiş hastalarda, uzun süreli beslenme intoleransı, şişkinlik, mide rezidü ve hatta rektal kanaması olan hastalarda NEK sonrası gelişen darlıklar mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle yakın takip ve multidisipliner yaklaşımlar çok önemlidir ve tanı için öncelikle kontrast baryumlu radyografi yapılmalıdır.

Introduction

Necrotizing enterocolitis (NEC) stands as the most prevalent gastrointestinal disease necessitating surgical intervention during the neonatal period, primarily affecting premature and low birth weight infants. There are many published studies in the literature on the etiopathogenesis, classification or treatment of NEC disease. Another problem that may cause serious morbidity in newborns with NEC is the stricture that may occur after the acute period of NEC almost seen 1/3 of the patients (1).

Strictures may manifest in NEC patients, whether treated medically or surgically. Limited research on this matter suggests a lower incidence of stricture development post-medical treatment compared to surgical intervention (2). The critical period for stricture occurrence spans the initial three months after an acute NEC episode, potentially leading to severe complications such as obstruction, perforation, sepsis, and even mortality in infants (1, 2).

In neonates who resume full nutrition post-acute NEC but remain hospitalized in neonatal intensive care due to additional ailments or pronounced prematurity, the emergence of distension should prompt consideration of stricture development following NEC.

While pre-surgery diagnosis poses challenges, contrast-enhanced passage films can prove beneficial.

It is imperative to be mindful that patients who underwent surgery and received an ostomy for NEC, particularly those with necrosis and perforation, may develop strictures in the distal part of the ostomy.

The purpose of our study is to evaluate neonatal patients who have had necrotizing enterocolitis recovered with medical therapy and developed strictures that require surgical intervention retrospectively.

Materials and Methods

We conducted a retrospective analysis of patients diagnosed with NEC at the Neonatal Intensive Care Unit in Karadeniz Technical University Faculty of Medicine between January 2009 and December 2021. Ethical approval for data collection review was obtained from the local ethical committee (date: 06.01.2020 approval number: 2019-337). Our study included patients who developed strictures following medically treated NEC and subsequently underwent surgery. Various parameters, including gender, age, maternal age, gestational weeks, birth weight, type of birth, postnatal age at NEC diagnosis, pH at NEC onset, initial C-reactive protein (CRP) CRP levels after symptom onset, leukocyte count, hemoglobin, thrombocyte levels at NEC onset, echocardiography results, age at surgery, identical blood values before surgery, surgery technique, and outcomes were retrospectively evaluated.

Statistical Analysis

Categorical variables were presented as percentages, and numeric variables were expressed as median (minimum - maximum) values. Fisher's Exact test was employed for comparing categorical variables, while the Mann-Whitney U test was used for non-normally distributed numerical variables. Missing data for patient information were substituted with the median of available data. A two-way p-value <0.05 indicated statistical significance.

Results

Between June 2009 and December 2021, 561 patients diagnosed with NEC. 114 patients died during the NEC treatment at the newborn period. 55 patients required surgery and 392 patients responded to medical treatment of NEC from the total of 447 (79%) surviving patients. 40 patients done primary surgery for NEC at the newborn period whom did not respond to medical treatment, 6 patients done surgery after medically treated NEC patients due to stricture after medical treatment and there were a total of 9 missing values. Flow diagram of the study selection is shown in Figure 1. Female/Male F/M ratio of patients was 15/31 and the patients median gestational age was 29 weeks. The median mother age of our patients was 30 years and median birth weight was 1097 g (range 490-4160). A total of 42 patients (91%) were born with cesarean section (C/S). The median postnatal age at NEC onset was 6 days (range 2-39). The pH at onset of NEC, first CRP after onset symptoms, leukocytes, hemoglobin and thrombocytes at onset of NEC values are shown in Table 1. Echocardiography could be performed in a total of 43 patients and 6 of them were normal, 28 of them atrio septal defect (ASD), patent ductus arteriosus (PDA), and patent foramen ovale PFO and 9 of them tetralogy of fallot, mitral regurgitation (MR), tricuspid regurgitation (TR) and ventricular septal defect (VSD).

The median surgery day of patients who underwent primary surgery for NEC was 19 days (range 2-90). We had to perform ileostomy in 26 patients, colostomy in 8 patients, and ileostomy plus colostomy in 1 patient. Perioperative findings of the patients included ileum necrosis in 2 patients, colonic necrosis in 1 patient, ileal perforation in 5 patients and colonic perforation in 3 patients. The preoperative median CRP, leukocytes,

hemoglobin and thrombocytes values of the patients are presented in the Table 1.

Surgery was performed in 6 of 392 patients who had post-NEC strictures occurred after medically treated for NEC. Post-NEC strictures were mainly located in descending colon, sigmoid and ileum. Radiopaque film of the patient with stricture after medical treatment of NEC in the sigmoid colon is shown in Figure 2.

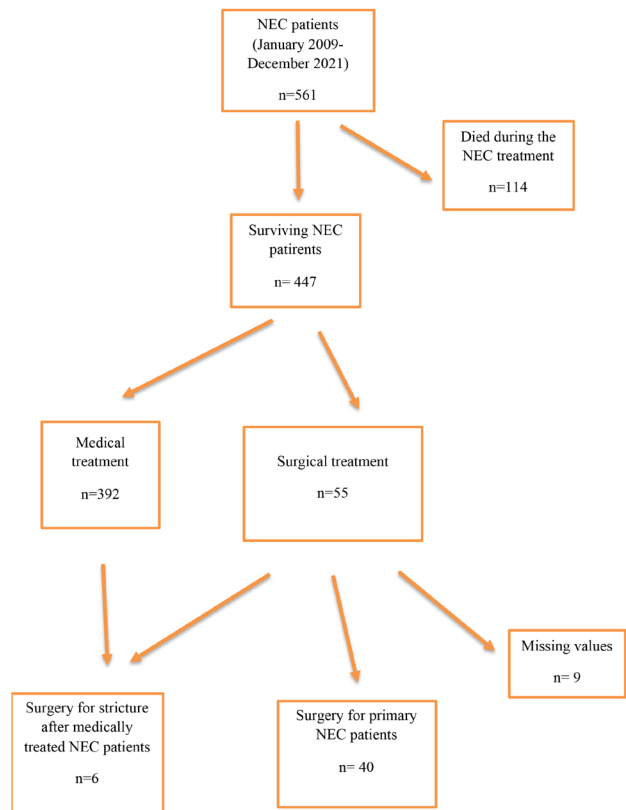


Figure 1. Flow diagram of the study selection



Figure 2. Radiopaque film of the patient with stricture after medical treatment of NEC in the sigmoid colon (area marked with red arrow)

Characteristics		Median (min-max)
Male*		31 (67%)
Gestational age (week)		29 (23-40)
Mother age (year)		30 (20-45)
Birth weight (g)		1097 (490-4160)
Type of birth (C/S)*		42 (91%)
PNA at NEC diagnosis, days		6 (2-39)
pH at onset of NEC		7.30 (7.02-7.40)
First CRP after onset symptoms (mg/L)		3 (0-150)
Leukocytes at onset of NEC (10 ⁹ /L)		8 (1-15)
Hemoglobin at onset of NEC (mmol/L)		13 (6-18)
Thrombocytes at onset of NEC (10 ⁹ /L)		185 (50-409)
Echocardiography (n=43)*	Normal ASD-PDA-PFO Tetralogy of fallot-MR-TR-VSD	6 (14%) 28 (65%) 9 (20%)
Surgery age (day)		19 (2-90)
Surgery technique*	Ileostomy Colostomy Ileal nekrosis Colonic nekrosis Ileal perforation Colonic perforation Ileostomy + Colostomy	26 (56%) 8 (17%) 2 (4%) 1 (2%) 5 (10%) 3 (6%) 1 (2%)
CRP before surgery (mg/L)		3 (0.2-105)
Leukocyte before surgery (10 ⁹ /L)		7 (1-20)
Hemoglobin before surgery (mmol/L)		11 (8-17)
Thrombocytes before surgery (10 ⁹ /L)		190 (11-650)
Post NEC stricture	Ileum (1) Colon (descending colon, sigmoid) (5)	6 (13%)
Outcome*	Discharged – follow up Exitus Follow up with ostomy	35 (76%) 3 (6%) 8 (17%)

Data are given as median (min-max) or number (percent). Abbreviations: C/S, cesarean section; PNA, postnatal age; NEC, necrotizing enterocolitis; ASD; atrio septal defect; PDA, patent ductus arteriosus; PFO, patent foramen ovale; MR, mitral regurgitation; TR, tricuspid regurgitation; VSD, ventricular septal defect; CRP, C-reactive protein.
*Categorical variables compared with Chi-Square.

The detailed characteristics of post-NEC strictures patients were summarized in Table 2. When we compared the post-NEC strictures patients with the patients who underwent surgery for NEC, we obtained significant results only at the age of surgery ($p=0,024$). While the median surgery day of post-NEC strictures was 39 days; the median surgery day of patients who underwent surgery for NEC was 18,5 days. In total, all treatment processes of our 35 patients have been completed, we have lost 3 of our patients, and 8 of our patients are still undergoing treatment with ostomy.

Discussion

NEC remains a significant gastrointestinal emergency and source of morbidity in preterm infants, with an incidence ranging from 3% to 7%, linked to gestational age (GA) at birth, and mortality rates as high as 50% (3-6). The complications of NEC encompass gastrointestinal issues such as strictures or adhesions, neurodevelopmental delay, and cholestasis (7). Post-NEC strictures, one of these complications, can manifest both after recovery from the acute phase of NEC and in surgically treated NEC patients.

Table 2. Comparative table of survivors with and without post-NEC strictures.

Variable	Post-NEC strictures + (n=6)	Post-NEC strictures – (n=40)	p-value
Male*	4 (%66)	27 (%67)	1.000
Gestational age (week)	29 (23-40)	30 (24-40)	0.831
Mother age (year)	27 (23-41)	31 (20-45)	0.233
Birth weight (g)	1065 (490-2720)	1097 (505-4160)	0.599
Type of birth (C/S)*	4 (%66)	38 (%95)	0.770
Postnatal age of NEC diagnosis (days)	6 (2-23)	6 (2-39)	0.782
pH at onset of NEC	7,31 (7,20-7,40)	7,30(7,02-7,39)	0.727
First CRP after onset symptoms (mg/L)	4 (0-11)	2 (0-150)	0.591
Leukocytes at onset of NEC (10 ⁹ /L)	11 (5-11)	7 (1-15)	0.422
Hemoglobin at onset of NEC (mmol/L)	12 (6-14)	14 (8-18)	0.125
Thrombocytes at onset of NEC (10 ⁹ /L)	182 (109-409)	186(50-376)	0.846
Surgery age (day)	39 (18-90)	18 (2-50)	0.024
CRP before surgery (mg/L)	3 (0-19)	2 (0-105)	0.932
Leukocyte before surgery (10 ⁹ /L)	7 (3-13)	7(1-17)	0.807
Hemoglobin before surgery (mmol/L)	11 (10-12)	9 (8-17)	0.832
Thrombocytes before surgery (10 ⁹ /L)	209 (11-444)	155 (50-419)	0.247
Outcome*			
Discharged – follow up	4 (%66)	31 (%77)	0.557
Exitus	1 (%16)	2 (%5)	
Follow up with ostomy	1 (%16)	7 (%17)	
Data are given as median (min-max) or number (percent). Statistically significant result is indicated in bold and italic (<i>p</i> <0.05). Continuous variables were compared with the Mann Whitney U test. *Categorical variables compared with Chi-Square.			

Intestinal strictures are first described by Rabinowits et al. (8,9) in 1968 with colonic findings in newborns affected by NEC. Later, intestinal stricture series after NEC began to be published in the literature. In different series, the incidence of post-medical or postoperative stricture varies between 3% and 65%, and the overall incidence is given as 20% (3, 4,7,8). In our study, we included patients developing intestinal strictures after medical NEC treatment, with only 6 out of 395 patients (approximately 1.5%) affected, a rate lower than reported in the literature. This discrepancy might be attributed to our single-center study.

Although we observed higher CRP values in patients operated for post-NEC strictures during both NEC diagnosis and pre-operation compared to those

undergoing surgery for primary NEC, statistical significance eluded us. This aligns with findings by Heida et al. (2), who discovered significant CRP value differences in patients with post-NEC strictures. Also Phad et al. (6) observed significant association between presence of high white cell count during acute NEC and length of bowel resected at NEC surgery and the occurrence of intestinal strictures and Zhang et al (3) predicted both leukocyte and CRP values may be associated with stricture formation. In our study, mean leukocyte values were found to be high and mean platelet values were low in post-NEC stricture patients, and no significant results could be obtained when compared with patients who underwent surgery due to primary NEC. However, this situation makes us

think that inflammation may be an important factor in the development of strictures.

Various factors contribute to the development of intestinal strictures after NEC, such as septicemia, perforation, intestinal obstruction, illness severity, congenital anomalies, mechanical ventilation duration, fasting duration, milk volume tolerance, and hospital stay length (3, 8-10). In the pathophysiology of strictures, interruptions in blood flow within the intestinal wall lead to ischemia, triggering inflammatory reactions, collagen deposition, fibrosis, wound contraction, and intravascular thrombosis (4, 6,10). We obtained significant results in patients comparing the time of primary surgery due to NEC with the time of surgery due to stricture after NEC. We think that this may depend on the time of formation of the stricture.

In our study, we found that the stricture occurred especially in the colon and primarily in the descending colon and sigmoid colon. Studies have shown that the colon (80%) is the commonest site for post-NEC stricture and mostly left colon and especially splenic flexura followed by terminal ileum in 15% of cases. (6, 8,10,11). Even Wiland et al. (10) emphasized that multiple strictures may be present (15%) one in their study.

Mean values of gestational age weeks and birth weights were found to be lower in our patients who developed stricture after post-NEC; but we could not obtain statistically significant results. However, we still think that prematurity and low birth weight may be an important factor in the development of strictures after NEC. In our study, we could not obtain significant results since most of our patients (91.3%) were born by cesarean section, but Zhang et al.(3) found that the cesarean delivery was significantly correlated with the occurrence of strictures in their study.

In many studies, researchers recommend contrast barium radiography as the first choice for diagnosing suspicious patients, since the majority of post-NEC strictures are in the colon (4,10-12). The diagnosis of our patients who developed strictures was made with a contrast enema, and a colostomy or ileostomy was performed first and then their ostomies were closed. We also did mucosal biopsy to exclude congenital megacolon for all patients.

Most researchers emphasize the importance of inflammatory process in the evolution of intestinal

lesions as well the role of biological markers such as CRP, leukocyte in the overall prognosis of NEC. Liu et al (4) report a rare case of an immunocompetent term newborn with post-NEC stenosis requiring surgical intervention, associated with CMV infection.

Conclusion

In conclusion, the possibility of stricture development after NEC should definitely be considered in patients with prolonged feeding intolerance, distention, gastric residual and even rectal bleeding. Therefore, close follow-up and multidisciplinary approaches are very important, and contrast barium radiography should be performed first for diagnosis.

Ethics

Ethics Committee Approval: Karadeniz Technical University Faculty of Medicine between January 2009 and December 2021. Ethical approval for data collection review was obtained from the local ethical committee (date: 06.01.2020 decision no: 2019-337).

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. Wiland EL, South AP, Kraus SJ, Meinen-Derr J. Utility of gastrointestinal fluoroscopic studies in detecting stricture after neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59:789-794.
2. Heida FH, Loos MH, Stolwijk L, Te Kiefte BJ, van den Ende SJ, Onland W, et al. Risk factors associated with postnecrotizing enterocolitis strictures in infants. *J Pediatr Surg.* 2016;51:1126-1130.
3. Zhang H, Chen J, Wang Y, Deng C, Li L, Guo C. Predictive factors and clinical practice profile for strictures post-necrotizing enterocolitis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e6273.
4. Liu W, Wang Y, Zhu J, Zhang C, Liu G, Wang X, et al. Clinical features and management of post-necrotizing enterocolitis strictures in infants: A multicentre retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99:e20209.
5. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Lima M, Impellizzeri P, Romeo C, et al. Colonic stenosis post-necrotizing enterocolitis in term newborn with acquired cytomegalovirus infection. *Chirurgia (Bucur).* 2015;110:175-178.
6. Phad N, Trivedi A, Todd D, Lakkundi A. Intestinal strictures post-necrotizing enterocolitis: clinical profile and risk factors. *J Neonatal Surg.* 2014;3:44.
7. Bazacliu C, Neu J. Necrotizing Enterocolitis: Long Term Complications. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15:115-124.

8. Federici S, De Biagi L. Long Term Outcome of Infants with NEC. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15:111-114.
9. Rabinowits JG, Wolf BS, Feller MR, Krasna I. Colonic changes following necrotizing enterocolitis in the newborn. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1968; 103: 359-64.
10. Wiland EL, South AP, Kraus SJ, Meizen-Derr J. Utility of gastrointestinal fluoroscopic studies in detecting stricture after neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59:189-194.
11. Burnand KM, Zapparackaite I, Lahiri RP, Parsons G, Farrugia MK, Clarke SA, et al. The value of contrast studies in the evaluation of bowel strictures after necrotising enterocolitis. *Pediatr Surg Int.* 2016;32:465-470.
12. Hartman GE, Drugas GT, Shochat SJ. Post-necrotizing enterocolitis strictures presenting with sepsis or perforation: risk of clinical observation. *J Pediatr Surg.* 1988;23:562-566.

PFAPA Syndrome: Evaluation of Clinical Findings, Immunological Alterations, and Treatment Approaches

PHAPA Sendromu: Klinik Bulguların Değerlendirilmesi, İmmünolojik Değişiklikler ve Tedavi Yaklaşımlarının İncelenmesi

Şefika İlknur Kökçü Karadağ (0000-0001-9234-633X), Esra Bekar Çepni (0009-0005-0511-5637), Zeynep Gizem Gündüz (0000-0003-3325-0869), Alişan Yıldırım (0000-0002-2918-6238)

Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Child Allergy and Immunology, Samsun, Turkey



Abstract

Introduction: PFAPA syndrome is an autoinflammatory disease seen in childhood characterized by recurrent fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis. This study aims to examine the clinical and laboratory features of PFAPA syndrome, assess responses to treatment, and particularly evaluate the disease from an immunological perspective.

Materials and Methods: Forty-nine patients presenting to the Pediatric Immunology and Allergy outpatient clinic and meeting the diagnostic criteria for PFAPA were evaluated. Demographic information, symptoms, physical examination findings, laboratory results, and responses to treatment were meticulously recorded.

Results: Our study included a total of 49 patients, comprising 30 males and 19 females, with a mean age at diagnosis of 3.5 years. Notable findings in immunological assessments included neutrophilia, leukocytosis, and in a few cases, lymphopenia, as well as changes in CD3 and CD19 subsets that highlighted the immunological aspect of the disease, indicating significant alterations in the adaptive immune system. Prednisolone treatment resulted in a response rate of 92.5%, with most patients showing a rapid improvement. Eighty-one point eight percent of patients receiving colchicine prophylaxis reported a decrease in symptoms. The symptoms in 13.5% of patients who underwent tonsillectomy either significantly decreased or completely resolved.

Conclusion: Management of PFAPA syndrome varies in terms of immunological findings and response rates to treatment. Our study elucidates the effectiveness of prednisolone treatment, the benefits of colchicine prophylaxis, and the improvement in symptoms following tonsillectomy. Furthermore, it underscores the necessity of considering immunological factors in the diagnosis and treatment processes of PFAPA syndrome.

Öz

Giriş: PFAPA sendromu, çocukluk çağında görülen, tekrarlayan ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit ile karakterize otoinflatuar bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı, PFAPA sendromunun klinik ve laboratuvar özelliklerini incelemek, tedaviye yanıtları değerlendirmek ve özellikle hastalığı immünolojik bir bakış açısıyla değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Pediatrik İmmünoloji ve Alerji polikliniğine başvuran ve PFAPA tanı kriterlerine uyan 49 hasta üzerinde bir değerlendirme gerçekleştirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, semptomları, fizik muayene bulguları, laboratuvar test sonuçları ve tedaviye verdikleri yanıtlar detaylı bir şekilde kayıt altına alınmıştır.

Keywords

PFAPA syndrome, periodic fever, autoinflammatory diseases, immunology, prednisolone, colchicine, tonsillectomy

Anahtar kelimeler

PFAPA sendromu, periyodik ateş sendromları, otoinflatuar hastalıklar, immünoloji, prednizolon, kolşisin, tonsillektomi

Received/Geliş Tarihi : 29.03.2024

Accepted/Kabul Tarihi : 25.07.2024

DOI:10.4274/jcp.2024.36604

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Şefika İlknur Kökçü Karadağ, Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Child Allergy and Immunology, Samsun, Turkey
Phone: +90 0505 685 79 30
E-mail: drilknurkokcu@gmail.com

Bulgular: Çalışmamız, ortalama tanı yaşı 3.5 yaş olan, 30'u erkek ve 19'u kız toplam 49 hastayı kapsamaktadır. İmmünolojik değerlendirmeler, nötrofili, lökositoz ve az sayıda vakada lenfopeni gibi dikkate değer bulgular ortaya koymuştur. Prednizolon tedavisi, hastaların %92.5'inde olumlu yanıt alınmasını sağlamış ve çoğu hasta hızlı bir iyileşme sürecine girmiştir. Kolşisin profilaksisi uygulanan hastaların %81.8'i semptomlardaki azalmayı rapor etmiştir. Tonsillektomi yapılan hastaların %13.5'inde semptomlar önemli ölçüde azalmış ya da tamamen ortadan kalkmıştır. Ayrıca, CD3 ve CD19 alt gruplarındaki değişiklikler, hastalığın immünolojik yönünü ön plana çıkararak adaptif bağışıklık sistemindeki önemli değişikliklere dikkat çekmiştir.

Sonuç: PFAPA sendromunun yönetimi, immünolojik bulgular ve tedaviye yanıt oranları açısından değişkenlik gösterir. Çalışmamız, prednizolon tedavisinin etkinliğini, kolşisin profilaksisinin faydalarını ve bademcik ameliyatını takiben semptomlarda görülen iyileşmeyi aydınlatmaktadır. Ayrıca, PFAPA sendromunun tanı ve tedavi süreçlerinde immünolojik faktörlerin dikkate alınmasının gerekliliğini vurgular.

Introduction

PFAPA syndrome (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis) is one of the most common periodic fever syndromes, characterized by periodic fever episodes that typically recur every 3 to 8 weeks. It predominantly manifests within the first 5 years of life but generally shows a tendency to resolve spontaneously between the ages of 5 and 10. No specific association with any ethnic origin or race has been identified. The diagnosis is made by observing the typical clinical signs and excluding other potential causes. During episodes, an increase in neutrophils, acute phase reactants, and white blood cells is observed. PFAPA is distinguished from other monogenic autoinflammatory diseases by its regular interval attacks, confinement to upper respiratory tract inflammation, and spontaneous resolution with age. Treatment options include corticosteroids for symptom relief, colchicine, and tonsillectomy, which in some cases can completely eradicate the disease (1). Initially considered a sporadic illness, the reporting of familial clusters in PFAPA syndrome suggests a hereditary component (2,3). Research on its genetic basis has indicated that genes associated with the inflammasome might play a role in this syndrome (4,5). Despite its unclear etiology, PFAPA syndrome is thought to emerge from an autoinflammatory reaction resulting from dysfunctions in both innate and adaptive immune mechanisms. Notably, interleukin-1 β is believed to have a significant role in hyperinflammation events. Studies on cytokines have shown an increase in pro-inflammatory cytokines and a decrease in anti-inflammatory cytokines during episodes, along with a dysregulation in IL-1 β production. Additionally, significant alterations in the anti-inflammatory activity of monomeric CRP and in neutrophil functions have been observed (6,7,8,9). Although PFAPA syndrome is a common cause of

recurrent fever, its true prevalence remains unclear. Patients often receive incorrect diagnoses such as bacterial tonsillitis, leading to unnecessary use of antibiotics. Recently, increased awareness among clinicians has led to improvements in diagnostic accuracy (10). This study aims to evaluate the clinical and laboratory characteristics of patients directed to the Pediatric Immunology Clinic with frequent infection complaints and subsequently diagnosed with PFAPA syndrome, as well as to investigate the disease from an immunological perspective.

Materials and Methods

Study Population and Design

The study population includes 49 patients diagnosed with PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis) syndrome, according to the diagnostic criteria proposed by Thomas et al. (11), who presented to the Pediatric Immunology and Allergy outpatient clinic. These criteria encompass early-onset fever episodes, absence of upper respiratory tract infection, exclusion of cyclic neutropenia, symptom-free intervals between episodes, and maintained normal growth and development. Data on patients' demographics, disease history, symptoms, physical examination findings, laboratory results, and treatments were collected from hospital records. Informed consents were obtained from the patients for the study. The study was initiated after obtaining approval from the Ondokuz Mayıs University Ethics Committee (date: 29.12.202, decision no: OMÜ/KAEK 2021/601).

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using IBM SPSS software version 21.0. The Chi-square test was utilized for comparing categorical variables between

groups, while the Mann-Whitney U test or Kruskal-Wallis test was employed for continuous variables, selected for variables not normally distributed. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Our study encompasses 49 patients with Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) syndrome. The clinical features, laboratory findings, administered treatments, and immunological test results have been evaluated. Of the total 49 patients, 30 were male (61.2%), and 19 were female (38.8%). The average age of the patients was 7 years (min-max: 3-17 years), with the age of diagnosis being 3.5 years (min-max: 1-11.5 years). The median duration of episodes was calculated as 4 days (min-max: 2-7), and the median interval between episodes was found to be 20 days (min-max: 10-120). In 8.3% of the patients, there was a parental consanguinity, and 16% had a family history of fever and recurrent tonsillitis.

All patients (100%) in the study exhibited fever and tonsillitis. Cervical lymphadenopathy was detected in 92.5% ($n=37$), musculoskeletal pain in 66.7% ($n=30$), abdominal pain in 63.0% ($n=29$), and aphthous stomatitis in 52.3% ($n=23$) (Table 1).

These results highlight the characteristic and heterogeneous clinical features of PFAPA syndrome; fever and tonsillitis are the most prominent and consistent findings. Moreover, other symptoms such as cervical lymphadenopathy, musculoskeletal pain, abdominal pain, and aphthous stomatitis also provide important clues for diagnosis and management.

In laboratory findings, the average white blood cell count was $10,290 \pm 2,920$ cells/ μL , lymphocytes $5,356 \pm 1,656$ cells/ μL , neutrophils $2,670 \pm 1,268$ cells/ μL , and platelet count $382,000 \pm 107,310$ / μL . Immunoglobulin levels were determined as IgG 878.13 ± 240.51 mg/dL, IgA 80.27 ± 46.55 mg/dL, IgM 123.35 ± 106.75 mg/dL, and IgE 61.97 ± 99.63 IU/mL. Additionally, the CRP level was measured at an average of 59 ± 18.9 mg/L (Table 2). In the examined patient group, leukocytosis was observed in 44%, lymphopenia in 4%, and neutropenia in 8%. Furthermore, in immunoglobulin evaluations, decreases were detected in IgG levels in 28%, IgA levels in 26%, and IgM levels in 12%. No microbial growth was identified in the throat culture samples

taken. Vitamin D levels were assessed in 14 patients, with 10 of them found to have levels below 30 ng/mL.

Due to frequent infections, specific lymphocyte subgroups such as CD3, CD3CD4, CD3CD8, and CD19 were examined in our patient group (Table 3). Additionally, when compared with age-matched reference values of a healthy control group, some lymphocyte subgroups showed lower or higher values (Figure 1).

Table 1. Clinical findings and treatments applied to patients

		N (%)
Gender	male	30 (61.2)
	female	19 (38.8)
Family history	no	44 (91.7)
	yes	4 (8.3)
Tonsillitis		45 (100)
Fever		46 (100)
Aphthous stomatitis	no	21 (47.7)
	yes	23 (52.3)
Abdominal pain	no	29 (63.0)
	yes	17 (37.0)
Musculoskeletal pain	no	30 (66.7)
	yes	15 (33.3)
Cervical lymphadenopathy	no	3 (7.5)
	yes	37 (92.5)
Diarrhea	no	39 (90.7)
	yes	4 (9.3)
Constipation	no	37 (86.0)
	yes	6 (14.0)
Rash	no	34 (79.1)
	yes	9 (20.9)
Response to colchicine prophylaxis	no	2 (18.2)
	yes	9 (81.8)
Response to prednisolone during attacks	no	3 (7.5)
	yes	37 (92.5)
Tonsillectomy	no	32 (86.5)
	yes	5 (13.5)

Table 2. Findings related to patients' laboratory results

	Mean ± Standard Deviation
WBC (μL)	10290±2920
Hb(g/dL)	9,72±2,16
Lymphocytes (μL)	5356±1656
Neutrophils (μL)	2670±1268
PLT (x10 ³ /μL)	382000±107310
IgG (mg/dL)	878.13±24051
IgA (mg/dL)	80.27±46.55
IgM (mg/dL)	123.35±106.75
Total IgE (mg/dL)	61.97±99.63
CRP (mg/L)	59±18.9

WBC: White blood cell, PLT: Platelet, CRP: C-Reactive protein, Ig: Immunoglobuline

Table 3. Evaluation of patients' lymphocyte subgroups

	% Median (Min-Max)
CD3	64.5 (48-80)
CD3CD4	36.5 (28-50)
CD3CD8	27 (18-47)
CD 19	19 (7-35)
NK	9 (4-17)
CD3/CD8/TCRGD	17.5 (17-19)
RTE	51.5 (31-60)
CD45RA	70 (6-87)
CD4+CD45RA+	64.5 (15-72)
CD8+CD45RA+	63 (15-76)
CD19+CD27-IgD+	84 (61-93)
CD19+CD27+	4.3 (0-32)
CD19+ CD27+IgD+IgM+	3 (0-14)
CD19+CD27+IgD-IgM-	5 (0-14)

CD3: T cell co-receptor, CD3CD4: Helper T cells, CD3CD8: Cytotoxic T cells, CD19: B cell marker, NK: Natural Killer cells, CD3/CD8/TCRGD: TCR gamma delta T cells, RTE: Recent thymic emigrants, CD45RA: Naive T cell marker, CD4+CD45RA+: Naive CD4+ T cells, CD8+CD45RA+ Naive CD8+ T cells, CD19+CD27-IgD+: Naive B cells, CD19+CD27+: Memory B cells, CD19+CD27+IgD+IgM+: Non-switched memory B cells, D19+CD27+IgD-IgM-: Switched memory B cells

As for treatment methods, prednisolone, colchicine prophylaxis, and tonsillectomy were administered. A response to prednisolone treatment during episodes was observed in 92.5% (n=37) of the patients. Of the patients who received colchicine prophylaxis, 81.8% (n=9) responded positively to the treatment.

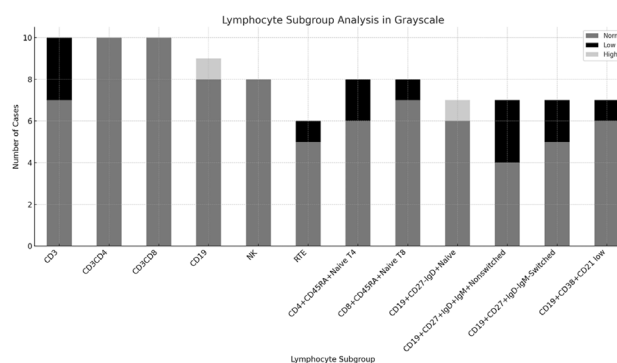


Figure 1. Comparative analysis of lymphocyte subgroups with reference values of the healthy child population (12)
NK: Natural miller cells, RTE: Recent thymic emigrants

Among the patients who underwent tonsillectomy, 13.5% (n=5) showed improvement in symptoms with this intervention. During follow-ups, 2 patients had recurrent complaints. These findings highlight that prednisolone administered during the attack period is an effective option in treating PFAPA syndrome, colchicine prophylaxis is beneficial in managing symptoms for certain patients, and tonsillectomy is a preferred method in selected cases.

Discussion

In our study of patients with PFAPA syndrome, evaluated in terms of clinical and immunological characteristics, the gender distribution was found to be in favor of males, with a ratio calculated at 1.57. The average age at diagnosis of our patients was 3.5 years, with a diagnostic range from 1 to 11.5 years. Initial symptoms generally started before diagnosis, but a diagnosis was often delayed due to a history of frequent infections leading to referrals to our clinic. This suggests a tendency for PFAPA syndrome to be misdiagnosed. In this process, the disease is often confused with bacterial tonsillitis, resulting in patients receiving unnecessary repeated antibiotic treatments.

In our study, tonsillitis and fever were observed in all patients (100%), while the rate of cervical lymphadenopathy was determined to be 92.5%. Aphthous lesions were only detected in 52.3% of patients. These findings indicate that tonsillitis and fever are common among patients, but cervical lymphadenopathy and aphthous lesions are less frequent. In addition to the main symptoms, other symptoms detected in a majority of patients include

abdominal pain (37.0%), musculoskeletal pain (33.3%), rash (20.9%), constipation (14.0%), and diarrhea (9.3%). Studies in the literature show that 76% of patients with PFAPA syndrome may present with additional symptoms accompanying the clinical picture. These symptoms include abdominal pain (40-65%), vomiting (18-41%), arthralgia (11-42%), headache (18-65%), skin rashes (12%), and neurological symptoms (3%) (12). The most common additional finding in our study was abdominal pain, with large series studies conducted in our country reporting the frequency of abdominal pain in PFAPA patients as 41%-45.1%. The wide range of symptoms associated with PFAPA syndrome plays a critical role in the accurate diagnosis and determination of appropriate treatment strategies. While fever and tonsillitis are key indicators of PFAPA syndrome, other symptoms such as cervical lymphadenopathy, musculoskeletal pain, abdominal pain, and aphthous stomatitis highlight the heterogeneous nature of the disease and the individual differences among patients. These symptoms complicate the clinical course of the disease and necessitate different treatment approaches for each patient.

These varied symptoms are crucial in diagnosing the disease correctly and establishing suitable treatment strategies. For instance, a study observed aphthous stomatitis in 66.7% of PFAPA patients, cervical adenopathy in 94.8%, and abdominal pain in 23.1% (13,14).

The consanguinity rate between mothers and fathers was determined to be 8.3% in our study. In 16% of the cases, similar histories were found in the family. Studies have shown that a history of recurrent fever, tonsillitis, and/or tonsillectomy among parents and first-degree relatives can be found, indicating a polygenic genetic origin of the disease (15,16).

PFAPA Syndrome typically follows a benign course, with symptoms tending to decrease spontaneously by the age of 7-8. However, in some of our patients, symptoms have continued even after adolescence. While it is a common belief that this syndrome is exclusive to childhood, the increasing reports of PFAPA Syndrome cases in adults are challenging this view. According to the study by Rigante et al. (17), the occurrence of PFAPA syndrome in adults challenges the common belief that the disease is limited to childhood. The study found that while the duration

of febrile attacks was longer in adults, the frequency of attacks was higher in children. Adults exhibited a broader range of inflammatory symptoms compared to children, including joint pain, myalgia, headache, fatigue, ocular signs, and rashes. Corticosteroids were found to be effective in 98.82% of children and 88.2% of adults. NSAIDs were more effective in adults, and colchicine treatment yielded successful results in three adult patients. Tonsillectomy was rarely performed and was effective in only one adult patient. These findings suggest that PFAPA syndrome may present a more complex clinical picture in adults and that diagnostic criteria may need to be reevaluated (17).

In the laboratory findings of our patients, leukocytosis, neutrophilia, and, less frequently, lymphopenia were observed. The literature suggests that inflammation in PFAPA results from the activation of the innate immune system, with increases in neutrophil and monocyte counts during fever episodes, while lymphocyte counts typically decrease. Dytrych and colleagues have associated the peripheral lymphopenia observed during attacks with the accumulation of polyclonal T cells in the tonsils of patients (18).

In our study, an analysis of lymphocyte subgroups was conducted. Low values were detected in the CD3 subgroup in 3 out of 10 patients (30%), suggesting the adaptive immune system may be affected in these patients, although it is important to note that we do not have a sufficient number of patients for these results. High values were observed in the CD19 subgroup in 1 out of 9 patients (11.1%), indicating that B cells were more prevalent than expected in this case, which could signify a potential immune response or an autoimmune condition. Low values were found in CD19+ CD27+ IgD+ IgM+ non-switched B cells in 3 patients (42.9%). When considered together with the low levels of immunoglobulins, these findings could point to a deficiency in a specific B cell population and potentially a decrease in specific antibody responses. Decreases of 25% and 12.5% were observed in CD4+CD45RA+ Naive T4 and CD8+CD45RA+ Naive T8 cells, respectively, which might indicate an impairment in the immune response to new antigens, critical for fighting new infections. Due to the small number of patients, no statistical evaluation was made, and the lack of abundant data in the literature makes comparisons challenging. However, studies have

shown an increase in inflammatory cells and immune system molecules in the tonsils of patients with PFAPA syndrome, particularly in the numbers of CD8+ T cells, CD19+ B cells, and memory B cells (19). Furthermore, markers of inflammation such as IL-1 β were found to be increased in the tonsils of PFAPA patients compared to those of a recurrent bacterial pharyngitis control group, with high levels of inflammation markers like IL1RN and TNF, indicating that the NF- κ B signaling pathway is continually active. These findings suggest ongoing inflammation in the tonsils of patients with PFAPA syndrome (19). Another study evaluated paraffinized tonsil samples from 26 PFAPA and 29 control patients, revealing statistically significant higher counts of CD8+ and CD4+ T-cells in PFAPA patients compared to controls (20). Additionally, tonsils removed from PFAPA patients through tonsillectomy, when compared with those from children undergoing tonsillectomy for hypertrophic tonsils or obstructive sleep apnea, showed smaller germinal centers, wider squamous epithelial surfaces, less IL-4 expression, lower B lymphocyte ratios, and higher T lymphocyte ratios (21).

Prednisolone is an effective option in the treatment of PFAPA syndrome, with its use during flare-ups leading to rapid symptom relief and improved quality of life for Patients. Colchicine prophylaxis is beneficial for managing symptoms, particularly in patients who experience frequent attacks and do not respond well to other treatments. Tonsillectomy, on the other hand, offers a long-term solution by significantly reducing or completely eliminating symptoms in selected cases. PFAPA attacks dramatically improve with corticosteroid treatment. Dosages of 0.6-2 mg/kg prednisone/prednisolone (or 0.1-0.2 mg/kg betamethasone) can be used in therapy. Steroids can reduce the production of pro-inflammatory cytokines, including IL-1 β , through the modulation of gene expression. In our research, the response rate to prednisolone during attacks was observed to be 92.5%. Studies have reported a complete response rate within a few hours to be between 63-97%. However, some patients may require an additional dose. While corticosteroid therapy is not effective in preventing subsequent attacks, patients continue to respond to corticosteroids in future attacks. The interval between attacks may shorten after starting corticosteroid use (22,23).

Literature has shown that colchicine, the primary treatment option for Familial Mediterranean Fever, can be beneficial in partially reducing the frequency of attacks in children with PFAPA syndrome. In our study, the response rate to colchicine prophylaxis was found to be 81.8%. There are studies reporting a strong association between PFAPA syndrome and Familial Mediterranean Fever (FMF). A study by Butbul-Aviel et al. (24), involving 270 PFAPA patients and a large series study conducted in our country found mutations in the MEFV gene in 59.9% of patients diagnosed with PFAPA, with the most common mutation being M694V (29.3%) (25). In a similar study previously conducted in our clinic, an MEFV gene mutation was found in 66.0% of children (26). These patients were simultaneously treated with colchicine, and the most frequently detected mutation was M694V. Given the prevalence of FMF in our country, it is important to investigate PFAPA patients from this perspective. Colchicine therapy, used in doses of 0.5-1.2 mg/day for children aged 4-6 and 1-1.8 mg/day for children over 6, has reported success rates in attack treatment of 40-80%. Patients treated with colchicine have significantly fewer attacks compared to those treated with corticosteroids (27). In our clinic, we apply colchicine treatment as a second option for patients who do not respond to prednisolone or have frequent attacks. Our response rate for colchicine prophylaxis aligns with the current literature, suggesting that long-term use of colchicine can be effective. However, our tonsillectomy results are significantly lower than findings in the literature regarding its effectiveness.

Tonsillectomy was performed in 13.5% (n.5) of our patients. Two patients experienced attacks during follow-up. Tonsillectomy is generally considered an effective method for stopping fever attacks in patients with PFAPA syndrome, with an efficacy rate ranging between 63% and 100% (28). The most comprehensive observational study on the effectiveness of tonsillectomy in PFAPA treatment was conducted by Licameli et al. (29) In this study, 102 patients were followed for an average of 43 months after tonsillectomy, and it was reported that PFAPA attacks completely disappeared in 99 of them (97%). However, fever attacks may continue in some PFAPA patients after tonsillectomy. In such cases, there is evidence that an underlying MEFV mutation may be present and that colchicine treatment could be more effective in these patients.

There are studies in the literature indicating that tonsillectomy may alleviate symptoms in some cases but may not be an effective method for every patient. For instance, a Cochrane review reported that results from two small randomized controlled trials showed significant benefits of surgery in terms of immediate and complete symptom resolution, but these results carry moderate certainty due to the small sample sizes and some concerns about applicability. The review emphasized the need for further research to strengthen these findings. Therefore, parents and caregivers of children with PFAPA syndrome must carefully weigh the risks of surgery against the benefits of alternative medication treatment (29,30)

Conclusion

Our study demonstrates that PFAPA syndrome is often misdiagnosed as an infection in our patient population, leading to delayed diagnosis. This highlights the importance of PFAPA diagnosis and underscores the need for increased awareness and a more careful approach in diagnostic processes. Furthermore, the pathogenesis of PFAPA syndrome is still not fully understood, indicating a great need for further research to elucidate the immunological basis of this complex condition. Therefore, future studies are expected to contribute to a deeper understanding of the disease and, consequently, the development of more effective treatment methods.

Study Limitations

The study has several limitations. First, the small sample size of 49 patients may limit the generalizability of the findings to broader populations. Second, the study relies on retrospective data collection. Another limitation is that all patients were referred to the immunology clinic due to frequent infections, which may suggest that the study population has a predisposition to more severe immune system issues compared to the general population.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was initiated after obtaining approval from the Ondokuz Mayıs University Ethics Committee (date: 29.12.2022, decision no: OMÜ/KAEEK 2021/601).

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

- Rydenman K, Fjeld H, Hätting J, Berg S, Fasth A, Wekell P. Epidemiology and clinical features of PFAPA: a retrospective cohort study of 336 patients in western Sweden. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2022;20:82.
- Sampaio IC, Rodrigo MJ, Monteiro Marques JG. Two siblings with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:254-5.
- Valenzuela PM, Majerson D, Tapia JL, Talesnik E. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) in siblings. *Clin Rheumatol.* 2009;28:1235-7.
- Akelma AZ, Cizmeci MN, Kanburoglu MK, Mete E, Bozkaya D, Tufan N, et al. Is PFAPA syndrome really a sporadic disorder or is it genetic? *Med Hypotheses.* 2013;81:279-81.
- Cheung MS, Theodoropoulou K, Lugrin J, Martinon F, Busso N, Hofer M. Periodic Fever with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome Is Associated with a CARD8 Variant Unable To Bind the NLRP3 Inflammasome. *J Immunol.* 2017;198:2063-9.
- Glomba-Kraszewska B, Matkowska-Kocjan A, Szenborn L. The pathogenesis of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome: a review of current research. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:563876.
- Stojanov S, Hoffmann F, Kéry A, Renner ED, Hartl D, Lohse P, et al. Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. *Eur Cytokine Netw.* 2006;17:90-7.
- Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:7148-53.
- Grimwood C, Kone-Paut I, Piram M, Rossi-Semerano L, Hentgen V. Health-related quality of life in children with PFAPA syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:132.
- Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr.* 1999;135:15-21.
- Besci Ö, Başer D, Öğülür İ, Berberoğlu AC, Kırıkım A, Besci T, et al. Reference values for T and B lymphocyte subpopulations in Turkish children and adults. *Turk J Med Sci.* 2021;51:1814-24.
- Hofer M, Pillet P, Cochard MM, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1125-9.
- Rydenman K, Fjeld H, Hätting J, Berg S, Fasth A, Wekell P. Epidemiology and clinical features of PFAPA: a retrospective cohort study of 336 patients in western Sweden. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2022;20:82.
- Yıldız M, Haslak F, Adrovic A, Ülkersoy İ, Gücüyener N, Şahin S, et al. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome: A Single-Center Experience. *Turk Arch Pediatr.* 2022;57:46-52.

15. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, Edwards KM. Family History in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Pediatrics*. 2016;138:e20154572.
16. Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kasapcopur O. Familial Mediterranean fever and periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: shared features and main differences. *Rheumatol Int*. 2019;39:29-36.
17. Rigante D, Vitale A, Natale MF, Lopalco G, Andreozzi L, Frediani B, et al. A comprehensive comparison between pediatric and adult patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenopathy (PFAPA) syndrome. *Clin Rheumatol*. 2017;36:463-8.
18. Dytrych P, Krol P, Kotrova M, Kuzilkova D, Hubacek P, Krol L, et al. Polyclonal, newly derived T cells with low expression of inhibitory molecule PD-1 in tonsils define the phenotype of lymphocytes in children with Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis (PFAPA) syndrome. *Mol Immunol*. 2015;65:139-47.
19. Luu I, Sharma A, Guaderrama M, Peru M, Nation J, Page N, et al. Immune Dysregulation in the Tonsillar Microenvironment of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA) Syndrome. *J Clin Immunol*. 2020;40:179-90.
20. Türkuçar S, Bülbül G, Ünsal E, Özer E, Erdağ TK, Erkoç E, et al. Exploring the immunological basis of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: immunohistochemical staining features of palatine tonsils. *Clin Rheumatol*. 2023;42:1911-6.
21. Manthiram K, Correa H, Boyd K, Roland J, Edwards K. Unique histologic features of tonsils from patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Clin Rheumatol*. 2018;37:1309-17.
22. Wurster VM, Carlucci JG, Feder HM Jr, Edwards KM. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr*. 2011;159:958-64.
23. Yazgan H, Gültekin E, Yazıcılar O, Sagun ÖF, Uzun L. Comparison of conventional and low dose steroid in the treatment of PFAPA syndrome: preliminary study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76:1588-90.
24. Butbul Aviel Y, Harel L, Abu Rumi M, Brik R, Hezekel N, Ohana O, et al. Familial Mediterranean Fever Is Commonly Diagnosed in Children in Israel with Periodic Fever Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome. *J Pediatr*. 2019;204:270-4.
25. Yildiz M, Adrovic A, Ulkersoy I, Gucuyener N, Koker O, Sahin S, et al. The role of Mediterranean fever gene variants in patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *Eur J Pediatr*. 2021;180:1051-8.
26. Celiksoy MH, Ogur G, Yaman E, Abur U, Fazla S, Sancak R, et al. Could familial Mediterranean fever gene mutations be related to PFAPA syndrome? *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27:78-82.
27. Butbul Aviel Y, Tatour S, Gershoni Baruch R, Brik R. Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45:471-4.
28. Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *J Pediatr*. 2009;155:250-3.
29. Licameli G, Lawton M, Kenna M, Dedeoglu F. Long-term surgical outcomes of adenotonsillectomy for PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;138:902-6.
30. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12:CD008669.

ADA2 Eksikliği

Deficiency of ADA2 (DADA2)

Hülya Köse* (0000-0002-5727-4075), Sara Şebnem Kılıç** (0000-0001-8571-2581)

*Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmunoloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

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



Öz

Adenozin deaminaz 2 eksikliği (DADA2, deficiency of ADA2), otozomal resesif geçişli ADA2 genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan sistemik otoinflamatuvar bir hastalıktır. Başlangıçta poliarteritis nodosa'ya (PAN) benzeyen monogenik bir sistemik vaskülit formu olarak tanımlanan DADA2'ye, 22q11 kromozomu üzerindeki adenozin deaminaz 2 genindeki (ADA2; eski adıyla CECR1) bialelik patojenik varyantlar neden olur. DADA2'de farklı klinik fenotipler görülebilir ve klinik tabloda vaskülit, immün yetmezlik veya hematolojik bulgulardan biri baskın olabilir. Ana klinik tablolar, poliarteritis nodoza (PAN) benzeri vaskülit, Diamond-Blackfan anemisi (DBA) benzeri hematolojik bulgular ve immün yetmezliktir. Vaskülitik fenotipte hemorajik veya iskemik inme görülür. DADA2 tanısı, plazma /serumda ADA2 enziminde düşük aktivite/aktivite kaybı ve ADA2 geninin moleküler analizi ile konur. Anti-TNF (tümör nekrozis faktör) tedavi özellikle inflamasyonun ön planda olduğu hastalarda başta olmak üzere ana tedavi şeklidir. Hematopoetik kök hücre nakli (HSCT) hematolojik ve/veya immünolojik bulguların baskın olduğu hastalarda ön plana çıkmaktadır.

Abstract

Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2) is a systemic disorder that is inherited in an autosomal recessive manner. Initially identified as a monogenic form of systemic vasculitis that mirrors polyarteritis nodosa (PAN), DADA2 is attributed to bialelic pathogenic variants in the adenosine deaminase 2 gene (ADA2; formerly known as CECR1) on chromosome 22q11. DADA2 presents with variable symptoms that can manifest as vasculitis, immune dysfunction, or hematological abnormalities. The primary disease phenotypes consist of polyarteritis nodosa (PAN)-like vasculitis, Diamond-Blackfan anemia (DBA)-like hematologic findings, and immunodeficiency. The vasculitic condition often manifests through severe ischemic or hemorrhagic strokes that can be life-threatening. To confirm the diagnosis of DADA2, it is imperative to analyze the ADA2 gene and measure low or unnoticeable ADA2 activity in plasma or serum. The use of anti-tumor necrosis factor agents has proven to be efficacious in treating patients with an inflammatory phenotype. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) stands out as a promising treatment alternative for patients presenting with predominant hematologic or immunologic manifestations.

Anahtar kelimeler

ADA2, vaskülit, immün yetmezlik

Keywords

ADA2, vasculitis, immunodeficiency

Geliş Tarihi/Received : 27.02. 2024

Kabul Tarihi/Accepted : 03.06. 2024

DOI:10.4274/jcp.2024.81489

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Sara Şebnem Kılıç, Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Çocuk İmmunoloji ve Çocuk
Romatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Tel.: +90 532 504 61 56
E-posta: sebnemkl@uludag.edu.tr

Giriş

Adenozin deaminaz 2 (ADA2) eksikliği, sistemik inflamasyon, vaskülit, erken başlangıçlı inme, sitopeniler ve immün yetmezlik ile karakterize, otozomal resesif olarak kalıtılan sistemik otoinflamatuvar bir hastalıktır. İlk kez 2014 yılında tanımlanan DADA2'ye, 22q11 kromozomu üzerindeki adenozin deaminaz 2 genindeki (ADA2; eski adıyla CECR1) biallelik patojenik mutasyonlar neden olur (1,2).

DADA2'nin klinik spektrumu geniştir ve belirtileri aynı genotipe sahip aile üyeleri arasında bile farklılık gösterebilir (3,4). DADA2 ayrıca kemik iliği yetmezliği ve immün yetmezlik olarak da ortaya çıkabilir.

Epidemiyoloji

ADA2 taşıyıcı sıklığının, Genom Toplu Veri Tabanındaki verilere dayanarak dünya çapında 236'da 1 olduğu ve hastalık prevalansının ise yaklaşık 222.000 kişide 1 olduğu tahmin edilmektedir (5). Taşıyıcı sıklığı ve hastalık prevalansı farklı popülasyonlar arasında önemli ölçüde farklılık gösterir.

Bir çalışmada erken başlangıçlı vaskülitli olan 48 çocuktan 15'inde (%31) DADA2 olduğu tespit edilmiştir (6). PAN tanısı olan 108 yetişkin hastanın alındığı başka bir çalışmada ise % 4 hastada biallelik patojenik ADA2 mutasyonu ve diğerlerinde ise tek bir patojenik mutasyon bulunmuştur (7). Diamond-Blackfan anemisi (DBA) olan hastalarla yapılan genomik bir araştırmada, 472 vakadan 9'unda (%2), biallelik patojenik ADA2 mutasyonları saptanmıştır (8).

Genetik

DADA2 otozomal resesif olarak kalıtılır ve vakaların yaklaşık yarısına bileşik heterozigot patojenik mutasyonlar sebep olur (9-11). Missense ADA2 mutasyonları, özellikle vaskülit fenotipli vakalarda, hastalıkla ilişkilidir. İşlev kaybı mutasyonlar ciddi hematolojik bulguları olan hastalarda daha yaygın olarak bulunur (12,13). Genotip-fenotip korelasyonunu yapmak, tedavi yöntemini seçmede önemlidir; çünkü vaskülitik fenotipi olan hastalarda tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörleri etkilidir, kemik iliği yetmezliği olan hastalar da ise çok az etkinliğe sahiptir. DADA2 ile ilişkili en yaygın patojenik mutasyon olan p.Gly 47Arg (G47R), Türkiye, İsrail ve Güney Asya'daki hastaların çoğunda bulunur. Homozigot G47R mutasyonları olan hastalarda tipik olarak PAN'a

benzeyen vaskülit fenotip görülür (14,15). Avrupa ülkelerinde en yaygın ADA2 ile ilişkili mutasyon p.Arg 169Gln'dir (R169Q). Homozigot R169Q'lu hastalar vaskülit, ciddi hematolojik bozukluk ve/veya immün yetmezlik bulguları gösterirler (4,16).

Patogenez

ADA2, adenozinin inozine dönüşümünü katalize eden iki enzimden biridir. Bu fonksiyondan sorumlu olan başlıca hücre içi enzim, adenozin deaminaz 1'dir (ADA1). ADA1 eksikliği, lenfosit canlılığını bozan toksik metabolik ürünlerin birikmesine yol açar ve T-, B-, NK- şiddetli kombine immün yetmezlik (SCİD) olarak ortaya çıkar. ADA2 ise monositler, makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından üretilen hücre dışı bir proteindir, ancak ADA1 hücre döngüsü ve eritrositlerin lizizi nedeniyle hücre dışı olarak da mevcut olabilir (17,18). ADA2'nin adenozin deaminaza afinitesi ADA1'inkinden 100 kat daha zayıftır (17). ADA-SCİD'de görülen toksik metabolitler deoksiadenozin ve deoksiadenozin trifosfatın birikimi DADA2'de gözlenmez; bu durum, ADA1 ve ADA2'nin farklı fizyolojik rollerini ortaya koyar.

ADA2 monositler, nötrofiller, doğal öldürücü (NK) hücreler, B, T hücreleri, proteoglikanlar ve adenosin reseptörleri aracılığıyla etkileşime girer (19,20). Monosit ve makrofajların farklılaşmasını ve proliferasyonunu indükler. Hücre dışı adenozinin B hücrelerinde class-switch rekombinasyonunda da rol aldığı düşünülmektedir (21).

ADA2, T hücresi proliferasyonunu artırır (19,20). DADA2'li hastalardan elde edilen monositlerde, anti-inflamatuar M2 makrofajlarına doğru polarizasyonda bozukluk görülür (1). Ayrıca inflamasyon, hücre dışı adenozinin doku düzeyinde parçalanmaması nedeniyle ortaya çıkabilir, bu da nötrofillerin immün sistemi uyarıcı nötrofil hücre dışı tuzaklarını (NET'ler) oluşumunu artırır ve makrofajları tümör nekroz faktörü (TNF) üretmesi için uyarır (21). Tekrarlayan inmelerin önlenmesinde anti-TNF inhibitörlerinin DADA2'deki sistemik inflamasyon ve vaskülitli tedavi etmede önemli bir rolü vardır (22). Tip I interferonlar da, patogenezde rol oynayabilir (23-25). İn vitro çalışmalar, ADA2'nin, adenozin ile interferon üretiminin doğrudan düzenlendiğini ya da endojen nükleik asitlerin interferon üretimini düzenleyen bir lizozomal nükleaz olarak görev yapabileceğini ileri sürmektedir (26,27).

Klinik Bulgular

DADA2 başlangıçta orta ve küçük boyutlu damarları etkileyen monojenik bir sistemik vaskülit formu olarak tanımlanmıştır. Kemik iliği yetmezliği ile karakterize edilen ikinci bir fenotip daha sonra ortaya konmuştur. İmmün yetmezlik DADA2'nin başka bir özelliğidir (28,29). Hem vaskülit hem de hematolojik fenotiplerle birlikte DADA2'de hümorale immün yetmezlik ve tekrarlayan enfeksiyon görülmektedir (1,12). Hastalığın ilk belirtileri ortalama beş ila yedi yaşta görülür. Hastaların yaklaşık % 25'ine bir yaşından önce, % 77'sine ise 10 yaşına kadar tanı konmaktadır (30,31). Saf eritroid hücre aplazisi ve kemik iliği yetmezliği olan DADA2 hastaları erken tanı alırlarken, vaskülit ve sistemik inflamasyonu olan hastalar daha geç tanı alabilir (12). DADA2'ye yönelik farkındalığın artması ve tanı testlerinin daha fazla kullanılabilir olmasıyla birlikte, yetişkinlerde yeni vakalar giderek daha fazla tanınmakta ve tanı yaşamın yedinci on yılı kadar geç bir tarihte konulabilmektedir (14,32,33). Hangi faktörlerin hastalığın başlangıcını tetiklediği açık değildir (10,11).

Vaskülit: Stenoz, anevrizma oluşumu ve perforasyona yol açan vaskülit başlıca klinik bulgulardandır. Vaskülit, özellikle deriyi, kranial sinirleri, periferik sinirleri, parmakları, böbrekleri, bağırsakları ve hatta testisleri etkileyebilir (1,2,6,34)

Nörolojik bulgular: Vaskülit en karakteristik olarak merkezi sinir sistemini tutar ve erken çocukluk döneminde başlayan iskemik veya hemorajik olan inmelerle sonuçlanır (1). İnme, DADA2 hastalarının yaklaşık üçte birinde bildirilmektedir ve ilk başvuru bulgusu olabilir (30,31,35). Çocukluk döneminde DADA2 tanısı alan hastalarda, inme riskinin daha yüksek olduğu görülmektedir (36). Serebral vasküler olayların insidansı, sessiz enfarktüsler ve geçici iskemik atakları olan hafif vakalar nedeniyle muhtemelen olduğundan daha az tanı almaktadır. Kranial ve periferik sinirlerin nöropatisi yaygındır ve DADA2'yi çocukluk çağı PAN'ından ayırır (6). DADA2 hastalarında işitme kaybı, görme kaybı, santral retinal arter tıkanıklığı, optik sinir atrofi ve üveit tanımlanmıştır (1).

Cilt tutulumu: Yaygın cilt belirtileri arasında; livedo rasemoza (vaskülopatiyi yansıttığı kabul edilir), deri altı nodüller ve eritematöz papüller, bazı hastalarda ülserasyonlar ve cilt nekrozu görülür. Şiddetli cilt

vaskülitli DADA2'li erişkinlerde daha yaygındır (36). Şekil 1'de livedo rasemoza bulgusu gösterilmektedir.

Kas-iskelet sistemi tutulumu: Hastaların yaklaşık yarısında kas-iskelet sistemi komplikasyonları görülür ve artrit küçük ve büyük eklemleri etkileyebilir. Bağırsak, böbrek, dalak ve pankreas enfarktüsü de dahil olmak üzere çok sayıda iç organ tutulumu; üst ve alt gastrointestinal sistem kanaması; yaygın alveoler kanama; ve kalp kasında miyozit görülebilir.

Sistemik inflamasyon: Sistemik inflamasyonun özellikleri DADA2 vaskülit fenotipine sahip hastalarda yaygındır. Hastalarda lenfadenopati, transaminaz yüksekliği ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) dahil olmak üzere inflamatuvar belirteçlerde yükselme görülür. Çocuklarda büyüme geriliği görülebilir. Ateş, lenfadenopati ve hepatosplenomegali ile ortaya çıkan tablo, otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS), Castleman hastalığı veya diğer otoinflamatuvar sendromlarla karışabilir (37-39). Nadiren makrofaj aktivasyon sendromu da rapor edilmiştir (3,12).

Kemik iliği yetmezliği: Hastalarda anemi, nötropeni ve lenfopeni, bazı vakalarda Diamond-Blackfan anemisine (DBA) benzeyen saf eritroid hücre aplazisi görülebilir (40-43). Saf eritroid hücre aplazisi veya kemik iliği yetmezliği nadir olarak görülür ve tipik olarak erken çocukluk döneminde ortaya çıkar.



Şekil 1. Livedo racemosa görüntüsü

Otoimmün sitopeniler daha az görülmektedir (40,44). DADA2 hastalarının kemik iliği biyopsisinde tipik olarak eritroid, miyeloid ve/veya lenfoid gelişiminde azalma saptanır. Kemik iliğinde lenfoid agregatlar sıklıkla görülür ancak bunların önemi belirsizdir (42,45).

İmmün yetmezlik: DADA2’li hastaların yaklaşık yarısında, hipogamaglobulinemi görülür (1,12,29). Bazı vakalarda görülen immünoglobulin değerlerindeki düşüklük, yaygın değişken immün yetmezliği (CVİD)’e benzer (29). Yapılan bir çalışmada antikor yetmezliği olan 181 hastaya genetik analiz yapıldığında; 11 hastaya DADA2 teşhisi ve 5 hastaya ise CVİD teşhisi konulmuş ve bu hastaların 7’sinde vasküler bulgular tanımlanmıştır (29). CVİD kliniğinde başvuran hastalarda vasküler bulguların varlığı DADA2 açısından uyarıcı olmalıdır. DADA2 hastalarında üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları immün yetmezliğin en sık görülen belirtileridir (29,46,47). Mantar ve mikobakteriler gibi fırsatçı patojenlerle enfeksiyonlar da rapor edilmiştir (12,40,45). Bazı hastalarda tekrarlayan enfeksiyon tek belirtidir (28,29).

Kemik iliğinde pro-B hücrelerinden pre-B ye dönüşümde ve hafıza B hücre oluşumunda defekt bulunmuştur (29,48,49). Ayrıca, hafıza T hücrelerinde hızlanmış tükenme/yaşlanma, bozulmuş hayatta kalma ve bozulmuş granzim üretimi de gösterilmiştir (49). Klinik bulgular Tablo 1’de özetlenmiştir.

Teşhis

Vaskülit ve iskemik veya hemorajik inme tablosunda başvuran çocuk ve genç erişkinlerde, özellikle livedo retikularis, sistemik inflamasyon, sitopeniler ve hipogamaglobulinemi varlığında DADA2 tanısından şüphelenilmelidir. DADA2’yi ekarte etmek plazma ADA2 aktivitesini ölçmek ve ardından tanıyı doğrulamak için genetik çalışmalar yapılabilir. Hastalıkla ilişkili ADA2 varyantlarının çoğu, hedeflenen yeni nesil dizileme veya tam ekzom dizileme yoluyla tespit edilir. Ancak büyük delesyonlar ve karmaşık kromozomal yeniden düzenlemeler standart sıralama teknolojisi tarafından gözden kaçırılabilir ve bu vakaları çözmek için multipleks ligasyona bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) gerekli olabilir (11,50). Adenozinin inozine dönüşümünü tespit eden spektrofotometrik analizler ile inozinin miktarının ölçülür (51,52). Bu analizlerde, ADA2’nin enzimatik aktivitesini ADA1’den ayır

Tablo 1. Klinik bulgular

	Sıklık %
Mukokutanöz bulgular	69,3
Livedoid döküntü	49,6
Subkütanöz nodüller	18,8
Raynaud fenomeni ve dijital iskemi	14,8
Kutanöz ülserler	10,7
Oral ülser	10,2
Diğer	16,4
Nörolojik bulgular	55,4
İskemik inme	51,8
Kraniyal sinir felci	11,3
Periferik nöropati ve mononevrit multipleks	11,3
Hemorajik inme	10,1
Diğer	23,4
Vasküler belirtiler	76,2
PAN tanısı alma	32,3
Vaskülitin histopatolojik kanıtı	23,4
Orta damar vaskülit ile uyumlu anjiyografi	20,2
Gastrointestinal belirtiler	33,5
Karın ağrısı	16,1
Mezenterik iskemi	6
İnflamatuvar bağırsak hastalığına benzer belirtiler	5,7
GIS kanaması ve perforasyon	4,4
Diğer	5
Böbrek ve ürogenital belirtiler	22,8
Hipertansiyon	17,1
Anevrizma	10,1
Testis ağrısı	3,5
Amiloidoz	0,90
Göz belirtileri	17,4
Görme kaybı	4,7
Optik nörit	2,3
Retinal arter tıkanıklığı	2,2
Optik atrofi	1,9
Üveit	1,3
Episklerit/sklerit	0,6
Diğer	9,2
İmmünolojik bulgular	44,3
Düşük IgM	30,7
Düşük IgG	23
Düşük IgA	18
Tezkarlayan enfeksiyonlar	17,1
B hücrelerinde azalma	13,3
NK hücrelerinde azalma	7,3
T hücre alt gruplarında azalma	7
Hematolojik bulgular	40,2
Lenfopeni	18,9
Nötropeni	15
Lökopeni/trombositopeni	10,9
Diamond–Blackfan anemisi	10,2
Otoimmün sitopeni	3,3
Pansitopeni	2,6
Lenfoproliferasyon	28,7
Hepatosplenomegali	27
Lenfadenopati	6,6
Otoinflamatuvar/otoimmün belirtiler	56,1
Ateş	51,8
Kas-iskelet sistemi belirtileri	32,3
ANA pozitifliği	4,3
APLA pozitifliği	2,6

ANA:Antinükleer antikor, APLA: Anti-fosfolipid antikor

etmek için spesifik bir ADA1 inhibitörü eritro-9-(2-hidroksi-3-nonil)adenin (EHNA) kullanılması gerekir. DADA2'li hastalarda minimum düzeyde rezidüel aktivite veya hiç aktivite görülmezken, heterozigot olan kişiler, orta düzeylerde enzimatik aktivite gösterirler (1,9,17).

Ayrırcı tanı

İnme veya periferik vaskülit: İnme veya periferik vaskülit olarak ortaya çıkan DADA2'yi, Sneddon sendromu ve poliarteritis nodosa (PAN) gibi vaskülitlerden ayırmak gerekir: Sneddon sendromu, 20 ila 40 yaş arası kadınları etkileyen, iskemik inme ve livedo rasemoza ile karakterize nadir bir trombotik vaskülopatidir (53). Birkaç DADA2 vakasına daha önce Sneddon sendromu tanısı konulmuştur; düşük IgM düzeyleri DADA2 tanısını destekler (54). Klasik PAN ile karşılaştırıldığında, DADA2'li hastalar tipik olarak daha gençtir, daha sıklıkla nörolojik tutulum vardır ve sıklıkla hipogamaglobulinemi ve/veya sitopeni gibi ADA2'nin belirtileri vardır (9,15). Bazı vakalarda Behçet sendromuna benzerlikler vardır ve Behçet hastalığı olan bir hasta kohortunda monoalelik ADA2 mutasyonları rapor edilmiştir (55,56). DADA2'de otoimmünite genel olarak nadir olmasına rağmen, antifosfolipid sendromu ve sistemik lupus eritematozun belirtileri de tanımlanmıştır (24,57).

Saf kırmızı hücre aplazisi: Saf kırmızı hücre aplazisi olarak ortaya çıkan DADA2, Diamond-Blackfan anemisine (DBA) ile karışabilir (43).

İmmün Yetmezlik: Hipogamaglobulinemi ve switch-memory B hücresinde azalma olarak karakterize olan yaygın değişken immün yetmezlik (CVİD) ayrırcı tanıda düşünülmelidir (45).

Tedavi

Hastalık fenotipi, DADA2 tedavisinde dikkate alınması gereken önemli bir husustur. Anti-TNF inhibitörleri, vaskülitli hastalarda inme riskini ve inflamasyonu azaltmada etkilidir. Vaskülit ve/veya sistemik inflamasyonu olan DADA2'li hastalarda etanersept, adalimumab, infliksimab ve golimumab gibi biyolojik ajanlar tedavide etkili bulunmuştur (1,6,14,22). Çalışmalardan elde edilen veriler anti-TNF inhibitörlerinin kullanımının, inme riskini önemli ölçüde azalttığını ve hastalığın inflamatuvar

yükünü azalttığını göstermektedir (14,22,57). Glukokortikoidler ve tosilizumab gibi biyolojik ajanlar sistemik inflamasyonu kısmen iyileştirebilir, ancak bu ajanlar inmeleri önlemede daha az etkilidir (58,59).

Semptomatik taşıyıcılar; DADA2 özelliklerine sahiptir ancak tek bir patojenik ADA2 mutasyonuna ve orta düzeyde ADA2 enzimatik aktivitesine sahiptirler (6,60). Bu semptomatik taşıyıcılarda periyodik ateş, oral ülserler, deri döküntüsü, artrit ve sistemik inflamasyon rapor edilmiştir. Anti-TNF inhibitörleri tedavide kullanılabilir.

Tedaviye dirençli kemik iliği yetmezliği olan DADA2 hastaları için hematopoietik hücre nakli (HSCT) önerilir. Anti-TNF inhibitörleri genellikle DADA2'nin ciddi hematolojik bulguları için etkisizdir, ancak kemik iliği yetmezliği olan bazı hastalarda inflamasyonu iyileştirebilir (12,15,57). Ayrıca kemik iliği yetmezliği sendromu ve/veya immün yetmezliği olan hastalarda Anti-TNF inhibitörlerinin kullanılması enfeksiyon riskini daha da artırabilir. İntravenöz immün globulin, granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), glukokortikoidler ve diğer immünosupresif ajanların da ciddi hematolojik belirtilerde büyük ölçüde etkisiz olduğu kanıtlanmıştır. Taze donmuş plazma ADA2 içerir, ancak proteinin kısa yarı ömrü göz önüne alındığında sürekli tedavi mümkün değildir (22). HSCT yapılan hastalarda ADA2'nin restorasyonu gerçekleşir ve hastalar için iyileştiricidir (16,61). HSCT yapılan 14 hastadan oluşan bir kohortta tüm hastalar hayatta kalmış, hastalığın hematolojik ve inflamatuvar özelliklerinin tümü iyileşmiş ve ortalama 18 aylık takip sırasında hiçbir yeni vasküler olay bildirilmemiştir (16). Otuz DADA2 hastasından oluşan bir seride, HSCT ile tüm hastalarda hematolojik bulgular düzelmiş; bir hasta enfeksiyondan kaybedilmiş, altısı greft yetmezliği nedeniyle ikinci bir HSCT gerektirmiş ve altı hastada nakilden bir yıl sonra graft-versus-host hastalığı gelişmiştir (62). Gen terapisi ve enzim replasman tedavisi umut verici seçeneklerdir.

Prognoz

DADA2, yaklaşık %8'lik bir genel bir mortalite oranına sahiptir (12,63). Kemik iliği yetmezliği fenotipine sahip hastalarda risk daha yüksek olabilir.

Kaynaklar

- Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, Zavialov AV, Toro C, Zavialov AV, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med*. 2014;370:911-20.
- Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, Walsh T, Barash J, Padeh S, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med*. 2014;370:921-31.
- Batu ED, Karadag O, Taskiran EZ, Kalyoncu U, Aksentijevich I, Alikasifoglu M, et al. A Case Series of Adenosine Deaminase 2-deficient Patients Emphasizing Treatment and Genotype-phenotype Correlations. *J Rheumatol*. 2015;42:1532-4.
- Van Montfrans JM, Hartman EA, Braun KP, Hennekam EA, Hak EA, Nederkoorn PJ, et al. Phenotypic variability in patients with ADA2 deficiency due to identical homozygous R169Q mutations. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:902-10.
- Jee H, Huang Z, Baxter S, Huang Y, Taylor ML, Henderson LA, et al. Comprehensive analysis of ADA2 genetic variants and estimation of carrier frequency driven by a function-based approach. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149:379-87.
- Caorsi R, Penco F, Grossi A, Insalaco A, Omenetti A, Alessio M, et al. ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognised cause of early onset polyarteritis nodosa and stroke: a multicentre national study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1648-56.
- Schnappauf O, Sampaio Moura N, Aksentijevich I, Stoffels M, Ombrello AK, Hoffmann P, et al. Sequence-Based Screening of Patients With Idiopathic Polyarteritis Nodosa, Granulomatosis With Polyangiitis, and Microscopic Polyangiitis for Deleterious Genetic Variants in ADA2. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:512-9.
- Ulirsch JC, Verboon JM, Kazerounian S, Guo MH, Yuan D, Ludwig LS, et al. The Genetic Landscape of Diamond-Blackfan Anemia. *Am J Hum Genet*. 2018;103:930-47.
- Huang Z, Li T, Nigrovic PA, Lee PY. Polyarteritis nodosa and deficiency of adenosine deaminase 2 - Shared genealogy, generations apart. *Clin Immunol*. 2020;215:108411.
- Nanthapaisal S, Murphy C, Omoyinmi E, Hong Y, Standing A, Berg S, et al. Deficiency of Adenosine Deaminase Type 2: A Description of Phenotype and Genotype in Fifteen Cases. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:2314-22.
- Schnappauf O, Zhou Q, Moura NS, Ombrello AK, Michael DG, Deutch N, et al. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Hidden Variants, Reduced Penetrance, and Unusual Inheritance. *J Clin Immunol*. 2020;40:917-26.
- Lee PY, Kellner ES, Huang Y, Furutani E, Huang Z, Bainter W, et al. Genotype and functional correlates of disease phenotype in deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2). *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:1664-72.
- Schnappauf O, Ombrello AK, Kastner DL. Deficiency of adenosine deaminase 2: Is it an elephant after all? *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:1560-1.
- Sharma A, Naidu G, Sharma V, Jha S, Dhooria A, Dhir V, et al. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 in Adults and Children: Experience From India. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:276-85.
- Özen S, Batu ED, Taşkıran EZ, Özkara HA, Ünal Ş, Güleray N, et al. A Monogenic Disease with a Variety of Phenotypes: Deficiency of Adenosine Deaminase 2. *J Rheumatol*. 2020;47:117-25.
- Hashem H, Kumar AR, Müller I, Babor F, Bredius R, Dalal J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation rescues the hematological, immunological, and vascular phenotype in DADA2. *Blood*. 2017;130:2682-8.
- Hashem H, Kelly SJ, Ganson NJ, Hershfield MS. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2), an Inherited Cause of Polyarteritis Nodosa and a Mimic of Other Systemic Rheumatologic Disorders. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19:70.
- Lee PY, Huang Z, Hershfield MS, Nigrovic PA. Response to: 'Total adenosine deaminase highly correlated with adenosine deaminase 2 activity in serum' by Gao et al. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:e31.
- Zavialov AV, Engström A. Human ADA2 belongs to a new family of growth factors with adenosine deaminase activity. *Biochem J*. 2005;391:51-7.
- Zavialov AV, Gracia E, Glaichenhaus N, Franco R, Zavialov AV, Lauvau G. Human adenosine deaminase 2 induces differentiation of monocytes into macrophages and stimulates proliferation of T helper cells and macrophages. *J Leukoc Biol*. 2010;88:279-90.
- Carmona-Rivera C, Khaznadar SS, Shwin KW, Irizarry-Caro JA, O'Neil LJ, Liu Y, et al. Deficiency of adenosine deaminase 2 triggers adenosine-mediated NETosis and TNF production in patients with DADA2. *Blood*. 2019;134:395-406.
- Ombrello AK, Qin J, Hoffmann PM, Kumar P, Stone D, Jones A, et al. Treatment Strategies for Deficiency of Adenosine Deaminase 2. *N Engl J Med*. 2019;380:1582-4.
- Insalaco A, Moneta GM, Pardeo M, Caiello I, Messia V, Bracaglia C, et al. Variable Clinical Phenotypes and Relation of Interferon Signature with Disease Activity in ADA2 Deficiency. *J Rheumatol*. 2019;46:523-6.
- Skrabl-Baumgartner A, Plecko B, Schmidt WM, König N, Hershfield M, Gruber-Sedlmayr U, et al. Autoimmune phenotype with type I interferon signature in two brothers with ADA2 deficiency carrying a novel CECR1 mutation. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15:67.
- Nihira H, Izawa K, Ito M, Umebayashi H, Okano T, Kajikawa S, et al. Detailed analysis of Japanese patients with adenosine deaminase 2 deficiency reveals characteristic elevation of type II interferon signature and STAT1 hyperactivation. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148:550-62.
- Dhanwani R, Takahashi M, Mathews IT, Lenzi C, Romanov A, Watrous JD, et al. Cellular sensing of extracellular purine nucleosides triggers an innate IFN- β response. *Sci Adv*. 2020;6:eaba3688.
- Greinier-Tollersrud OK, Boehler V, Bartok E, Krausz M, Polyzou A, Schepp J, et al. ADA2 is a lysosomal DNase regulating the type-I interferon response. *bioRxiv*. 2020.
- Schepp J, Bulashevskaya A, Mannhardt-Laakmann W, Cao H, Yang F, Seidl M, et al. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 Causes Antibody Deficiency. *J Clin Immunol*. 2016;36:179-86.
- Schepp J, Proietti M, Frede N, Buchta M, Hübscher K, Rojas Restrepo J, et al. Screening of 181 Patients With Antibody Deficiency for Deficiency of Adenosine Deaminase 2 Sheds New Light on the Disease in Adulthood. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1689-700.
- Lee PY. Vasculopathy, Immunodeficiency, and Bone Marrow Failure: The Intriguing Syndrome Caused by Deficiency of Adenosine Deaminase 2. *Front Pediatr*. 2018;6:282.
- Meys I, Aksentijevich I. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment. *J Clin Immunol*. 2018;38:569-78.

32. Bourgeois G, Richard M, Danset M, Pérard L, Breton AL, Berthoux E. Deficiency of adenosine deaminase 2 diagnosed at 65 years of age. *Lancet*. 2021;397:913.
33. Trotta L, Martelius T, Siitonen T, Hautala T, Hämäläinen S, Juntti H, et al. ADA2 deficiency: Clonal lymphoproliferation in a subset of patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:1534-7.
34. Clarke K, Campbell C, Omoyinmi E, Hong Y, Al Obaidi M, Sebire N, et al. Testicular ischemia in deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2). *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17:39.
35. Elbracht M, Mull M, Wagner N, Kuhl C, Abicht A, Kurth I, et al. Stroke as Initial Manifestation of Adenosine Deaminase 2 Deficiency. *Neuropediatrics*. 2017;48:111-4.
36. Fayand A, Chasset F, Boutboul D, Queyrel V, Tieulié N, Guichard I, et al. DADA2 diagnosed in adulthood versus childhood: A comparative study on 306 patients including a systematic literature review and 12 French cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51:1170-9.
37. Alsultan A, Basher E, Alqanatish J, Mohammed R, Alfadhel M. Deficiency of ADA2 mimicking autoimmune lymphoproliferative syndrome in the absence of livedo reticularis and vasculitis. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65.
38. Barzaghi F, Minniti F, Mauro M, Bortoli M, Balter R, Bonetti E, et al. ALPS-Like Phenotype Caused by ADA2 Deficiency Rescued by Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2019;9:2767.
39. Van Nieuwenhove E, Humblet-Baron S, Van Eyck L, De Somer L, Dooley J, Tousseyn T, et al. ADA2 Deficiency Mimicking Idiopathic Multicentric Castleman Disease. *Pediatrics*. 2018;142:e20172266.
40. Ben-Ami T, Revel-Vilk S, Brooks R, Shaag A, Hershfield MS, Kelly SJ, et al. Extending the Clinical Phenotype of Adenosine Deaminase 2 Deficiency. *J Pediatr*. 2016;177:316-20.
41. Hashem H, Egler R, Dalal J. Refractory Pure Red Cell Aplasia Manifesting as Deficiency of Adenosine Deaminase 2. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39:e293-6.
42. Sasa GS, Elghetany T, Bergstrom K, Nicholas S, Himes R, Krance RA, et al. Adenosine Deaminase 2 Deficiency as a Cause of Pure Red Cell Aplasia Mimicking Diamond Blackfan Anemia. *Blood*. 2015;126:3615.
43. Szvetnik EA, Klemann C, Hainmann I, O'Donohue MF, Farkas T, Niewisch M, et al. Diamond-Blackfan anemia phenotype caused by deficiency of adenosine deaminase 2. *Blood*. 2017;130:874.
44. Sundin M, Marits P, Nierkens S, Kolios AGA, Nilsson J. Immune Thrombocytopenia as Key Feature of a Novel ADA2 Deficiency Variant: Implication on Differential Diagnostics of ITP in Children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41:155-7.
45. Hsu AP, West RR, Calvo KR, Cuellar-Rodriguez J, Parta M, Kelly SJ, et al. Adenosine deaminase type 2 deficiency masquerading as GATA2 deficiency: Successful hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:628-30.
46. Le Voyer T, Boutboul D, Ledoux-Pilon A, de Fontbrune FS, Boursier G, Latour S, et al. Late-Onset EBV Susceptibility and Refractory Pure Red Cell Aplasia Revealing DADA2. *J Clin Immunol*. 2020;40:948-53.
47. Staples E, Simeoni I, Stephens JC, Allen HL; NIH-BioResource; Wright P, et al. ADA2 deficiency complicated by EBV-driven lymphoproliferative disease. *Clin Immunol*. 2020;215:108443.
48. Schena F, Penco F, Volpi S, Pastorino C, Caorsi R, Kalli F, et al. Dysregulation in B-cell responses and T follicular helper cell function in ADA2 deficiency patients. *Eur J Immunol*. 2021;51:206-19.
49. Yap JY, Moens L, Lin MW, Kane A, Kelleher A, Toong C, et al. Intrinsic Defects in B Cell Development and Differentiation, T Cell Exhaustion and Altered Unconventional T Cell Generation Characterize Human Adenosine Deaminase Type 2 Deficiency. *J Clin Immunol*. 2021;41:1915-35.
50. Claassen D, Boals M, Bowling KM, Cooper GM, Cox J, Hershfield M, et al. Complexities of genetic diagnosis illustrated by an atypical case of congenital hypoplastic anemia. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2018;4:a003384.
51. Muraoka T, Katsuramaki T, Shiraiishi H, Yokoyama MM. Automated enzymatic measurement of adenosine deaminase isoenzyme activities in serum. *Anal Biochem*. 1990;187:268-72.
52. Ungerer JP, Oosthuizen HM, Bissbort SH, Vermaak WJ. Serum adenosine deaminase: isoenzymes and diagnostic application. *Clin Chem*. 1992;38:1322-6.
53. Samanta D, Cobb S, Arya K. Sneddon Syndrome: A Comprehensive Overview. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28:2098-108.
54. Santo GC, Baldeiras I, Guerreiro R, Ribeiro JA, Cunha R, Youngstein T, et al. Adenosine Deaminase Two and Immunoglobulin M Accurately Differentiate Adult Sneddon's Syndrome of Unknown Cause. *Cerebrovasc Dis*. 2018;46:257-64.
55. Burillo-Sanz S, Montes-Cano MA, García-Lozano JR, Ortiz-Fernández L, Ortego-Centeno N, García-Hernández FJ, et al. Mutational profile of rare variants in inflammasome-related genes in Behçet disease: A Next Generation Sequencing approach. *Sci Rep*. 2017;7:8453.
56. Sharma A, Naidu GRSRNSK, Chattopadhyay A, Acharya N, Jha S, Jain S. Novel CECR1 gene mutations causing deficiency of adenosine deaminase 2, mimicking antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:181-2.
57. Cooray S, Omyinmi E, Hong Y, Papadopoulou C, Harper L, Al-Abadi E, et al. Anti-tumour necrosis factor treatment for the prevention of ischaemic events in patients with deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2). *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:4373-8.
58. Lee PY, Huang Y, Zhou Q, Schnappauf O, Hershfield MS, Li Y, et al. Disrupted N-linked glycosylation as a disease mechanism in deficiency of ADA2. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:1363-5.
59. Liu L, Wang W, Wang Y, Hou J, Ying W, Hui X, et al. Chinese DADA2 patient: report of two novel mutations and successful HSCT. *Immunogenetics*. 2019;71:299-305.
60. Rama M, Duflos C, Melki I, Bessis D, Bonhomme A, Martin H, et al. A decision tree for the genetic diagnosis of deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2): a French reference centres experience. *Eur J Hum Genet*. 2018;26:960-71.
61. Hashem H, Vatsayan A, Gupta A, Nagle K, Hershfield M, Dalal J. Successful reduced intensity hematopoietic cell transplant in a patient with deficiency of adenosine deaminase 2. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52:1575-6.
62. Hashem H, Buccioli G, Ozen S, Unal S, Bozkaya IO, Akarsu N, et al. Hematopoietic Cell Transplantation Cures Adenosine Deaminase 2 Deficiency: Report on 30 Patients. *J Clin Immunol*. 2021;41:1633-47.
63. Sahin S, Adrovic A, Kasapcopur O. A monogenic autoinflammatory disease with fatal vasculitis: deficiency of adenosine deaminase 2. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32:3-14.