



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

Cilt/Volume: 23 Sayı/Issue: 2 August/Ağustos 2025

Baş Editör / Editor-in-Chief

Ömer Faruk Tarım

Editörler / Editors

Şükrü Çekiç

Taner Özgür

Hilal Özkan

Özgün Araştırmalar / Original Articles

Examining Thyroid Testing Practices and Relevant Costs for Children Experiencing Chronic Constipation

Kronik Kabızlığı Olan Çocuklarda Tiroid Testi İstem Sıklığı ve İlişkili Maaliyetlerin Hesaplanması

Yaprak et al.

Does the Urinary Calcium/Citrate Ratio Help in the Diagnosis of Children at Risk of Urolithiasis?

İdrar Kalsiyum/Sitrat Oranı Ürolitiazis Riski Taşıyan Çocukların Teşhisinde Yardımcı Olur mu?

Dönger et al.

Clinical Features of a Group of Adolescents Diagnosed with Primary Hyperparathyroidism

Primer Hiperparatiroidizm Tanılı Bir Grup Adolesanın Klinik Özellikleri

Günbey et al.

The Impact of BMI on Self-Concept in Adolescents with Pubertal Gynecomastia

Pubertal Jinekomastili Adolesanlarda BMI'nin Öz Kavram Üzerindeki Etkisi

Kaymaz et al.

Comprehensive Assessment of the Characteristics of Pediatric Patients with Diabetic Ketoacidosis: Years of Data from a Tertiary Center

Diyabetik Ketoasidozlu Pediatrik Hastaların Özelliklerinin Kapsamlı Değerlendirmesi: Üçüncü Basamak Bir Merkezden Yıllık Veri

İnce Açıcı and Papatya Çakır.

Relationship between Helicobacter Pylori Gastritis and Plasma Amino Acids

Helicobacter Pylori Gastriti ile Plazma Amino Asitleri İlişkisi

Altay et al.

Pretermilerin Bitmeyen Sorunu Bronkopulmoner Displazinin En Önemli Risk Faktörleri ve Eşlik Eden Morbiditeleri

The Most Important Risk Factors and Associated Morbidities of Bronchopulmonary Dysplasia, the Never Ending Problem of Preterms

Bayrak ve ark.

Perioküler Hemanjiom Tanılı Olguların Erken Tedavi ile Görme Kusuru Gelişiminin Önlenmesi: Tek Merkez Deneyimi

Preventing the Development of Visual Defects with Early Treatment in Cases Diagnosed with Periocular Hemangioma: A Single Center Experience

Temuroğlu ve Sevinir.

0-24 Ay Arası Çocuğu Olan Ailelerin Çocukluk Çağı Aşılı Hakkındaki Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Attitudes and Behaviors of Families with Children Aged - Months about Childhood Vaccines

Evsile ve ark.

Çocukluk Çağında Hipertiroidizm ile Başvuran Olguların Tanı ve Takip Özellikleri

Diagnostic and Follow-up Characteristics of Cases Presenting with Hyperthyroidism in Childhood

Denkboy Öngen and Kara.



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, Türkiye
Email: drotarim@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-5322-5508

Editörler / Editors

Doç. Dr. Şükrü Çekiç

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy, Bursa, Türkiye
E-mail: drsukruceki@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, Türkiye
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 Uludağ University Faculty of Medicine Pediatrics
Department.

Danışma Kurulu / Advisory Board

• Prof. Dr. Cezmi A. Akdiş

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

• Prof. Dr. Mübeccel Akdiş

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

• Prof. Dr. Cem Akın

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

• Prof. Dr. Abdullah Bereket

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

• 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, Türkiye

• Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu

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

• Prof. Dr. Feyzullah Çetinkaya

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

• Prof. Dr. Agop Çıtak

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

• 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, Türkiye

• Prof. Dr. Haluk Çokuğraş

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

• Prof. Dr. Marco Danon

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

• Prof. Dr. Feyza Darendeliler

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



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

• **Prof. Dr. Osman Dönmez**

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

• **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, Türkiye

• **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, Türkiye

• **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, Türkiye

• **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, Türkiye

• **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, Türkiye

• **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, Türkiye

• **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, Türkiye

• **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, Türkiye

• **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, Türkiye

• **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, Türkiye

• **Prof. Dr. Tanju B. Özkan**

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

• **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, Türkiye

• **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, Türkiye

• **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, Türkiye

• **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, Türkiye

• **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, Türkiye

• **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, Türkiye

• **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, Türkiye

• **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, Türkiye

• **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



The Journal of Current Pediatrics

Güncel Pediatri

• 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, Türkiye

• 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, Türkiye

• 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, Türkiye

• 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, Türkiye

• 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, Türkiye

Türkçe Dil Editörü

Prof. Dr. Nihat Sapan

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

İngilizce Dil Editörü

Prof. Dr. Halil Sağlam

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

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**, **DOAJ**, **TÜBİTAK ULAKBİM TR Dizin**, **EBSCO**, **CINAHL**, **Embase**, **Gale**, **Proquest**, **J-GATE**, **Türk Medline** ve **Türkiye Atıf 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**, **DOAJ**, **TÜBİTAK ULAKBİM TR Index**, **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 2025 / August 2025

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

64

Examining Thyroid Testing Practices and Relevant Costs for Children Experiencing Chronic Constipation

Kronik Kabızlığı Olan Çocuklarda Tiroid Testi İstem Sıklığı ve İlişkili Maaliyetlerin Hesaplanması

Deniz Yaprak, Melike Arslan, Necati Balamtekin, Murat Gülşen; Ankara, Türkiye

72

Does the Urinary Calcium/Citrate Ratio Help in the Diagnosis of Children at Risk of Urolithiasis?

İdrar Kalsiyum/Sitrat Oranı Ürolitiazis Riski Taşıyan Çocukların Teşhisinde Yardımcı Olur mu?

Utku Döngör, Aysun Çaltık Yılmaz, Caner İncekaş, Kaan Gülleroğlu, Esra Baskın; Ankara, Türkiye

80

Clinical Features of a Group of Adolescents Diagnosed with Primary Hyperparathyroidism

Primer Hiperparatiroidizm Tanılı Bir Grup Adolesanın Klinik Özellikleri

Ömer Günbey, Firdevs Dilara Paksoy, Nurdan Yıldırım Acar, Deniz Ökdemir, İhsan Esen; Elazığ, Türkiye

86

The Impact of BMI on Self-Concept in Adolescents with Pubertal Gynecomastia

Pubertal Jinekomaştili Adolesanlarda BMI'nin Öz Kavram Üzerindeki Etkisi

Nazan Kaymaz, Özlem Kara, Tolga Kasap, Mehmet Erdem Uzun, Hande Şirin; İstanbul, Bursa, Çanakkale, Türkiye

92

Comprehensive Assessment of the Characteristics of Pediatric Patients with Diabetic Ketoacidosis: Years of Data from a Tertiary Center

Dişabetik Ketoasidozlu Pediatrik Hastaların Özelliklerinin Kapsamlı Değerlendirmesi: Üçüncü Basamak Bir Merkezden Yıllık Veri

Selin İnce Açıcı, Esra Deniz Papatya Çakır; Bursa, İstanbul, Türkiye

105

Relationship between Helicobacter Pylori Gastritis and Plasma Amino Acids

Helicobacter Pylori Gastriti ile Plazma Amino Asitleri İlişkisi

Derya Altay, Burcu Özşeker Yazman, Merve Başol Göksülük, Mustafa Kendirci, Duran Arslan; Kayseri, Türkiye

112

Pretermilerin Bitmeyen Sorunu Bronkopulmoner Displazinin En Önemli Risk Faktörleri ve Eşlik Eden Morbiditeleri

The Most Important Risk Factors and Associated Morbidities of Bronchopulmonary Dysplasia, the Never Ending Problem of Preterms

Ayşen Bayrak, İpek Güney Varal, Pelin Doğan, Elif Güler Kazancı; Bursa, Türkiye

120

Perioküler Hemanjiom Tanılı Olguların Erken Tedavi ile Görme Kusuru Gelişiminin Önlenmesi: Tek Merkez Deneyimi

Preventing the Development of Visual Defects with Early Treatment in Cases Diagnosed with Periorbital Hemangioma: A Single Center Experience

Aytül Temuroğlu, Betül Berrin Sevinir; Bursa, Türkiye

126

0-24 Ay Arası Çocuğu Olan Ailelerin Çocukluk Çağı Aşıları Hakkındaki Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Attitudes and Behaviors of Families with Children Aged - Months about Childhood Vaccines

Sümeyye Evsile, Gökçe Celep, Ada Perin Duran, Ali Bahadır, Kader Memiş, Muhammed Davvara, Nurgül Kılıç, Sema Çayır, Senanur Akıncı; Amasya, Türkiye

134

Çocukluk Çağında Hipertiroidizm ile Başvuran Olguların Tanı ve Takip Özellikleri

Diagnostic and Follow-up Characteristics of Cases Presenting with Hyperthyroidism in Childhood

Yasemin Denkboy Öngen, Özlem Kara; Bursa, Türkiye

Examining Thyroid Testing Practices and Relevant Costs for Children Experiencing Chronic Constipation

Kronik Kabızlığı Olan Çocuklarda Tiroid Testi İstem Sıklığı ve İlişkili Maaliyetlerin Hesaplanması

Deniz Yaprak (0000-0002-8130-7877), Melike Arslan (0000-0002-0107-4699), Necati Balamtekin (0000-0001-8665-5611), Murat Gülşen (0000-0003-4494-9536)

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

Cite this article as: Yaprak D, Arslan M, Balamtekin N, Gülşen M. Examining thyroid testing practices and relevant costs for children experiencing chronic constipation. J Curr Pediatr. 2025;23(2):64-71



Abstract

Introduction: The study aims to evaluate trends in thyroid testing and direct medical costs incurred by clinical visits and thyroid function tests in children with constipation.

Materials and Methods: Hospital records identified children with chronic constipation with an ICD code of K59.0. The number of follow-up visits, thyroid hormone test results, and tests performed for each patient were extracted. Patients treated before were compared to those treated after the launch of the Nationwide Neonatal Screening Program (NNSP) for congenital hypothyroidism. Medical costs were calculated based on the current exchange rate for the US dollar.

Results: 2126 follow-up visits and 1363 thyroid function tests were performed for 1128 constipated children. The total number of patients referred before and after the launch of the NNSP was 182 (16.1%) and 946 (83.9%), respectively. Of whom, 937 (83.1%) underwent thyroid testing, and the reported prevalence of hypothyroidism was %6.4 (60). Patients admitted before the launch of NNSP had a significantly higher mean age (12.57 ± 0.89 years) compared to those admitted after (5.14 ± 1.44) ($p < 0.001$). Repeat thyroid testing for patients without hypothyroidism before was higher than after the launch of NNSP; 45.2% (59) vs. 31.9% (210), respectively ($p = 0.001$). The mean cost incurred to diagnose a new patient with hypothyroidism was higher than a standard patient: 70 USD vs 53 USD respectively. The billed per-patient cost for children without hypothyroidism was higher before than after the launch of the NNSP: 46 USD vs 38 USD, respectively.

Conclusion: The NNSP implementation for congenital hypothyroidism has reduced the age of patients referred for chronic constipation and modified thyroid testing protocols for clinicians. Unnecessary thyroid testing in children with chronic constipation and dysregulation of operation in the general health insurance coverage system increases medical costs, and the NNSP for congenital hypothyroidism is connected with decreasing medical costs.

Öz

Giriş: Çalışmanın amacı, kronik kabızlığı olan çocuklarda klinisyenlerin tiroid testi isteme eğilimleri ve klinik ziyaretler ile tiroid fonksiyon testleri nedeniyle oluşan doğrudan tıbbi maliyetleri değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Hastane kayıtlarından K59.0 ICD koduna sahip kronik kabızlığı olan çocukları tanımlandı. Her hasta için takip ziyaretlerinin sayısı, tiroid hormonu test sonuçları ve yapılan testler çıkarıldı. Konjenital hipotiroidizm için Ulusal Yenidoğan Tarama Programı (UYTP) başlatılmasından sonra tedavi

Keywords

Children, chronic constipation, hypothyroidism, medical expenditures

Anahtar kelimeler

Çocuklar, kronik kabızlık, hipotiroidizm, tıbbi maliyetler

Received/Geliş Tarihi : 17.01.2025

Accepted/Kabul Tarihi : 15.04.2025

Published Date/

Yayınlanma Tarihi : 21.08.2025

DOI:10.4274/jcp.2025.28000

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Deniz Yaprak, University of Health Sciences Türkiye, Gülhane Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics and Child Health and Neonatology, Ankara, Türkiye
E-mail: drdenizyaprak@gmail.com



edilen hastalarla daha önce tedavi edilen hastalar karşılaştırıldı. Tıbbi maliyetler, ABD doları için geçerli güncel döviz kuruna göre hesaplandı.

Bulgular: 1128 kabız çocuk için 2126 izlem ziyareti ve 1363 tiroid fonksiyon testi yapıldı. UYTP'nin başlatılmasından önce ve sonra kronik kabızlık nedeniyle muayene edilen toplam hasta sayısı sırasıyla 182 (%16,1) ve 946 (%83,9) idi. Bunlardan 937'si (%83,1) tiroid testinden geçti ve bildirilen hipotiroidizm prevalansı %6,4 idi (60). UYTP'nin başlatılmasından önce hastaneye yatırılan hastaların ortalama yaşı ($12,57 \pm 0,89$ yıl), sonrasında hastaneye yatırılan hastalara ($5,14 \pm 1,44$) kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0,001$). Hipotiroidizmi olmayan hastalarda UYTP'nin başlatılmasından önce tekrarlanan tiroid testi, %43,1 (59) ve %28,4 (210) sırasıyla daha yüksekti ($p=0,001$). Hipotiroidizmi olan yeni bir hastayı teşhis etmenin ortalama maliyeti, standart bir hastadan daha yüksekti: sırasıyla 70 USD ve 53 USD. Hipotiroidizmi olmayan çocuklar için faturalanan hasta başına maliyet, UYTP'nin başlatılmasından önce ve sonra daha yüksekti: sırasıyla 46 USD ve 38 USD.

Sonuç: Konjenital hipotiroidizm için başlatılan UYTP uygulaması, kronik kabızlık nedeniyle değerlendirilen hastaların ortalama yaşını düşürdü ve klinisyenler için tiroid testi isteme protokollerini değiştirdi. Kronik kabızlığı olan ve genel sağlık sigortası kapsam sisteminde operasyon düzensizliği olan çocuklarda gereksiz tiroid testi tıbbi maliyetleri artırır

Introduction

Chronic constipation is one of the most common problems that physicians encounter in pediatric outpatient clinics. It is defined as the infrequent passage of feces (≤ 2 per week) with associated stool retention (1,2). Constipation is the most common of all gastrointestinal diseases; studies (3,4) have estimated that %1–30% of the general population experience chronic constipation (5). It is unnecessary to perform diagnostic tests for most cases in which the patient's history and the physical examination strongly suggest functional childhood constipation. However, pediatric gastroenterology consultation is required in cases of intractable constipation when typical treatments have already been followed. Early onset symptoms, urinary incontinence, and bloody diarrhea are some of the factors that should prompt clinicians to commit to further research (6).

Thyroid hormones are essential for growth, development, and metabolism regulation. Hypothyroidism, characterized by low thyroid hormone levels, can cause chronic organic constipation in children and is categorized into congenital or acquired forms. Newborn screening enables early detection and treatment of congenital hypothyroidism, while acquired hypothyroidism emerges later with varied complaints. Pediatric neurology addresses issues like large fontanelles and developmental delays, while pediatric gastroenterology focuses on infants with feeding difficulties and constipation. Endocrinology outpatient clinics assess symptoms such as declining height velocity, delayed puberty, lethargy, and constipation associated with acquired hypothyroidism (7). Thyroid tests are usually ordered for evaluating pediatric patients with chronic constipation, and therefore, data to justify routine screening for hypothyroidism is scarce. A review of all thyroid tests in a pediatric gastroenterology unit found the prevalence of hypothyroidism only %0.3 in the population of isolated constipation (8).

In most developed countries, especially those in which private insurance companies or individuals cover healthcare expenditures, cost-effectiveness is decisive in establishing disease diagnosis and treatment health policies. In a study of population-based birth cohort, Choung et al. (9) reported that health expenditures for children with constipation are four times higher than for those without, with the most significant part of this financial burden occurring due to laboratory tests. As of 2019, Türkiye healthcare expenditures represented 16.3% of its total financial output, totaling 156.9 billion TL (around 26 billion USD) (10). The state primarily covers healthcare costs, which leads to a tendency among physicians to disregard cost-effectiveness when ordering diagnostic tests. This results in no financial limitations or penalties for patients and clinicians regarding testing. Furthermore, inadequate systems for sharing test results contribute to unnecessary healthcare spending. Routine screening for rare diseases is not cost-effective for common symptoms. The ESPGHAN/NASPGHAN guidelines from 2014 state that routine testing for hypothyroidism in children with chronic constipation is not recommended. Testing should only be conducted if there are alarming symptoms, such as growth retardation, a family history, treatment failure, or recurrent constipation (6). Türkiye national neonatal screening program for congenital hypothyroidism (NNSP) started in 2006 and measures primary TSH levels ($\mu\text{U/mL}$). Consent from patients or families is not needed for screening. The NNSP may impact doctors' preferences for thyroid testing in different clinical situations.

The main aim of this study is to evaluate the frequency of thyroid testing in children with chronic constipation and current trends in clinicians' ordering preferences in Türkiye since the establishment of an NNSP for congenital hypothyroidism. Another aim is to obtain general information about the direct medical costs incurred by clinical visits and thyroid testing in pediatric gastroenterology units.

Materials and Methods

This study investigated all children with chronic constipation who visited the Pediatric Gastroenterology Outpatient Unit of University of Health Science Türkiye, Gülhane Training and Research Hospital. Children diagnosed with chronic constipation with an ICD code of K59.0 between September 2016 and September 2020 were identified from the hospital record system and reviewed retrospectively.

Chronic constipated children are referred to the pediatric gastroenterology department in the presence of any accompanying and/or alarming symptoms by the attending pediatrician. Therefore, we did not aim to obtain a detailed medical history.

Individuals who did not meet the criteria for chronic constipation according to Rome 4 and who were previously known to have hypothyroidism or any other organic cause for constipation (such as anorectal malformations, Hirschsprung disease, and cerebral palsy) were excluded from the study.

Information about the demographic details of the patients, the number of follow-up visits for constipation in the pediatric gastroenterology unit, thyroid hormone test results, and the number of tests performed for each patient were extracted from the hospital's electronic database and patients' medical files. Because this is a retrospective analysis, full data on the indication for repeat thyroid testing could not be collected, and the decision to test for hypothyroidism was at the attending physician's discretion. All information was recorded on a data sheet.

To better understand whether the NNSP influences doctors' clinical decisions, the patients were divided into two groups: those treated before and those treated after the launch of the NNSP. This study also investigated the number of patients diagnosed with hypothyroidism according to both TSH and T4 levels results, together with the frequency and number of measurements. Hypothyroidism is defined by the following laboratory values: free T4<0.8 ng/μL (for all ages) or TSH>5.5 mIU/L (older than 30 days of age).

To determine the laboratory costs, the unit prices of TSH and T4 level tests were derived from the relevant unit of the hospital and calculated based on the current exchange rate for the Turkish lira (TL) and the US dollar (USD). According to the general health insurance reimbursement regulations in Türkiye, the package price of a patient physical examination, all laboratory tests, radiologic imaging, and consultations account for 50 TL (7.14 USD). All follow-up visits included in the study were performed at the same pediatric gastroenterology unit and incorporated into the cost calculation. Total billed costs also included other costs for radiologic imaging and other tests

(e.g., celiac screening). When determining the cost calculation, we assumed an average daily parental income of 150 TL (21 USD), based on the typical daily wage earned in Türkiye. One patient's cost per visit corresponds to 200 TL (29 USD).

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using SPSS version 21.0 (Chicago, IL, USA). The Kolmogorov-Smirnov test was performed to derive the distribution of the continuous variables and analyzed with the Student's t-test. The categorical data between groups were analyzed using the chi-squared test and presented as a total count and a percentage value. The statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results

5,641 patients were referred to the pediatric gastroenterology unit in the study period, and the total number of patients examined for chronic constipation was 1,128 [with a mean age of 7.8 years; 617 (54.7%) were female], while 2,126 follow-up visits (ranging from one to eight per patient) were performed. A total of 45.1% ($n=509$) of patients were examined once, 32.6% ($n=368$) twice, and 22.3 % (251) were examined three or more times. Figure 1 demonstrates the flow diagram of the participating patients in the study.

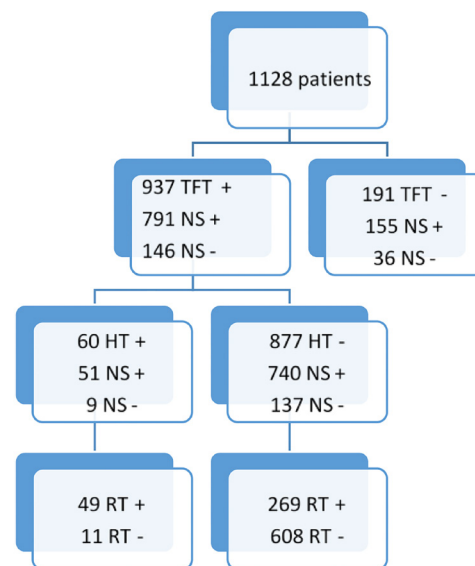


Figure 1. The flow diagram of the participating patients
 TFT+ Patients who underwent thyroid testing
 TFT- Patients who did not undergo thyroid testing
 NS+ Patients who underwent neonatal thyroid screening
 NS- Patients who did not undergo neonatal thyroid screening
 HT+ Patients with hypothyroidism
 HT- Patients without hypothyroidism
 RT+ Patients who underwent repeat thyroid testing
 RT- Patients who did not undergo repeat thyroid testing

The total number of patients who were screened for hypothyroidism was 937 (83.1%) (with a mean age of 7.7 years; 54.7% [(n=513) were female], of whom 54.9% (n=619) were screened once, 18.6% (n=210) twice, and 9.6% (n=108) were screened three times.

Of these 937 patients, 93.6% (n=877) received routine thyroid function test (TFT) results, and 5.3% (n=60) were diagnosed with hypothyroidism. The mean age of patients who were diagnosed with hypothyroidism was 7.64 years, ranging from one to 17, and 58.3% [n=35] were female. The percentage of patients diagnosed with hypothyroidism before and after the NNSP was 6.2% (n=9) and 6.4% (n=51), respectively ($p=0.898$). Two infants diagnosed with hypothyroidism were referred before the launch of NNSP with feeding difficulties. The 8-month-old infants had dysmorphic features suggesting Down Syndrome and the 1-year-old infant had a coarse face with large fontanelles and tongue. These two infants are assumed to have congenital hypothyroidism. And L-thyroxine treatment was initiated. The remaining 7 patients diagnosed with hypothyroidism who were referred before the launch of NNSP did not have any accompanying symptoms. 51 patients with hypothyroidism were admitted after the launch of the NNSP. 16 patients had constipation accompanied by declining height velocity. 5 patients were both overweight and stunted, and one patient had obesity and slow growth. 29 patients had constipation alone. All the patients with hypothyroidism were referred to the pediatric endocrinology department, and none of them were diagnosed with congenital hypothyroidism. Of them, 17 patients had a noticeable goiter and were diagnosed with autoimmune thyroiditis. Two patients were accompanied by celiac disease, and one patient was on the course of phenobarbital therapy because of a new emerging epilepsy.

The total number of TFTs performed to aid in diagnosing patients with hypothyroidism was 1,363. The percentage of repeat screening of TFTs was significantly higher in patients with hypothyroidism than for patients without, at 81.7% (n=49) and 30.7% (n=269), respectively ($p=0.001$). Repeat testing decisions for hypothyroidism were at the discretion of the attending physician, and data on the indication for repeat thyroid testing could not be collected. Repeated tests performed at least four weeks apart.

The total number of patients referred before the launch of the NNSP was 182 (16.1%), with the remaining 946 (83.9%) referred after NNSP. The mean age of patients admitted before the launch of NNSP was significantly higher than that

of patients after the launch of NNSP: 12.57 ± 0.89 years and 5.14 ± 1.44 , respectively ($p < 0.001$). The percentage of patients who have undergone thyroid testing before and after the launch of the NNSP was similar, at 80.2% (n=146) and 84.4% (n=791), respectively ($p=0.263$). The percentage of repeat thyroid testing for patients who were not hypothyroid was significantly higher before the NNSP than after the launch of the program, at 45.2% (n=59) and 31.9% (n=210), respectively ($p=0.001$). Table 1 demonstrates the demographic and clinical characteristics of the patients in the study.

Costs

The total billed cost for children with chronic constipation was 59,551 USD, and the per-patient cost to evaluate one patient with chronic constipation was 53 USD. The total billed cost for children with hypothyroidism was 4,229 USD, and the per-patient cost incurred to diagnose a patient with hypothyroidism was 70 USD. The total billed cost for all thyroid tests performed for children with and without hypothyroidism accounted for 3,782 USD and 34,398 USD, respectively. The total billed cost for all thyroid tests before and after the launch of the NNSP for children without hypothyroidism accounted for 6,246 USD and 28,151 USD, respectively. Table 2 demonstrates the thyroid hormone test numbers for screening hypothyroidism and associated costs in chronically constipated children.

The per-patient cost for thyroid tests before and after the launch of the NNSP for patients without hypothyroidism accounted for 46 USD and 38 USD, respectively.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients in the study

	Before NNSP n=182	After NNSP n= 946
*Age, years $\pm$ SD	12.57 ± 0.89	5.14 ± 1.44
*Male gender, %	35.7	47.1
Follow-up visits, n	1.9	1.8
Thyroid screening, %	80.2	83.6
*Repeat thyroid screening, %	45.2	31.9
Hypothyroid patients, n	9	51
Hypothyroidism ratio, %	6.2	6.4
* $p < 0.0$, NNSP: Nationwide neonatal screening for congenital hypothyroidism		

Table 2. The thyroid hormone test numbers for screening hypothyroidism and associated costs in chronically constipated children

Thyroid screening number	1		2		3		
Patients underwent thyroid screening	Number (n)	Cost TL/(Dollar)	Number (n)	Cost (TL) TL/(Dollar)	Number (n)	Cost TL/(Dollar)	Total cost TL/(Dollar)
Cases with hypothyroidism (n=60)	11	308	23	1.289	26	2.185	3.782
Cases without hypothyroidism (n=877)	608	17.031	187	10.476	82	6.891	34.398
Pre-NNSP (n=137)	78	2.184	32	1.793	27	2.269	6.246
Post-NNSP (n=740)	530	14.846	155	8.683	55	4.622	28.151

Discussion

Our study indicated an additional medical visit burden because of chronically constipated children in our pediatric gastroenterology unit; we found 2126 follow-up visits for 1128 chronically constipated children in a four-year period, and approximately one-fifth of the patients examined in our pediatric gastroenterology unit suffered from chronic constipation. Chronic constipation is a prevalent childhood condition, yet there is limited awareness about it among the general public. The lengthy healing process involves non-medical (dietary and lifestyle changes, stress management) and medical treatments (6,11-12). The treatment period for chronic diseases can strain the trust between parents and physicians, especially if parents perceive setbacks as treatment failures. This often leads to seeking second opinions. Chronic conditions typically require frequent outpatient visits and diagnostic evaluations to monitor disease progression. Additionally, complications may result in increased hospital admissions for intensive treatment and care. Liem et al. (13) conducted a nationally representative household survey in the United States. They observed an increased use of health services and three times higher expenditures per year among constipated children. At the same time, in their population-based birth cohort study, Choung et al. (9) found an increased utilization of healthcare system resources from childhood to early adulthood.

In the present study, we found a higher rate of thyroid screening, exceeding %80 in children with chronic constipation. Once hypothyroidism is thought to be frequent in children with chronic constipation, thyroid testing is a common clinical practice among pediatricians as a routine part of the diagnostic evaluation (8,14). In their retrospective chart review of patients admitted to the pediatric gastroenterology department, Bennet and Heuckeroth (8)

found thyroid testing to be performed on 30% of children with constipation. Of those for whom thyroid testing was performed, the ratio of hypothyroidism between pure constipated children was 0.2%. Therefore, the likelihood of hypothyroidism increased to 2.5% with the addition of both constipated and slow-growing patients (8). In a recent retrospective cohort study, Chogle and Saps (15) studied 7,472 children with constipation, of whom 2,332 were screened for hypothyroidism. Constipation was the presenting finding for only two of the children who were diagnosed with hypothyroidism (0.08%); the remaining 14 had growth retardation, abdominal pain, vomiting, or a combination of these symptoms. Similarly, Liem et al. (13) reported a low prevalence of thyroid disorder (1.2%) among subjects with constipation. In the present study, however, the prevalence of hypothyroidism was found to be around 6% among children undergoing thyroid screening; this is a higher percentage of hypothyroidism in children with chronic constipation than observed by Bennet and Heuckeroth (8), Chogle and Saps (15), and Liem et al. (13). Our findings may be due to the high prevalence of hypothyroidism in Turkish society, reflecting ethnic, autoimmune, and other factors such as iodine intake, all of which can influence the occurrence of the disease (16,17). In a study from Türkiye, Uzun et al. (18) reported the prevalence of hypothyroidism was %10.4 and %18.9, respectively, in children aged 6-12 and 13-19 years recently. The higher percentage of hypothyroidism in children with chronic constipation in our population may also be associated with dysregulation of the patient referral system in our country; according to the national health insurance coverage system, there is no obstacle against the patients to examine in the tertiary care directly. Thus, some patients bypass the first steps before the pediatric gastroenterology unit and have the initial examination in the tertiary step,

contributing to an increased amount of hypothyroid patients without being filtered by primary and secondary care. With noting the range of different results associated with this problem, ESPGHAN recommends clinicians investigate a possible diagnosis of hypothyroidism in children with chronic constipation only when symptoms are alarming (6); in other words, routine screening is not recommended because it is not deemed cost-effective (13). We agree with the ESPGHAN guidelines, which recommend not to test all chronically constipated children for hypothyroidism; thus, the high prevalence rate we observed indicates that clinical staff should be careful when evaluating cases of intractable constipation. Therefore, we recommend physicians in pediatric gastroenterology units consider performing thyroid tests in the presence of alarming symptoms in chronically constipated children. The age distribution of the children involved in the study demonstrated considerable variation, highlighting the effectiveness of the screening program for congenital hypothyroidism. However, we found similar rates of hypothyroidism both before and after the launch of the NNSP. This finding aligns with our expectations. Congenital hypothyroidism typically presents various symptoms that can be observed early in life, such as lethargy, feeding difficulties, hypotonia, and developmental delays; therefore, isolated cases of constipation are rare (8,14,19). It is reasonable to suggest that other clinicians would have recognized the signs of thyroid hypofunction and initiated treatment accordingly. As a result, we believe that patients with congenital hypothyroidism who exhibit constipation as their only symptom are seldom assessed in pediatric gastroenterology. Furthermore, we noted an increase in the repeat testing ratios before the program's implementation (45.2% compared to 31.9%, $p=0.001$). This phenomenon may be directly linked to the subtle symptomatology associated with hypothyroidism and the tendency of clinicians to avoid the risk of overlooking mild cases in the absence of a national neonatal thyroid screening initiative.

We observed unnecessarily repeated thyroid screening in about one-third of the patients without hypothyroidism, which indicates that repeating thyroid hormone tests to rule out hypothyroidism is also a widespread clinical practice among physicians in our country. The health care system's drawbacks in notification processes and lack of a test-sharing network contribute to unnecessary thyroid tests. The unrestricted ability of physicians to request additional analyses also plays a role. Implementing automated retrieval of test results and establishing guidelines for outpatient visits could help reduce unnecessary healthcare

expenditures. Additionally, creating a national laboratory test-sharing database and ensuring clinicians adhere to guidelines when ordering tests are recommended solutions. However, one survey of pediatricians in Saudi Arabia found that only 60% of clinicians knew the Rome criteria for diagnosing functional constipation (20).

According to the national health insurance coverage system, patients in Türkiye have the right to change their clinician arbitrarily regardless of the treatment period; this negatively affects the country's healthcare system and is a financial drain on the economy as a whole. Our study indicated an additional financial burden related to medical visits in our pediatric gastroenterology unit for chronic constipation; the billed charge of an examination is 29 USD, which increases the economic burden of the diagnosis process to 61.8%. Cost-effectiveness analyses indicate that laboratory tests are one of the most important parts of the billed financial expenses for chronic constipation (9,15). The text highlights that diagnosing chronic constipation in children often requires additional tests, impacting healthcare budgets. There has been an increase in pediatric cases presenting to emergency departments, sometimes needing inpatient care, which escalates medical costs. Research shows that pediatric constipation leads to significant annual inpatient expenses worldwide (21,22). Recent studies examining bowel function through the utilization of more comprehensive and validated questionnaires have the potential to diminish the frequency of thyroid testing conducted by clinicians (23).

Although it is difficult to precisely calculate all direct and indirect medical costs that arise in the process of diagnosis among children with chronic constipation, this study has obtained general information about the direct medical costs that occur due to clinician visits and thyroid testing in Türkiye. We have considered the number of visits because it has revealed the exact burden of clinical visits in outpatient settings and the magnitude of medical costs associated with malpractices in the current healthcare coverage system. According to the general health insurance reimbursement regulations in Türkiye, the package price of a patient physical examination, consultations with other departments, and thyroid hormone test account for 7.14 USD. FT4 and TSH were measured in every patient, and measuring TSH alone would not have affected cost. The total costs for the examination and laboratory testing of children with chronic constipation account for approximately 60,000 USD, while the total cost for 1,363 thyroid hormone tests is approximately 38,000 USD. Sixty of the screened children were found to have hypothyroidism, while 877 children's tests ruled out such

a diagnosis. The financial cost of finding a single case of unrecognized hypothyroidism is higher than that of a normally constipated child (70 vs. 53 USD). Furthermore, the total billed costs for a thyroid evaluation of euthyroid children were nine times higher than for children with hypothyroidism (34,398 vs. 3,782 USD). Overall, the cost of screening per patient decreased following the implementation of the NNSP for patients without hypothyroidism (46 USD vs. 38 USD). This could also be directly related to higher repeat thyroid testing ratios before the program's implementation, demonstrating another benefit of the NNSP (45.2% vs 31.9%, $p=0.001$).

We performed a chart review of children who visited the pediatric gastroenterology unit between 2016 and 2020.

Study Limitations

However, we wanted to study this period because the hospitals' automated information retrieval system was renewed at the beginning of 2016, and the accessibility to patient data has increased beyond this time. In this retrospective study, all of the included patients were treated by a pediatric gastroenterologist, and it is limited by the fact that screening costs associated with the referring pediatrician, treatment, and indirect costs related to transportation were not included in the above calculations.

Conclusion

Implementing the NNSP for congenital hypothyroidism has reduced the age of patients referred for chronic constipation in outpatient clinics, modified the thyroid testing protocols employed by clinicians, and decreased medical costs. Unreasonable practices in the health insurance system can increase costs for diagnosing and treating chronic diseases like constipation. To avoid unnecessary expenses, establishing a shared laboratory results network for physicians could help physicians review patients' previous tests. Additionally, effective in-service training strategies could optimize the use of test results and reduce redundant testing.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by the Gülhane Scientific Research Ethics Committee date: 04.09.2020, approval number: 2020/356).

Footnotes

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. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085:00182-7. EPUB: 2016.02.016.
2. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional disorders: children and adolescents. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00181-5.
3. Koppen IJ, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Benninga MA. The pediatric Rome IV criteria: what's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11:193-201.
4. Timmerman MEW, Trzpis M, Broens PMA. The problem of defecation disorders in children is underestimated and easily goes unrecognized: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr*. 2019;178:33-9.
5. Koppen IJN, Vriesman MH, Saps M, Rajindrajith S, Shi X, van Etten-Jamaludin FS, et al. Prevalence of functional defecation disorders in children: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*. 2018;198:121-130.e6.
6. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58:258-74.
7. Leung AKC, Leung AAC. Evaluation and management of the child with hypothyroidism. *World J Pediatr*. 2019;15:124-34.
8. Bennett WE Jr, Heuckeroth RO. Hypothyroidism is a rare cause of isolated constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:285-7.
9. Choung RS, Shah ND, Chitkara D, Branda ME, Van Tilburg MA, Whitehead WE, et al. Direct medical costs of constipation from childhood to early adulthood: a population-based birth cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52:47-54.
10. T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı-<https://www.sbb.gov.tr/saglik/>
11. Sinha A, Mhanna M, Gulati R. Clinical characteristics of children needing inpatient treatment after failed outpatient treatment for fecal impaction. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2018;21:196-202.
12. Rajindrajith S, Devanarayana NM, Crispus Perera BJ, Benninga MA. Childhood constipation as an emerging public health problem. *World J Gastroenterol*. 2016;22:6864-75.
13. Liem O, Harman J, Benninga M, Kelleher K, Mousa H, Di Lorenzo C. Health utilization and cost impact of childhood constipation in the United States. *J Pediatr*. 2009;154:258-62.
14. Lauffer P, Zwaveling-Soonawala N, Naafs JC, Boelen A, van Trotsenburg ASP. Diagnosis and management of central congenital hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:686317.
15. Chogle A, Saps M. Yield and cost of performing screening tests for constipation in children. *Can J Gastroenterol*. 2013;27:e35-8.
16. Kara C, Günindi F, Can Yılmaz G, Aydın M. Transient congenital hypothyroidism in Turkey: an analysis on frequency and natural course. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8:170-9.
17. Mohammadi M, Azizi F, Hedayati M. Iodine deficiency status in the WHO Eastern Mediterranean Region: a systematic review. *Environ Geochem Health*. 2018;40:87-97.

18. Uzun H, Gozkaya S, Yesildal N, Okur M, Arslanoglu İ, Kocabay K, et al. The prevalence of goiter and hypothyroidism among school children 6 years after introduction of a mandatory salt iodination program in a severely iodine-deficient area of the West Black Sea region of Turkey. *J Trop Pediatr*. 2014;60:318-21.
19. Law WY, Bradley DM, Lazarus JH, John R, Gregory JW. Congenital hypothyroidism in Wales (1982-1993): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48:201-7.
20. Hasosah M, Telmesani A, Al-Binali A, Sarkhi A, Alghamdi S, Alquair K, et al. Knowledge and practice styles of pediatricians in Saudi Arabia regarding childhood constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57:85-92.
21. Ansari H, Ansari Z, Lim T, Hutson JM, Southwell BR. Factors relating to hospitalisation and economic burden of paediatric constipation in the state of Victoria, Australia, 2002-2009. *J Paediatr Child Health*. 2014;50:993-9.
22. Werth BL, Williams KA, Fisher MJ, Pont LG. Defining constipation to estimate its prevalence in the community: results from a national survey. *BMC Gastroenterol*. 2019;19:75.
23. Verkuijl SJ, Trzpis M, Broens PMA. Development and validation of the early pediatric groningen defecation and fecal continence questionnaire. *Eur J Pediatr*. 2023;182:615-23.

Does the Urinary Calcium/Citrate Ratio Help in the Diagnosis of Children at Risk of Urolithiasis?

İdrar Kalsiyum/Sitrat Oranı Ürolitiazis Riski Taşıyan Çocukların Teşhisinde Yardımcı Olur mu?

*Utku Dönger (0000-0002-7489-0136), **Aysun Çaltık Yılmaz (0000-0003-0774-4419), ***Caner İncekaş (0000-0001-9019-423X), ****Kaan Gülleroğlu (0000-0003-1434-3824), *****Esra Baskın (0000-0003-4361-8508)

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

**University of Health Sciences Türkiye, Ankara Etlik City Hospital, Clinic of Pediatric Nephrology, Ankara, Türkiye

***Başkent University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Ankara, Türkiye

****Başkent University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology, Ankara, Türkiye

Cite this article as: Dönger U, Çaltık Yılmaz A, İncekaş C, Gülleroğlu K, Baskın E. Does the urinary calcium/citrate ratio help in the diagnosis of children at risk of urolithiasis? J Curr Pediatr. 2025;23(2):72-9



Abstract

Introduction: Citrate acts as a stone inhibitor, reducing urinary concentration and thus stone formation. It accounts for 50% of the inhibitory activity against calcium phosphate precipitation in urine. The urinary calcium-citrate ratio is a proposed method for assessing urolithiasis risk. Evaluating high urinary calcium alongside citrate may be more informative than high calcium alone. This study aims to highlight the significance of the calcium/citrate ratio as an additional parameter in assessing urolithiasis risk in children.

Materials and Methods: In this study, patients aged 0-18 years with a prediagnosis of urolithiasis who presented to the Pediatric Nephrology outpatient clinic of Başkent University Ankara Hospital between January 2012 and January 2023 were retrospectively analysed. Patients with calcium and citrate levels in spot or 24-hour urine and urinary system USG at initial presentation were included in the study. Statistical analyses were performed using SPSS version 25.0 software. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was obtained from the Başkent University Ethics Committee.

Results: In this study, 198 patients (60.9%) had stones detected by the first ultrasound, while 127 (39.1%) did not. We compared urinary metabolic parameters between the two groups. The mean spot urine calcium/citrate (ca/cit) ratio was 0.33 ± 0.49 mg/dl (median 0.18) for patients without stones, and 0.48 ± 0.55 mg/dl (median 0.31) for those with stones. The 24-hour urine ca/cit ratio was 0.38 ± 0.96 mg/mg (median 0.23) for patients without stones and 0.58 ± 1.09 mg/mg (median 0.32) for those with stones. We aimed to establish a threshold for predicting stones based on these measurements, finding the optimal cut-off point for spot urine ca/cit ratio to be 0.23, with the highest sensitivity and selectivity.

Conclusion: Not only hypercalciuria or hypocitraturia alone, but also insufficient citrate for a given urinary calcium concentration may be an important risk factor for stone formation in childhood. This is because stone formation is relatively a joint product of hypocitraturia and hypercalciuria. A calcium to citrate ratio greater than 0.23 in spot urine may be significant in predicting stone formation.

Keywords

Urolithiasis, urinary calcium/citrate ratio, childhood stone disease

Anahtar kelimeler

Üriner sistem taş hastalığı, idrar kalsiyum/sitrat oranı, çocukluk çağı taş hastalığı

Received/Geliş Tarihi : 14.10.2024

Accepted/Kabul Tarihi : 24.04.2025

Published Date/

Yayınlanma Tarihi : 21.08.2025

DOI:10.4274/jcp.2025.14892

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Utku Dönger, Başkent University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Ankara, Türkiye

E-mail: utkudonger@gmail.com



Öz

Giriş: Sitrataş inhibitörlerinden biridir ve idrar konsantrasyonunun azalması taş oluşumunu kolaylaştırır. İdrarda kalsiyum fosfatın çökmesine karşı inhibitör aktivitenin %50'sinden sitrataş sorumludur. Ürolitiazis hastalarının risk değerlendirmesi için önerilen yeni yöntemlerden biri de idrar kalsiyum sitrataş oranıdır. Kalsiyum taşlarının oluşumunda idrar kalsiyum miktarının yüksek olması tek başına bir kriter olmaktan ziyade yüksek idrar kalsiyumunu eş zamanlı olarak idrar sitrataş miktarı ile değerlendirmek daha yararlı olabilir. Biz de çalışmamızda üriner sistem taş hastalığı olan çocuklarda diğer risk faktörlerinin yanı sıra yeni bir parametre olabileceğini düşündüğümüz idrar kalsiyum/sitrataş oranının önemini göstermeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Ocak 2012- Ocak 2023 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Çocuk Nefrolojisi polikliniğine başvuran ve üriner sistem taş hastalığı ön tanısı konulan 0- 18 yaş aralığındaki hastalar retrospektif olarak incelendi, hastalardan spot idrar ya da 24 saatlik idrarda kalsiyum ve sitrataş düzeyi bakılan ve eş zamanlı ilk başvuruda üriner sistem USG'si olan hastalar çalışmaya dahil edildi. İstatistiksel analizler SPSS versiyon 25.0 programı ile gerçekleştirildi. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi ilkeleri doğrultusunda gerçekleştirildi. Başkent Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Bulgular: Hastalarımızın 198'sinde(%60,9) ilk bakılan USG'de taş gösterilirken 127'sinde(%39,1) taş gösterilemedi. Her iki grubun idrar metabolik parametreleri ve laboratuvar sonuçları karşılaştırıldı. USG'de taş olmayan hastaların spot idrarda ca/sit oranı ortalama $0,33 \pm 0,49$ mg/dl ortanca 0,18 (0,01-3,29) iken USG'de taş olan hastaların spot idrarda ca/sit oranı ortalama $0,48 \pm 0,55$ mg/dl, ortanca 0,31 (0,01-3,47) olarak bulundu. Yirmi dört saatlik idrarda ca/sit oranı ise taşı olmayan hastalarda ortalama $0,38 \pm 0,96$ mg/mg, ortanca 0,23 (0,02-5,73) mg/mg iken taşı olan hastalarda ortalama $0,58 \pm 1,09$ mg/mg, ortanca 0,32 (0,01-6,54) olarak saptandı. Spot idrarda ca/sit ve 24 saatlik idrarda ca/sit ölçümlerinin USG'de taş tahminindeki ayırt edilebilirliği için bir eşik değeri belirlenmesi amaçlandı. Spot idrarda ca/sit ölçümü için duyarlılık ve seçiciliğin en yüksek olduğu kesim noktası 0,23 bulundu.

Sonuç: Çocukluk çağı taş oluşumunda önemli bir risk faktörü olarak yalnız hiperkalsiüri ya da yalnız hipositrataş değil, idrarda belirli bir kalsiyum konsantrasyonu için sitrataşın yetersiz olması da önemli olabilir. Çünkü taş oluşumu nispeten hipositrataş ve hiperkalsiürinin ortak bir ürünüdür. Spot idrarda 0,23'ten yüksek kalsiyum sitrataş oranı taş oluşumunu öngermeye anlamlı olabilir.

Introduction

Urolithiasis is a disease characterised by the formation of stones in the kidneys, ureters and bladder and is caused by many factors including heredity, environmental factors, diet and medication. Urolithiasis is common and its prevalence is increasing in children (1). Studies show that the prevalence of urolithiasis in children in recent years is 5-10% (2,3).

Decreased urinary concentrations of stone inhibitors such as citrate, magnesium, pyrophosphate facilitate stone formation (4). Citrate inhibits spontaneous nucleation of calcium oxalate, crystal growth of calcium oxalate and calcium phosphate, and heterogeneous nucleation of calcium oxalate by monosodium urate (5). Citrate is responsible for 50% of the inhibitory activity against calcium phosphate precipitation in urine (6).

One of the new methods proposed to assess the risk of urolithiasis in patients is the urinary calcium-citrate ratio. In calcium stone formation, it may be more useful to assess high urinary calcium together with the amount of urinary citrate, rather than high urinary calcium alone (7,8).

The calcium-citrate ratio can be analyzed in spot urine or 24-hour urine. However, the number of studies on this topic is limited. In our study, we aimed to determine whether the urinary calcium-citrate ratio, which we believe may be a new parameter in children with a prediagnosis of urolithiasis, can help in the diagnosis of children at risk for urolithiasis.

Materials and Methods

In this study, all patients aged 0-18 years who were admitted to the Pediatric Nephrology Outpatient Clinic of Başkent University Ankara Hospital between January 2012 and January 2023 with a prediagnosis of urolithiasis were retrospectively analysed. For this purpose, all patients who were admitted to our paediatric nephrology outpatient clinic with a prediagnosis of renal calculi (N20.0 ICD (International Classification of Diseases), ureteral calculi, other (N20.0 ICD), renal calculi with ureteral calculi (N20.2 ICD), ureteral calculi, unspecified (N20.9 ICD), bladder calculi (N21.0 ICD), ureteral calculi (N21.1 ICD), lower urinary tract calculi, other (N21.8 ICD), lower urinary tract calculi, unspecified (N21.9 ICD), lower urinary tract calculi, elsewhere classified (N22 ICD), lower urinary tract calculi, schistosomiasis (N22.0 ICD), lower urinary tract calculi, other (N22.8 ICD), lower urinary tract calculi, elsewhere classified (N22.8 ICD), renal colic, unspecified (N23 ICD), the data of all patients aged 0-18 years admitted with diagnosis codes were obtained from the hospital electronic database.

The aim of our study was to investigate whether the ratio of calcium to citrate in urine is useful in the diagnosis of stone formation. Patients who did not have urinary calcium and urinary citrate values at the time of initial presentation and who did not undergo US were excluded from the study because we aimed to determine whether urinary calcium citrate ratio is a differential marker for urinary system stones.

Finally, patients who met the criteria were divided into two groups, those with stones and those without stones, based on the urinary tract ultrasound (US) performed at the time of initial presentation. The 127 patients without stones were called group 1 and the 198 patients with stones were called group 2.

The spot urine calcium-citrate ratio was obtained by the ratio of spot urine calcium (mg/dL) to citrate (mg/dL). Twenty-four-hour urinary calcium and citrate levels were expressed as mg/day. The 24-hour urinary ca/cit ratio was obtained by the ratio of calcium (mg/day) to citrate (mg/day) (9,10). In our study, the presence of urolithiasis was defined radiologically as the presence of posterior acoustic shadowing of the stone and a stone larger than 2 mm with a highly echogenic focus (7). This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethics Committee of Başkent University (date: 24.02.2023, approval number: KA23/40).

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed with SPSS version 25.0 software. The conformity of the variables to normal distribution was analysed by Shapiro-Wilk test. Mean, standard deviation, median, minimum and maximum values were used for descriptive analyses. Mann Whitney U Test was used to evaluate the variables that did not show normal distribution between two groups. Frequency and percentage values of the variables were used when presenting categorical variables. The relationships between categorical variables were analysed by Fisher-Freeman-Halton Exact Test. Differences between groups were determined by Dunn's

Benferroni Test. p-values below 0.05 were considered as statistically significant results.

Results

Stones were detected on the first US examination in 198 (60.9%) of our patients, respectively. In 127 (39.1%) patients, no stone was detected on the first US examination. The mean age at the time of diagnosis was 56.31 ± 54.1 months in patients without stones and 42.8 ± 49.1 months in patients with stones. The mean weight of the patients was 19.55 ± 14.6 kg in the patients without stones and 15.6 ± 15.2 kg in the patients with stones. In terms of family history of consanguinity and family history of stones, the two groups were not statistically different (Table 1).

Urinary metabolic parameters and laboratory results were compared between the two groups. The mean spot urine ca/cit ratio was $0.33 \pm .49$ mg/dL, median 0.18 (0.01-3.29) in patients without stones on US, whereas the mean spot urine ca/cit ratio was $0.48 \pm .55$ mg/dL, median 0.31 (0.01-3.47) in patients with stones on US. (Figure 1) Twenty-four-hour urine ca/cit ratio was $0.38 \pm .96$ mg/mg, median 0.23 (0.02-5.73) mg/mg in patients without stones, while it was 0.58 ± 1.09 mg/mg, median 0.32 (0.01-6.54) mg/mg in patients with stones. (Figure 2) The detailed results of the other laboratory values of the patients with stones and the patients without stones are shown in Table 2. Spot urine ca/cit and 24-hour urine ca/cit were significantly higher in patients with stones on US than in those without stones. The spot urine ca/cre and uric acid/creatinine ratio were significantly higher in patients with stones on US than in patients without stones. Urine density was lower in patients

Table 1. Demographic data of patients

Table 1. Demographic data of patients						
		US				p-value
		Group 1 n=127		Group 2 n=198		
		Mean ± SD	Med (Min-Max)	Mean ± SD	Med (Min-Max)	
Gender	Female	67	(52.8)	92	(46.5)	0.268
	Male	60	(47.3)	106	(53.5)	
Age (months)		106.8±64.1	89 (19-276)	93.3±56.7	78 (14-252)	0.107
Age at diagnosis (months)		56.31±54.1	36 (1-229)	42.8±49.1	19.5 (0-216)	0.007
Weight (kg)		19.55±14.6	14 (1.9-64.4)	15.6±15.2	9.64 (2.2-102)	0.001
Consanguineous marriage	No	119	(93.7)	184	(92.9)	0.787
	Yes	8	(6.3)	14	(7.1)	
Family history of stones	No	52	(40.9)	85	(42.9)	0.724
	Yes	75	(59.1)	113	(57.1)	

with stones on US than in patients without stones. There were no differences in biochemical tests between the two groups, with the exception of blood urea nitrogen. It was found that the urea nitrogen in the blood was lower in the group with stones than in the group without stones. Calcium and citrate in the 24-hour urine samples did not differ between the two groups, but the ratio of calcium to citrate in the urine was higher in the patients with stones.

The ROC for urine Ca/Cit ratios was constructed to identify potential “cut-off” values to discriminate between groups (Figures 3 and 4). When assessing stone risk between Group 1 and Group 2, the area under the ROC for spot urine was

63.4%. Thus, the urine ca/cit ratio showed good discriminative potential to distinguish between both groups. Based on the above analysis, together with multilevel likelihood analyses, a spot urine ca/cit value of 0.23 was found to be a good cut-off point, providing equal sensitivity and specificity to discriminate between group 1 and group 2 (Figure 3).

When the spot ca/cit value exceeds 0.235, the sensitivity for stone formation is 59.1%, while the specificity is 62.1%. The sensitivity and selectivity for stone formation in individuals with a cut-off value greater than 0.46 in ca/cit measurement in twenty-four-hour urine are 37.8% and 94.1%, respectively. In our study, it can be said that the discriminative power of

Table 2. Laboratory findings in patients with and without Stones

Table 2. Laboratory findings in patients with and without Stones					
	US				p-value
	Group 1 n=127		Group 2 n=198		
	Mean ± SD	Med (Min-Max)	Mean ± SD	Med (Min-Max)	
Urine pH	6,22±,84	6 (5-8,5)	6,4±,84	6,5 (5-8,5)	0,053
Urine density	1014,58±8,04	1014 (1001-1031)	1012,39±7,73	1011 (1000-1035)	0,018
Spot ca/cre (mg/dL)	0,18±,22	0,13 (0,01-1,94)	0,36±,39	0,25 (0,01-3,04)	<0,001
Spot urine cit/cre (mg/g creatinine)	1127,79±2743,39	673,63 (11,95-27586)	1148,93±1132,37	871,71 (17,2-8617,65)	0,058
Spot urine ua/cre (mg/dL)	1,14±1,09	1,07 (0,21-11,32)	1,2±,53	1,16 (0,27-4,77)	0,046
Spot urine mg/cre (mg/dL)	0,19±,21	0,15 (0,03-1,6)	0,18±,14	0,16 (0,01-0,82)	0,860
Spot urine ca/cit (mg/dL)	0,33±,49	0,18 (0,01-3,29)	0,48±,55	0,31 (0,01-3,47)	<0,001
24-hour urine calcium (mg)	84,31±71,97	61 (11-411)	106,7±84,08	75 (12-359)	0,327
24-hour urine citrate (mg)	465,56±321,09	432 (124-1261)	420,66±387,13	341,5 (11-2054)	0,429
24-hour urine ca/cit (mg/mg)	0,38±,96	0,23 (0,02-5,73)	0,58±1,09	0,32 (0,01-6,54)	0,041
BUN (mg/dL)	11,3±5,18	10,8 (3-32,9)	9,75±4,56	9,2 (2,4-30)	0,023
Creatinine (mg/dL)	0,51±,12	0,48 (0,24-0,84)	0,5±,14	0,46 (0,3-1,65)	0,074
Na (mg/dL)	137,48±2,42	137 (132-143)	137,72±2,29	138 (130-146)	0,341
K (mg/dL)	4,44±,50	4,35 (3,5-5,7)	4,53±,49	4,45 (3,2-6,2)	0,095
Ca (mg/dL)	10,03±,55	10 (8,9-11,9)	10,11±,91	10,1 (8-19,4)	0,239
P (mg/dL)	5,01±,92	5,1 (2-7)	5,09±,69	5,08 (3,2-7,01)	0,664
Mg (mg/dL)	2,2±,31	2,17 (1,52-3,29)	2,12±,27	2,09 (1,5-3,75)	0,058
Blood pH	7,39±,05	7,39 (7,21-7,54)	7,39±,04	7,39 (7,3-7,56)	0,719
HCO3 (mmol/L)	21,56±2,85	21,9 (13,6-27,1)	22±2,93	22 (16,6-28,8)	0,642
Uric acid (mg/dL)	4,11±1,48	3,9 (1,2-12,8)	3,76±1,20	3,7 (1,2-9)	0,077
ca/cre:calcium/creatinine, cit/rce:citrate/ creatinine, ua/cre: uric acid/ creatinine, mg/cre: magnesium/creatinine, ca/cit: calcium/citrate, BUN: Blood urea nitrogen, Na: Sodium, K: Potassium, Ca: Calcium, P: Pospate, Mg: Magnesium, HCO ₃ : Bicarbonate					

the spot urine ca/cit ratio was higher than the 24-hour urine ca/cit ratio (Figure 3, Figure 4).

Discussion

Pediatric urolithiasis is becoming more common in Türkiye and worldwide (1,11). Although pediatric urolithiasis is more common than in the past, children have less urinary stone disease than adults. The prevalence of urolithiasis is lower in children than in adults. This difference may be attributed to higher urinary citrate and magnesium levels in children compared to adults. The most common

predisposing factors for kidney stone formation in children are hypercalciuria and hypocitraturia (7). It is not only the concentration of calcium and citrate in the urine that determines the risk of stone formation, but also the relative excess of calcium to citrate in the urine (12). Normal values for the urinary calcium/citrate ratio according to age are given in Table 3. (13).

In this study, the mean urinary ca/cit ratio was significantly higher in those who presented with a history of urolithiasis and had stones at the time of initial diagnosis compared to those without stones ($p<0.001$).

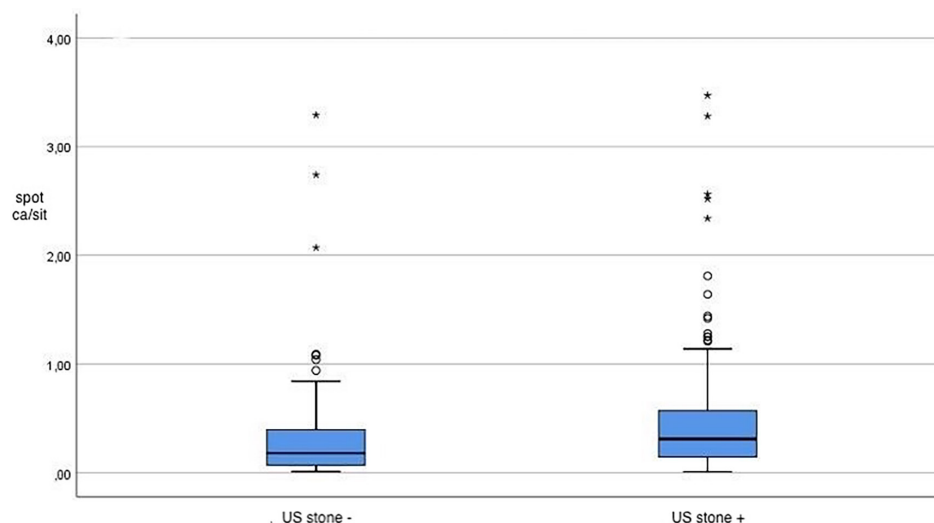


Figure 1. Ca/cit ratios in spot urine of patients with and without stones on US

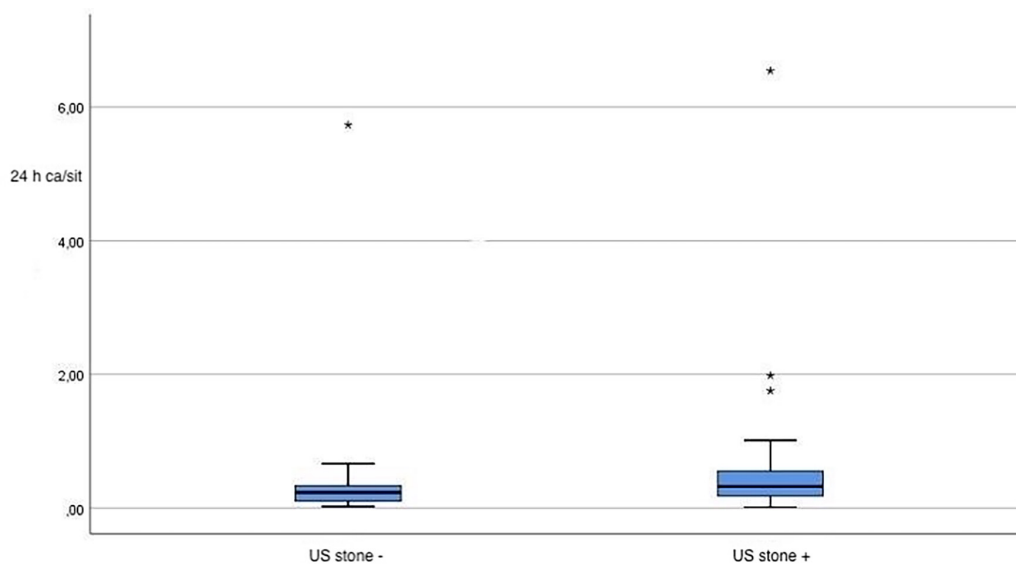


Figure 2. Ca/cit ratios in 24-hour urine of patients with and without stones on US

In the study, there was no significant difference between men and women in either the spot urine ca/cit ratio or the 24-hour urine ca/cit ratio. As creatinine is removed from the equation when calculating urinary calcium and urinary citrate, the urinary Ca/Cit ratio is not affected by muscle mass. Previous studies in children have shown that the urinary calcium/citrate ratio is not affected by age or sex (10,14,15). There are many studies showing that the urinary ca/cit ratio can discriminate between normal children and children with urinary calculi.

Srivastava et al. (10) conducted an evaluation of random urine calcium, citrate, and creatinine levels in 78 hypercalciuric non-stone formers, 34 hypercalciuric children with stones, and 149 controls. Their findings indicated that the urine calcium/citrate ratio (mg/mg) is a valuable tool for differentiating between healthy children and those who develop kidney stones.

Kompani et al. (7) evaluated in children aged 2-12 years, the urinary ca/cit ratio (mg/mg) was 0.19 in controls, 0.39 in children with hypercalciuria without stones and 0.44 in

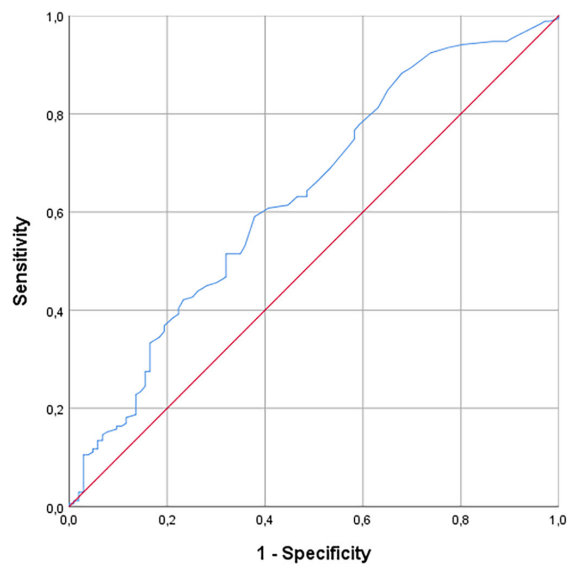


Figure 3. ROC curve in patients with ca/cit measurement in spot urine

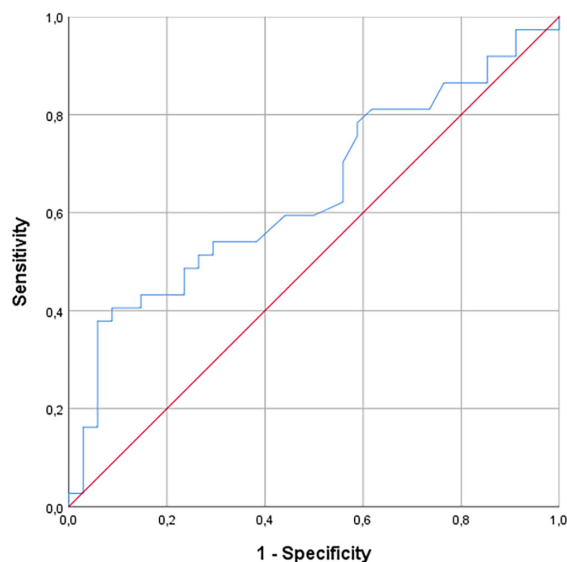


Figure 4. ROC curve for ca/cit measurement in twenty-four-hour urine

Table 3. Normal values of calcium citrate ratio according to age

Calcium/citrate ratio		mmol calcium/mmol citrate		mg calcium/mg citrate	
		Male	Female	Male	Female
	2-6 years	<0,75	<0,65	<0,15	<0,13
	7-12 years	<0,85	<0,60	<0,17	<0,16
	13 years and over	<1,10	<0,8	<0,22	<0,16

children with hypercalciuria with stones. Kompani et al. (7) found a significantly higher ca/cit ratio in children with hypercalciuria compared to the control group. Similar to our study, in a study conducted by Lee et al. (15) on 46 children with unconfirmed urolithiasis and 51 children with confirmed urolithiasis and reporting that spot urine ca/cit ratio was higher in children with confirmed urolithiasis compared to unconfirmed children, spot urine ca/cit ratio (mmol/mmol) was reported as 0.68 in children without stones and 1.30 in children with stones. In a study conducted by Turudic et al. (16) in Croatia on 61 children with urolithiasis and 25 healthy children, the ca/cit ratio (mol/mmol) in 24-hour urine was analysed and reported to be 3.42 and 1.06, respectively (17).

Our ROC data (Figures 3 and 4) show that a urinary Ca/Cit ratio of 0.23 effectively differentiates children with and without stones presenting with urolithiasis who present for evaluation. Consequently, a urinary calcium/citrate ratio of <0.235 may serve as an ideal target value for patients with urolithiasis presenting with stone formation. Another important implication from the data is that complete correction of hypercalciuria in individuals with stone formation may not be necessary, as long as an adequate urinary citrate concentration is maintained that helps to keep the urinary calcium/citrate ratio low enough to prevent stone formation. As the proposed urinary calcium/citrate thresholds are derived from retrospective data, further validation in prospective studies will be required.

Šravistava et al. (10) considered a value greater than 0.33 to be significant for the urinary calcium/citrate ratio threshold for predicting urinary stone formation. Kompani et al. (7) reported a threshold value of 0.25 for the urinary calcium/citrate ratio.

In childhood stone formation, not only hypercalciuria or hypocitraturia but also the insufficiency of citrate for a specific calcium concentration in urine may be an important risk factor. Stone formation is relatively the result of the coexistence of hypocitraturia and hypercalciuria (7,18). In children with hypercalciuria, high citrate excretion in urine may provide a protective role against stone formation (10).

Study Limitations

The main limitation of our study was that it was retrospective and performed in a single centre. Multicentre prospective studies on the urinary calcium-citrate ratio should be performed.

Conclusion

The urine ca/cit ratio is not affected by gender, age or muscle mass. This marker may help us to differentiate stone formation in patients presenting with urolithiasis. In conclusion, our study showed that a spot urine ca/cit ratio higher than 0.23 significantly predicted stone formation. According to this result, it is possible to predict whether a patient will form urinary calculi based on the ca/cit ratio. Therefore, urinary citrate level should be checked as part of the metabolic evaluation in patients presenting to paediatric or paediatric nephrology outpatient clinic with urinary stone disease.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethics Committee of Başkent University (date: 24.02.2023, approval number: KA23/40).

Footnotes

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

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

References

1. Yılmaz A, Yuruk Yildirim Z. Approach to urinary stone disease in children. *J Child* 2013;13:154-9.
2. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int.* 2003;63:1817-23.
3. Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol.* 2010;12:e86-96.

4. Miah T, Kamat D. Pediatric nephrolithiasis: a review. *Pediatr Ann.* 2017;46:e242-4.
5. Nicar MJ, Hill K, Pak CY. Inhibition by citrate of spontaneous precipitation of calcium oxalate in vitro. *J Bone Miner Res.* 1987;2:215-20.
6. BISAZ S. Quantitative determination of inhibitors of calcium phosphate precipitation in whole urine. *Miner Electrolyte Metab.* 1978;1:74-83.
7. Kompani F, Valavi E, Amuri P, Mohtasham N. Role of calcium to citrate ratio in predicting stone formation in idiopathic hypercalciuria children (2-12 Years Old). *J Ren Nutr.* 2019;29:97-101.
8. Parmar MS. Kidney stones. *BMJ.* 2004;328:1420-4.
9. DeFoor W, Jackson E, Schulte M, Alam Z, Asplin J. Calcium-to-citrate ratio distinguishes solitary and recurrent urinary stone forming children. *J Urol.* 2017;198:416-21.
10. Srivastava T, Winston MJ, Auran A, Alon US. Urine calcium/citrate ratio in children with hypercalciuric stones. *Pediatr Res.* 2009;66:85-90.
11. Cupisti A, Morelli E, Lupetti S, Meola M, Barsotti G. Low urine citrate excretion as main risk factor for recurrent calcium oxalate nephrolithiasis in males. *Nephron.* 1992;61:73-6.
12. Emma F, Goldstein SL, Bagga A, Bates CM, Shroff R. *Pediatric nephrology.* Cham: Springer International Publishing. 2022;8:1301-2134.
13. Ratan SK, Bhatnagar V, Mitra DK, Basu N, Malhotra LK. Urinary citrate excretion in idiopathic nephrolithiasis. *Indian Pediatr.* 2002;39:819-25.
14. Al-Qadreh A, Athanasopoulou H, Voskaki I. Inhibitors of stone formation in hypercalciuric children with and without stone disease. *Eur Urol.* 1992;21:227-30.
15. Lee M, Rodriguez Cuellar C, Nagra R, Wang ZT, Bhayana V, Filler G. Does the urinary calcium/citrate ratio add to the diagnostic workup of children at risk of kidney stones? A cross-sectional study. *Journal of Child Science.* 2019;09:e1-6.
16. Turudic D, Batinic D, Golubic AT, Lovric M, Milosevic D. Calcium oxalate urolithiasis in children: urinary promoters/inhibitors and role of their ratios. *Eur J Pediatr.* 2016;175:1959-65.
17. VanDervoort K, Wiesen J, Frank R, Vento S, Crosby V, Chandra M, et al. Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome. *Journal of Urology.* 2007;177:2300-5.
18. Önal B, Kırılı EA. Pediatric stone disease: Current management and future concepts. *Turk Arch Pediatr.* 2021;56:99-107.

Clinical Features of a Group of Adolescents Diagnosed with Primary Hyperparathyroidism

Primer Hiperparatiroidizm Tanılı Bir Grup Adolesanın Klinik Özellikleri

Ömer Günbey (0000-0002-8888-2954), Firdevs Dilara Paksoy (0000-0002-5052-6778), Nurdan Yıldırım Acar (0009-0000-7680-1830), Deniz Ökdemir (0000-0003-3618-8167), İhsan Esen (0000-0003-1700-6778)

Fırat University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology, Elazığ, Türkiye

Cite this article as: Günbey Ö, Paksoy FD, Yıldırım Acar N, Ökdemir D, Esen İ. Clinical features of a group of adolescents diagnosed with primary hyperparathyroidism. J Curr Pediatr. 2025;23(2):80-5



Abstract

Introduction: Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a rare disease in children. There are a limited number of publications on pediatric PHPT. In this study, we present the clinical characteristics of a group of children with PHPT.

Materials and Methods: The hospital records of seven adolescents diagnosed with PHPT and who underwent surgery at our clinic between 2013 and 2023 were retrospectively reviewed.

Results: The study group consisted of seven adolescents, three of whom were girls, with a median age of 14 years (range: 13-17). The most common presenting symptom was myalgia (3/7). One patient with abdominal pain was diagnosed with acute pancreatitis. Three patients had nephrolithiasis secondary to hypercalcemia. Ultrasonography detected adenomas in five patients (71%). Scintigraphic imaging revealed isolated parathyroid adenomas ranging from 0.5 to 2.0 cm in size in all patients. The most common lesion location was the lower part of the right thyroid lobe (3/7). All patients underwent surgical excision of the parathyroid adenoma. Preoperative median calcium level was 12.0 mg/dL (10.6-13.1), and median parathyroid hormone (PTH) level was 340 pg/mL (98-803). Postoperatively, median calcium level decreased to 8.6 mg/dL (8.3-9.1), and median PTH level decreased to 38.3 pg/mL (12.2-73.0). No postoperative complications were observed. Pathology results confirmed parathyroid adenoma in all cases. All patients remained in remission after at least six months of follow-up.

Conclusion: This study indicates that children with PHPT are often diagnosed based on non-specific symptoms. Isolated parathyroid adenomas detected through imaging can be successfully treated with surgery.

Öz

Giriş: Çocuklarda primer hiperparatiroidizm (PHPT) nadir görülen bir hastalıktır. PHPT'li çocuklara dair sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır. Bu yazıda PHPT'li bir grup çocuğun klinik özellikleri sunulmuştur.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2013-2023 yılları arasında PHPT tanısı alıp cerrahi tedavi uygulanan 7 adolesan hastanın hastane dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Çalışma grubunu ortanca yaşı 14 yıl (13-17 arasında) olan, üçü kız yedi adolesan oluşturmaktaydı. En sık başvuru şikayeti miyaljiydi (3/7). Karın ağrısı olan bir hastamız akut pankreatit tanısı aldı. Üç hastada hiperkalsemiye bağlı nefrolitiazis tespit edildi. Ultrasonografi ile beş hastada (%71) adenom görüntülendi. Sintigrafik incelemede tüm hastalarda boyutları 0,5 ile 2,0 cm arasında olan izole paratiroid adenomu ile uyumlu lezyonlar tespit edildi. En sık lezyon lokalizasyonu sağ tiroid lobunun alt kısmıydı (3/7). Tüm hastalarda cerrahi olarak paratiroid adenom eksize edildi. Preoperatif ortanca kalsiyum düzeyi 12,0

Keywords

Adolescent, hypercalcemia, parathyroid adenoma, primary hyperparathyroidism

Anahtar kelimeler

Adolesan, hiperkalsemi, paratiroid adenomu, primer hiperparatiroidizm

Received/Geliş Tarihi : 02.01.2025

Accepted/Kabul Tarihi : 28.04.2025

Published Date/

Yayınlanma Tarihi : 21.08.2025

DOI:10.4274/jcp.2025.51423

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Ömer Günbey, Fırat University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology, Elazığ, Türkiye
E-mail: omergunbey50@gmail.com



mg/dL (10,6-13,1), ortalanca paratiroid hormon düzeyi 340 pg/mL (98-803) idi. Postoperatif ortalanca kalsiyum değeri 8,6 mg/dL (8,3-9,1)'ye, ortalanca paratiroid hormon değeri 38,3 pg/mL (12,2-73,0)'ye geriledi. Hastalarımızda postoperatif komplikasyon gelişmedi. Patoloji sonuçları tüm hastalarda paratiroid adenom olarak raporlandı. En az 6 aylık takip sürecinde tüm hastalar remisyonda idi.

Sonuç: Bu çalışma grubunda PHPT'li çocukların sıklıkla özgün olmayan yakınmalar ile tanı aldığı, görüntüleme ile saptanan izole paratiroid adenomlarının cerrahi ile başarı ile tedavi edilebildiği gözlemlendi.

Introduction

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a disease associated with hypercalcemia in which serum parathyroid hormone (PTH) levels are inappropriately normal or elevated as a result of excessive PTH secretion from one or more of the four parathyroid glands (1). In most cases, PHPT is caused by a single parathyroid adenoma. Parathyroid carcinoma is a relatively rare pathology (2). PHPT is usually isolated and not genetically inherited (3). The annual incidence of PHPT is estimated to be 3 per 10,000 in adults aged 50 to 60 years, and it is 2 to 3 times more common in women than in men (1). PHPT is relatively rare in pediatric patients, with an estimated incidence of 2 to 5 cases per 100,000 individuals (2).

Hypercalcemia associated with hyperparathyroidism can cause constipation, bone pain, fatigue, depression and formation of renal stones (2,4). It can also negatively affect the myocardium and lead to fatal arrhythmias such as short QT syndrome, ventricular tachycardia, and ventricular fibrillation (4). Hyperparathyroidism can also lead to osteoporosis and increased susceptibility to the development of fractures (2). Since the symptoms are often nonspecific and hypercalcemia sometimes may occur intermittently, the diagnosis is sometimes delayed until end-organ damage occurs (5,6). In this study, we present our experience with seven pediatric PHPT cases, including their clinical spectrum and postoperative follow-up data.

Materials and Methods

Study Design

The medical records of seven patients under the age of 18 diagnosed with PHPT between 2013 and 2023 at the pediatric endocrinology clinic of our hospital were retrospectively reviewed. The study was approved by the Firat University Non-Interventional Research Ethics Committee (date: 11.09.2024, approval number: 2024/12-41). The patients' age, presenting symptoms, physical examination findings at admission, and relevant personal and family medical history were evaluated Serum calcium, inorganic

phosphorus, alkaline phosphatase, parathyroid hormone (PTH), creatinine, 25(OH) vitamin D, urinary calcium, and urinary creatinine levels were recorded. The urinary calcium-to-creatinine ratio was calculated. Hypocalciuria was defined as a spot urine calcium/creatinine ratio <0.04 mg/mg, and hypercalciuria as a ratio >0.22 mg/mg (7). Ultrasonographic and scintigraphic findings were documented. Preoperative and postoperative clinical features were also evaluated.

Statistical Analysis

The data obtained within the scope of the study were expressed with descriptive statistics. Categorical variables were expressed as percentages. Since the number of patients in our case series is low, continuous variables were presented as median (min-max). All statistical calculations were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results

Our patient population with a median age of 14 (minimum 13, maximum 17 years) consisted of four boys and three girls. None of them had a family history of primary hyperparathyroidism. There was no history of radiation exposure.

The most common presenting complaint was myalgia (3/7). The amylase level was 1508 U/L in one female patient (# 4) diagnosed with acute pancreatitis secondary to hypercalcemia with abdominal pain. Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) revealed the presence of a normal pancreas. Patient with pancreatitis had no PHPT-associated bone lesions, nephrolithiasis or nephrocalcinosis was not noted with the ultrasonographic examination of the urinary system. The patient's amylase level normalized following preoperative intravenous hydration. This patient with pancreatitis was previously presented as a case report (8). Except for one patient, all patients presented to our center within 1 to 3 months after the detection of hypercalcemia and were evaluated for hyperparathyroidism. It was learned that one patient had been found to have hypercalcemia in tests conducted approximately 1.5 years before admission to our clinic and had received treatment at a urology clinic

for nephrolithiasis. Additionally, nephrolithiasis secondary to hypercalcemia was detected in two more patients. Clinical and imaging characteristics of the patients are summarized in Table 1.

Neck ultrasonography (US) and parathyroid scintigraphy were performed in all patients. US revealed hypoechoic lesions suspicious for adenoma in five (71%) patients. Scintigraphic examination of parathyroid glands disclosed the presence of parathyroid adenoma in all patients (100%). Most commonly adenoma was localized in the lower part of the right thyroid lobe in three patients (43%). The largest adenoma was measured as 3 cm, and the smallest one as 0.5 cm on US. On scintigraphic examination, the largest and the smallest adenomas were measured as 2.0 cm and 0.5 cm, respectively (Table 1).

In these patients, *RET* gene sequence analysis for multiple endocrine neoplasia (MEN) syndromes could be performed in two patients and no mutation was found.

Our four patients had high urinary calcium/creatinine values. Calcium/creatinine ratio of two patients was within the normal range. One patient who did not undergo urine tests could not be evaluated.

All patients received preoperative IV hydration treatment for hypercalcemia. Diuretics were used after adequate hydration was achieved. Considering the risk of postoperative

hypocalcemia, vitamin D deficiency was investigated. Patients with low vitamin D levels or hypercalciuria were started on cholecalciferol before surgery. Parathyroid adenomas were surgically excised in all patients. Patients with postoperative hypocalcemia were added oral calcium treatment in addition to cholecalciferol. If postoperative calcium was normal, they were treated only cholecalciferol. Bisphosphonate treatment was not given to any patient. All patients were followed up closely postoperatively. Postoperative normalized PTH values increased again in four patients at the third month follow-up.

However, calcium values were normal at the third postoperative month. Three of these patients had low preoperative 25 OH vitamin D levels. In one patient (# 3), PTH value remained elevated despite normal 25 OH vitamin D levels until the 6th postoperative month. Prophylactic treatments were tapered and discontinued under close monitoring of laboratory values. Patients were re-evaluated at the sixth postoperative month. Physical examination and laboratory findings were normal at the 6th postoperative month. Preoperative and postoperative laboratory tests of the patients are given in Table 2.

Postoperative complications did not develop in our patients. The pathology result of one patient (# 2) was reported as lymph node. Postoperative calcium and PTH values continued to rise. Scintigraphy was performed again

Table 1. Clinical and imaging characteristics of the patients with primary hyperparathyroidism

Case	Gender	Age (years)	Symptoms	End-organ damage	Lesion detected by scintigraphy	Lesion detected by ultrasonography
1	Female	13	Abdominal pain	Nephrolithiasis	+	+
2	Male	13	Flank pain	Nephrolithiasis	+	+
3	Male	14	Myalgia, headache, lassitude, constipation	Nephrolithiasis	+	+
4	Female	14	Abdominal pain, flank pain, vomiting	Pancreatitis	+	+
5	Male	16	Myalgia, halitosis, lassitude	None	+	+
6	Female	17	Myalgia	None	+	-
7	Male	17	Nausea, inability to gain weight	None	+	-

Table 2. Biochemical parameters of the patients with primary hyperparathyroidism

	At admission	Postoperative			
		0. day	1. day	3. month	6. month
Calcium (mg/dL)	12.0 (10.6-13.1)	9.5 (8.0-9.9)	8.6 (8.3-9.1)	9.4(8.6-10.3)	10.0 (9.4-10.4)
Phosphorus (mg/dL)	2.8 (1.9-3.9)		2.8 (1.8-3.5)	3.8 (3.6-5.2)	4 (3.4-6.6)
ALP (U/L)	207 (149-359)	321 (217-424)	298 (202-394)	108 (53-179)	127 (51-163)
PTH (pg/mL)	340 (98-803)	26.6 (2-661)	38.3 (12.2-73)	120 (28-148)	59.5 (28.3-82.1)
25OH vitamin D (µg/dL)	19.5 (5.3-36.4)				20.9 (5.6-29.4)

ALP: Alkaline phosphatase; PTH: Parathyroid hormone, variables are expressed as median (minimum-maximum) values

and the patient was operated for the second time. Operated on a second time patient calcium and PTH values decreased. The pathology result was reported as parathyroid adenoma.

Discussion

In this study, we present the clinical and laboratory features of a group of adolescents with primary hyperparathyroidism (PHPT), a rare clinical entity in childhood.

In the literature, the age of onset of PHPT is frequently reported to be 55-60 years (1). The reason for the rarity of PHPT in childhood is unknown. In the literature on pediatric PHPT, Roizen and Levine reviewed the case series of approximately 340 patients until 2012 (2). A scarce number of case series including at most 86 patients have been published after 2012 (9-12). A clinical guideline for parathyroid adenoma in pediatric patients has not yet been established. Case series are important for better follow-up and treatment of the disease and establishment of future guidelines.

In a recently reported pediatric PHPT case series of 10 patients, all patients were symptomatic (10). In our study, all patients were symptomatic, consistent with the literature. Most young patients with PHPT typically present with skeletal complications of hypercalcemia and/or symptoms of nephrolithiasis (2). The most common symptoms in our patients were abdominal pain accompanied with nephrolithiasis, and musculoskeletal pain. In a case series by Li et al. (13) genu valgum and bone fractures were reported in patients with PHPT. Bone lesions were not reported in a case series from our country. We did not observe bone lesions in our patients which presumably may be related to the duration of hyperparathyroidism (9).

The relationship between PHPT and pancreatitis is still unclear. One study reported that the incidence of pancreatitis in patients with PHPT was approximately 30 times higher than in the general population (14). It has been thought that hypercalcemia may cause activation of intrapancreatic trypsin and pancreatic damage leading to the development of pancreatitis (15). The prevalence of acute pancreatitis in PHPT is between 1.5% and 13% (16). In one study, acute pancreatitis was detected in two of 14 patients (17). Consistent with the literature, one of our seven patients (14%) previously reported by us as a case report was diagnosed with acute pancreatitis (8). In most patients with PHPT, pancreatitis symptoms improve after surgical treatment (14). Similarly, the most common pathology in children and adolescents with PHPT is a single parathyroid adenoma (2,12). Consistent with the literature, all of our patients had a single

parathyroid adenoma. The only curative treatment for PHPT associated with isolated parathyroid adenoma is excision of the adenoma (12). In a recently published case series, one patient required reoperation (9). In one of our patients, postoperative calcium and PTH values did not regress despite intraoperative removal of a lesion thought to be compatible with parathyroid adenoma. The pathology result of this patient was reported as lymph node. Scintigraphy was performed again and the patient was operated for the second time and the adenomectomized patient went into remission. Consistent with the literature, all of our patients achieved postoperative cure. Most frequently the adenoma is located in the lower lobe of the thyroid (9,10). Consistent with the literature data, in our patients, parathyroid adenomas were localized adjacent to the lower lobe of thyroid.

The first-line modalities for imaging parathyroid glands are ultrasound and/or 99m Tc sestamibi scintigraphy (4). On ultrasound, parathyroid adenomas appear as hypoechoic and often enlarged nodular lesions (4). On scintigraphy, hyperfunctioning glands show greater uptake of the technetium radioisotope (4).

A meta-analysis reported a diagnostic sensitivity of 78% for high-resolution US and 88% for dual-phase Tc-99m sestamibi scintigraphy (18). However, Tc-99m sestamibi parathyroid imaging has a limited capacity to detect small parathyroid adenomas or multiglandular lesions, especially in cases of preoperative normocalcemia (19). In adult patients, 4D computed tomography has become an increasingly used imaging modality and has been reported to have higher diagnostic sensitive than scintigraphy, especially for multiglandular disease (20,21). The calculated radiation dose of 4D computed tomography is estimated to be approximately 60 times higher than that of 99mTc- sestamibi SPECT which limits the use of 4D computed tomography in younger patients who are at higher risk of developing radiation-related cancers (22). Combined ultrasonography and scintigraphic imaging increases the probability of lesion localization and improves diagnostic sensitivity (23). In our two patients, no adenoma was detected by ultrasound. Scintigraphy detected adenomas in all patients.

The etiology of PHPT includes multigland hyperplasia resulting from germline mutations in the *MEN1*, *RET*, and *CDKN1B* (encoding p27Kip1) genes; single parathyroid adenomas that represent monoclonal neoplasms, many of which are associated with somatic mutations in *MEN1* or *PRAD1* gene; and distinct parathyroid adenomas due to germ-line or somatic mutations in *HRPT2* gene (CDC 73), which have a predisposition to parathyroid carcinoma

(2). Multiple endocrine neoplasia type 1, or MEN1 (OMIM 131099), is the most common cause of inherited PHPT. PHPT is present in more than 90% of patients with MEN1 (2). Some patients with MEN1 who do not have mutations in *MEN1* may have mutations in *CDKN1B*, which encodes the cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (2). PHPT is relatively uncommon in MEN2a (OMIM 171399), occurring in only 20–30% of patients, and almost never occurs in MEN2b (OMIM 162299) (2). PHPT is less severe in patients with MEN2a than in patients with MEN1. The highest prevalence of PHPT occurs in patients who carry the codon 634 *RET* gene mutation (2). Germline mutations of the *HRPT2* gene cause the hyperparathyroidism-jaw tumor (HPT-JT) syndrome (OMIM 145010). HPT-JT syndrome is an uncommon autosomal dominant syndrome characterized by PHPT due to parathyroid adenomas and fibro-osseous lesions of the maxilla and mandible (2). *RET* gene analysis performed on two of our patients yielded normal results.

Preoperative vitamin D repletion is advised and should be performed carefully in patients with hypercalciuria (23). The frequency of postoperative hypocalcemia has been reported to be approximately 50% in the literature. Severe hypocalcemia is rarely seen (2,23). Patients may require temporary postoperative calcium administration and calcitriol to avoid such symptoms (23). Patients with low vitamin D levels were started on cholecalciferol treatment before surgery. Postoperatively, biochemical hypocalcemia was detected in four of seven patients. These patients were closely monitored and treated with oral calcium and cholecalciferol. Oral calcium treatment was discontinued once serum calcium levels stabilized.

Study Limitations

The study was conducted retrospectively based on a file review, and the sample size was relatively small.

Conclusion

In conclusion, the diagnosis of pediatric hyperparathyroidism may be delayed until end-organ damage develops because symptoms are often nonspecific and sometimes hypercalcemia is episodic. In this study group, we have observed that children with PHPT were often diagnosed with nonspecific complaints and isolated parathyroid adenomas detected by imaging can be successfully treated with surgery.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by the Firat University Non-Interventional Research Ethics Committee (date:11.09.2024, approval number: 2024/12-41).

Footnotes

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

- Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Hathcock MA, Melton LJ 3rd, Wermers RA. Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965-2010). *Bone*. 2015;73:1-7.
- Roizen J, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *J Chin Med Assoc*. 2012;75:425-34.
- Arslan K, Törel Ergür A, Pampal A, Kaymaz E Parathyroid hormone dependent hypercalcemia in childhood: due to three cases. *J Med Palliat Care*. 2021;2:28-34.
- Jamshidi R, Egan JC. Pediatric parathyroid disease. *Semin Pediatr Surg*. 2020;29:150923. Epub 2020 May 17.
- Damiani D, Aguiar CH, Bueno VS, Montenegro FL, Koch VH, Cocozza AM, et al. Primary hyperparathyroidism in children: patient report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998;11:83-6.
- Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J, Lteif A, Stavlo P, Suarez L, et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics*. 2005;115:974-80.
- Sargent JD, Stukel TA, Kresel J, Klein RZ. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. *J Pediatr*. 1993;123:393-7.
- Esen İ, Demir F, Deveci UA. Pediatric case of acute pancreatitis as initial manifestation of primary hyperparathyroidism. *Kuwait Medical Journal*. 2016;48:245-8.
- Kızılcın Çetin S, Şıklar Z, Aycan Z, Özsu E, Ceran A, Erisen Karaca S, et al. Clinical profile of parathyroid adenoma in children and adolescents: a single-center experience. *Turk Arch Pediatr*. 2023;58:56-61.
- Boro H, Khawwaja S, Alam S, Kubihal S, Dogra V, Malla S, et al. The spectrum of manifestations of primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2022;28:178-87.
- Sharanappa V, Mishra A, Bhatia V, Mayilvagnan S, Chand G, Agarwal G, et al. Pediatric primary hyperparathyroidism: experience in a tertiary care referral center in a developing country over three decades. *World J Surg*. 2021;45:488-95.
- Rampp RD, Mancilla EE, Adzick NS, Levine MA, Kelz RR, Fraker DL, et al. Single gland, ectopic location: adenomas are common causes of primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *World J Surg*. 2020;44:1518-25.
- Li CC, Yang C, Wang S, Zhang J, Kong XR, Ouyang J. A 10-year retrospective study of primary hyperparathyroidism in children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120:229-33.

14. Bai HX, Giefer M, Patel M, Orabi AI, Husain SZ. The association of primary hyperparathyroidism with pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:656-61.
15. Mithöfer K, Fernández-del Castillo C, Frick TW, Lewandowski KB, Rattner DW, et al. Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat. *Gastroenterology*. 1995;109:239-46.
16. Misgar RA, Mathew V, Pandit K, Chowdhury S. Primary hyperparathyroidism presenting as recurrent acute pancreatitis: a case report and review of literature. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15:54-6.
17. Bhadada SK, Bhansali A, Dutta P, Behera A, Chanukya GV, Mittal BR. Characteristics of primary hyperparathyroidism in adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21:1147-53.
18. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132:359-72.
19. Merlino JJ, Ko K, Minotti A, McHenry CR. The false negative technetium-99m-sestamibi scan in patients with primary hyperparathyroidism: correlation with clinical factors and operative findings. *Am Surg*. 2003;69:225-9.
20. Hoang JK, Williams K, Gaillard F, Dixon A, Sosa JA. Parathyroid 4D-CT: multi-institutional International Survey of Use and Trends. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;155:956-60.
21. Galvin L, Oldan JD, Bahl M, Eastwood JD, Sosa JA, Hoang JK. Parathyroid 4D CT and scintigraphy: what factors contribute to missed parathyroid lesions? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154:847-53.
22. Mahajan A, Starker LF, Ghita M, Udelsman R, Brink JA, Carling T. Parathyroid four-dimensional computed tomography: evaluation of radiation dose exposure during preoperative localization of parathyroid tumors in primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2012;36:1335-9.
23. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016;151:959-68.

The Impact of BMI on Self-Concept in Adolescents with Pubertal Gynecomastia

Pubertal Jinekomastili Adölesanlarda BMI'nin Öz Kavram Üzerindeki Etkisi

*Nazan Kaymaz (0000-0002-3962-4799), **Özlem Kara (0000-0003-0915-5546), ***Tolga Kasap (0000-0002-1046-7638),

****Mehmet Erdem Uzun (0000-0003-4311-2670), *****Hande Şirin (0000-0002-2159-523X)

*İstinye University, Liv Hospital, Clinic of Pediatrics, İstanbul, Türkiye

**University of Health Science Türkiye, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Endocrinology, Bursa, Türkiye

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

****University of Health Science Türkiye, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Clinic of Child and Adolescent Psychiatry, Bursa, Türkiye

Cite this article as: Kaymaz N, Kara Ö, Kasap T, Uzun ME, Şirin H. The Impact of BMI on self-concept in adolescents with pubertal gynecomastia. J Curr Pediatr. 2025;23(2):86-91



Abstract

Introduction: Physiological changes in the body may result in anxiety and impaired self-concept during adolescence. Although temporary, pubertal gynecomastia (PG) may cause negative emotions that interrupt the development of self-concept by causing a physical appearance that does not fit the male gender. This paper aimed to identify whether the self-concept level of adolescents with PG is moderated by their anthropometrics.

Materials and Methods: This case-control study included adolescent males, with pubertal stage assessed using the Marshall and Tanner criteria. PG was diagnosed by palpation of a subareolar glandular disc. Anthropometric measurements were obtained by trained pediatric endocrinology clinic staff, and self-concept was evaluated using the Piers-Harris Children's Self-Concept Scale (PHSCS). To specify relationships correlation and regression analysis were examined.

Results: The study included 38 adolescents with PG and 61 age- and pubertal stage-matched controls. BMI was significantly higher in the PG group, and self-concept scores declined with increasing BMI ($p=0.044$; $r=-0.437$, $p=0.006$). PG subjects at Tanner Stage 3 were shorter than controls ($p=0.03$) and had lower happiness and behavior subscale scores ($p=0.01$; $p=0.04$). PG duration was negatively correlated with total self-concept ($r=-0.400$, $p=0.013$) and the subscales of happiness ($r=-0.456$), behavior ($r=-0.334$), and physical appearance ($r=-0.354$).

Conclusion: Adolescents with PG demonstrated lower self-concept, particularly in relation to higher BMI, shorter stature at mid-puberty, and prolonged symptom duration. These findings highlight the need for early psychosocial support in affected individuals.

Keywords

Adolescent, pubertal gynecomastia, body mass index, body height, self-concept

Anahtar kelimeler

Adölesan, pubertal jinekomasti, vücut kitle indeksi, boy uzunluğu, öz-kavram

Received/Geliş Tarihi : 14.02.2025

Accepted/Kabul Tarihi : 28.04.2025

Published Date/

Yayınlanma Tarihi : 21.08.2025

DOI:10.4274/jcp.2025.67790

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Tolga Kasap, Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Çanakkale, Türkiye
E-mail: tolga.kasap@hotmail.com

Öz

Giriş: Vücuttaki fizyolojik değişiklikler ergenlik döneminde kaygıyla ve bozulmuş öz-kavramla sonuçlanabilir. Geçici olmasına rağmen, pubertal jinekomasti (PG), erkek cinsiyetine uymayan bir fiziksel görünüme neden olarak öz-kavram gelişimini kesintiye uğratan olumsuz duygulara neden olabilir. Bu makale, PG'li ergenlerin öz-kavram düzeylerinin antropometrik özellikleri tarafından düzenlenip düzenlenmediğini belirlemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu vaka-kontrol çalışması, ergenlik evresi Marshall ve Tanner kriterleri kullanılarak değerlendirilen ergen erkekleri içeriyordu. PG, subareolar glandüler diskin palpasyonu ile teşhis edildi. Antropometrik ölçümler, eğitilmiş

pediatrik endokrinoloji kliniği personeli tarafından elde edildi ve öz kavram, Piers-Harris Çocuk Öz Kavramı Ölçeği (PHCSCS) kullanılarak değerlendirildi. İlişkileri belirlemek için korelasyon ve regresyon analizi incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 38 PG'li adolesan ve 61 yaş ve ergenlik aşaması eşleştirilmiş kontrol dahil edildi. Vücut kitle indeksi PG grubunda önemli ölçüde daha yüksekti ve öz kavram puanları artan BMI ile azaldı ($p=0,044$; $r=-0,437$, $p=0,006$). Tanner Evre 3'teki PG'li adolesanlar kontrol grubunda daha kısaydı ($p=0,03$) ve daha düşük mutluluk ve davranış alt ölçek puanlarına sahipti ($p=0,01$; $p=0,04$). PG süresi toplam öz kavram ($r=-0,400$, $p=0,013$) ve mutluluk ($r=-0,456$), davranış ($r=-0,334$) ve fiziksel görünüm ($r=-0,354$) alt ölçekleriyle negatif korelasyon gösterdi.

Sonuç: PG'li adolesanlar, özellikle daha yüksek BMI değerine sahip olanlar, ergenliğin ortasında daha kısa boy ve uzun semptom süresiyle ilişkili olarak daha düşük öz kavram gösterdi. Bu bulgular, etkilenen bireylerde erken psikososyal desteğe olan ihtiyacı vurgulamaktadır.

Introduction

The self-concept is a cognitive assessment of one's own abilities and weaknesses that develops and changes throughout life (1). Adolescence is a critical period in this development process, forming the basis of a self-concept that may stay with a person for the rest of their life (2). With the onset of puberty, rapid growth and change in the body are closely related to psychological changes, potentially making adolescents more self-aware and sensitive to the influence of their peers. The satisfaction of body changes plays an important role in the development of the self-concept, and during this period, adolescents often compare themselves with their peers (3). Disapproval of the body with a lack of positive feedback from those arounds can harm the self-concept process, which was positively associated with body image (1).

Enlargement in breast tissue is a sign of sexual differentiation, and this is considered a sign of puberty in women, while it is considered a disorder in men (4). PG is a benign breast tissue proliferation that usually starts in early adolescence in males without any etiological factor, such as endocrinopathy or drug effect. While asymptomatic gynecomastia is seen between 50% and 60% of adolescents, the rate of symptomatic gynecomastia is lower. It is a complex process predicted to be caused by multiple hormonal changes. The imbalance between estrogen and androgen activity at the breast tissue level is thought to be the main underlying pathophysiological mechanism. In most cases, as puberty progresses and testosterone levels increase, PG often resolves itself within a few years, although it may last longer in some cases. Therefore, observation is the basis of the treatment in cases in which no etiological cause has been determined (5). On the whole, although it has a benign nature, it is worth noting that unexpected breast enlargement in male adolescents may cause them to feel ashamed of their physical appearance and negatively affect their self-concept through cosmetic and psychological trauma. More than a

cosmetic problem, psychological problems such as social functioning, self-esteem, and mental health may arise in individuals with PG (6). On the other hand, the development of self-concept is a multidimensional and complex process and is affected by many factors (7). Many studies have shown that anthropometric measures affect self-concept levels. BMI is related to self-concept, causing body dissatisfaction (8) and body height is one of the physical characteristics affecting the level of self-concept, and being taller than their peer or not with a significant height difference has a positive effect on self-concept (3). With the hypothesis that PG damages self-concept in cases, this study aimed to determine whether their anthropometrics positively affect the self-concept.

Materials and Methods

The study was approved by the local ethics committee of Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (date: 23.11.2011, approval number: 2011-KAEK-25 2020/01-24) and conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.) and conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Data collection for the groups was performed by a pediatric endocrinologist. The researcher guided the adolescents and parents to fill out the questionnaire after explaining the purpose of the study in detail and obtaining their written informed consent.

Study Population

A case-control study was conducted with male adolescents. The case subjects consisted of adolescents with PG who had been followed by a pediatric endocrinology outpatient clinic. The control individuals, matched for age and pubertal stage with the case group, the control group comprised participants who presented to the pediatric endocrinology department for growth monitoring, had no complaints, and exhibited normal examination findings. The inclusion and exclusion criteria for the case group are listed

below.

Inclusion criteria; (a) healthy adolescents without pubertal problems; (b) no history of neuropsychiatric disorders or chronic diseases; (c) those who are in the normal percentile range for their height according to their age; (d) no abnormal value of hormone levels (serum testosterone (T), estradiol (E2), gonadotrophins (follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH), prolactin and thyroid function tests) in the PG patients; (e) agreed to participate in the research and signed written informed consent.

Exclusion criteria; (a) boys who do not have testicular growth to at least 4 mL in volume or 2.5 cm in length, which is the first sign of true puberty; (b) gynecomastia due to an underlying systemic disorder such as malnutrition, liver disease, renal failure, or thyrotoxicosis ($n=0$); (c) iatrogenic gynecomastia due to estrogenic drugs, androgen antagonists, anti-ulcer drugs, and chemotherapy ($n=0$); (d) gynecomastia due to an underlying endocrinopathy, such as Klinefelter syndrome, partial androgen insensitivity, 11-beta hydroxylase deficiency, or 17-ketosteroid reductase deficiency ($n=0$), (e) those with a history of drug use due to PG ($n=4$).

Participants and Study Design

Physical Examination and Anthropometrics

The physical examination determined the pubertal stage and the testicular volume. The pubertal stage was determined according to Marshall and Tanner (9), and testes volumes were evaluated by palpation performed using a Prader orchidometer. Diagnosis of PG was made with the patient in the supine position and hands placed behind the head, as detection of the glandular tissue and a discoid nodule underneath the areolas with the thumb and forefinger. Stage of PG was determined according to the Nydick classification; (i) 1-plus (1+) gynecomastia; a small subareolar discoid nodule, not extending to margins of the areola (about 0.5 cm. in diameter) being palpated by the examiner; (ii) 2-plus (2+) gynecomastia; the discoid nodule reaches to the margins of the areola, but not beyond (up to 1.5 cm. in diameter); (iii) 3-plus (3+) gynecomastia; no more than 5 mm. beyond the margins; (iv) 4-plus (4+) gynecomastia; enlargement extends more than 5 mm just beyond areolar margins (10).

Anthropometric measurements were performed by trained staff. Adolescents were dressed in light indoor clothing without shoes/socks. Height was measured to 0.1 cm by a portable stadiometer (Health-O-Meter Professional Scale; Model HAP300-01; Boca Raton, FL, USA) at maximal inspiration using a set square and a standard tape measure,

and adolescents were instructed to look straight ahead (head in the Frankfurt plane), as well as to stand in an upright position with a straight back (heels and buttocks in contact with the vertical board). Body weight was measured to the nearest 0.1 kg. Body mass index (BMI) was calculated to 0.01 kg/m². Given a child's age, sex, BMI, and the appropriate reference standard, the BMI Z-score was calculated using the Pediatric Z-score Calculator. The tool is available at the website of The Children's Hospital of Philadelphia, Research Institute (<http://stokes.chop.edu/web/zscore/>) and can be used for subjects aged between two and 20 years. BMI z-scores and weight status categories were created according to the World Health Organization age- and gender-specific reference values (11). BMI Z-score over +2.0 SD was classified as obesity, between +2.0 and +1.0 SD as overweight, between -1.0 and -2.0 as underweight, and under -2.0 SD as significant weight deficiency (12).

Sociodemographic Data Collection

A self-report questionnaire prepared by the researchers, which included age, gender, mode of delivery, birth week, birth weight, school success, family type, education level of parents, and the family's economic status, was used. School success was asked according to the adolescent's own description, divided into 3 categories: good, medium, and low. The family's economic situation was asked according to the parent's own description, which was divided into three parts: good, medium, and medium or low.

The Scales

Piers-Harris Children's Self-Concept Scale (PHCSCS)

The Piers-Harris Children's Self-Concept Scale (Piers & Harris, 1969) is an 80-item self-report instrument that is scored true or false. The PHCSCS is divided into 6 subscales designed to assess how children and adolescents feel about themselves in areas of behavior problems, academic competence, physical appearance, anxiety, popularity, and happiness. The scale score can vary between 0 and 80. A high score indicates a positive self-concept. According to the provisions of the original scale, a total score between the 30th and 70th percentiles is the normal range; a score lower than the 30th percentile (equivalent to a score of 46) indicates a low level of self-concept. Scores higher than the 70th percentile (equivalent to a score of 58) indicate a higher level of self-concept. The Turkish translation of the scale was carried out by Çatakli (13), and its validity and reliability study was performed by Öner (xx) (1996) for the 10-19 age group (14). The test-

retest reliability coefficients are between .72 and .91 for primary school children and .79 and .98 for junior high school children over one to seven-day intervals. Kuder Richardson's reliability coefficient was .87 for primary school children and .86 for junior high school children. The item-total correlation coefficients range between .09 and .50 (13).

Statistical Analysis

Data were entered in Microsoft Excel and converted into SPSS version 23.0 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Results are presented as mean $\pm$ standard deviation, median (interquartile range), or frequency and percentage. Categorical variables were compared between groups using Pearson's chi-square test, Fisher-Freeman-Halton, and Fisher's exact test. The p level was accepted as <0.05 for statistical significance. The Shapiro-Wilk test was used to determine whether the data had a normal distribution. Normally distributed data were compared with independent samples t-test or one-way ANOVA, and Kruskal Wallis and Mann-Whitney U tests were used for data that did not show normal distribution. The Bonferroni test was used as a multiple comparison test. Pearson's and Spearman correlation coefficients were used to analyze relationships between the measured variables. Stepwise multiple linear regression analysis analyzed variables related to the total scale score. The p level was accepted as <0.05 for statistical significance.

Results

Clinical Characteristics of PG

A total of 38 male adolescents diagnosed with PG and 61 healthy male controls were included in the study. There was no significant difference in mean age between the groups (14.18 ± 1.64 years vs. 13.88 ± 1.52 years, $p=0.566$). The participants' socioeconomic levels and academic achievements were similar ($p>0.05$).

The mean age at onset of PG was 13.03 ± 1.48 years (median: 13 years; interquartile range: 11.9-13.87). The most frequently observed Tanner stage in both groups was stage 3 (42% in the PG group and 39% in the control group). Among individuals at Tanner stage 3, the mean height of PG patients (159.18 ± 8.45 cm) was significantly lower than that of the control group (166.72 ± 13.23 cm, $p=0.034$).

At initial presentation, 17 patients (45%) reported breast enlargement, 10 (26%) reported mastalgia, and 11

(38%) reported both symptoms. There was no statistically significant difference in PHCSCS scores among PG cases based on presenting complaint ($p=0.761$). PG was bilateral in 29 (76%) participants. No significant difference was found in PHCSCS scores between those with unilateral (57 ± 12.61) and bilateral (56.62 ± 9.71) PG ($p=0.925$).

The mean duration of PG was 13.79 ± 15.89 months (range: 1–72 months). A significant negative correlation was identified between PG duration and the PHCSCS total score ($r=-0.400$, $p=0.013$), as well as the subscales of happiness ($r=-0.456$, $p=0.004$), behavior problems ($r=-0.334$, $p=0.040$), and physical appearance ($r=-0.354$, $p=0.029$).

BMI

There was no statistically significant difference between the PG and control groups in terms of the proportion of overweight (21% vs. 11%, $p=0.196$) and obese individuals (13% vs. 7%, $p=0.267$), as well as BMI standard deviation scores (0.33 ± 1.20 vs. 0.06 ± 0.93 , $p=0.188$). Participants with higher BMI values were found to have an earlier onset of PG (11.75 ± 0.41 years vs. 13.32 ± 1.48 years, $p<0.001$).

Self-Concept

Although no statistically significant difference was found in the total self-concept scores between adolescents with PG and the control group (56.71 ± 10.28 vs. 56.1 ± 10.4 , respectively; $p=0.784$), a significant negative correlation was observed between the duration of PG and several subscales of the PHSCSC (Figure 1). Furthermore, within the PG group, higher BMI values were also associated with lower self-concept scores. Specifically, BMI was negatively correlated with the behavior problems ($r=-0.374$, $p=0.021$) and physical appearance ($r=-0.221$, $p=0.022$) subscales.

Discussion

This research demonstrates that both higher BMI and longer duration of PG are associated with lower self-concept scores in adolescents, while shorter stature among PG subjects in Tanner Stage 3 appears to further contribute to negative perceptions, particularly in the domains of happiness, behavior, and physical appearance.

In the study, BMI was significantly higher in the PG group, with obese boys experiencing an earlier onset of PG, consistent with previous research (15-16). The increased frequency and earlier onset of PG in overweight adolescents have been attributed to elevated aromatase activity, which enhances the peripheral conversion of androgens to estradiol (17-19). Given that this hormonal shift contributes both to the

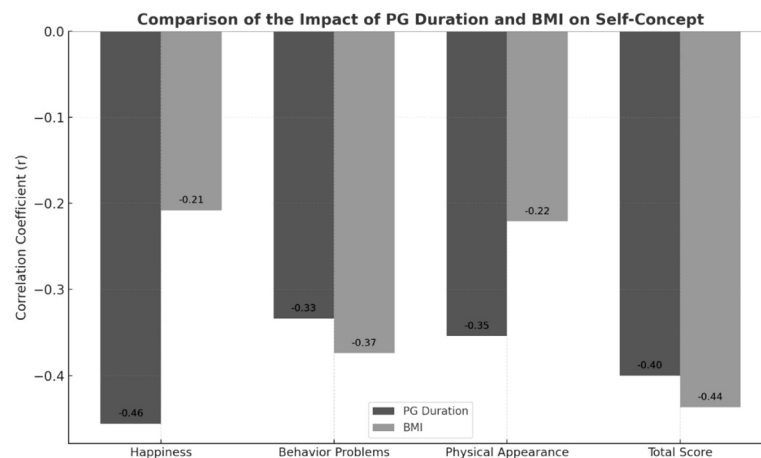


Figure 1. Comparison of the Impact of PG Duration and BMI on Self-Concept

development of PG and to alterations in body composition, it may also intensify adolescents' body image concerns. Supporting this, the study found that as BMI increased within the PG group, the total self-concept score declined, primarily driven by the physical appearance subscale a pattern not observed in the control group.

Notably, our findings reveal that among adolescents with PG in Tanner Stage 3, relatively shorter stature compared to age-matched peers may further compound negative self-perceptions. While none of the participants in our study met clinical criteria for short stature, those with PG in this developmental stage were observed to be shorter than their same-age counterparts. This relative height difference, occurring during a sensitive period of physical maturation, may be perceived by adolescents as a developmental delay, particularly when accompanied by visible features such as PG. Such perceived deviations from peer norms despite being within normal growth percentiles may heighten feelings of inadequacy and contribute to poorer self-concept, particularly in domains such as happiness, behavior, and physical appearance. Previous literature has indicated that even within the normal range, adolescents who perceive themselves as physically smaller or less mature than their peers may experience lower self-esteem and increased vulnerability to body image concerns (20). This suggests that not only absolute but also relative physical differences during adolescence may play a critical role in shaping self-concept.

In addition, prolonged PG appears to pose a significant psychological burden, as evidenced by declining self-concept scores with increasing duration of the condition. The impact was most prominent in the subscales of happiness and behavior, potentially reflecting the emotional toll of

persistent body image concerns. Previous studies have documented emotional distress, heightened risk of anxiety and depression, and social withdrawal in adolescents with PG (6,21-23). Consistent with these findings, our results suggest that adolescents with long-standing PG are more likely to engage in maladaptive coping mechanisms, such as avoidance of social settings or attempts to conceal their chest. Supporting this interpretation, Nuzzi et al. (24) also reported significantly lower self-concept scores in adolescents with PG, further emphasizing the need for timely psychological support. Early recognition and intervention may be especially critical in adolescents experiencing prolonged symptoms, to prevent long-term impairments in self-concept and social functioning.

Conclusion

This study highlights the psychological threat that PG poses to the normal development of self-concept. It found that higher BMI values negatively impact self-concept in PG cases, while greater height relative to peers in the T3 stage of puberty positively affects self-concept. Evaluating self-concept in PG cases with high BMI may be beneficial. Clinically, the study suggests that PG cases with shorter stature at the T3 stage should be closely monitored for self-concept. With appropriate interventions, the long-term negative effects of PG on self-concept can potentially be mitigated.

Study Limitations

The results should be interpreted considering several limitations. The study sample was relatively small and limited to adolescents in the northwest of Türkiye, which may restrict the generalizability of the findings to broader

populations. Second, the use of self-report scales may be considered less reliable than more objective measures. Additionally, a prospective study design that assessed self-concept levels at the time of PG diagnosis and followed up over time would have strengthened the findings and provided more comprehensive insights.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by the local ethics committee of Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (date: 23.11.2011, approval number: 2011-KAEK-25 2020/01-24) and conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Footnotes

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

- Jansen M, Scherer R, Schroeders U. Students' self-concept and self-efficacy in the sciences: differential relations to antecedents and educational outcomes. *Contemp Educ Psychol*. 2015;41:13-24.
- Lucia F, O'Sullivan, Heino F. L. Meyer Bahlburg, Ian W. McKeague. The development of the sexual self concept inventory for early adolescent girls. *Psychology of Women Quarterly*. 2006;30:139-49.
- Fernández-Bustos JG, Infantes-Paniagua Á, Cuevas R, Contreras OR. Effect of physical activity on self-concept: theoretical model on the mediation of body image and physical self-concept in adolescents. *Front Psychol*. 2019;10:1537.
- Acién P, Acién M. Disorders of sex development: classification, review, and impact on fertility. *J Clin Med*. 2020;9:3555.
- Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: pathophysiology, evaluation, and management. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:1010-15.
- Kinsella C Jr, Landfair A, Rottgers SA, Cray JJ, Weidman C, Deleyiannis FW, et al. The psychological burden of idiopathic adolescent gynecomastia. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129:1-7.
- Marsh HW, Trautwein U, Lüdtke O, Köller O, Baumert J. Integration of multidimensional self-concept and core personality constructs: construct validation and relations to well-being and achievement. *J Pers*. 2006;74:403-56.
- Sánchez-Miguel PA, González JJP, Sánchez-Oliva D, Alonso DA, Leo FM. The importance of body satisfaction to physical self-concept and body mass index in Spanish adolescents. *Int J Psychol*. 2019;54:521-9.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45:13-23.
- Nydick M, Bustos J, Dale Jh Jr, Rawson R. Gynecomastia in adolescent boys. *JAMA*. 1961;178:449-54.
- de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85:660-7.
- Braunstein GD. Editorial comment: unraveling the cause of HIV-related gynecomastia. *AIDS Read*. 2004;14:38-9.
- Çataklı M. Transliteration equivalence and reliability of the Turkish version of the Piers-Harris Children Self-concept Scale [master's thesis]. Istanbul: Boğaziçi University, College of Education; 1985.
- Taştekin E, Bayhan P. Examining the relationship of cyberbullying and victimization among adolescents with peer relationships and self concept. *Cyprus Turkish Journal of Psychiatry & Psychology*. 2022;4:54-64.
- Rivera NF, Eisenstein E, Cardoso CB. The relation between pubertal gynecomastia and body mass index in a sample of adolescents attended at the outpatient health unit of a university hospital. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53:435-9.
- Al Alwan I, Al Azkawi H, Badri M, Tamim H, Al Dubayee M, Tamimi W. Hormonal, anthropometric and lipid factors associated with idiopathic pubertal gynecomastia. *Ann Saudi Med*. 2013;33:579-83.
- Berger O, Landau Z, Talisman R. Gynecomastia: a systematic review of pharmacological treatments. *Front Pediatr*. 2022;10:978311.
- Shi Z, Xin M. Endocrine Hormones and Their Impact on Pubertal Gynecomastia. *J Clin Med*. 2024;14:158.
- Jabori SK, Hullfish H, Samaha Y, Becker H, Thaller SR. Unraveling the enigma: a rare case of recurrent idiopathic gynecomastia in an adolescent. *J Craniofac Surg*. 2024;35:208-10.
- Yao Q, Zhai H, Huang H, Lin J, He W. A comparative study of the efficacy of tamoxifen and Chinese patented medicine (Pingxiao capsules) in gynecomastia: A retrospective cohort study. *Andrologia*. 2022;54:e14640.
- Hernández de la Fuente F, Luzuriaga Tomás MC, Garijo Ayensa MF, Sandoval González F, Arias García T. Ginecomastia prepuberal idiopática [Idiopathic prepubertal gynecomastia]. *Cir Pediatr*. 1989;2:79-82.
- Kasielska A, Antoszewski B. Effect of operative treatment on psychosocial problems of men with gynaecomastia. *Pol Przegl Chir*. 2011;83:614-21.
- Ordaz DL, Thompson JK. Gynecomastia and psychological functioning: A review of the literature. *Body Image*. 2015;15:141-8.
- Nuzzi LC, Cerrato FE, Erikson CR, Webb ML, Rosen H, Walsh EM, et al. Psychosocial impact of adolescent gynecomastia: a prospective case-control study. *Plast Reconstr Surg*. 2013;131:890-6.

Comprehensive Assessment of the Characteristics of Pediatric Patients with Diabetic Ketoacidosis: 11 Years of Data from a Tertiary Center

Diyabetik Ketoasidozlu Pediatrik Hastaların Özelliklerinin Kapsamlı Değerlendirmesi: Üçüncü Basamak Bir Merkezden 11 Yıllık Veri

*Selin İnce Açıcı (0000-0001-9136-7841), **Esra Deniz Papatya Çakır (0000-0003-4664-7435)

*University of Health Science Türkiye, Bursa City Hospital, Clinic of Developmental Pediatrics, Bursa, Türkiye

**Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Endocrinology, Istanbul, Türkiye

Cite this article as: İnce Açıcı S, Papatya Çakır ED. Comprehensive assessment of the characteristics of pediatric patients with diabetic ketoacidosis: 11 years of data from a tertiary center. J Curr Pediatr. 2025;23(2):92-104



Keywords

Diabetic ketoacidosis, type 1 diabetes mellitus, pediatrics, metabolic disturbances, intensive care units

Anahtar kelimeler

Diyabetik ketoasidoz, tip 1 diabetes mellitus, pediatri, metabolik bozukluklar, yoğun bakım üniteleri

Received/Geliş Tarihi : 17.02.2025

Accepted/Kabul Tarihi : 28.04.2025x

Published Date/

Yayınlanma Tarihi : 21.08.2025

DOI: 10.4274/jcp.2025.86729

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Selin İnce Açıcı, University of Health Science Türkiye, Bursa City Hospital, Clinic of Developmental Pediatrics, Bursa, Türkiye
E-mail: incesln87@gmail.com

Abstract

Introduction: Our objective is to describe comprehensive patient characteristics and explore their relationships with the presence and severity of diabetic ketoacidosis (DKA) in pediatric patients with diabetes mellitus (DM).

Materials and Methods: This retrospective, single-center study included pediatric patients with DM. Patients were categorized into those with and without DKA, and those with DKA were subclassified into mild, moderate, and severe groups. Clinical symptoms, biochemical parameters, and treatment needs, including intensive care unit (ICU) requirements, were evaluated. Data were obtained from electronic medical records, and analyses involved comparisons between patients with and without DKA and between DKA severity groups.

Results: The study included 180 admissions of 150 patients, with 84 (46.7%) involving DKA. Compared to non-DKA subjects, patients with DKA had higher frequencies of abdominal pain ($p=0.048$), fatigue ($p=0.011$), vomiting ($p<0.001$), nausea ($p=0.021$), lethargy ($p=0.046$), and tachypnea ($p=0.006$), as well as higher prevalence of prior DKA ($p<0.001$), active infection ($p=0.011$), type 1 DM ($p=0.015$), and ICU admission ($p=0.020$). DKA patients had higher blood glucose ($p<0.001$), creatinine ($p=0.009$), and leukocyte counts ($p<0.001$), while sodium ($p=0.045$) and potassium ($p=0.018$) were lower. Patients with severe DKA had higher leukocyte count ($p=0.001$) compared to those with mild and moderate DKA, with a longer duration of ketoacidosis ($p<0.001$) and more frequent ICU admission ($p=0.020$). According to logistic regression analysis results, vomiting ($p<0.001$) and previous DKA history ($p<0.001$) were independent risk factors for DKA. For severe DKA, fatigue ($p=0.031$) was an independent risk factor.

Conclusion: This study presents a comprehensive dataset concerning pediatric patients with DKA, and identifies multiple factors associated with DKA and its severity.

Öz

Giriş: Diyabet mellituslu (DM) pediatrik hastalarda diyabetik ketoasidozun (DKA) varlığı ve şiddeti ile ilişkili kapsamlı hasta özelliklerini tanımlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif, tek merkezli çalışmaya DM'li pediatrik hastalar dahil edildi. Hastalar DKA'lı ve DKA'sız olarak kategorize edildi ve DKA'lı hastalar hafif, orta ve şiddetli olarak alt gruplara ayrıldı. Klinik semptomlar, biyokimyasal

parametreler ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ihtiyacı dahil tedavi gereksinimleri değerlendirildi. Veriler elektronik tıbbi kayıtlardan elde edildi ve analizler DKA'lı ve DKA'sız hastalar ile DKA şiddet grupları arasındaki karşılaştırmaları içerdi.

Bulgular: Çalışmaya 150 hastanın 180 başvurusu dahil edildi ve bunların 84'ü (%46,7) DKA ile ilişkiliydi. DKA'sız hastalara kıyasla, DKA'lı hastalarda karın ağrısı ($p=0,048$), yorgunluk ($p=0,011$), kusma ($p<0,001$), bulantı ($p=0,021$), letarji ($p=0,046$) ve taşipne ($p=0,006$) sıklığı daha yüksekti. Ayrıca, önceki DKA öyküsü ($p<0,001$), aktif enfeksiyon ($p=0,011$), tip 1 DM ($p=0,015$) ve YBÜ yatışı ($p=0,020$) daha yaygındı. DKA'lı hastalarda kan şekeri ($p<0,001$), kreatinin ($p=0,009$) ve lökosit sayısı ($p<0,001$) daha yüksekken, sodyum ($p=0,045$) ve potasyum ($p=0,018$) daha düşüktü. Şiddetli DKA'lı hastalarda, hafif ve orta DKA'lı hastalara kıyasla daha yüksek lökosit sayısı ($p=0,001$) seviyeleri vardı. Ayrıca, ketoasidoz süresi daha uzun ($p<0,001$) ve YBÜ yatışı daha sıkı ($p=0,020$). Lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre, kusma ($p<0,001$) ve önceki DKA geçmişi ($p<0,001$) DKA için bağımsız risk faktörleriydi. Şiddetli DKA için ise yorgunluk ($p=0,031$) bağımsız bir risk faktörüydü.

Sonuç: Bu çalışma, DKA'lı pediatrik hastalarla ilgili kapsamlı bir veri seti sunmakta ve DKA ile şiddetiyle ilişkili çok sayıda faktörü tanımlamaktadır.

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is one of the most common chronic diseases in childhood, and the increasing global incidence is a cause for concern (1,2). Data from international organizations indicate that the prevalence of type 1 DM in the pediatric population is rising rapidly (1-3). The management of pediatric DM is critical not only for improving patients' quality of life but also for preventing adverse outcomes and the development of long-term complications.

Diabetic ketoacidosis (DKA) is a common acute and potentially life-threatening complication resulting from insulin deficiency or increased insulin requirements in individuals with diabetes (4). This manifestation is characterized by hyperglycemia, ketonemia, and metabolic acidosis and is particularly common in children newly diagnosed with type 1 DM (5). Delayed diagnosis can lead to severe consequences such as cerebral edema, shock, multiorgan failure, and death (6). Early recognition and prompt treatment are essential to reduce morbidity and mortality, especially in severe cases. DKA severity is classified into mild, moderate, and severe, which directly affect clinical management and patient prognosis (7). Severe DKA is associated not only with challenging treatments but also with an increased risk of complications (7,8).

Despite known associations between DKA and factors like delayed diagnosis or infections, limited pediatric-specific data exist on which demographic, clinical, and laboratory factors independently predict DKA severity. Better definition of clinical and laboratory markers associated with DKA severity will contribute to optimizing both preventive approaches and treatment algorithms. Furthermore, collection of comprehensive data including maternal/paternal characteristics, natal properties, expanded symptomatology, anthropomorphic features, disease histories, autoantibody profiles, and a battery of relevant laboratory measurements

has the potential to provide crucial information regarding DKA in the pediatric age.

In line with this, our hypothesis is that there are significant relationships between the development and severity of DKA and the demographic, clinical, and laboratory factors in pediatric patients. Therefore, we sought to identify factors associated with the presence of DKA in children with DM and to determine independent markers that may predict the severity of DKA and other patient characteristics.

Materials and Methods

Ethics, Study Design and Population

The study received ethical approval from the Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Ethics Committee (date: 15.05.2017, approval number: 2017-03-20). All procedures were conducted in compliance with the ethical standards of the institutional research committee and the 1964 Helsinki Declaration, including its subsequent amendments. This retrospective study includes patients hospitalized for diagnosis and treatment of DM at the Department of Pediatrics and the Pediatric Intensive Care Unit of our hospital, between January 2006 and March 2017. Patients aged 18 years and older, as well as patients with missing data, were excluded from the study. Since some patients had multiple admissions, each admission was considered as a separate case.

Data Collection

All data were retrospectively obtained by reviewing hospital records that coincided with the index admission of each specific case. The study collected data on the following variables at the time of admission: patient age, sex, anthropometric measurements (height, weight, and body mass index), predominant presenting symptom,

time between symptom onset and hospital admission, consanguinity status, gestational age at birth, parental education status, gestational diabetes during pregnancy, family history of diabetes, type of delivery (vaginal or cesarean), birth weight, history of surgery, comorbidities, laboratory findings (detailed below), previous history of DKA, insulin treatment dose, active infection status and type at the time of admission, type of diabetes [Type 1 DM, Type 2 DM, or Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY)], Tanner stage, length of hospital stay, stay in the intensive care unit (ICU), and diagnosis status (newly diagnosed or previously diagnosed).

The admission of patients to the ICU was based on the standard protocols of our clinic and the criteria defined in the existing literature (9,10). Indications for ICU admission included severe metabolic disturbances, significant acidosis (pH <7.1), severe electrolyte imbalances, hypotension, altered consciousness (lethargy, stupor, or coma), severe dehydration ($\geq 10\%$ fluid loss), signs of shock, and suspected cerebral edema. Patients meeting these criteria were evaluated for close monitoring and advanced supportive treatment in the ICU.

Type 1 DM, Type 2 DM, and MODY diagnoses were made according to the current American Diabetes Association (ADA) criteria. Tanner staging was performed as previously described (11).

DKA was defined as hyperglycemia with a venous blood pH of less than 7.3 or a bicarbonate level below 15 mEq/dL. The severity of DKA was classified based on venous blood pH as follows: severe if pH was less than 7.1, moderate if pH was between 7.1 and 7.2, and mild if pH was between 7.2 and 7.3 (7).

Laboratory Analysis

Laboratory analyses were conducted at the certified biochemistry laboratory of our hospital following internationally recognized technical standards. The following parameters, measured from the blood samples taken at the time of admission, were included in the study: blood fasting glucose, insulin, C-peptide, HbA1c, sodium, potassium, urea, creatinine, C-reactive protein, white blood cell (WBC) count, glucose and ketones in urine, islet autoantibodies, insulin autoantibodies, anti-glutamic acid decarboxylase, transglutaminase IgA, anti-gliadin IgA, anti-thyroglobulin, anti-thyroid peroxidase, endomysium IgA, and arterial blood pH, HCO_3^- , and pCO_2 .

Statistical Analysis

Data were collected into a spreadsheet and then transferred to an SPSS dataset for analyses (SPSS version 25; IBM Corp., Armonk, NY, USA). In all statistical tests, a p value of <0.05 was considered significant. The normality of quantitative data was assessed by examining histograms and Q-Q plots. Descriptive statistics were summarized with mean $\pm$ standard deviation or median (25-75th percentile), depending on normal or non-normal distributions, respectively. For categorical variables, frequency (percentage) values were used. Between-group comparisons of normally distributed continuous variables were performed using the Student's t-test or one-way analysis of variance (ANOVA), depending on the number of groups. Between-group comparisons of non-normally distributed continuous variables were performed using the Mann-Whitney U test or Kruskal-Wallis test, depending on the number of groups. Between-group comparisons of categorical variables were performed using appropriate chi-square tests or the Fisher's exact test (or its Freeman-Halton extension). Follow-up data were analyzed using repeated measures ANOVA or Friedman's ANOVA by ranks, depending on distribution characteristics. Pairwise adjustments for multiple comparisons were done with the Bonferroni correction. Multivariable logistic regression analysis (forward conditional selection method) was performed to determine independent risk factors of the development and severity of DKA. Statistically significant variables according to univariate analysis results were included to regression analysis.

Results

A total of 180 admissions from 150 patients were included in the study. Each admission was accepted as a separate case for the purpose of all analyses. At the time of admission, DKA was present 84 cases (46.7%; all type 1 DM), while 96 patients were non-DKA (53.3%; 91.67% type 1 DM). There were no significant differences in age ($p=0.840$) and sex ($p=0.106$) between patients with and without DKA. The median time between symptom onset and hospital admission was significantly shorter in patients with DKA. The percentage of patients presenting with abdominal pain ($p=0.048$), fatigue ($p=0.011$), vomiting ($p<0.001$), nausea ($p=0.021$), lethargy ($p=0.046$), and tachypnea ($p=0.006$) was significantly higher in those with DKA (Table 1).

The percentage of patients with a previous history of DKA ($p<0.001$), type 1 DM ($p=0.015$), and those requiring ICU care ($p=0.020$) was significantly higher in the DKA group (Table 2). No patient mortality was recorded during follow-up.

Table 1. Demographics and clinical variables with regard to diabetic ketoacidosis presence

		Diabetic ketoacidosis		p-value
		Total (n=180)	Absent (n=96)	
Age, years (n=180)	10 (6-12.5)	9 (6-13)	10.5 (6-12)	0.840 [‡]
Sex (n=180)				
Girl	87 (48.33%)	41 (42.71%)	46 (54.76%)	0.106 [§]
Boy	93 (51.67%)	55 (57.29%)	38 (45.24%)	
Height, cm (n=118)	136.57±23.19	138.43±22.00	134.04±24.72	0.312 [†]
Weight, kg (n=145)	34 (25-47)	35 (25-50.5)	33 (21-42)	0.171 [‡]
Body mass index, kg/m ² (n=118)	17.31 (15.26-19.86)	17.46 (15.32-21.29)	17.06 (14.85-19.22)	0.238 [‡]
Time between symptoms and admission, days (n=139)	10 (3-30)	15 (7-45)	7 (2-15)	<0.001[‡]
Symptoms/Findings (n=180)				
Polydipsia	80 (44.44%)	46 (47.92%)	34 (40.48%)	0.316 [§]
Polyuria	73 (40.56%)	44 (45.83%)	29 (34.52%)	0.123 [§]
Abdominal pain	20 (11.11%)	6 (6.25%)	14 (16.67%)	0.048[§]
Fatigue	18 (10.00%)	4 (4.17%)	14 (16.67%)	0.011[§]
Dryness of the mouth	5 (2.78%)	2 (2.08%)	3 (3.57%)	0.665 [#]
Weight loss	23 (12.78%)	11 (11.46%)	12 (14.29%)	0.732 [§]
Vomiting	32 (17.78%)	3 (3.13%)	29 (34.52%)	<0.001[§]
Headache	5 (2.78%)	3 (3.13%)	2 (2.38%)	1.000 [#]
Enuresis	13 (7.22%)	9 (9.38%)	4 (4.76%)	0.366 [§]
Nausea	5 (2.78%)	0 (0.00%)	5 (5.95%)	0.021[#]
Hypoglycemia	2 (1.11%)	1 (1.04%)	1 (1.19%)	1.000 [#]
Lethargy	4 (2.22%)	0 (0.00%)	4 (4.76%)	0.046[#]
Back pain	1 (0.56%)	0 (0.00%)	1 (1.19%)	0.467 [#]
Sweating	1 (0.56%)	0 (0.00%)	1 (1.19%)	0.467 [#]
Halitosis	1 (0.56%)	0 (0.00%)	1 (1.19%)	0.467 [#]
Asthenia	3 (1.67%)	3 (3.13%)	0 (0.00%)	0.249 [#]
Tachypnea	11 (6.11%)	1 (1.04%)	10 (11.90%)	0.006[§]
Polyphagia	2 (1.11%)	2 (2.08%)	0 (0.00%)	0.499 [#]
Genital itching	2 (1.11%)	2 (2.08%)	0 (0.00%)	0.499 [#]
Fever	4 (2.22%)	1 (1.04%)	3 (3.57%)	0.340 [#]
Cough	1 (0.56%)	1 (1.04%)	0 (0.00%)	1.000 [#]
Chest pain	1 (0.56%)	1 (1.04%)	0 (0.00%)	1.000 [#]
Poor general condition	1 (0.56%)	0 (0.00%)	1 (1.19%)	0.467 [#]
Growth retardation	1 (0.56%)	1 (1.04%)	0 (0.00%)	1.000 [#]
Hyperglycemia	12 (6.67%)	10 (10.42%)	2 (2.38%)	0.063 [§]
Dizziness	1 (0.56%)	1 (1.04%)	0 (0.00%)	1.000 [#]

Descriptive statistics are presented using mean ± standard deviation for normally distributed continuous variables, median (25th percentile - 75th percentile) for non-normally distributed continuous variables and frequency (percentage) for categorical variables, † Student's t test, ‡ Mann Whitney U test, § chi-square test, # Fisher's exact test, ¶ Fisher-Freeman-Halton test, *Statistically significant category for the variables with three or more categories. Statistically significant p values are shown in bold

Patients with DKA had significantly higher levels of blood glucose ($p<0.001$), creatinine ($p=0.009$), and WBC counts ($p<0.001$) at admission, while levels of C-peptide ($p<0.001$), sodium ($p=0.045$) and potassium ($p=0.018$) were significantly lower (Table 3).

There were no significant differences in age ($p=0.170$) and sex ($p=0.474$) in the DKA subgroups comprised of patients with mild, moderate, and severe DKA. In the severe DKA group, the frequency of presenting with fatigue was significantly higher compared to the mild DKA group ($p=0.021$ (Table 4).

Table 2. Summary of family history and pre- and post-diabetes variables with regard to diabetic ketoacidosis presence

		Diabetic ketoacidosis		
	Total (n=180)	Absent (n=96)	Present (n=84)	p-value
Consanguinity (n=158)	35 (22.15%)	20 (23.53%)	15 (20.55%)	0.797 [§]
Gestational week at birth (n=170)				
Term	159 (93.53%)	82 (92.13%)	77 (95.06%)	0.644 [§]
Preterm	11 (6.47%)	7 (7.87%)	4 (4.94%)	
Gestational diabetes (n=161)	2 (1.24%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	0.215 [#]
Diabetes in family/relatives (n=161)	102 (63.35%)	52 (60.47%)	50 (66.67%)	0.415 [§]
Type 1 diabetes in family/relatives	13 (8.07%)	8 (9.30%)	5 (6.67%)	0.747 [§]
Type 2 diabetes in family/relatives	98 (60.87%)	50 (58.14%)	48 (64.00%)	0.447 [§]
Type of birth (n=170)				
Vaginal birth	97 (57.06%)	50 (55.56%)	47 (58.75%)	0.674 [§]
Cesarean	73 (42.94%)	40 (44.44%)	33 (41.25%)	
Weight at birth, g (n=158)	3294.43±553.08	3224.77±565.04	3377.64±530.39	0.084 [†]
Comorbidity (n=170)	23 (13.53%)	15 (16.67%)	8 (10.00%)	0.297 [§]
Previous diabetic ketoacidosis history (n=180)	84 (46.67%)	16 (16.67%)	68 (80.95%)	<0.001[§]
Diagnosis (n=180)				
Type 1 DM	172 (95.56%)	88 (91.67%)	84 (100.00%)*	0.015[†]
Type 2 DM	7 (3.89%)	7 (7.29%)	0 (0.00%)*	
MODY	1 (0.56%)	1 (1.04%)	0 (0.00%)	
Tanner stage (n=100)				
Stage 1	62 (62.00%)	32 (57.14%)	30 (68.18%)	0.186 [¶]
Stage 2	6 (6.00%)	6 (10.71%)	0 (0.00%)	
Stage 3	9 (9.00%)	5 (8.93%)	4 (9.09%)	
Stage 4	5 (5.00%)	2 (3.57%)	3 (6.82%)	
Stage 5	18 (18.00%)	11 (19.64%)	7 (15.91%)	
Length of stay in hospital, days (n=147)	8 (5-11)	8 (5-11)	8 (4-12)	0.787 [‡]
Stay in intensive care unit (n=146)	13 (8.90%)	2 (2.74%)	11 (15.07%)	0.020[§]
Active infection (n=180)	18 (10.00%)	4 (4.17%)	14 (16.67%)	0.011[§]
Diagnosis time (n=136)				
Newly diagnosed	80 (58.82%)	43 (65.15%)	37 (52.86%)	0.200 [§]
Previously diagnosed	56 (41.18%)	23 (34.85%)	33 (47.14%)	

MODY: Maturity onset diabetes of the young, DM: Diabetes mellitus, Descriptive statistics are presented using mean ± standard deviation for normally distributed continuous variables, median (25th percentile - 75th percentile) for non-normally distributed continuous variables and frequency (percentage) for categorical variables, † Student's t test, ‡ Mann Whitney U test, § Chi-square test, # Fisher's exact test, ¶ Fisher-Freeman-Halton test, *Statistically significant category for the variables with three or more categories. Statistically significant p values are shown in bold

The duration of ketoacidosis was significantly longer ($p<0.001$) in the severe DKA group compared to the mild and moderate DKA groups. The percentage of patients requiring ICU admission was significantly higher in the severe DKA group compared to the moderate DKA group (Table 5).

In the severe DKA group, the median WBC count at admission was significantly higher compared to both the mild and moderate DKA groups ($p=0.001$) (Table 6).

Table 3. Laboratory variables with regard to diabetic ketoacidosis presence

	Diabetic ketoacidosis			
	Total (n=180)	Absent (n=96)	Present (n=84)	p-value
Blood glucose, mg/dL (n=166)	431.72±161.54	388.79±160.35	479.00±150.11	<0.001[†]
Insulin, µU/mL (n=111)	3.25 (2.00-8.28)	3.97 (2.00-9.97)	2.00 (1.48-7.78)	0.070 [‡]
C-peptide, ng/mL (n=128)	0.31 (0.19-0.74)	0.45 (0.27-1.01)	0.20 (0.11-0.34)	<0.001[‡]
HbA1c, % (n=149)	11.79±2.38	11.60±2.44	12.02±2.29	0.278 [†]
Sodium, mEq/L (n=166)	134.15±5.20	134.94±4.58	133.32±5.69	0.045[†]
Potassium, mEq/L (n=164)	4.34±0.70	4.47±0.58	4.21±0.78	0.018[†]
Urea, mg/dL (n=163)	25 (20-31)	25 (20.3-31)	24.45 (18-32)	0.627 [‡]
Creatinine, mg/dL (n=163)	0.57 (0.44-0.77)	0.54 (0.43-0.64)	0.63 (0.47-0.86)	0.009[‡]
Islet autoantibody (n=117)				
Negative	22 (18.80%)	13 (19.70%)	9 (17.65%)	0.966 [§]
Positive	95 (81.20%)	53 (80.30%)	42 (82.35%)	
WBC ($\times 10^3$) (n=150)	10.00 (7.67-13.90)	8.55 (7.14-10.34)	13.75 (10.00-25.50)	<0.001[‡]
CRP, mg/dL (n=143)	0.30 (0.06-0.61)	0.25 (0.05-0.40)	0.34 (0.06-0.96)	0.112 [‡]
Insulin autoantibodies, IU/mL (n=112)	2.68 (0.40-5.07)	2.68 (0.40-5.09)	2.79 (0.40-5.00)	0.846 [‡]
Anti-GAD, IU/mL (n=118)	21.34 (5-105)	9.7 (5-70)	30.13 (5.35-118)	0.237 [‡]
Transglutaminase IgA (n=66)				
Negative	56 (84.85%)	31 (83.78%)	25 (86.21%)	1.000 [#]
Positive	10 (15.15%)	6 (16.22%)	4 (13.79%)	
Anti-gliadin IgA (n=39)				
Negative	38 (97.44%)	18 (100.00%)	20 (95.24%)	1.000 [#]
Positive	1 (2.56%)	0 (0.00%)	1 (4.76%)	
Anti-Tg (n=53)				
Negative	41 (77.36%)	25 (75.76%)	16 (80.00%)	1.000 [#]
Positive	12 (22.64%)	8 (24.24%)	4 (20.00%)	
Anti-TPO (n=54)				
Negative	38 (70.37%)	23 (67.65%)	15 (75.00%)	0.793 [§]
Positive	16 (29.63%)	11 (32.35%)	5 (25.00%)	
Endomysium IgA (n=56)				
Negative	53 (94.64%)	26 (92.86%)	27 (96.43%)	1.000 [#]
Positive	3 (5.36%)	2 (7.14%)	1 (3.57%)	

Anti-GAD: Anti-glutamic acid decarboxylase, Anti-TPO: Anti-thyroid peroxidase, CRP: C-reactive protein, HbA1c: Hemoglobin A1c, WBC: White blood cell count, Descriptive statistics are presented using mean $\pm$ standard deviation for normally distributed continuous variables, median (25th percentile - 75th percentile) for non-normally distributed continuous variables and frequency (percentage) for categorical variables, [†] Student's t test, [‡] Mann Whitney U test, [§] Chi-square test, [#] Fisher's exact test, ¶ Fisher-Freeman-Halton test, *Statistically significant category for the variables with three or more categories. Statistically significant p values are shown in bold

Table 4. Demographics and clinical variables with regard to diabetic ketoacidosis severity

	Diabetic ketoacidosis severity			
	Mild (n=19)	Moderate (n=28)	Severe (n=37)	p-value
Age, years (n=84)	8 (2 - 12)	11 (7 - 12.5)	11 (8 - 12)	0.170 [‡]
Sex (n=84)				
Girl	9 (47.37%)	14 (50.00%)	23 (62.16%)	0.474 [§]
Boy	10 (52.63%)	14 (50.00%)	14 (37.84%)	
Height, cm (n=50)	118.81±20.60	143.07±18.49*	137.15±27.00	0.024[‡]
Weight, kg (n=65)	24 (14 - 31)	37.5 (30.4 - 44.5)*	36 (21 - 44.5)*	0.012[‡]
Body mass index, kg/m ² (n=50)	16.82 (14.35 - 17.80)	16.57 (15.57 - 19.23)	17.58 (14.42 - 19.86)	0.638 [‡]
Time between symptoms and admission, days (n=72)	8.5 (2 - 17)	7 (3 - 15)	3 (2 - 15)	0.790 [‡]
Symptoms/Findings (n=84)				
Polydipsia	7 (36.84%)	13 (46.43%)	14 (37.84%)	0.732 [§]
Polyuria	8 (42.11%)	11 (39.29%)	10 (27.03%)	0.431 [§]
Abdominal pain	1 (5.26%)	3 (10.71%)	10 (27.03%)	0.082 [¶]
Fatigue	0 (0.00%)	4 (14.29%)	10 (27.03%)*	0.021 [¶]
Dryness of the mouth	0 (0.00%)	1 (3.57%)	2 (5.41%)	0.793 [¶]
Weight loss	3 (15.79%)	6 (21.43%)	3 (8.11%)	0.290 [¶]
Vomiting	5 (26.32%)	6 (21.43%)	18 (48.65%)	0.051 [§]
Headache	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (5.41%)	0.501 [¶]
Enuresis	1 (5.26%)	2 (7.14%)	1 (2.70%)	0.816 [¶]
Nausea	0 (0.00%)	1 (3.57%)	4 (10.81%)	0.290 [¶]
Hypoglycemia	1 (5.26%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0.226 [¶]
Lethargy	0 (0.00%)	2 (7.14%)	2 (5.41%)	0.679 [¶]
Back pain	0 (0.00%)	1 (3.57%)	0 (0.00%)	0.560 [¶]
Sweating	0 (0.00%)	1 (3.57%)	0 (0.00%)	0.560 [¶]
Halitosis	1 (5.26%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0.226 [¶]
Asthenia	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	-
Tachypnea	1 (5.26%)	3 (10.71%)	6 (16.22%)	0.522 [¶]
Polyphagia	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	-
Genital itching	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	-
Fever	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (8.11%)	0.318 [¶]
Cough	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	-
Chest pain	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	-
Poor general condition	0 (0.00%)	1 (3.57%)	0 (0.00%)	0.560 [¶]
Growth retardation	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	-
Hyperglycemia	1 (5.26%)	0 (0.00%)	1 (2.70%)	0.703 [¶]
Dizziness	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	-

Descriptive statistics are presented using mean ± standard deviation for normally distributed continuous variables, median (25th percentile - 75th percentile) for non-normally distributed continuous variables and frequency (percentage) for categorical variables

According to logistic regression analysis results, vomiting (OR: 16.271; 95% CI: 3.956 - 66.926; $p<0.001$) and previous DKA history (OR: 21.202; 95% CI: 9.197 - 48.879; $p<0.001$) were independent risk factors of the diabetic ketoacidosis (Table 7). Other variables included in the analysis, time

between symptoms and admission ($p=0.081$), abdominal pain ($p=0.817$), fatigue ($p=0.279$), nausea ($p=0.506$), lethargy ($p=0.222$), tachypnea ($p=0.131$), active infection ($p=0.098$), diagnosis ($p=0.552$) were found to be non-significant.

Table 5. Summary of family history and pre- and post-diabetes variables with regard to diabetic ketoacidosis severity

	Diabetic ketoacidosis severity			p-value
	Mild (n=19)	Moderate (n=28)	Severe (n=37)	
Consanguinity (n=73)	2 (11.76%)	6 (26.09%)	7 (21.21%)	0.615¶
Gestational week at birth (n=81)				
Term	18 (94.74%)	26 (100.00%)	33 (91.67%)	0.348¶
Preterm	1 (5.26%)	0 (0.00%)	3 (8.33%)	
Gestational diabetes (n=75)	1 (5.56%)	0 (0.00%)	1 (3.13%)	0.712¶
Diabetes in family/relatives (n=75)	11 (61.11%)	18 (72.00%)	21 (65.63%)	0.746§
Type 1 diabetes in family/relatives	1 (5.56%)	1 (4.00%)	3 (9.38%)	0.845¶
Type 2 diabetes in family/relatives	11 (61.11%)	18 (72.00%)	19 (59.38%)	0.590§
Type of birth (n=80)				
Vaginal birth	12 (63.16%)	15 (60.00%)	20 (55.56%)	0.852§
Cesarean	7 (36.84%)	10 (40.00%)	16 (44.44%)	
Weight at birth, g (n=72)	3320.62±607.43	3492.50±523.28	3320.00±497.27	0.436†
Comorbidity (n=80)	0 (0.00%)	3 (12.00%)	5 (13.89%)	0.273¶
Duration of ketoacidosis, hours (n=71)	6 (4 - 8)	10 (6 - 13)	18.5 (13 - 23)*#	<0.001‡
Previous diabetic ketoacidosis history (n=84)	16 (84.21%)	21 (75.00%)	31 (83.78%)	0.617§
Active infection (n=84)	3 (15.79%)	5 (17.86%)	6 (16.22%)	1.000¶
Diagnosis (n=84)				
Type 1 DM	19 (100.00%)	28 (100.00%)	37 (100.00%)	-
Type 2 DM	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
MODY	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
Tanner stage (n=44)				
Stage 1	9 (75.00%)	8 (66.67%)	13 (65.00%)	0.194¶
Stage 2	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
Stage 3	0 (0.00%)	3 (25.00%)	1 (5.00%)	
Stage 4	0 (0.00%)	1 (8.33%)	2 (10.00%)	
Stage 5	3 (25.00%)	0 (0.00%)	4 (20.00%)	
Length of stay in hospital, days (n=73)	9.5 (3 - 12)	9 (5 - 13)	7.5 (4 - 11)	0.767‡
Stay in intensive care unit (n=73)	1 (6.25%)	0 (0.00%)	10 (30.30%)#	0.002¶
Diagnosis time (n=70)				
Newly diagnosed	8 (50.00%)	14 (60.87%)	15 (48.39%)	0.640§
Previously diagnosed	8 (50.00%)	9 (39.13%)	16 (51.61%)	

MODY: Maturity onset diabetes of the young, DM: Diabetes mellitus, Descriptive statistics are presented using mean ± standard deviation for normally distributed continuous variables, median (25th percentile - 75th percentile) for non-normally distributed continuous variables and frequency (percentage) for categorical variables, † One-way analysis of variance (ANOVA), ‡ Kruskal Wallis test, § chi-square test, ¶ Fisher-Freeman-Halton test, *Significantly different from "Mild" group, #Significantly different from "Moderate" group. Statistically significant p values are shown in bold

According to logistic regression analysis results, fatigue (OR: 3.981; 95% CI: 1.135 - 13.973; $p=0.031$) was independent risk factor of the severe DKA (Table 8). Other variables

included in the analysis, height ($p=0.364$) and weight ($p=0.078$) were found to be non-significant.

Table 6. Summary of laboratory variables with regard to diabetic ketoacidosis severity

	Diabetic ketoacidosis severity			
	Mild (n=19)	Moderate (n=28)	Severe (n=37)	p-value
Blood glucose, mg/dL (n=79)	452.18±150.79	482.92±157.55	488.68±147.38	0.705 [†]
Insulin, µU/mL (n=39)	2 (1.6 - 2.35)	2 (1.43 - 5.65)	6.2 (1.6 - 16)	0.213 [‡]
C-peptide, ng/mL (n=50)	0.17 (0.10 - 0.32)	0.27 (0.17 - 0.40)	0.19 (0.10 - 0.34)	0.234 [‡]
HbA1c, % (n=66)	10.87±2.67	12.25±2.07	12.45±2.11	0.081 [†]
Sodium, mEq/L (n=81)	132.06±4.57	131.78±3.96	135.11±6.79	0.051 [†]
Potassium, mEq/L (n=79)	4.40±0.58	4.00±0.90	4.27±0.76	0.201 [†]
Urea, mg/dL (n=80)	24 (18 - 30)	22 (16 - 30)	27 (20 - 33)	0.389 [‡]
Creatinine, mg/dL (n=80)	0.52 (0.47 - 0.80)	0.63 (0.40 - 0.87)	0.72 (0.51 - 0.86)	0.432 [‡]
Islet autoantibody (n=51)				
Negative	3 (25.00%)	3 (20.00%)	3 (12.50%)	0.641 [¶]
Positive	9 (75.00%)	12 (80.00%)	21 (87.50%)	
WBC (x10 ³) (n=70)	11.4 (9.9 - 14.8)	11.25 (8.6 - 16.8)	20.1 (13.5 - 34.6)*#	0.001 [‡]
CRP, mg/L (n=70)	0.29 (0.04 - 0.96)	0.22 (0.06 - 0.82)	0.44 (0.19 - 1.05)	0.378 [‡]
Insulin autoantibodies, IU/mL (n=46)	3.8 (0.7 - 7.5)	0.4 (0.4 - 4.3)	2.79 (0.4 - 4.94)	0.292 [‡]
Anti-GAD, IU/mL (n=52)	6.53 (5 - 18.3)	35.08 (5 - 119)	54 (18 - 144)	0.100[‡]
Transglutaminase IgA (n=29)				
Negative	8 (88.89%)	8 (88.89%)	9 (81.82%)	1.000 [¶]
Positive	1 (11.11%)	1 (11.11%)	2 (18.18%)	
Anti-gliadin IgA (n=21)				
Negative	6 (100.00%)	4 (100.00%)	10 (90.91%)	1.000 [¶]
Positive	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (9.09%)	
Anti-Tg (n=20)				
Negative	3 (100.00%)	4 (66.67%)	9 (81.82%)	0.591 [¶]
Positive	0 (0.00%)	2 (33.33%)	2 (18.18%)	
Anti-TPO (n=20)				
Negative	3 (100.00%)	4 (66.67%)	8 (72.73%)	0.808 [¶]
Positive	0 (0.00%)	2 (33.33%)	3 (27.27%)	
Endomysium IgA (n=28)				
Negative	9 (100.00%)	9 (100.00%)	9 (90.00%)	1.000 [¶]
Positive	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (10.00%)	

Anti-GAD: Anti-glutamic acid decarboxylase, Anti-TPO: Anti-thyroid peroxidase, CRP: C-reactive protein, HbA1c: Hemoglobin A1c, WBC: White blood cell count, Descriptive statistics are presented using mean ± standard deviation for normally distributed continuous variables, median (25th percentile - 75th percentile) for non-normally distributed continuous variables and frequency (percentage) for categorical variables. † One-way analysis of variance (ANOVA), ‡ Kruskal Wallis test, § chi-square test, ¶ Fisher-Freeman-Halton test, *Significantly different from "Mild" group, #Significantly different from "Moderate" group. Statistically significant p values are shown in bold

Table 7. Significant risk factors independently associated with the development of diabetic ketoacidosis, multivariable logistic regression analysis

	β coefficient	Standard error	p	OR	95% CI for OR	
Vomiting	2.789	0.722	<0.001	16.271	3.956	66.926
Previous diabetic ketoacidosis history	3.054	0.426	<0.001	21.202	9.197	48.879
Constant	-1.999	0.322	<0.001	0.135		

Nagelkerke $R^2=0.574$, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio**Table 8. Significant risk factors independently associated with the severe diabetic ketoacidosis, multivariable logistic regression analysis**

	β coefficient	Standard error	p	OR	95% CI for OR	
Fatigue	1.382	0.641	0.031	3.981	1.135	13.973
Constant	-0.465	0.246	0.058	0.628		

Nagelkerke $R^2=0.080$, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio

Discussion

DKA is a severe metabolic disorder caused by DM-related insulin deficiency and increased counter-regulatory hormones (4). Delayed diagnosis increases the risk of mortality and morbidity, with prognosis being more severe in children. Despite the excessive risks associated with this condition, there are surprisingly few studies that provide comprehensive data encompassing various characteristics of pediatric patients with and without DKA (and in terms of severity). Such data are crucial for the broad comprehension of patient properties and might provide critical information to clinicians and researchers examining this topic, as well as potentially improving the chances for early diagnosis or intervention and reducing preventable complications.

In the current study, DKA was observed at presentation in 84 out of 180 pediatric diabetes cases (46.7%). Despite not being an epidemiological study, our results align with reported DKA rates in pediatric diabetes patients in Türkiye (24.3%-77%) (12-15). An international study based on analyses of three type 1 DM registries [the Prospective Diabetes Follow-up Registry (DPV), the National Paediatric Diabetes Audit (NPDA), and type 1 DM Exchange (T1DX)] reported 1-year DKA incidences of 5% (DPV), 6.4% (NPDA), and 7.1% (T1DX) (16). These studies were based on registries; thus, it would be expected that patients with known diagnosis would present with fewer DKA episodes. The high DKA rate in our study may be attributed to the referral of patients in DKA from other centers and the fact that 58.8% of patients were newly diagnosed with DM at their admission (data available for 136 cases admitted for DM). This is a unique aspect to

consider in similar settings, as many pediatric DM diagnoses appear to be made after the patient suffers their first DKA episode – inferring even more importance to the accuracy of diagnosis and its urgency as DKA has a risk for severe morbidities and even mortality. While the general DKA mortality rate in children is estimated at 1%-2%, Sağlam et al. (12) reported a mortality rate of 0.05% in Türkiye. In our study, no mortality was observed.

Clinical symptoms associated with DKA are notable. In our study, symptoms such as abdominal pain, fatigue, vomiting, nausea, lethargy, and tachypnea were significantly more frequent in patients with DKA, consistent with previous findings (17-19). Vomiting was an independent risk factor of the DKA. Classical findings/symptoms of DKA include hyperglycemia (polyuria, polydipsia, nocturia), acidosis (hyperventilation, abdominal pain), and dehydration (dry mucous membranes, lack of tears, poor skin turgor, acute weight loss, and poor perfusion). Abdominal pain can mimic gastroenteritis or acute surgical abdomen (17). These symptoms are primarily driven by increased hepatic ketogenesis due to insulin deficiency and osmotic diuresis caused by hyperglycemia. Vomiting and abdominal pain result from electrolyte loss and metabolic acidosis, often mimicking acute abdomen syndromes. Recognizing these symptoms is critical for early diagnosis and proper management of DKA. The lack of significant differences between DKA severity groups is also notable; however, considering the marginally non-significant differences for some variables (18,19). Our findings align with prior studies emphasizing the role of metabolic acidosis and electrolyte imbalances in triggering

vomiting and abdominal discomfort. However, the absence of significant differences between DKA severity groups in our study suggests that symptom presentation alone may not reliably predict disease severity. Given the marginally non-significant differences observed for some variables, further large-scale studies are needed to clarify potential symptom-based distinctions among severity subgroups.

Other factors associated with DKA are critical for understanding its clinical course. In our study, a history of previous DKA episodes, active infection, and a diagnosis of type 1 diabetes were more common in the DKA group. Notably, a prior history of DKA emerged as an independent risk factor, highlighting the need for targeted interventions in high-risk individuals. This finding aligns with previous studies indicating that patients with recurrent DKA episodes often have suboptimal glycemic control, psychosocial barriers, or inadequate access to healthcare (20). Active infections were present in 16.67% of DKA patients compared to 4.17% in non-DKA patients, a significant difference. In line with this finding, Atkilt et al. (21) reported that 27.8% of patients had infections preceding DKA, while Flood and Chiang (20) found an infection rate of 30.7% in DKA cases. Similar findings were reported in other studies (22,23). Active infections contribute to DKA by increasing insulin resistance and triggering metabolic stress through elevated cortisol and catecholamine levels (24). Therefore, infection detection in patients with DKA is a crucial aspect for management decisions. Notably, none of the type 2 diabetes patients in our study developed DKA, consistent with the established understanding that DKA is primarily a complication of type 1 diabetes. In type 1 diabetes, the lack of insulin leads to fat metabolism for energy production, resulting in the accumulation of ketone bodies and subsequent ketoacidosis (25,26). The higher frequency of intensive care admission in the DKA group reflects the severity of the condition. Intensive care for patients with DKA is typically required due to challenges in correcting severe cases of acidosis, electrolyte imbalance, and dehydration. Previous studies have consistently linked DKA with poor prognosis (27,28).

Summarizing the data presented so far, vomiting and a history of previous DKA episodes emerged as independent risk factors for DKA, highlighting the importance of early recognition and targeted intervention. Careful evaluation of clinical symptoms, particularly gastrointestinal manifestations, along with effective utilization of laboratory findings, remains essential for timely diagnosis and management. Additionally, identifying coexisting factors such as infections can aid in optimizing treatment strategies.

Future large-scale studies may provide deeper insights into the mechanisms underlying these risk factors, further improving clinical outcomes in pediatric diabetes patients.

Although DKA is a serious condition by any measure, its severity is still an important parameter that determines the degree of metabolic decompensation and can directly influence treatment strategies (7). Classification allows for better assessment and prioritization of treatment needs. In our study, no significant differences were observed in age and sex among the mild, moderate, and severe DKA groups; however, significant changes in physical and metabolic parameters were identified. Despite similar BMI values, the significant differences in height and body weight in more severe DKA (compared to mild DKA) suggest an impact of body composition on DKA severity. It must also be noted that these variations may be associated with variations in growth characteristics of patients, which might also be influenced by the duration of disease – again indicating the importance of early diagnosis of DM in the pediatric age. The more frequent reporting of fatigue symptoms at presentation in the severe DKA group compared to the mild group is another notable finding despite being based on a relatively small sample size.

In children, the clinical manifestations of DKA often do not align with the severity of acidosis and dehydration. Therefore, children presenting with suspected DKA to outpatient clinics or emergency departments should be considered critically ill until the evaluation is complete (17). In our study, fatigue emerged as an independent risk factor for severe DKA, underscoring its potential role as an early clinical marker of disease severity. The significantly higher leukocyte counts in the severe DKA group compared to both the mild and moderate groups emphasize the importance of the inflammatory response in severe DKA. Additionally, the longer duration of ketoacidosis in the severe group suggests a more treatment-resistant course, reinforcing the need for timely and aggressive management. Moreover, the increased ICU requirements in the severe DKA group compared to the moderate group suggest the need for more aggressive management strategies. Previous studies have associated DKA severity with factors such as age, sex, socioeconomic status, parental education levels, newly diagnosed DM, infections prior to diagnosis, poor glycemic control, and elevated oxidative stress markers (e.g., increased WBC counts, platelet counts, and mean platelet volume) (4,5,7,8). Moreover, longer DKA episodes have been correlated with greater severity, with more severe cases exhibiting altered consciousness, lethargy, Kussmaul breathing, dyspnea, vomiting, tachycardia, and severe dehydration. Laboratory

findings such as hyponatremia are more common in severe DKA cases (marginally non-significant in the present study, $p=0.051$) and ICU needs are significantly more common in this group (8,29). Our findings contribute to this growing body of evidence by highlighting fatigue as a potential clinical predictor of DKA severity. Moreover, prolonged DKA episodes have been correlated with more severe clinical manifestations, including altered consciousness. Future studies with larger samples may provide a more detailed understanding of the pathophysiological mechanisms underlying the different clinical features associated with DKA severity and contribute to innovative treatment approaches.

Our findings highlight actionable strategies to improve outcomes in pediatric DKA: (1) Early recognition of vomiting, fatigue, and infection can prompt timely diagnosis, especially in new-onset diabetes; (2) High-risk patients (prior DKA, active infections) benefit from intensified monitoring and education; (3) Bedside biomarkers (leukocytosis, acidosis) may guide ICU triage. For public health, increasing awareness of early diabetes symptoms (e.g., polyuria, weight loss) could reduce DKA at presentation. These data support targeted interventions for at-risk children to prevent severe metabolic decompensation.

Study Limitations

As our study was retrospective and single-center in design, the generalizability of our findings may be limited. The retrospective data collection increased the likelihood of missing or inaccurately recorded information and restricted our ability to evaluate all potential risk factors. Due to inconsistently documented timestamps across patient records, we were unable to explore predictors of ICU stay duration and ketoacidosis resolution time. Next, referral bias and the predominance of newly diagnosed diabetes cases may have influenced the findings, potentially limiting the generalizability of the results. Furthermore, the inclusion of a sample from a single center may lead to insufficient representation of populations with diverse socioeconomic statuses and geographical regions. Lastly, the inability to assess the long-term effects of certain risk factors is linked to the cross-sectional nature of this study rather than a longitudinal analysis. Future multicenter, prospective studies with larger sample sizes may overcome these limitations and contribute to a more comprehensive understanding of DKA.

Conclusion

This study presented a comprehensive dataset of pediatric DKA patients at presentation. The frequency of DKA among pediatric patients admitted with DM-related findings was 53.3%. Logistic regression analysis identified vomiting and previous DKA history as independent risk factors for DKA, while fatigue was an independent risk factor for severe DKA. Patients with DKA had a higher frequency of prior DKA episodes, current infection, and ICU admission. More severe metabolic disturbances and increased ICU needs were observed in the severe DKA group. These findings suggest that early identification of vomiting, fatigue, and prior DKA episodes could help clinicians predict the severity of DKA and optimize early intervention strategies. Clinicians should be particularly vigilant in managing patients with a history of DKA and those presenting with concurrent infections, as they are at a higher risk for severe metabolic disturbances. Future studies with larger samples may further elucidate the mechanisms underlying DKA presence and severity, contributing to improved clinical management and the development of targeted preventive measures.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study received ethical approval from the Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Ethics Committee (date: 15.05.2017, approval number: 2017-03-20).

Footnotes

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. Gregory JW, Cameron FJ, Joshi K, Eiswirth M, Garrett C, Garvey K, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes*. 2022;23:857-71.
2. Abraham MB, Karges B, Dovc K, Naranjo D, Arbelaez AM, Mbogo J, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022;23:1322-40.
3. Yayıcı Köken Ö, Kara C, Can Yılmaz G, Aydın HM. Prevalence of obesity and metabolic syndrome in children with type 1 diabetes: a comparative assessment based on criteria established by the international diabetes federation, world health organisation

- and national cholesterol education program. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020;12:55-62.
4. Sehgal M, Batra M, Jha P, Sanchez O. Risk factors and laboratory findings associated with diabetic ketoacidosis in hospitalized pediatric patients. *Cureus*. 2022;14:e25410.
 5. de Vries L, Oren L, Lazar L, Lebenthal Y, Shalitin S, Phillip M. Factors associated with diabetic ketoacidosis at onset of Type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabet Med*. 2013;30:1360-6.
 6. Long B, Koyfman A. Emergency medicine myths: cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis and intravenous fluids. *J Emerg Med*. 2017;53:212-21.
 7. Lee HJ, Yu HW, Jung HW, Lee YA, Kim JH, Chung HR, et al. Factors associated with the presence and severity of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Korean children and adolescents. *J Korean Med Sci*. 2017;32:303-9.
 8. Alhamdani YF, Almadfaa LO, AlAgha AE. Clinical variables influencing the severity of diabetes ketoacidosis. *Saudi Med J*. 2024;45:502-9.
 9. Choi AY, Park E. The impact of pediatric intensivists on the management of pediatric diabetic ketoacidosis in pediatric intensive care units. *BMC Pediatr*. 2023;23:562.
 10. Lopes CL, Pinheiro PP, Barberena LS, Eckert GU. Diabetic ketoacidosis in a pediatric intensive care unit. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93:179-84.
 11. Monteilh C, Kieszak S, Flanders WD, Maisonet M, Rubin C, Holmes AK, et al. Timing of maturation and predictors of Tanner stage transitions in boys enrolled in a contemporary British cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001;25:75-87.
 12. Sağlam H, Eren E, Çakır EDP, Yüce N, Yıldız N, Çakır S, et al. Clinical and laboratory characteristics of the children with diabetic ketoacidosis. *J Curr Pediatr*. 2008;6:94-8.
 13. Onyiriuka AN, Ifebi E. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents: frequency and clinical characteristics. *J Diabetes Metab Disord*. 2013;12:47.
 14. Koyuncu E, Sağlam H, Tarım Ö. Evaluation of children presenting with diabetic ketoacidosis. *J Curr Pediatr*. 2016:116-23.
 15. Aydın H, Andıran N, Buluş D, Yağlı E. Clinical, laboratory, sociocultural and demographic features of the type 1 diabetes mellitus patients. *Turk J Pediatr Dis*. 2016;10:112-9.
 16. Maahs DM, Hermann JM, Holman N, Foster NC, Kapellen TM, Allgrove J, et al. Rates of diabetic ketoacidosis: international comparison with 49,859 pediatric patients with type 1 diabetes from England, Wales, the U.S., Austria, and Germany. *Diabetes Care*. 2015;38:1876-82.
 17. White NH. Management of diabetic ketoacidosis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2003;4:343-53.
 18. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1335-43.
 19. Dhatriya KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:40.
 20. Flood RG, Chiang VW. Rate and prediction of infection in children with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med*. 2001;19:270-3.
 21. Atkilt HS, Turago MG, Tegegne BS. Clinical characteristics of diabetic ketoacidosis in children with newly diagnosed type 1 diabetes in addis ababa, ethiopia: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2017;12:e0169666.
 22. Rugg-Gunn CEM, Dixon E, Jorgensen AL, Usher-Smith JA, Marcovecchio ML, Deakin M, Hawcutt DB. Factors associated with diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes among pediatric patients: a systematic review. *JAMA Pediatr*. 2022;176:124859.
 23. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ*. 2011;343:d4092.
 24. Chávez-Reyes J, Escárcega-González CE, Chavira-Suárez E, León-Buitimea A, Vázquez-León P, Morones-Ramírez JR, et al. Susceptibility for some infectious diseases in patients with diabetes: the key role of glycemia. *Front Public Health*. 2021;9:559595.
 25. Loh C, Weihe P, Kuplin N, Placzek K, Weihrauch-Blüher S. Diabetic ketoacidosis in pediatric patients with type 1- and type 2 diabetes during the COVID-19 pandemic. *Metabolism*. 2021;122:154842.
 26. Castellanos L, Tuffaha M, Koren D, Levitsky LL. Management of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Paediatr Drugs*. 2020;22:357-67.
 27. Gripp KE, Trottier ED, Thakore S, Sniderman J, Lawrence S. Current recommendations for management of paediatric diabetic ketoacidosis. *Paediatr Child Health*. 2023 May 4;28:128-38.
 28. Kostopoulou E, Sinopidis X, Fouzas S, Gkentzi D, Dassios T, Roupakias S, et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents; diagnostic and therapeutic pitfalls. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13:2602.
 29. Whang JE, Wu Y-L, Chen J-Y, Kor C-T, Lee M-S. Factors associated with prolonged intensive care unit treatment and organ failure in pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Respirol Crit Care Med*. 2023;7:13-9.

Relationship between Helicobacter Pylori Gastritis and Plasma Amino Acids

Helicobacter Pylori Gastriti ile Plazma Amino Asitleri İlişkisi

*Derya Altay (0000-0002-7415-1595), **Burcu Özşeker Yazman (0000-0002-7915-8016), ***Merve Başol Göksülük (0000-0002-2223-7856), ****Mustafa Kendirci (0000-0002-2100-3628), *Duran Arslan (0000-0002-1906-7999)

*Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Gastroenterology, Kayseri, Türkiye

**Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nutrition and Dietetics, Kayseri, Türkiye

***Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Kayseri, Türkiye

****Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Metabolism, Kayseri, Türkiye

Cite this article as: Altay D, Özşeker Yazman B, Başol Göksülük M, Kendirci M, Arslan D. Relationship between Helicobacter pylori gastritis and plasma amino acids. J Curr Pediatr. 2025;23(2):105-11



Abstract

Introduction: This study investigated the relationship between plasma amino acid levels and the presence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in children.

Materials and Methods: The study included 88 pediatric patients with gastritis (30 *H. pylori*-positive and 58 *H. pylori*-negative) and a control group of 32 children. Plasma amino acid levels were assessed using liquid chromatography-tandem mass spectrometry, and dietary amino acid intake for all participants was estimated based on a three-day dietary questionnaire.

Results: Plasma glycine, alanine and histidine levels were significantly high in the *H. pylori*-negative group compared to the other groups ($p<0.05$). Plasma cysteine, homocysteine and hydroxylysine levels were significantly higher in the control group compared to both gastritis groups ($p<0.05$). Plasma asparagine, glutamine and histidine levels were found significantly lower in the *H. pylori* positive group than in the *H. pylori* negative group ($p<0.05$).

Conclusion: This study identified a moderate correlation between plasma levels of asparagine, glutamine, and histidine and the presence of *H. pylori* gastritis in children.

Keywords

Helicobacter pylori, plasma amino acids, gastritis, pediatric

Anahtar kelimeler

Helicobacter pylori, plazma amino asitleri, gastrit, çocuk

Received/Geliş Tarihi : 11.03.2025

Accepted/Kabul Tarihi : 09.05.2025

Published Date/

Yayınlanma Tarihi : 21.08.2025

DOI:10.4274/jcp.2025.32767

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Derya Altay, Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Gastroenterology, Kayseri, Türkiye

E-mail: dr.deryaaltay@gmail.com

Öz

Giriş: Bu çalışmada plazma amino asit düzeyleri ile çocuklarda *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) varlığı arasındaki ilişki araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya gastriti olan 88 çocuk hasta (30 *H. pylori* pozitif ve 58 *H. pylori* negatif) ve 32 çocuktan oluşan bir kontrol grubu dahil edildi. Plazma amino asit düzeyleri sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometrisi kullanılarak değerlendirildi ve tüm katılımcıların diyetle amino asit alımı üç günlük diyet anketine dayanarak tahmin edildi.

Bulgular: Plazma glisin, alanin ve histidin düzeyleri *H. pylori* negatif grupta diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Plazma sistein, homosistein ve hidrokisilizin düzeyleri kontrol grubunda her iki gastrit grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Plazma asparagin, glutamin ve histidin düzeyleri *H. pylori* pozitif grupta *H. pylori* negatif gruba kıyasla anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada, asparagin, glutamin ve histidin plazma düzeyleri ile çocuklarda *H. pylori* gastriti varlığı arasında orta düzeyde bir korelasyon tespit edildi.



Introduction

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a prevalent bacterial infection, commonly acquired in childhood, with reported prevalence rates of 47.2% and 75.8% among children in western and eastern Türkiye, respectively (1,2). Early acquisition of *H. pylori* is a substantial risk factor for complications later in life, including acute and chronic gastritis, peptic ulcers, and gastric cancer (3,4). However, not all individuals infected with *H. pylori* develop gastritis symptoms, and certain aspects of its pathogenesis, particularly during childhood, remain unclear.

Amino acids are essential in sustaining physiological functions and supporting healthy growth. Elevated amino acid levels and their derivatives may contribute to conditions like neurological diseases, oxidative stress, and cardiovascular disorders, while dietary amino acid supplementation has shown therapeutic potential for obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases (5). Limited studies indicate that melatonin and its precursor, L-tryptophan, can protect the gastric mucosa and enhance healing of *H. pylori*-associated gastroduodenal ulcers (6). Additionally, histidine, glutamine, glycine, and arginine have been identified as strong chemoattractants for *H. pylori* (7). This cross-sectional study aims to investigate the effect of plasma amino acids on *H. pylori* colonization in gastric mucosa and the changes that occur after *H. pylori* treatment.

Materials and Methods

Study Population

The study enrolled patients aged 6-18 years who presented with dyspeptic complaints at the Department of Pediatric Gastroenterology at Erciyes University between January and October 2019. Prior to endoscopy, 2 mL of venous blood was collected for plasma amino acid analysis. Upper gastrointestinal endoscopy was conducted using a Fujinon 4400-HD-EG530FP system, with biopsies taken from the antrum and corpus for histopathological assessment (8). Patients were classified as *H. pylori*-positive or -negative based on biopsy results. *H. pylori*-positive patients received a two-week eradication therapy regimen comprising amoxicillin, clarithromycin, and lansoprazole. Following four weeks of therapy, it was confirmed to be eradicated with negative stool antigen test for *H. pylori*, and blood samples were drawn again for amino acid analysis. The control group included children aged 6-18 years without dyspeptic symptoms and also negative for *H. pylori* antigen in stool. Exclusion criteria included patients with previously treated gastritis.

The study received approval from the Erciyes University Ethics Committee (date: 09.01.2019, approval number: 2019/25) and was funded by the Erciyes University Scientific Research Project Unit (Project No.: TSA-2019-8825). Informed consent was obtained from the parents of the patients.

Amino Acid Analysis

For plasma amino acid analysis, 2 mL of venous blood was collected from each patient into an EDTA tube following at least 8 hours of fasting. Samples were centrifuged at 5000 rpm for 5 minutes to separate the plasma, which was then stored at -20 °C until analysis. Upon completion of sample collection, all plasma samples were analyzed collectively. From each sample, 100 µL of plasma was prepared by removing nitrogen with a blow tube, and a 10 µL aliquot was processed for amino acid quantification using liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

Dietary Analysis

Participants recorded their dietary intake over three days, detailing each meal and portion size. These records were evaluated by a dietitian using the BeBIS 7.2 nutrition information software, enabling calculation of both essential and non-essential amino acid intake. Growth parameters, including z-scores for body weight and height, were also documented for each patient.

Statistical Analysis

Statistical analyses were conducted using IBM SPSS for Windows (version 26.0; IBM Corp., Armonk, NY) and R Statistical Software (version 4.3.0; R Core Team, 2023). Descriptive statistics for continuous variables were reported as means with standard deviations or as medians with interquartile ranges. Categorical variables were summarized as frequencies and percentages. Normality was assessed visually via QQ-plots and histograms, as well as with the Shapiro-Wilk test. Independent group comparisons were made using either the One-Way ANOVA or Kruskal-Wallis test, depending on normality assumptions. For significant group differences, post-hoc tests were performed to identify specific group contrasts. Time-based changes were analyzed using paired t-tests or Wilcoxon signed-rank tests, as appropriate. Chi-Square tests (including Pearson, Yates, and Fisher's exact tests) were applied to compare categorical data. Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis was used to evaluate the discriminatory power of variables, with Area Under the Curve (AUC) values and confidence intervals reported. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

The study included 88 pediatric patients diagnosed with gastritis, of whom 30 (34.1%) were *H. pylori*-positive and 58 (65.9%) were *H. pylori*-negative, as well as a control group of 32 children. The mean age of the patients was 16 ± 2.1 years.

Comparison of plasma amino acid levels of patients and control group is shown in Table 1. Glycine, alanine and histidine levels were significantly high in the *H. pylori*-

negative group compared to the other groups ($p < 0.05$). Significant differences were observed in plasma asparagine, aspartic acid and glutamine levels between the groups ($p < 0.05$). Levels of cystine, homocysteine and hydroxylysine were significantly higher in the control group than in the gastritis groups ($p < 0.05$).

Table 2 describes the changes in plasma amino acid levels among *H. pylori*-positive patients before and after *H. pylori* eradication treatment. Significant reductions

Table 1. Comparison of the patients and the control group in terms of plasma amino acid levels

Amino acids	Normal levels (min - max) (nmol/mL)	<i>H. pylori</i> -positive (n=30)	<i>H. pylori</i> -negative (n=58)	Control (n=32)	p-value
Alanine	157-481	505 (398-573) ^a	549 (476-687) ^b	456 (366-582) ^a	0.005
Arginine	38-122	76.67 $\pm$ 36.01 ^{ab}	80.98 $\pm$ 34.27 ^a	59.03 $\pm$ 21.81 ^b	0.008
Argininosuccinic acid	0-1	4.7 $\pm$ 2.12 ^{ab}	4.91 $\pm$ 2.47 ^a	3.34 $\pm$ 3.04 ^b	0.019
Asparagine	23-70	62 (52-70) ^a	73 (62-83) ^b	49.5 (40.5-61) ^c	<0.001
Aspartic acid	1-8	36.5 (12-155) ^a	15 (10-67) ^b	8 (2-17) ^c	<0.001
Cystine	33-57	17 (14-28) ^a	15.5 (6-23) ^a	54 (48.5-61) ^b	<0.001
Citrulline	9-52	42.83 $\pm$ 2.10	43.88 $\pm$ 3.23	38.81 $\pm$ 11.26	0.179
Glutamine	405-923	446 (361-566) ^a	672 (520-793) ^b	949 (882.5-1096) ^c	<0.001
Glutamic acid	9-109	45.5 (39-55)	37.5 (24-56)	48.5 (28.5-65)	0.081
Glycine	138-349	282 (212-317) ^{ab}	305 (262-362) ^b	245 (206.5-314.5) ^a	0.004
Homocysteine	0-1	0.001 (0-0.001) ^a	0.001 (0-0.002) ^a	2 (1-4.5) ^b	<0.001
Hydroxylysine	0-1	2 (2-3) ^a	3 (2-4) ^a	5 (3-6) ^b	0.001
Hydroxyproline	6-32	21.5 (14-83)	19.5 (14-27)	17.5 (15-25.5)	0.163
Isoleucine	33-97	108.5 (90-124) ^a	99.5 (91-118) ^a	59.5 (52-65) ^b	<0.001
Leucine	65-179	186.4 $\pm$ 48.56 ^a	173.41 $\pm$ 32.24 ^a	129.19 $\pm$ 22.50 ^b	<0.001
Lysine	98-231	201.53 $\pm$ 47.55 ^a	224.59 $\pm$ 48.94 ^a	147.0 $\pm$ 29.46 ^b	<0.001
Methionine	14-37	33.5 (25-46) ^a	36 (30-43) ^a	23.5 (18-27.5) ^b	<0.001
Ornithine	33-103	70.5 (64-109) ^a	90 (70-115) ^a	47.5 (36.5-63.5) ^b	<0.001
Phenylalanine	38-86	83.5 (73-98) ^a	79.5 (71-99) ^a	59 (51.5-70) ^b	<0.001
Proline	99-351	290.5 (216-395) ^a	280.5 (217-396) ^a	171 (135.5-252) ^b	<0.001
Serine	85-185	178 (154-197) ^{ab}	182 (158-202) ^a	159.5 (120.5-184.5) ^b	0.034
Threonine	59-195	211.5 (177-254) ^a	241.5 (201-293) ^a	138 (116.5-153) ^b	<0.001
Tryptophan	30-94	72.53 $\pm$ 16.52 ^a	69.98 $\pm$ 18.64 ^a	47.78 $\pm$ 6.62 ^b	<0.001
Tyrosine	31-108	69.5 (59-86) ^{ab}	74.5 (65-90) ^a	65 (56-74) ^b	0.016
Valine	130-307	276.5 (223-304) ^a	281.5 (234-334) ^a	198.5 (182-228.5) ^b	<0.001
Histidine	54-113	95 (85-108) ^a	110.5 (100-135) ^b	89 (81-104) ^a	<0.001

Variables are summarized with mean $\pm$ standard deviation or median (Q1- Q3). Post-hoc test results were shown using letters (a, b, c). Different letters (a-b, a-c, b-c) represented that there was a statistically significant difference between groups

were observed after treatment for levels of alanine, arginine, asparagine, aspartic acid, citrulline, glutamic acid, hydroxyproline, isoleucine, leucine, phenylalanine, tryptophan, tyrosine and valine ($p < 0.05$).

In contrast, levels of homocysteine and glutamine were found to increase following treatment ($p < 0.05$).

Table 3 compares the dietary content among the groups. No significant differences were observed between the *H. pylori*-positive and *H. pylori*-negative groups for these dietary components.

The area under the ROC curve (AUC) was used to evaluate the discriminatory ability of amino acids in identifying *H. pylori* positive patients (Table 4). Among the amino acids

analyzed, asparagine, glutamine, and histidine showed moderate AUC levels for distinguishing between *H. pylori*-positive and *H. pylori*-negative patients. Performance was further evaluated by combining pairs and trios of these amino acids. When asparagine, glutamine, and histidine were used together, the AUC (95% CI) reached 0.80 (0.71 – 0.91). In contrast, using only glutamine and histidine without asparagine yielded an AUC (95% CI) of 0.79 (0.69 – 0.90). ROC analysis of dietary components indicated non-significant discriminatory power (AUC < 0.70).

Table 2. Comparison of *H. pylori* positive patients and the same patients after eradication treatment of plasma amino acid levels

Amino acids	Normal levels (min - max) (nmol/mL)	Before	After	p-value
Alanine	157-481	505.0 (394.0 – 574.0)	428.5 (356.0 – 516.25)	0.041
Arginine	38-122	76.67 ± 36.01	55.27 ± 27.08	0.007
Argininosuccinic acid	0-1	4.7 ± 2.12	4.83 ± 2.18	0.769
Asparagine	23-70	62.0 (50.75 – 70.25)	68.0 (59.25-77.0)	0.024
Aspartic acid	1-8	36.5 (12.0 – 157.5)	12.5 (4.0-44.5)	0.003
Cystine	33-57	17 (14.0-29.0)	13.5 (4.75-25.25)	0.266
Citrulline	9-52	42.83 ± 12.10	36.47 ± 12.23	<0.001
Glutamine	405-923	446 (352.25-572.25)	741.5(707.75-827.5)	<0.001
Glutamic acid	9-109	45.5 (38.75-56.25)	12.0 (8.5-63.25)	0.003
Glycine	138-349	282 (211.25-318.25)	249.5 (227.0-317.75)	0.371
Homocysteine	0-1	0.001 (0.0-0.001)	1.0 (0.0-1.25)	0.001
Hydroxylysine	0-1	2.0 (2.0-3.25)	3.5 (1.0-5.0)	0.091
Hydroxyproline	6-32	21.5 (14.0-86.5)	13.5 (11.0-23.5)	0.009
Isoleucine	33-97	107.9 ± 21.44	92.47 ± 14.75	0.003
Leucine	65-179	174.0 (147.0-218.5)	139.0 (126.0-158.0)	0.004
Lysine	98-231	190.5 (162.25-238.25)	166.5 (151.0-201.5)	0.150
Methionine	14-37	33.5 (25.0-46.75)	31.0 (27.0-35.25)	0.096
Ornithine	33-103	70.5 (63.5-116.0)	93.5 (71.75-114.0)	0.258
Phenylalanine	38-86	85.4 ± 19.40	69.87 ± 14.09	0.001
Proline	99-351	290.0 (210.5-396.75)	261.0 (215.25-341.25)	0.250
Serine	85-185	178.0 (154.0-197.0)	151.5 (127.25-180.75)	0.165
Threonine	59-195	213.77 ± 58.34	213.17 ± 57.75	0.969
Tryptophan	30-94	72.53 ± 16.52	55.4 ± 11.36	<0.001
Tyrosine	31-108	76.77 ± 27.79	59.63 ± 13.98	0.004
Valine	130-307	271.57 ± 65.62	232.33 ± 50.84	0.015
Histidine	54-113	98.5 ± 20.72	94.57 ± 20.53	0.471

Variables are summarized with mean ± standard deviation or median (Q1- Q3)

Table 3. Comparison of the dietary ingredients of the groups

	<i>H. pylori</i> -positive (n=30)	<i>H. pylori</i> -negative (n=58)	Control (n=32)	p-value
Energy (kcal/day)	2657.1 (1915.8-3938.5) ^a	2434.2 (1805.6-3864.0) ^a	1656.2 (1427.5-2124.7) ^b	<0.001
Protein (g)	95.6 (66-118.4) ^a	92.6 (64-117.5) ^a	68.5 (39-76) ^b	<0.001
Isoleucine (mg)	4771.9 (3124.5-5465.7) ^a	4633.5 (2919.5-5378.8) ^a	3170.1 (2646.4-3802.3) ^b	<0.001
Leucine (mg)	7572 (5033.7-8760.9) ^a	7398 (4923.6-8597.7) ^a	5269.3 (4286.2-6081.4) ^b	<0.001
Lysine (mg)	5487.9 (3441.3-6302) ^a	5550.5 (3251.3-6312) ^a	3693.6 (2994.8-4418.8) ^b	<0.001
Methionine (mg)	1917.9 (1365.9-2209.7) ^a	1843.4 (1465.9-2312.7) ^a	1258.9 (1091.3-1495.5) ^b	<0.001
Cystine (mg)	1318.7 (971.3-1854.1) ^a	1226.2 (969.3-1506.2) ^a	945.2 (783.3-1191.8) ^b	<0.001
Phenylalanine (mg)	4297.3 (3080.3-5218.1) ^a	4125.7 (3078.3-5072.6) ^a	3140.6 (2546.8-3749.5) ^b	0.003
Tyrosine (mg)	3578.7 (2409.8-4162.8) ^a	3576.4 (2403.8-3888.4) ^a	2512 (1955.8-2847.6) ^b	0.001
Threonine (mg)	3829.1 (2791.8-4245.1) ^a	3729.1 (2691.4-4181.6) ^a	2492.2 (2078.9-3038.8) ^b	<0.001
Tryptophan (mg)	1122.5 (769.6-1302.3) ^a	1119.5 (767.3-1270.3) ^a	788 (647.2-912.6) ^b	<0.001
Valine (mg)	5516.2 (3807.3-6164.7) ^a	5428.9 (3797.3-6109.2) ^a	3588.9 (2975.2-4245.7) ^b	<0.001
Histidine (mg)	2352.5 (1439.6-2664.8) ^a	2042.5 (1429.2-2464.6) ^a	1615.3 (1364.6-1832.9) ^b	0.002
Essential aa (g)	46.1 (30.9-52) ^a	44.8 (29.9-50.8) ^a	32.7 (27.1-37.6) ^b	0.001
Aspartic acid (mg)	7726.6 (5507.6-8845.4) ^a	7599.9 (5497.6-8701.2) ^a	5552.9 (4543.5-7032.9) ^b	0.002
Glutamic acid (mg)	18686 (13393-27278) ^a	17929 (13373-24792) ^a	14568.5 (11748-17065.5) ^b	0.008
Glycine (mg)	3348.1 (2330.4-4240.8) ^a	3138.1 (2329.4-4071.1) ^a	2565.7 (1916.3-3084.8) ^b	0.016
Proline (mg)	6578.7 (4389.4-9405.9) ^a	6321.6 (4372.4-8995) ^a	5089.7 (3996.9-5870.7) ^b	0.002
Non-essential aa (g)	43.4 (30.6-60.3) ^a	45.4 (30.8-55.2) ^a	33.7 (27.9-39) ^b	0.005
Plant proteins (g)	41.2 (29.9-72.1)	39.9 (28.9-63.3)	34.2 (22.3-50.7)	0.242
Uric acid (mg)	460.2 (356.5-598.4) ^a	456.3 (366.3-579.9) ^a	376.5 (287.2-451.8) ^b	0.014
Arginine (mg)	4492.8 (3420.9-5709.4)	4362.9 (3419.9-5655.1)	3237.3 (2319.9-5475.6)	0.091
Alanine (mg)	3939.6 (3121.1-4815.1) ^a	3729.6 (3120.1-4521.4) ^a	2674.8 (2251.3-3172.5) ^b	<0.001
Purine (mg)	151.8 (118.7-200.4) ^a	153.5 (118.7-192.5) ^a	125.5 (96.5-151.2) ^b	0.016
Serine (mg)	4836.3 (3325.2-5842.9) ^a	4679.9 (3315.2-5737.8) ^a	3354.6 (2737.1-4010.3) ^b	0.001

Variables are summarized with median (Q1- Q3). Post-hoc test results were shown using letters (a, b). Different letters (a-b) represented that there was a statistically significant difference between groups

Table 4. Results of ROC curve analysis for Asparagine, Glutamine and Histidine

Amino acids	AUC	95 % CI	p-value
Asparagine	0.73	0.63 – 0.84	<0.001
Glutamine	0.76	0.66 – 0.86	<0.001
Histidine	0.72	0.61 – 0.83	0.001
Asparagine and glutamine	0.79	0.69 – 0.88	<0.001
Asparagine and histidine	0.77	0.67 – 0.87	<0.001
Glutamine and histidine	0.79	0.69 – 0.90	<0.001
Asparagine, glutamine and histidine	0.81	0.71 – 0.91	<0.001

AUC: Area under the ROC curve, CI: Confidence interval

Discussion

Amino acids play a fundamental role in maintaining body functions and exist in various compositions across living organisms. They are generally classified as essential or non-essential. Essential amino acids, such as arginine, isoleucine, histidine, leucine, lysine, methionine, phenylalanine, tryptophan, threonine, and valine, are vital not only for protein synthesis but also as precursors for non-essential amino acids. Essential amino acids must be obtained through diet, as they are crucial for bodily processes and non-essential amino acid synthesis (9).

H. pylori survives within the gastric epithelial cells of its host by leveraging urease activity and outer membrane proteins. It utilizes urea in amino acid synthesis and can metabolize L-arginine and L-ornithine, facilitating their breakdown into urea (10). The simplest amino acid, glycine, is known to exhibit antibacterial properties by inhibiting cell wall synthesis. In a study by Minami et al. (11), glycine was shown to work effectively with other antimicrobial agents in treating clarithromycin-resistant *H. pylori* infections. Additionally, glycine inhibits NF- κ B and reduces the expression of proinflammatory cytokines, exhibiting anti-inflammatory effects (12). In this study, plasma levels of glycine, alanine, and histidine were notably higher in *H. pylori*-negative gastritis patients compared to other groups, suggesting a possible differential metabolic profile in these cases. Abdollahi et al. (13) reported that phenylalanine, aspartic acid, glutamic acid, leucine, and isoleucine act as positive chemotactic agents for *H. pylori*, while tyrosine has a negative effect. In the current study, plasma aspartic acid levels were elevated in *H. pylori*-positive gastritis cases compared to the control group, highlighting a potential link between amino acid levels and bacterial colonization or activity.

Glutathione, a potent antioxidant, is synthesized from cysteine and plays a crucial role in inhibiting inflammation by promoting leukotriene synthesis, a key factor in the body's immune response (14). In this study, plasma cystine levels in gastritis patients were lower than those in the control group. While dietary cystine intake was higher in patients than in the control group, low plasma cystine may act as a contributing factor in gastritis development. Hellström et al. (15) noted that slow-release cysteine formulations can neutralize carcinogenic acetaldehyde in the stomachs of individuals with *H. pylori* infection or chronic atrophic gastritis. Additionally, Di Mario et al. (16) reported that in chronic atrophic gastritis patients, cysteine supplementation improved gastric health by increasing pepsinogen levels and reducing gastrin levels.

H. pylori requires arginine, leucine, isoleucine, histidine, methionine, phenylalanine, and valine for growth, which may influence amino acid levels in infected individuals (17). In addition to elevated cystine and hydroxylysine levels, control group participants also had higher homocysteine levels. Although plasma homocysteine levels exceeded the reference range, they remained below the hyperhomocysteinemia threshold of 15 micromol/L (or 15 nmol/mL), rendering them statistically insignificant (18). However, a notable increase in aspartic acid levels was observed in the presence of *H. pylori*. *H. pylori* employs asparaginase and glutaminase activity for ammonia production, leading to substantial depletion of aspartate and glutamate (19). Leduc et al. (20) demonstrated that L-asparaginase and γ -glutamyltranspeptidase serve as key periplasmic deamidases in *H. pylori*. In this study, elevated aspartic acid levels in the *H. pylori*-positive group may support *H. pylori* activity. After eradication therapy, a marked decrease in plasma aspartic acid levels was observed, while glutamine levels increased in the same group.

Among the amino acids, asparagine, glutamine, and histidine displayed moderate AUC values in differentiating *H. pylori*-positive from *H. pylori*-negative children. The combined analysis of these three amino acids proved more valuable than individual or paired assessments. Asparagine and glutamine, non-essential amino acids, possess immunological and growth modulation effects (21). Histidine, an essential amino acid, has notable antioxidant properties (22). The *H. pylori*-positive group exhibited significantly lower levels of these three amino acids compared to the *H. pylori*-negative group.

Certain foods, including bovine milk, broccoli sprouts, cranberry, highbush blueberry juice, and plant oils, are known to have protective effects against *H. pylori* infection (23,24). Xia et al. (25) reported that diets high in carbohydrates and sweets were associated with *H. pylori* infection, while diets rich in animal offal, fish, poultry, and seafood showed a negative association. In this study, dietary protein intake in the *H. pylori*-positive group was higher than in the control group. Despite dietary differences between gastritis patients and the control group, no significant dietary variations were noted between the *H. pylori*-positive and *H. pylori*-negative groups.

Study Limitations

This study has some limitations. First, there is limited comparable data in the existing literature. Additionally, since plasma amino acid levels are closely influenced by diet, interpreting our plasma amino acid measurements in patients proved challenging. Nevertheless, we observed

changes in plasma levels of certain amino acids that align with findings from patient groups. On the other hand, since gastric juice amino acid levels of the patients could not be studied, comparison of plasma amino acid levels and gastric juice amino acid levels was not possible.

Conclusion

In conclusion, this study is the first to explore the relationship between plasma amino acids and *H. pylori*. Plasma levels of asparagine, glutamine, and histidine displayed moderate discriminatory potential for the presence of *H. pylori*. Further clinical studies are needed to investigate the amino acids that may facilitate *H. pylori* colonization.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study received approval from the Erciyes University Ethics Committee (date: 09.01.2019, approval number: 2019/25) and was funded by the Erciyes University Scientific Research Project Unit (Project No.: TSA-2019-8825).

Footnotes

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

- Gurbuz BC, Inceman HN, Aydemir M, Celtik C, Gerenli N, Zemheri E. Prevalence of helicobacter pylori among children in a training and research hospital clinic in Istanbul and comparison with updated sydney classification criteria. *North Clin Istanbul*. 2020;7:499-505.
- Ozbey G, Dogan Y, Demiroren K, Ozercan IH. Prevalence of helicobacter pylori in children in eastern turkey and molecular typing of isolates. *Braz J Microbiol*. 2015;46:505-11.
- Vinette KM, Gibney KM, Proujansky R, Fawcett PT. Comparison of PCR and clinical laboratory tests for diagnosing *H. pylori* infection in pediatric patients. *BMC Microbiol*. 2004;4:5.
- Abadi AT, Kusters JG. Management of *Helicobacter pylori* infections. *BMC Gastroenterol*. 2016;16:94.
- Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids*. 2009;37:1-17. Epub 2009 Mar 20.
- Celinski K, Konturek PC, Konturek SJ, Slomka M, Cichoz-Lach H, Brzozowski T, et al. Effects of melatonin and tryptophan on healing of gastric and duodenal ulcers with *Helicobacter pylori* infection in humans. *J Physiol Pharmacol*. 2011;62:521-6.
- Worku ML, Karim QN, Spencer J, Sidebotham RL. Chemotactic response of helicobacter pylori to human plasma and bile. *J Med Microbiol*. 2004;53:807-11.
- Homan M, Jones NL, Bontems P, Carroll MW, Czinn SJ, Gold BD, et al. Updated joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for management of helicobacter pylori infection in children and adolescents (2023). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;79:758-85.
- Wu G. Functional amino acids in growth, reproduction, and health. *Adv Nutr*. 2010;1:31-7.
- Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of helicobacter pylori infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:449-90.
- Minami M, Ando T, Hashikawa SN, Torii K, Hasegawa T, Israel DA, et al. Effect of glycine on helicobacter pylori in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:3782-8.
- Aguayo-Cerón KA, Sánchez-Muñoz F, Gutierrez-Rojas RA, Acevedo-Villavicencio LN, Flores-Zarate AV, Huang F, et al. Glycine: the smallest anti-inflammatory micronutrient. *Int J Mol Sci*. 2023;24:11236.
- Abdollahi H, Tadjrobehkar O. The role of different sugars, amino acids and few other substances in chemotaxis directed motility of helicobacter pylori. *Iran J Basic Med Sci*. 2012;15:787-94.
- Yin J, Ren W, Yang G, Duan J, Huang X, Fang R, et al. L-cysteine metabolism and its nutritional implications. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60:134-46.
- Hellström PM, Hendolin P, Kaihovaara P, Kronberg L, Meierjohann A, Millerhöv A, et al. Slow-release l-cysteine capsule prevents gastric mucosa exposure to carcinogenic acetaldehyde: results of a randomised single-blinded, cross-over study of helicobacter-associated atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52:230-7. Epub 2016 Nov 3.
- Di Mario F, Grillo S, Landi S, Miraglia C, Ricco M, Grande G. Recovery of gastric function in chronic atrophic gastritis by using l-cysteine: a 3 years study. *United European Gastroenterol J*. 2017;5:A599.
- Doig P, de Jonge BL, Alm RA, Brown ED, Uria-Nickelsen M, Noonan B, et al. *Helicobacter pylori* physiology predicted from genomic comparison of two strains. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1999;63:675-707.
- Veeranki S, Gandhapudi SK, Tyagi SC. Interactions of hyperhomocysteinemia and T cell immunity in causation of hypertension. *Can J Physiol Pharmacol*. 2017;95:239-46.
- Stark RM, Suleiman MS, Hassan IJ, Greenman J, Millar MR. Amino acid utilisation and deamination of glutamine and asparagine by helicobacter pylori. *J Med Microbiol*. 1997;46:793-800.
- Leduc D, Gallaud J, Stingl K, de Reuse H. Coupled amino acid deamidase-transport systems essential for *Helicobacter pylori* colonization. *Infect Immun*. 2010;78:2782-92.
- Johns PW, Hertzler SR. Glutamine and asparagine in nutritional products. *Food Anal Methods* 2021;14:1498-1509.
- Holeček M. Histidine in health and disease: metabolism, physiological importance, and use as a supplement. *Nutrients*. 2020;12:848.
- Fahey JW, Stephenson KK, Wallace AJ. Dietary amelioration of helicobacter infection. *Nutr Res*. 2015;35:461-73.
- Hołubiuk Ł, Imiela J. Diet and helicobacter pylori infection. *Prz Gastroenterol*. 2016;11:150-4.
- Xia Y, Meng G, Zhang Q, Liu L, Wu H, Shi H, et al. Dietary patterns are associated with helicobacter pylori infection in Chinese adults: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2016;6:32334.

Pretermilerin Bitmeyen Sorunu Bronkopulmoner Displazinin En Önemli Risk Faktörleri ve Eşlik Eden Morbiditeleri

The Most Important Risk Factors and Associated Morbidities of Bronchopulmonary Dysplasia, the Never Ending Problem of Preterms

*Ayşen Bayrak (0009-0007-2580-4637), **İpek Güney Varal (0000-0002-3298-066X), ***Pelin Doğan (0000-0003-4926-7657), ****Elif Güler Kazancı (0000-0003-0910-1142)

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Tıp Fakültesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

***Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

****Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Tıp Fakültesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Cite this article as: Bayrak A, Güney Varal İ, Doğan P, Güler Kazancı E. The most important risk factors and associated morbidities of bronchopulmonary dysplasia, the never ending problem of preterms. J Curr Pediatr. 2025;23(2):112-9



Öz

Giriş: Günümüzde doğum salonunda başlayan ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) devam eden prematüre bebek bakımındaki yeniliklerle düşük doğum ağırlığında ve gebelik haftasında doğan pretermelerde pek çok morbidite daha az görülmeye başlamıştır. Ancak daha erken doğan prematüre bebeklerin sağkalım şansı arttıkça, bu bebeklerde bronkopulmoner displazi (BPD) sıklığında bir azalma sağlanamamıştır. Bu çalışmada BPD'nin risk faktörleri, patogenezi, eşlik eden morbiditeler ve mortalite üzerine etkisi değerlendirilecektir. Böylece yeni tedavi ve BPD önleme stratejileri ile BPD insidansının azaltılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif kohort tarzında düzenlenen çalışmaya hastanemizde doğan 3.düzye YYBÜ'de Ocak 2018-Aralık 2021 tarihleri arasında 32. gestasyonel haftanın altında ve/veya 1500 gram altındaki pretermeler dahil edildi. Bronkopulmoner displazi varlığı hafif ve orta-ağır BPD olarak 2 grupta belirlendi ve risk faktörleri ve morbiditeler değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya, dışlama kriterlerine uyan bebekler elendikten sonra 363 preterm dahil edilmiştir. Bu bebeklerin %33.1'i (n=120) BPD tanısı almış olup, bunların da %57.8'i (n=69) orta-ağır BPD tanısı almıştır. Doğum ağırlığı ve gestasyonel hafta azaldıkça BPD sıklığı artmıştır. Apgar skoru düşüğe ve resüsitasyon ihtiyacı arttıkça prematürelerde BPD görülme riski anlamlı düzeyde artmıştır (p<0.05). Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde respiratuar distres sendromu (RDS) ve tedavi gerektiren patent duktus arteriosus (PDA) daha fazla görülmektedir (p<0.001). Bronkopulmoner displazi olan hastalarda, ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) geçirmiş olma, prematüre osteopenisi ve prematüre retinopati (ROP) görülmesi anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0.001). Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonucunda RDS olan bebeklerde BPD görülme ihtimalini 3.6 kat artırdığı, VIP olan bebeklerde BPD görülme ihtimalini 6.2 kat artırdığı, prematüre osteopenisi olan bebeklerin ise BPD olma ihtimalini 4.6 kat artırdığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: Pretermelerde BPD ve orta-ağır BPD insidansı yüksektir. Çalışmada pretermelerin VIP geçirmiş olmaları ve eşlik eden prematüre osteopeni olmasının BPD gelişme riskini anlamlı düzeyde artırdığı gösterilmiştir. Bronkopulmoner displazi ve orta-ağır BPD'nin mortalite ile birebir ilişkili olduğu gösterilmiş olup önlenmesi için riskli grupların belirlenmesinin önemli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler

Bronkopulmoner displazi, prematürite, risk faktörleri

Keywords

Bronchopulmonary dysplasia, prematurity, risk factors

Geliş Tarihi/Received : 29.04.2025

Kabul Tarihi/Accepted : 13.05.2025

Yayınlanma Tarihi/

Published Date : 21.08.2025

DOI:10.4274/jcp.2025.09086

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

İpek Güney Varal, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Tıp Fakültesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

E-posta: ipekguneyvaral@gmail.com

Abstract

Introduction: Currently, many morbidities in preterms born at low birth weight and gestational week have decreased with improvements in premature infant care. However, as the survival chances of preterms born earlier have increased, a decrease in the frequency of bronchopulmonary dysplasia (BPD) has not been achieved. In this study, the risk factors of BPD, associated morbidities and its effect on mortality will be evaluated. Thus, it is aimed to decrease the incidence of BPD with new treatment and prevention strategies.

Materials and Methods: In this retrospective cohort study, preterms born in our hospital between January 2018 and December 2021 in the level 3 NICU less than 32 weeks of gestational age and/or 1500 g were included. The presence of BPD was determined in 2 groups as mild and moderate-severe BPD and associated risk factors and morbidities were evaluated.

Results: After the exclusion criteria were met, 363 preterm infants were included in the study. Of these babies, 33.1% (n=120) were diagnosed with BPD and 57.8% (n=69) of them were diagnosed with moderate-severe BPD. The frequency of BPD increased as birth weight and gestational week decreased. The risk of BPD increased significantly as the Apgar score decreased and the need for resuscitation increased ($p<0.05$). Respiratory distress syndrome(RDS) and patent ductus arteriosus(PDA) requiring treatment were observed more frequently in infants with a diagnosis of BPD($p<0.001$). In patients with BPD, the incidence of ventilator-associated pneumonia(VAP), osteopenia of prematurity and retinopathy of prematurity(ROP) were found to be significantly higher ($p<0.001$). As a result of multivariate logistic regression analysis, it was found statistically significant that the likelihood of BPD increased 3.6-fold in infants with RDS, increased 6.2-fold in infants with VIP, and increased 4.6-fold in infants with osteopenia of prematurity.

Conclusion: The incidence of BPD and moderate to severe BPD is found to be increased in preterms. In the study, it was shown that the risk of BPD increased significantly in preterms with a history of VIP and accompanying osteopenia of prematurity. Bronchopulmonary dysplasia and moderate to severe BPD have been shown to be associated with mortality and it is thought that it is important to determine the risk groups for prevention.

Giriş

Doğum salonunda başlayan ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) devam eden prematüre bebek bakımı ve tedavi süreçlerinde yapılan birçok yenilik sayesinde, günümüzde prematüre bebeklerde kan akımı enfeksiyonları, prematüre retinopatisi (ROP), nekrotizan enterokolit (NEK) ve intraventriküler kanama (İVK) gibi komplikasyonların sıklığında önemli bir azalma gözlemlenmiştir. Ancak, bu bebeklerde bronkopulmoner displazi (BPD) sıklığında bir azalma sağlanamamıştır. Günümüzde, daha erken doğan prematüre bebeklerin sağkalım şansı arttıkça, hastalıkların patogenezi dikkate alındığında, BPD' nin kaçınılmaz bir morbidite durumu haline geldiği söylenebilir.

Bronkopulmoner displazi gestasyonel yaşa ve oksijen ihtiyacına göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflanır (1). Literatürde, prematüre doğumda BPD ile en sık ilişkilendirilen prenatal risk faktörleri arasında koryoamniyonit, maternal hipertansiyon ve intrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK) yer almaktadır. Bu faktörler, özellikle prematüre doğumun 36. haftasında BPD gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (2). Perinatal dönemde ise düşük gebelik yaşı, düşük doğum ağırlığı, erkek cinsiyet, düşük apgar skoru ve doğum sonrası canlandırma ihtiyacı gibi faktörler BPD riskini artıran önemli etmenlerdir (3). Bilinen postnatal risk faktörleri ise yenidoğan yoğun bakım sürecinde yaşanan ve bir kısmı önlenilecek risk faktörleridir. Biz bu çalışmada 3. düzey YYBÜ' nde yatan prematüre bebeklerin BPD sıklığını, risk faktörlerini ve eşlik eden morbiditeleri değerlendirerek BPD önleme stratejileri ile BPD insidansının azaltılmasını hedefledik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ocak 2018- Aralık 2021 tarihleri arasında hastanemiz doğum salonu ve sezaryen ameliyathanesinde 32. gestasyonel haftanın altında ve/veya 1500 gram altında doğan ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ)' nde takip edilen, uygun kriterleri karşılayan bebekler dahil edildi. Bu hastalardan; majör konjenital malformasyonları olanlar, doğuştan kalp hastalığı bulunanlar, kromozomal bozukluğu genetik olarak belirlenen dismorfik bebekler, eksik klinik ve laboratuvar verilerine sahip olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan hastalardan bronkopulmoner displazi (BPD) 2001 National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) bronkopulmoner displazi tanım ve sınıflandırma kriterleri dikkate alınarak, doğumdan sonraki 28. günde veya postmenstrüel 36. haftada oksijen ihtiyacının devam etmesi olarak tanımlandı. Bronkopulmoner displazi varlığı hafif ve orta-ağır BPD olarak 2 grupta belirlendi ve ilişkili risk faktörleri ve komplikasyonları değerlendirildi.

Hastane Bilgi Yönetim Sistemi Altiva Web veri tabanında bulunan günlük gözlem notu ve epikrizlerden tıbbi verilere ulaşılarak BPD tanısıyla takip edilen ve çalışmaya dahil olma kriterlerine uyan yenidoğanlar değerlendirmeye alındı. Demografik veriler (gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, cinsiyet), doğum özellikleri (geç kord klempleme, doğum şekli, 1.-5. dakika apgar skorları, parite, bebek sayısı, koryoamniyonit, erken membran rüptürü (EMR), resüsitasyon yapılmı durumu, antenatal steroid (ANS) kullanımı, intrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK)), maternal özellikler (maternal ek hastalık, maternal hipertansiyon , preeklampsi),

komorbiditeler (respiratuar distres sendromu (RDS), geç neonatal sepsis (GNS), patent duktus arteriosus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner hemoraji, ventilatör ilişkili pnömoni (VIP), apne), pnömotoraks, kan transfüzyon ihtiyacı, PDA medikal tedavisi, PDA ligasyonu, laboratuvar parametrelerinde alkalin fosfataz (ALP) değeri, kalsiyum (1. ve 3-4.hafta), fosfor (1. ve 3-4.hafta) düzeyleri, YYBÜ yatış süresi ve mortalite durumu kayıt edildi.

İstatistiksel Analiz

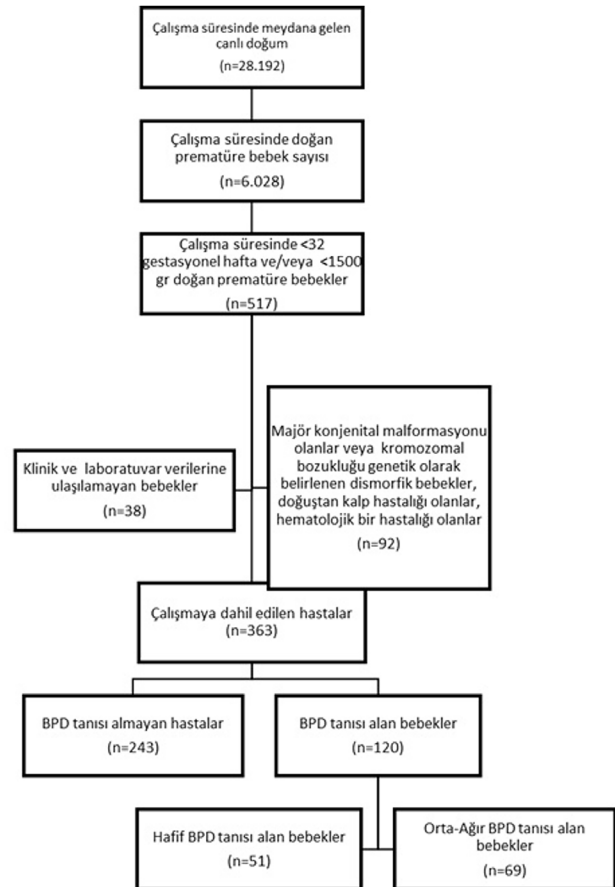
Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri IBM SPSS V 25.0 (IBM SPSS, Türkiye) istatistiksel paket programı ile değerlendirildi. Verilerin toplanması aşamasının sonlandırılmasını ardından verilerin SPSS Paket Programına girişi yapıldı. Temel istatistiksel analizlere başlamadan önce verilerin kontrolleri yapıldı ve analiz sürecine başlandı. Öncelikle katılımcıların tanımlayıcı özelliklerinin, klinik özelliklerinin ve laboratuvar verilerinin ortaya konulabilmesi için betimleyici istatistiklere yer verildi. Sonrasında katılımcıların demografik özelliklerini, klinik özelliklerini ve laboratuvar verilerine göre karşılaştırmalarını içeren hipotez testlerine yer verildi. Yapılan tüm analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Niceliksel değişkenlerin davranışları merkezileştirme ve varyans ölçümleri kullanılarak belirtildi: Ortalama $\pm$ SS. Fisher Exact (örneklem sayısının düşük olduğu durumlarda) ve ki-kare testi (kategorik değişkenler arasındaki oranlar veya ilişkiler arasındaki farkları belirlemek için) kullanıldı. Grup ortalamalarının davranış farklılıklarını göstermek için; normallik ve eşdağılımlık varsayımlarının karşılanmadığı durumlarda Mann-Whitney U-Test yöntemi kullanıldı. İki sayısal değişkenin birbiri arasındaki korelasyonu hesaplamada, veriler normal dağılıma sahip olmadığı için parametrik olmayan Spearman's Rank Correlation testi kullanıldı. Çok Değişkenli Logistic Regresyon analizi yapılarak etkilerden arındırılmış Odds Ratio hesaplamaları yapıldı.

Bulgular

Çalışma süresince hastanemizin kadın doğum ameliyathanesinde ve doğum salonunda toplam 28.192 canlı doğum gerçekleşmiş, <32 gestasyonel hafta ve/veya <1500 gram 517 bebek dünyaya gelmiştir. Çalışmaya, dışlama kriterlerine uyan bebekler elendikten sonra 363 prematüre bebek dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin %33.1'i (n=120) BPD tanısı almıştır. BPD tanısı alan bebeklerin de %57.8'i (n=69) orta-ağır BPD tanısı almıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların ayrıntılı akış şeması Şekil 1'de gösterilmektedir.

Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde, doğum ağırlığı ve gestasyonel hafta azaldıkça BPD daha sık görülmektedir. Apgar 1. dakika ve apgar 5. dakika değerleri düştükçe BPD daha sık ortaya çıkmaktadır. Benzer şekilde doğumda resüsitasyon ihtiyacı olan prematürelde de orta-ağır BPD görülme riski olmayanlara göre anlamlı düzeyde artmıştır (%58.5, %46, $p=0.02$). Demografik diğer özelliklerde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hafif BPD, orta-ağır BPD tanısı alan ve BPD tanısı almayan bebeklerin demografik özelliklerine göre karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 1'de yer almaktadır.

Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde respiratuar distres sendromu (RDS) ve tedavi gerektiren PDA daha fazla görülmektedir. Bronkopulmoner displazi, PDA ligasyonu gereken hastalarda daha sık görülmektedir ($p < 0.001$). Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde istatistiksel anlamlılık olmasa da pulmoner hipertansiyon daha fazla görülmektedir ($p=0.06$). Bununla birlikte VIP geçiren hastalarda BPD sıklığı artmaktadır. Bronkopulmoner displazi olan hastalarda evre 3-4 ROP gelişimi daha sık



Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların akış şeması

görülmektedir ($p<0.001$). Bronkopulmoner displazi tanısı alan hastalarda prematüre osteopenisi anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Hafif BPD, orta-ağır BPD tanısı alan ve BPD tanısı almayan bebeklerin eşlik eden morbiditelere göre karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 2'de yer almaktadır.

Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde geç neonatal sepsis (GNS) atak sayısı BPD olmayan gruba göre daha yüksek saptanmıştır. Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde olmayan bebeklere göre RDS (%89, %61), ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) (%27.5, %2.9), sepsis (%54, %25), prematüre retinopatisi (ROP) (%13.3, %0.5), prematüre osteopenisi (%27.8, %2.2) ve TPN alma ortalama gün sayısı (20 gün, 11 gün) daha fazla görülmektedir ($p<0.001$). Bronkopulmoner displazi tanısı alan ve BPD tanısı almayan bebeklerin demografik ve klinik özelliklerine göre karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 3'te gösterilmektedir.

Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi yapılarak, etkilerden

arındırılmış Odds Ratio hesaplamaları yapıldı. Modele RDS, VİP, prematüre osteopenisi eklendi. Analiz sonucunda RDS olan bebeklerde BPD görülme ihtimalinin 3.6 kat arttığı, VİP olan bebeklerde BPD görülme ihtimalinin 6.2 kat arttığı, prematüre osteopenisi olan bebeklerin ise BPD olma ihtimalinin 4.6 kat arttığı, istatistiksel olarak saptanmıştır. Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Tablo 4'te yer almaktadır.

Tartışma

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin teknolojik imkanların iyileştirilmesi, geliştirilmesi, antenatal steroid (ANS) ve postnatal sürfaktan uygulamalarının yaygınlaşmasıyla prematüreler için yaşam sınırı çok erken gebelik haftalarına inmiş, prematüre yenidoğanlar için sağ kalım oranı artmıştır. Artan sağ kalım oranlarıyla prematürlerde görülen başta bronkopulmoner displazi (BPD) olmak üzere birçok morbiditeye daha sık rastlanmaya

Tablo 1. hafif BPD, orta-ağır BPD tanısı alan ve BPD tanısı almayan bebeklerin demografik özelliklerine göre karşılaştırılması

		BPD		
	Yok (n=243)	Hafif (n=51)	Orta-ağır(n=69)	p-değeri
Cinsiyet, kız, n (%)	109 (44.9)	25 (49)	37 (53.6)	0.4**
Doğum Ağırlığı(gr)	1073 (390-1970)	942 (450-1540)	888 (450-1725)	<0.001*
Doğum Şekli, c/s, n (%)	221(91.7)	45 (95.7)	65 (92.9)	0.6**
Gestasyonel Hafta (hafta)	28 (21-35)	27 (23-32)	27 (22-34)	<0.001*
Geç Kord Klempleme n(%)	53 (38.4)	11 (45.8)	13 (36.1)	0.8**
Apgar 1. Dakika	6 (1-9)	5 (1-9)	5 (0-9)	0.004*
Apgar 5. Dakika	8 (2-10)	7 (3-10)	7 (3-10)	0.005*
Resüsitasyon ihtiyacı,n(%)	107 (46.9)	16 (33.3)	40 (58.8)	0.02**
IUBK n (%)	42 (18.8)	6 (22.2)	6 (10.9)	0.3**
Anne Yaşı (yıl)	27 (16-44)	28 (19-43)	28.5 (14-41)	0.7*
Multiparite n (%)	132 (55.2)	41(87.2)	10 (14.3)	0.1**
Çoğul Gebelik n (%)	46 (19)	6 (12.8)	20 (17.1)	0.4**
Maternal Hastalık n (%)				
Koryoamnionit	14(5.9)	0 (0)	59 (86.8)	0.2*
Preeklampsia	38(16)	8 (15.7)	9 (13.2)	
Oligohidroamnion n (%)	44 (18.3)	3 (5.9)	5 (7.2)	0.07**
EMR n (%)	48 (19.7)	8 (15.7)	12 (17.6)	0.2**
ANS n (%)				
Yok	120 (51.5)	16 (39)	43 (66.2)	0.09**
Eksik	46 (19.7)	10 (24.4)	10 (15.4)	
Tam	67 (28.8)	15 (36.6)	12 (18.5)	

C/S: Sezaryen doğum, IUBK: İntrauterin büyüme kısıtlılığı, EMR: Erken membran rüptürü, ANS: Antenatal steroid. *Bağımsız-Gruplar Kruskal-Wallis test, ** Pearson ki-kare testi

Tablo 2. Hafif BPD, orta-ağır BPD tanısı alan ve BPD tanısı almayan bebeklerin eşlik eden morbiditelere göre karşılaştırılması

	Yok (n=243)	BPD		p-değeri
		Hafif (n=51)	Orta-ağır (n=69)	
RDS n (%)	148 (61.4)	44 (88)	63 (90)	<0.001*
İleri IVH n (%)	16 (6.6)	6 (11.8)	4 (5.8)	0.4*
Pnömotoraks n (%)	11 (4.5)	2 (4)	4 (3.4)	0.9**
Pulmoner hemoraji n (%)	22 (9.1)	6 (11.8)	6 (8.7)	0.8*
Pulmoner hipertansiyon n(%)	23 (9.4)	4 (7.8)	16 (23.2)	0.005*
ViP n (%)	6 (2.5)	8 (15.7)	26 (37.1)	<0.001*
Tedavi gerektiren PDA n (%)	55 (22.5)	35 (68.6)	41 (58.6)	<0.001*
PDA 1. kür tedavi şekli n (%)				
İbuprofen n (%)	21 (38.2)	9 (25.7)	16 (14.6)	0.5**
Parasetamol n (%)	34 (61.8)	26 (74.3)	25 (61)	
PDA 2. kür tedavi şekli n (%)				
İbuprofen n (%)	6 (46.2)	6 (49.9)	9 (52.9)	0.008**
Parasetamol n (%)	7 (53.8)	6 (50)	8 (47.1)	
PDA Ligasyonu n (%)	1 (0.5)	4 (7.5)	7 (16.7)	<0.001*
Evre 2-3 NEK n (%)	13 (5.3)	4 (7.9)	3 (4.3)	0.53**
Kolestaz n (%)	10 (4.1)	2 (3.9)	0 (0)	0.2*
SiP n (%)	6 (2.5)	2 (3.9)	2 (2.9)	0.8*
Kan transfüzyonu n (%)				
1 kez	53 (22.6)	24 (47.1)	33 (49.3)	<0.001*
2 kez	16 (6.8)	8 (15.7)	6 (9)	
>2 kez	12 (5.1)	5 (9.8)	14 (20.9)	
Evre 3-4 ROP n (%)	1 (0.4)	7 (13.8)	9 (12.8)	<0.001**
Böbrek yetmezliği n (%)	14 (5.8)	1 (2)	0 (0)	0.06**
PVL n (%)	41 (17.4)	30 (58.8)	35 (50)	<0.001**
Prematür osteopenisi n (%)	5 (2.2)	12 (24)	20 (30.3)	<0.001*
Mortalite n (%)	90 (37)	6 (11.8)	8 (11.4)	<0.001*

RDS: Respiratuar Distress Sendromu, BPD: Bronkopulmoner displazi, ViP: Ventilator ilişkili pnömoni, PDA: Patent duktus arteriozus, NEK: Nekrotizan entrokoli, SiP: Spontan intestinal perforasyon, ROP: Prematüre retinopati, PVL: Periventriküler lökomalazi, *Pearson ki-kare testi, **Fisher-Freeman-Halton Kesin test

başlanmıştır. Bronkopulmoner displazi, hayatta kalan çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde en sık görülen uzun süreli solunum yolu morbiditesi olup günümüzde neonatoloji bilim dalının en önemli problemlerinden biridir. Biz de bu çalışmada BPD' nin risk faktörleri, patogenezi, eşlik eden morbiditeler ve mortalite üzerine etkisini inceledik. Böylece yeni tedavi ve BPD önleme stratejileri ile BPD insidansının azaltılmasını hedefledik.

Literatüre baktığımızda Isayama ve ark. (4) tarafından 2012 yılında Kanada ve Japon Yenidoğan Ağlarında yapılan çalışmada, 2006 ve 2008 yılları arasında doğan ve hayatta kalan ÇDDA bebeklerin BPD oranları için sırasıyla %12.3 ve %14.6 olarak bildirildi. Jensen ve ark. (5) tarafından 2012

yılında Vermont Oxford Ağı için, 2000 ve 2009 yılları arasında ÇDDA bebeklerin yıllık BPD oranları %26.2 ile % 30.4 arasında değiştiği bildirilmiştir (n=305.770). Bizim çalışmamızda, <32. gestasyonel hafta ve/veya <1500 gr bebeklerde BPD insidansını %33 olarak saptadık. Literatürde cinsiyet dağılımına baktığımızda farklı sonuçlar olmakla beraber 32 gestasyon haftası altındaki bebeklerde 5 yıllık retrospektif çalışmada %54.8'si erkek, %45.2'ü kız olduğu görülmüştür (6). Bizim çalışmamızda ise 120 hastaya BPD tanısı koyuldu ve bunların 58 (%48.4)'inin erkek, 62 (%48.4)'sinin kız olduğu görüldü.

Bronkopulmoner displazi tanısı alan hastaların doğum ağırlıklarının değerlendirildiği bir çalışmada doğum ağırlığı 700 g ile 2010 g arasında değişmekteydi ve ortalama doğum

Tablo 3. BPD tanısı alan ve BPD tanısı almayan bebeklerin demografik ve klinik özelliklerine göre karşılaştırılması

	BPD		
	Yok (n=243)	Var (n=120)	p-değeri
Gestasyonel Hafta (hafta)	28 (21-35)	27(22-34)	<0.001*
Doğum Ağırlığı (gr)	1073 (370-1970)	912 (450-1725)	<0.001*
Apgar 1. Dakika	6 (1-9)	5 (0-9)	0.001*
Apgar 5. Dakika	8 (2-10)	7 (3-10)	0.001*
RDS n (%)	148 (61.4)	106 (89.1)	<0.001**
PDA Ligasyonu n (%)	1 (0.5)	11 (11.6)	<0.001**
VİP n (%)	7 (2.9)	33 (27.5)	<0.001**
Pulmoner Hipertansiyon n (%)	23 (9.4)	20 (16.8)	0.06**
Sepsis n (%)			
Çok geç	8 (5)	22 (24.7)	<0.001***
Erken	7 (4.3)	0 (0)	
Geç	45 (28)	43 (48.3)	
Sepsis etkeni n (%)			
Gram Pozitif	29 (58)	26 (51)	0.1***
Gram Negatif	15 (30)	23 (45.1)	
Mantar	6 (12)	2 (3.9)	
GNS Atak Sayısı	0.24 (0-4)	0.69 (0-6)	<0.001*
Evre 3-4 ROP n (%)	1 (0.4)	16 (13.3)	<0.001**
Prematüre Osteopenisi n (%)	5 (2.2)	32 (27.8)	<0.001**
TPN Alma Süresi (gün)	11(0-83)	20 (1-90)	<0.001*

RDS: Respiratuar distres sendromu, VİP: Ventilator ilişkili pnömoni, PDA: Patent duktus arteriozus, ROP: Prematüre retinopatisi, GNS: Geç neonatal sepsis, TPN: Total parantal nutrisyon, *Mann Whitney-U test **Pearson ki-kare test ***Fisher Kesin test

ağırlığı 1318 g idi (6). Bizim çalışmamızda ise doğum ağırlığı 450 gr ve 1725 gr arasında değişmekle beraber ortalama doğum ağırlığı 912 gr bulundu. Aynı çalışmada gestasyonel hafta 25 ile 31 hafta 6 gün arasında değişmekteydi (ortalama 30 hafta) (6). Bizim çalışmamızda BPD tanısı alan grupta gestasyonel hafta 22 ve 31 hafta arasında değişmekte olduğu görüldü. Gestasyonel hafta ortalama 26 hafta ve BPD olmayan gruba göre daha düşük saptandı.

Literatürde düşük apgar skorunun BPD gelişimiyle ilişkisinin incelendiği çalışmalar mevcuttur. Bronkopulmoner displazili ve BPD olmayan hastalarda apgar skorunun karşılaştırıldığı bir çalışmada 1. ve 5. dakika apgar skoru 3'ün altında olan hasta sayısı BPD'li hastalarda daha yüksek olarak gözlenmiştir (7). Bizim çalışmamızda 1. dakika apgar skoru ortalaması hafif BPD'li grupta 5±2 puan, orta-ağır BPD'li grupta 6±2 iken BPD olmayan grupta 6±2 puan olup; beşinci dakika apgar skoru ortalaması hafif BPD'li grupta 7±1 puan, orta-ağır BPD'li grupta 7±2 iken BPD olmayan grupta 8±2 puan olarak saptanmıştır. Bronkopulmoner displazi olan grupta 1 ve 5. dakika apgar skorları BPD olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (sırasıyla p=0.004 ve p=0.005).

Bronkopulmoner displazi ve ROP, anormal vaskülarizasyon ile ilgili prematür doğumun iki önemli komplikasyonu olduğu bilinmektedir ve bu konuda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Singh ve ark. (8) 2017 yılında yayınlanan 5 yıllık retrospektif olarak yapılan 625 hastanın incelendiği çalışmada 64 (%10) hastada şiddetli ROP, 176 (%28) hastada orta-şiddetli BPD geliştiği görüldü. Çoklu regresyon analizi yapıldığında orta-ağır BPD olan hastalarda şiddetli ROP olma ihtimalini 3.2 kat artırdığı anlamlı bulundu. [OR = 3.2; %95 GA, 1.6-6.5 (p< 0.01)] (8). Bizim çalışmamızda ise Evre 3-4 ROP BPD olmayan grupta 1(%0.4), hafif BPD olan grupta 7 (%13.8), orta-ağır BPD olan grupta 9 (%12.8) saptandı ve BPD olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (p<0.001). Bu sonucun uzun süre ventilatörde kalma, oksijenasyon değişiklikleri, vaskülarizasyon bozukluğu ve artmış oksidatif strese bağlanabileceğini düşünmekteyiz.

Bronkopulmoner displazi gelişiminde patent duktus arteriozus (PDA) yoluyla önemli soldan sağa şantın pulmoner hidrostatik kapiller basınçları artırarak pulmoner ödem

Tablo 4. BPD Tanısı alan bebeklerde çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	W	SE	z	p	OR (95% GA)
Respiratuar distres sendrom	1.3	0.47	2.76	0.006	3.662(1.563-10.14)
Ventilatör ilişkili pnömoni	1.84	0.40	4.57	<0.001	6.268 (2.87-13.994)
Prematüre osteopenisi	1.54	0.41	3.74	<0.001	4.667 (2.073-10.539)

OR: Odds ratio, GA: Güven aralığı

artışına ve akciğer kompliyansının azalmasına yol açtığı bilinmektedir. Patent duktus arteriosus ile BPD arasındaki ilişki çalışmalarda ortaya konmuştur. Korkmaz ve ark. (9) çalışmasında BPD tanılı 50 bebekten 30'unda (%60) PDA bulunmuştur ve PDA bulunanlarda BPD gelişme olasılığı 5.4 kat fazla saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da BPD, tedavi gerektiren PDA tanısı alan ve PDA ligasyonu yapılan hastalarda daha yüksek oranda gözlenmiştir ancak tedavi gerektiren PDA orta- ağır BPD ve hafif BPD gruplarında anlamlı farklılık göstermemiştir. PDA varlığı BPD gelişme için risk faktörü iken BPD'nin derecesini tek başına etkilememektedir.

Prematüre osteopenisi multifaktöriyel olarak gelişir ve BPD'li bebeklerde görülme sıklığı yüksektir. Yapılan birçok çalışmada erken doğmuş bebeklerde zaten yetersiz olan kalsiyum ve fosfor rezervinin BPD tedavisi için kullanılan diüretikler nedeniyle daha da azalmasına ve osteopeniye yol açabileceği gösterilmiştir (10). Bununla beraber fosfor metabolizması, ATP düzeyi aracılığı ile solunum enerjisi için yetersiz kalabilmekte BPD için risk oluşturabilmektedir. Bizim çalışmamızda da prematüre osteopenisi görülme sıklığı BPD'li hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. BPD evrelerine göre osteopeni varlığı karşılaştırıldığında, osteopeni sıklığı, orta-ağır BPD grubunda hafif BPD'li gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Regresyon analizine göre osteopeni görülen bebeklerde, BPD riskinin 4.6 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.

Literatürde BPD'li bebeklerde pulmoner hipertansiyon riskinin yüksek olduğunu gösteren farklı çalışmalar bulunmaktadır. Çin'de BPD'li toplam 268 prematür bebek ile yapılan çalışmada, pulmoner hipertansiyon insidansı; hafif BPD'li bebeklerde %5, orta BPD'li bebeklerde %20.9 ve ağır BPD'li bebeklerde ise %86.8 olarak bulunmuştur (11). Başka bir metaanalizde, BPD'li grupta %20, BPD olmayan grupta ise %2 oranında pulmoner hipertansiyon saptanmış ve pulmoner hipertansiyon açısından en yüksek risk şiddetli BPD'si olan bebeklerde saptanmıştır (12). Bizim çalışmamızda, BPD olmayan bebeklerin %9.4'ünde (n=23), hafif BPD'li bebeklerin %7.8'inde (n=4), orta-ağır BPD'li bebeklerin %23.2'sinde (n=16) pulmoner hipertansiyon görüldü. Bu fark istatistiksel olarak orta-ağır BPD'li grupta BPD olmayan gruba göre anlamlı derecede fazlaydı (p=0.005).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları tek merkezli olması ve retrospektif olması olarak değerlendirilebilir. Tek merkez olmak kısıtlılığımız olsa da aynı protokolün uygulanması BPD' nin risk faktörlerini belirlemek açısından güçlü

yönümüz de olabilir. Çalışmamız da tek merkez olmasına rağmen vaka sayımızın yeterli olması ise güçlü yönümüzdür.

Sonuç

Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde bronkopulmoner displazi (BPD) ve orta-ağır BPD riski yüksektir. Çalışmamızda BPD tanısı alan bebeklerin risk faktörleri ve eşlik eden klinik durumlar ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde özellikle bebeklerin ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) geçirmiş olmaları ve eşlik eden prematüre osteopeni olmasının BPD gelişme riskini anlamlı düzeyde arttırdığı gösterilmiştir. Yenidoğan bakımında kullanılan ventilatörün bakımı, bulaş önemlerinin alınması, ventilatör kullanım süresinin olabildiğince kısa tutulması gibi önlemler VIP riskini azaltarak dolaylı yünden BPD gelişme oranlarında düşüş gözlememizi sağlayabilecektir. Yenidoğan ünitelerinde takibi yapılan hastalarda özellikle D vitamini olmak üzere vitamin desteğinin sağlanması, biyokimyasal parametrelerin yakın takibi, gerektiğinde kalsiyum ve fosfor replasmanı yapılması da prematür osteopenisi gelişmesini önleyerek BPD riskinin azalmasını sağlayacaktır. Bronkopulmoner displazi ve orta-ağır BPD'nin mortalite ile birebir ilişkili olduğu gösterilmiş olup önlenmesi için riskli grupların belirlenmesinin önemli olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmayla biz bebeklerde VIP ve prematür osteopenisi gelişimini önleyerek BPD oranının belirgin şekilde azaltabileceğini göstermiş olsak da bu konu hakkında daha ileri ve ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurul'dan onay alındı (tarih: 06.04.2022 karar numarası: 2011-KAEK-25 2022/04-38).

Dipnot

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:1723-9.
2. Isayama T, Lee SK, Yang J, Lee D, Daspal S, Dunn M, et al. Revisiting the definition of bronchopulmonary dysplasia: effect of changing panoply of respiratory support for preterm neonates. JAMA pediatrics. 2017;171:271-9.

3. Poindexter B, Feng R, Schmidt B, Aschner J, Ballard R, Hamvas A, et al. Prematurity and respiratory outcomes program. comparisons and limitations of current definitions of bronchopulmonary dysplasia for the prematurity and respiratory outcomes program. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:1822-30.
4. Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of noninvasive ventilation strategies with mortality and bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:611-24.
5. Jensen EA, Edwards EM, Greenberg LT, Soll RF, Ehret DEY, Horbar JD. Severity of bronchopulmonary dysplasia among very preterm infants in the United States. *Pediatrics*. 2021;148:e2020030007.
6. Yang T, Shen Q, Wang S, Dong T, Liang L, Xu F, et al. Risk factors that affect the degree of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: a 5-year retrospective study. *BMC Pediatrics*. 2022;22:200.
7. Korhonen P, Tammela O, Koivisto A-M, Laippala P, Ikonen S. Frequency and risk factors in bronchopulmonary dysplasia in a cohort of very low birth weight infants. *Early Hum Dev*. 1999;54:245-58.
8. Singh JK, Wymore EM, Wagner BD, Thevarajah TS, Jung JL, Kinsella JP, et al. Relationship between severe bronchopulmonary dysplasia and severe retinopathy of prematurity in premature newborns. *J AAPOS*. 2019;23:209.e1-209.e4.
9. Korkmaz A, Armangil D, Yurdakök M, Yiğit Ş, Tekinalp G, Profesörü HÜTFP. Long-term follow-up and rehospitalization characteristics of infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Child Health Dis*. 2008;51:15-25.
10. Perrone M, Casirati A, Stagi S, Amato O, Piemontese P, Liotto N, et al. Don't forget the bones: incidence and risk factors of metabolic bone disease in a cohort of preterm infants. *Int J Mol Sci*. 2022;23:10666.
11. Wang C, Ma X, Xu Y, Chen Z, Shi L, Du L. A prediction model of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Front Pediatr*. 2022;10:925312.
12. Arjaans S, Zwart EA, Ploegstra MJ, Bos AF, Kooi EM, Hillege HL, et al. Identification of gaps in the current knowledge on pulmonary hypertension in extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018;32:258-67.

Perioküler Hemanjiom Tanılı Olguların Erken Tedavi ile Görme Kusuru Gelişiminin Önlenmesi: Tek Merkez Deneyimi

Preventing the Development of Visual Defects with Early Treatment in Cases Diagnosed with Periocular Hemangioma: A Single Center Experience

Aytül Temuroğlu (0000-0002-8943-6585), Betül Berrin Sevinir (0000-0002-3232-7652)

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

Cite this article as: Temuroğlu A, Sevinir BB. Preventing the development of visual defects with early treatment in cases diagnosed with periocular hemangioma: a single center experience. J Curr Pediatr. 2025;23(2):120-5



Öz

Giriş: Hemanjiomlar çocukluk çağında sık görülen benign vasküler tümörlerdir. Orbita çevresinde yerleşim gösterirse ambliyopi ve kalıcı görme kusurlarına neden olabilir. Bu nedenle erken tedavi çok önemlidir. Bu çalışmada amacımız kliniğimizde takip ve tedavi ettiğimiz perioküler hemanjiomu olan olguların tedavi sonuçlarını ve klinik karakteristiklerini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 2013-2023 yılları arasında polikliniğimize başvuran perioküler hemanjiomu olan olgular dâhil edildi. Olguların verileri hastane kayıtlarından incelendi. Hastalara propranolol tedavisi 1-2 mg/kg/gün dozunda kullanıldı. Üç ayın altında olan bebeklere klinikte yatırılarak tedavi verildi. İzlemde kan şekeri, kalp tepe atımı ve tansiyon takipleri yapıldı. Hastaların tedavi yanıtları hemanjiom fotoğraf arşivinden elde edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 55 hastanın %67,3'ü (n=37) kız, %32,7'si (n=18) erkekti. Ortalama yaşları 6,7 ay (1-36)'dı. Olguların %25,5'inde (n=14) prematüre doğum öyküsü vardı. Üç olgu PHACE sendromu tanısı aldı. Yerleşim yerine göre en sık %45,5 (n=25) olguda hemanjiom üst göz kapağında, ikinci sıklıkta %32,7 (n=18) alt göz kapağındaydı. Oral propranolol %87,2 (n=48), topikal timolol maleate tedavisi %5,5 (n=3), oral glukokortikoid ve propranolol tedavisi %3,6 (n=2) hastaya başlandı. Hastaların ortalama tedavi süresi 12,8 (±9,8) aydı. Tedavi yanıtına göre yapılan değerlendirmede %60 (n=33) olguda tedaviye tam veya tama yakın yanıt, % 25,5 olguda (n=14) kısmi yanıt alındı. Ambliyopi %9,1 (n=5) olguda gelişti. Son izlemde iki olguda görme kusuru geliştiği görüldü.

Sonuç: Ambliyopi eğer hasta iyi takip edilmezse hala büyük risk oluşturmaktadır. Kalıcı görme kayıplarına neden olabilir. Propranolol tedavisi büyük faydalar sağlamaktadır. Ancak yan etkilerinden dolayı deneyimli merkezlerde başlanmalıdır.

Abstract

Introduction: Hemangiomas are benign vascular tumors that are common in childhood. If located around the orbit, it may cause amblyopia and permanent vision defects. Therefore, early treatment is very important. Our aim in this study is to assess the treatment outcomes and clinical characteristics of patients with periocular hemangioma.

Materials and Methods: Cases with periocular hemangioma who applied to the clinic between 2013 and 2023 were included in this study. The data of the cases were examined from hospital records. Propranolol treatment was used in patients at a dose of 1-2 mg/kg/day. During the follow-up, blood sugar, heart rate and blood pressure were monitored. Treatment responses of the patients were obtained from the hemangioma photo archive.

Anahtar kelimeler

Hemanjiom, propranolol, ambliyopi

Keywords

Hemangioma, propranolol, amblyopia

Geliş Tarihi/Received : 28.06.2024

Kabul Tarihi/Accepted : 10.10.2024

Yayınlanma Tarihi/

Published Date : 21.08.2025

DOI:10.4274/jcp.2024.11298

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

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

E-posta: draytultemuroglu@gmail.com



Results: Of the 55 patients included in the study, 67.3% (n = 37) were female and 32.7% (n = 18) were male. Their average age was 6.7 months (1-36). There was a history of premature birth in 25.5% (n=14) of the cases. Three cases were diagnosed with PHACE syndrome. According to the location, the most common hemangioma was in the upper eyelid in 45.5% (n=25) of the cases, and the second most frequent was in the lower eyelid in 32.7% (n=18). Oral propranolol was started in 87.2% (n=48), topical timolol maleate treatment was started in 5.5% (n=3), and oral glucocorticoid and propranolol treatment was started in 3.6% (n=2). The average treatment duration of the patients was 12.8 ($\pm$ 9.8) months. In the evaluation made according to treatment response, a complete or almost complete response to treatment was obtained in 60% (n = 33) of the cases, and a partial response was obtained in 25.5% (n=14) of the cases. Amblyopia developed in 9.1% (n=5) cases. At the last follow-up, visual impairment was observed in two cases.

Conclusion: Amblyopia still poses a great risk if the patient is not followed well. It may cause permanent vision loss. Propranolol treatment provides great benefits. However, due to its side effects, it should be started in experienced centers.

Giriş

Hemanjiomlar çocukluk çağında en sık görülen vasküler tümörlerdir. Hemanjiomların %90'ını infantil hemanjiomlar ve %2'sini konjenital hemanjiomlar oluşturur (1). Infantil hemanjiomlar çocuklarda %4-5 oranında en sık görülen benign vasküler tümörlerdir (2,3). Kızlarda erkeklere göre daha sık görülür. Prematüre doğum, çoğul gebelik ve intrauterin gelişme geriliği bilinen risk faktörlerindendir. Sıklıkla doğumdan sonraki 4-6 haftalık süreçte fark edilmeye başlarlar. Ortalama 1-3 ay süren proliferasyon evresi görülür. Beşinci aydan sonra büyümede duraklama başlar, ardından involüsyon evresi görülür. Genellikle 4 yaşına kadar fibröz doku bırakarak kaybolur (4-7). Konjenital hemanjiomlar ise infantil hemanjiomların aksine doğumda bulunur ve sonrasında ya çok az büyüme gösterir veya hiç büyümmez.

En sık baş-boyun bölgesinde ikinci sıklıkta gövdede yerleşim gösterirler (8). Çalışmalarda farklılıklar olsa da perioküler hemanjiomlar yaklaşık %10 civarında görülmektedir (9). Baş-boyun bölgesinde yerleşim gösteren 5 santimetrenin üzerindeki segmental hemanjiomlara yapısal bozukluklar eşlik ediyorsa PHACE (posterior fossa anomalisi, hemanjiom, arteriyel anomaliler, kardiyak anomaliler, göz/kulak anomalileri ve sternal kleft) sendromu düşünülmelidir.

Infantil hemanjiomlar kendiliğinden iyileşebildikleri için sıklıkla tedaviye gerek yoktur. Olguların yaklaşık %10'unda yerleşim, büyüklük veya komplikasyonlarından dolayı tedavi vermek gerekebilir (10). Perioküler hemanjiomların en korkulan komplikasyonu anizometropi ve ambliyopiye bağlı oluşan görme kusurlarıdır. Hemanjiom basısına bağlı korneada zedelenme ve şekil değişikliği oluşabilir. Bu değişiklik sonucunda görüntü iki noktaya düşebilir ve görmede bulanıklık oluşur (11). Bu nedenle bu olguların dikkatlice izlenmesi ve erken tedavi edilmesi çok önemlidir.

Hemanjiom tedavisinde önceki yıllarda glukokortikoidler ve vinkristin gibi ilaçlar kullanılmıştır. Ancak yan etkileri ve tedavi yanıtı açısından yüz güldürücü olmamıştır. 2008

yılından sonra yapılan çalışmalarda non-selektif beta bloker olan propranololün etkinliği gösterilmiş ve birinci basamak tedavi olarak tercih edilmiştir (12). Propranolol vazokonstriksiyona (nitrik oksit salınımının engellenmesi), anjiyogenezin inhibisyonuna (VEGF ekspresyonunun azalması, vb.) ve apoptozun indüksiyonuna neden olarak etki eder. Propranolol 2-3 mg/kg/gün iki doza bölünmüş şekilde verilmektedir (13). Bu çalışmada hastanemizdeki tedavi ettiğimiz perioküler hemanjiom tanılı olguların tedavi sonuçlarının ve görme kusurlarının incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya 2013-2023 yılları arasında polikliniğimize başvuran perioküler hemanjiomu olan olgular dâhil edildi. Olguların verileri hastane kayıtlarından elde edildi. Tedavi yanıtları fotoğraf arşivinden belirlendi. Bursa Uludağ Üniversitesi Etik Kurul Onayı (tarih: 15.05.2024, karar numarası: 2024-7/14) alındı. Olguların yaş, cinsiyet, son görülme zamanı, doğum öyküsü, hemanjiom boyutları, tedavi endikasyonu, propranolol tedavisi başlanma yaşı, tedavi yanıtı, hemanjiom yerleşim yeri, tedavi kullanma süresi, göz hastalıkları muayene kayıtları varsa görüntüleme sonuçları dosyalarından incelendi. Tanıda ve izlemde çekilen fotoğrafları kayıt altına alındı. Yerleşim yeri üst ve alt göz kapağı, paranasal bölge, zigomatik ve temporal alan olarak sınıflandırıldı. PHACE sendromu düşünülen olguların hemanjiomları yaygın yerleşim olarak adlandırıldı.

Hastalara propranolol tedavisi 1 mg/kg/gün tek doz başlandı ve on gün yan etkiler açısından izlendikten sonra 2 mg/kg/gün dozuna çıktı. Üç ayın altında olan bebeklere klinikte yatırılarak tedavi verildi. İzlemde kan şekeri, kalp tepe atımı ve tansiyon takipleri yapıldı. Propranolol tedavisi verildikten sonra bebeklerin beslenmesine dikkat edildi. Ailelere ilacın hazırlanması ve kullanılması hakkında eğitimler verildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS v.28.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD)" kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler demografik özellikleri, yaşı ve hemanjiom çaplarını karakterize etmek için kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ve medyan (minimum; maksimum) olarak ifade edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 55 hastanın %67,3'ü (n=37) kız, %32,7'si (n=18) erkekti. Ortalama yaşları 6,7 ay (1-36 ay)'dı. Olguların %25,5'inde (n=14) prematüre doğum öyküsü vardı. Üç olgu PHACE sendromu tanısı aldı. Yerleşim yerine göre en sık %45,5 (n=25) olguda hemanjiom üst göz kapağında, ikinci sıklıkta %32,7 (n=18) alt göz kapağındaydı. Dört olgunun yaygın yerleşimli hemanjiomu vardı.

Tanıda manyetik rezonans görüntüleme yapılan PHACE sendromlu olguların görüntüleme sonuçlarında serebellar hipoplazi ve vasküler anomaliler tespit edildi. Konjenital hemanjiomu olan Resim 1'de görülen hastaya çekilen kranial MRG normal olarak değerlendirildi. İzlem süresince olguların fotoğrafları çekilerek arşivlendi. Kontrollerde pediatrik onkolog tarafından görülüp tedavi süresi ve dozuna karar verildi. Tedavi kesimi sonrası olgular rebound etki açısından takip edildi. Olguların özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Hemanjiom büyüklüğü %80 (n=44) olguda 1 cm'den büyüktü, %16,4 (n=9) olguda 1 cm'den küçüktü ve iki olgunun hemanjiom boyutu ile ilgili bilgiye ulaşamadı. Oral propranolol %87,2 (n=48), topikal timolol maleate tedavisi %5,5 (n=3), oral glukokortikoid ve propranolol tedavisi %3,6 (n=2) hastaya başlandı. İki hastaya tedavi planlandı ancak aileleri kabul etmediği için başlanmadı. Ortalama tedaviye başlama yaşı 5,6 ($\pm 5,9$) aydı. Tedaviye %47,3 (n=26) olguda doğumdan sonra ki ilk üç ay içerisinde başlandı. Doğumdan sonraki ilk bir ay içerisinde tedavi başlanan olgular hayatı tehdit edici komplikasyonu olan veya görme komplikasyonu gelişebilecek olgular. Propranolol tedavisi 1 mg/kg/gün

başlanıp bir hafta sonra komplikasyon gelişmemişse 2 mg/kg/güne çıktı. Bu süreçte tansiyon, nabız ve kan şekeri takibi yapıldı. Steroid tedavisi ortalama olarak bir ay kullanıldı.

Hastaların ortalama tedavi süresi 12,8 ($\pm 9,8$) aydı. Tedavi yanıtına göre yapılan değerlendirmede %60 (n=33) olguda tedaviye tam veya tama yakın yanıt, % 25,5 olguda (n=14) kısmi yanıt alındı. Kısmi yanıt alınan 14 olgunun 4'ü tedaviye devam etmediği için bir olgunun tedavisi hala devam ettiği için kısmi yanıt olarak değerlendirildi. (Şekil 2) Tam yanıt alınan olgular propranolol kullanılan olgular. Kısmi yanıt alınan iki olgu topikal timolol maleate, on iki olgu ise propranolol kullandı. Kullanılan tedavi ve yanıt değerlendirmeleri Tablo 2'de görülmektedir. Yedi olgu izleme devam etmediği için tedavi yanıtları değerlendirilemedi.

Hastaların %21,8'i (n=12) göz hastalıkları bölümü ile birlikte takip edildi. Ambliyopi %9,1 (n=5) olguda gelişti. Son izlemde iki olguda görme kusuru geliştiği görüldü. Ambliyopi gelişen üç olgu PHACE sendromu tanısı almışlardı. Diğer iki olgu kliniğimize geç (5 ve 19 ay) başvurmuşlardı. Görme alanı için risk oluşturabilecek bazı olguların fotoğrafları Resim 1 ve 2'de görülmektedir.

Tablo 1. Olguların özellikleri

Özellik		n=55 (%)
Ortalama tanı yaşı	6,7 ay (0-36 ay)	
Cinsiyet	Kız Erkek	n=37 (67,2) n=18 (32,7)
Postnatal öykü	Prematüre Miad	n=14 (25,4) n=41 (74,5)
Yerleşim yeri	Üst göz kapağı Alt göz kapağı Paranasal bölge Zigomatik alan Temporal alan Yaygın yerleşim	n=25 (45,5) n=18 (32,7) n=5 (9,1) n=2 (3,6) n=1 (1,8) n=4 (7,3)



Resim 1. Olgunun tanıda çekilen manyetik rezonans görüntülemesi (sol), tedavi öncesi (orta) ve tedavi devam ederken (sağ) fotoğrafları

Tablo 2. Olguların tedavi özellikleri

Özellik		n (%)
Tedavi	Propranol	48 (87,2)
	Timolol maleate	3 (5,5)
	Tedavi başlanmayan	2 (3,6)
	Oral kortikosteroid+propranolol	2 (3,6)
Ortalama tedaviye başlama yaşı	5,6($\pm$ 5,9) ay	
Ortalama tedavi süresi	12,8 ($\pm$ 9,8) ay	
Tedavi yanıtı	Tam yanıt	33 (60)
	Kısmi yanıt	14 (25,5)
	Takibe devam etmeyen	7 (12,7)
	Tedavisi devam eden	1 (1,8)

**Resim 2.** Olgunun tanıda çekilen manyetik rezonans görüntülemesi (sol), tedavi öncesi (orta) ve tedavi sonrası(sağ) fotoğrafları

Tartışma

Hemanjiomlar çocukluk çağında en sık görülen benign tümörlerdir. Kız bebeklerde, prematüre ve çoğul gebeliklerde daha sık görülür. Çalışmamızda hastalarımızın çoğunluğu kız ve term bebeklerden oluşmaktaydı.

Tedavi verilmeden kendiliğinden gerileyebilen hemanjiomlar aynı zamanda kanama gibi hayatı tehdit edici durumlara da yol açabilmektedir. Bu nedenle yüksek risk grubu hemanjiomların belirlenip yakın izleme alınması ve tedavinin erken başlanması önemlidir. Yüksek risk grubu hemanjiomlar, hayatı tehdit edici komplikasyon riski olan, fonksiyon/şekil bozukluğuna neden olabilecek veya ülserasyon olan hemanjiomlardan oluşmaktadır (14). Periküler hemanjiomlar pitosis, strabismus, anizometri veya astigmatizm gibi durumlara neden olarak ambliyopi gelişimi için risk faktörü oluştururlar. Bu nedenle yüksek risk grubu olarak sınıflandırılmaktadırlar.

Periküler hemanjiomlar sıklıkla üst göz kapağında yerleşim gösterirler (15). Hemanjiom boyutu 1 cm'nin üzerinde ve üst göz kapağında yerleşimliyse ambliyopi riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (16). Çalışmamızda %45,5 olguda hemanjiomlar üst göz kapağındaydı. Hemanjiom boyutu %80 olguda 1 cm'den büyüktü. Hastaların erken dönemde

çocuk onkoloji bölümüne gönderilmesi boyut küçükken tedavinin başlanması önemli olabilir.

Periküler hemanjiomlarda rutin görüntüleme önerilmemektedir (17). Baş-boyun yerleşimli >5 cm büyüklüğünde hemanjiomu olan hastalarda PHACE sendromunu dışlamak için MRI ve MR anjiyografi çekilmelidir (18). Üç hastanın kranial MR görüntülemesi sendromla uyumlu olarak sonuçlandı. PHACE sendromu posterior fossa anomalisi, hemanjiom, arteryel anomaliler, kardiyak anomaliler, göz/kulak anomalileri ve sternal kleftten oluşabilen bir hastalık spektrumudur. Genellikle miadında, normal doğum ağırlığı ile doğan kız bebeklerde görülür. Yüzde hemanjiomu olan 108 bebeğin dahil edildiği bir çalışmada PHACE sendromu %31 oranında bildirilmiştir (19). Çalışmamızda PHACE sendromu tanısı alan hastaların ikisi kız, biri erkekti. Literatürle uyumlu olarak miadında ve normal doğum ağırlığında oldukları gözlemlendi.

Yüksek risk grubunda olan infantil hemanjiom tanılı olgulara tedavi erken başlanması fonksiyonel bozukluk oluşmaması için önemlidir (11). Olgularımızın %47,3'üne tedavi ilk üç ay içerisinde başlandı. PHACE sendromlu olgularımıza başvuru anında hemen tedavi verildi.

Tedavide sistemik steroid, intralezyoner steroid ve cerrahi tedavi uzun süre kullanılmıştır (20). Propranolol tedavisinin

hemanjiom tedavisinde etkinliği kanıtlandıktan sonra birinci basamak tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Birçok çalışmada periküler hemanjiom tedavisinde propranolol yanıtının çok iyi olduğu gözlenmiştir (21-23). Bizim çalışmamızda oral steroid, propranolol ile birlikte iki olguya verildi. Bu olgular PHACE sendromu olan görme alanı için riskli olan olgulardı. Bir olgu cerrahi tedavi gerektirdi. Bu olgunun segmental büyük hemanjiomu mevcuttu.

Propranolol tedavisi %87,2 olguya tek ajan olarak verildi. Kılavuzlarda 8 haftadan sonra 1 mg/kg/gün başlanıp 3 mg/kg/gün'e kadar çıkılabileceği belirtilmiştir. Hayatı tehdit edici komplikasyon gelişme riski olan olgulara (örn. Resim 2) doğum sonrası hemen propranolol tedavisi verildi. Yan etkiler açısından yakın izlendi. Çalışmamızda propranolol dozu maksimum 2 mg/kg/güne kadar çıkılmasına rağmen etkinliği çok iyi görüldü. Ortalama tedavi süresinin 12-18 ay olması önerilmektedir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ortalama 12,8 ($\pm 9,8$) ay propranolol tedavisi kullanıldı.

Timolol maleate yüzeyel hemanjiomlarda sıklıkla tercih edilmektedir (24). Üç olguya topikal timolol maleate verildi. Bir olgu takibe devam etmediği için yanıt değerlendirilemedi, diğer iki olgu kısmi yanıt olarak değerlendirildi.

Propranolol etkinliği yapılan çalışmalarda %90'larda gösterilmiştir (25). Çalışmamızda tedavi yanıtı %60 olguda tama yakın yanıt ve %25,5 olgu kısmi yanıt olarak değerlendirildi. Tedavi yanıtını en çok etkileyen durum tedavinin düzenli olarak kullanılmasıdır. Kısmi yanıt olan olgularımız tedavi ve takibe devam etmeyen olgulardı.

Propranololün hipoglisemi, bradikardi, uyku bozukluğu ve hipotansiyon gibi yan etkileri görülebilir (25). Tedavi başlanırken yakın gözlem ve ailelerin bilgilendirilmesi yan etkileri azaltmak açısından önemli olabilir. Olgularımızda herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Periküler hemanjiomların en sık görülen komplikasyonu ambliyopiye sekonder gelişen görme problemleridir. Önceki çalışmalarda ambliyopi oranı %60 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (26). Tedavide yaşanan gelişmelerle bu oran %20'lere kadar düşmüştür. O TM ve ark. (11) yapmış olduğu retrospektif çalışmada 486 hastanın verileri incelenmiş ve ambliyopi oranı %10 olarak bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada oral tedavi kullanımı ile ilgili veriler paylaşılmamıştı. Bejjanki KM, ve ark. (27) yapmış olduğu çalışmada ambliyopi %37 hastada gelişmiş ve propranolol tedavisi ile tümü iyileşmiştir. Hastalarımızın %9'unda (n=5) ambliyopi tedavisi gerekli görüldü. Periküler hemanjiomlarda propranolol tedavisi ile hemanjiom boyutu hızlıca küçülebildiğinden görme kusurları önlenebilmektedir (28). İki olguda görme kusuru

gelişti. Bunun birkaç nedeni olabileceğini düşünmekteyiz. Hastaneye geç başvuru yapmaları ve kapama tedavisine uyum sağlayamamaları nedenler arasındadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Hastaların tümünün göz polikliniği kontrolü bulunmamaktaydı. Aynı zamanda göz polikliniğine gönderilen hastaların takiplere devam etmediği gözlemlendi.

Sonuç

Periküler infantil hemanjiomlar çocuk hekimi, göz hastalıkları hekimi, dermatoloji ve çocuk onkoloji hekimlerine başvurmaktadır. Bu olguların dikkatli ve çok yönlü bir şekilde takip edilmesi, erken dönemde tedavi başlanması önemlidir. Ambliyopi eğer hasta iyi takip edilmezse hâlâ büyük risk oluşturmaktadır. Kalıcı görme kayıplarına neden olabilir. Propranolol tedavisi büyük faydalar sağlamaktadır. Ancak yan etkilerinden dolayı deneyimli merkezlerde başlanmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bursa Uludağ Üniversitesi Etik Kurul Onayı (tarih: 15.05.2024, karar numarası: 2024-7/14) alındı.

Dipnot

ÇıkarÇatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir
Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir

Kaynaklar

1. Sadick M, Müller-Wille R, Wildgruber M, Wohlgenuth WA. Vascular anomalies (Part I): classification and diagnostics of vascular anomalies. *Rofo*. 2018;190:825-35.
2. Kanada KN, Merin MR, Munden A, Friedlander SF. A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. *J Pediatr*. 2012;161:240-5.
3. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? a systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol*. 2008;25:168-73.
4. Smithson SL, Rademaker M, Adams S, Bade S, Bekhor P, Davidson S, et al. Consensus statement for the treatment of infantile haemangiomas with propranolol. *Australas J Dermatol*. 2017;58:155-9.
5. Hoeger PH, Harper JJ, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Ciofi Degli Atti M, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr*. 2015;174:855-65.

6. Tollefson MM, Frieden IJ. Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us. *Pediatrics*. 2012;130:e314-20.
7. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics*. 2008;122:360-7.
8. George A, Mani V, Noufal A. Update on the classification of hemangioma. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2014;18:117-20.
9. Spence-Shishido AA, Good WV, Baselga E, Frieden IJ. Hemangiomas and the eye. *Clin Dermatol*. 2015;33:170-82.
10. Jung HL. Update on infantile hemangioma. *Clin Exp Pediatr*. 2021;64:559-72.
11. O TM, Ceisler E, Broude C, Chan K, Pacicco L, Fay A, et al. Distribution and clinical characteristics of periorbital infantile hemangiomas. *Facial Plast Surg Aesthet Med*. 2023;25:172-8.
12. Aletaha M, Salour H, Bagheri A, Raffati N, Amouhashemi N. Oral propranolol for treatment of pediatric capillary hemangiomas. *J Ophthalmic Vis Res*. 2012;7:130-3.
13. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darrow DH, Blei F, Greene AK, et al. Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2019;143:e20183475.
14. Joseph J, Wain T. Infantile haemangiomas: identifying high-risk lesions in primary care. *Aust J Gen Pract*. 2021;50:887-92.
15. Alniemi ST, Griepentrog GJ, Diehl N, Mohny BG. Incidence and clinical characteristics of periocular infantile hemangiomas. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:889-93.
16. Samuelov L, Kinori M, Rychlik K, Konanur M, Chamlin SL, Rahmani B, Mancini AJ. Risk factors for ocular complications in periocular infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2018;35:458-62.
17. Tavakoli M, Yadegari S, Mosallaei M, Aletaha M, Salour H, Lee WW. Infantile periocular hemangioma. *J Ophthalmic Vis Res*. 2017;12:205-11.
18. Menapace D, Mitkov M, Towbin R, Hogeling M. The changing face of complicated infantile hemangioma treatment. *Pediatr Radiol*. 2016;46:1494-506.
19. Haggstrom AN, Garzon MC, Baselga E, Chamlin SL, Frieden IJ, Holland K, et al. Risk for PHACE syndrome in infants with large facial hemangiomas. *Pediatrics*. 2010;126:418-26.
20. Frank RC, Cowan BJ, Harrop AR, Astle WF, McPhalen DF. Visual development in infants: visual complications of periocular haemangiomas. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63:1-8.
21. Jamshidian-Tehrani M, Nabavi A, Taghavi M, Sharif-Kashani S, Kasaee A, Sadeghi-Tari A, et al. Clinical and ultrasonographic evaluation of infantile periocular hemangioma treated with oral propranolol. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2019;35:484-6.
22. Porubanova M, Sharashidze A, Hornova J, Gerinec A. β -blockers in the treatment of periocular infantile capillary haemangioma. *Neoplasma*. 2015;62:974-9.
23. Ginguerra MA, Saito O, Fernandes JBVD, Castro DS, Matayoshi S. Clinical and radiological evaluation of periocular infantile hemangioma treated with oral propranolol: a case series. *Am J Ophthalmol*. 2018;185:48-55.
24. Gomulka J, Siegel DH, Drolet BA. Dramatic shift in the infantile hemangioma treatment paradigm at a single institution. *Pediatr Dermatol*. 2013;30:751-2.
25. Chu DH, Castelo-Soccio L, Wan J, Gelfand JM, Shaddy RE, Shah KN, et al. Retrospective analysis of beta-blocker instituted for treatment of hemangiomas (RABBIT study). *Clin Pediatr (Phila)*. 2014;53:1084-90.
26. Haik BG, Jakobiec FA, Ellsworth RM, Jones IS. Capillary hemangioma of the lids and orbit: an analysis of the clinical features and therapeutic results in 101 cases. *Ophthalmology*. 1979;86:760-92.
27. Bejjanki KM, Akhtar K, Gupta AP, Kaliki S. Effect of oral propranolol on periocular infantile capillary hemangioma: outcomes based on extent of involvement. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2021;28:6-10.
28. Fabian ID, Ben-Zion I, Samuel C, Spierer A. Reduction in astigmatism using propranolol as first-line therapy for periocular capillary hemangioma. *Am J Ophthalmol*. 2011;151:53-8.

0-24 Ay Arası Çocuğu Olan Ailelerin Çocukluk Çağı Aşıları Hakkındaki Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Attitudes and Behaviors of Families with Children Aged 0-24 Months about Childhood Vaccines

*Sümeyye Evsile (0000-0001-8118-0477), *Gökçe Celep (0000-0001-6250-5096), **Ada Perin Duran (0009-0003-0854-8396), **Ali Bahadır (0009-0006-9204-8635), **Kader Memiş (0009-0003-2537-9889), **Muhammed Davvara (0009-0003-9680-386X), **Nurgül Kılıç (0009-0006-1940-4795), **Sema Çayır (0009-0004-0845-2391), **Senanur Akıncı (0009-0003-7146-6158)

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

**Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Amasya, Türkiye

Cite this article as: Evsile S, Celep G, Duran AP, Bahadır A, Memiş K, Davvara M, Kılıç N, Çayır S, Akıncı S. Evaluation of attitudes and behaviors of families with children aged 0-24 months about childhood vaccines. J Curr Pediatr. 2025;23(2):126-33



Öz

Giriş: Bu çalışmada 0-24 ay arası çocuğa sahip olan ebeveynlerin çocukluk çağı aşıları hakkındaki bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel ve tanımlayıcı nitelikte yapılan bu araştırmaya, Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Pediatri Poliklinikleri'ne 2024 yılı Nisan ve Mayıs aylarında muayene ya da kontrol amacı ile başvuran 0-24 ay arası çocuğa sahip olan ve anket çalışmasına katılmayı kabul eden 408 ebeveyn dahil edildi. Anketler ebeveynler ile yüz yüze görüşme yöntemi ile yapıldı ve edinilen bilgiler toplam 22 soruluk anket formuna kayıt edildi. Verilerin analizi için SPSS paket programı kullanıldı ve $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışma kapsamında değerlendirilen olguların; %43 (n=179)'ünün erkek, %56,1 (n=229)'ini kız olduğu ve yaş ortalamasının 12 ay olduğu görüldü. Anket yapılan ebeveynlerin dağılımları incelendiğinde %73,3'ünün anne olduğu görüldü. Tüm katılımcılar arasında aşıların tam olma oranı %88'iken, ebeveynlerin %85'i aşıların gerekli olduğunu düşünmekteydi. Aşı karşıtı olan ebeveynlerin oranı ise %4 olarak tespit edildi. Sağlık Bakanlığı aşı takviminde yer almayan aşıların (Rota virüs, İnfluenza, Meningokok ve Human papilloma virüs) bilinme oranı %57,6 iken yapılma oranı %31,9 olarak tespit edildi. Rutin dışı aşıların bilinmesi ile hem ebeveynlerin eğitim düzeyleri hem de maddi gelir durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Ebeveynlerin gelir ve eğitim düzeylerinin rutin dışı aşıların uygulanması konusunda önemi görülmüş olup, hastalıkların ciddiyeti göz önünde bulundurulduğunda rutin aşı takvimine dahil edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Aşı reddinin tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artan bir sorun olduğu tespit edilmiştir. Tüm bunlara rağmen ebeveynlerin bilgi kaynağı olarak sağlık çalışanlarını tercih ediyor oluşu sağlık çalışanlarının aşılama oranları üzerinde etkili birer faktör olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler

Aşılanma durumu, aşı karşıtlığı, çocuk, ebeveyn

Keywords

Vaccination status, anti-vaccination, child, parent

Geliş Tarihi/Received : 13.01.2025

Kabul Tarihi/Accepted : 23.06.2025

Yayınlanma Tarihi/

Published Date : 21.08.2025

DOI:10.4274/jcp.2025.21447

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Sümeyye Evsile, Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Amasya, Türkiye
E-posta: smyy.yc@gmail.com

Abstract

Introduction: The aim of this study was to evaluate the knowledge and attitudes of parents with children aged 0-24 months about childhood vaccines.

Materials and Methods: In this cross-sectional and descriptive study, 408 parents with children aged 0-24 months who applied to the General Paediatrics Polyclinics of Sabuncuoğlu Şerefeddin Training and Research Hospital in April and May 2024



for examination or control purposes and who agreed to participate in the survey study were included. The questionnaires were conducted by face-to-face interviews with the parents and the information obtained was recorded on a questionnaire form consisting of 22 questions in total. SPSS package programme was used for data analysis and $p < 0.05$ was accepted as significant.

Results: It was observed that 43% (n=179) were boys, 56.1% (n=229) were girls and the mean age was 12 months. When the distribution of the surveyed parents was analysed, it was seen that 73.3% were mothers. While the rate of complete vaccination among all participants was 88%, 85% of the parents thought that vaccines were necessary. The rate of parents who were against vaccination was found to be 4%. While the rate of knowing the vaccines not included in the Ministry of Health vaccination calendar (Rota virus, Influenza, Meningococcus and Human papilloma virus) was 57.6%, the rate of vaccination was 31.9%. A statistically significant relationship was found between the knowledge of non-routine vaccines and both the educational level and financial income status of the parents ($p < 0.05$).

Conclusion: Income and education levels of parents were found to be important in the administration of non-routine vaccines, and we think that they should be included in the routine vaccination schedule considering the severity of the diseases. It was determined that vaccine refusal is an increasing problem in our country as in the whole world. Despite all these, the fact that parents prefer healthcare professionals as a source of information shows that healthcare professionals are an effective factor on vaccination rates.

Giriş

Aşılama, bulaşıcı hastalıkların azaltılması ve tamamen ortadan kaldırılması için kabul edilmiş, en etkin ve en ekonomik girişim olarak kabul edilmektedir. Birçok farklı ülkede oluşturulan aşılama programları ile amaç; aşı ile önlenabilir bulaşıcı hastalıkları engelleyerek bu hastalıklardan doğabilecek kalıcı sekel ve ölümlerin önüne geçmektir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre; bağışıklama stratejileri ile yılda yaklaşık 3 milyon ölüm engellenmektedir (1). Türkiye’de etkin ve sürekli aşı uygulamalarının temeli 1930 yılında çiçek aşısı uygulanmasını zorunlu kılan yasa ile atılmıştır (2). Ardından 1970 yılında DSÖ tarafından ortaya konan genişletilmiş aşılama programı ülkemizde de 1981 yılında beş bulaşıcı hastalığı kapsayacak şekilde ilk hali oluşturulmuş ve çocuk yaş grubunda hastalıklar ile karşılaşmadan aşılama programının uygulanması amaçlanmıştır (3). Ülkemizde 2013 yılından beri uygulanan güncel ulusal aşılama programı kapsamında difteri, tetanoz, boğmaca, çocuk felci, tüberküloz, hepatit A-B, hemofilus influenza Tip B, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, 13 değerli pnömokok ve suçiçeğine karşı geliştirilmiş aşılar yer almaktadır. Mevcut hali ile ulusal aşı programımız dünya çapında geçerli ve kapsamlı bir program haline gelmiştir. Türkiye’de uygulanan aşılama programı sayesinde ülkemizde 2009 yılı itibarı ile yenidoğan tetanozu, 2002 yılından beri ise çocuk felci vakaları görülmemektedir. Belirtilen aşılar Sağlık Bakanlığı tarafından sağlanmakta ve aile sağlığı merkezleri aracılığı ile ücretsiz olarak uygulanmaktadır (4).

Meningokok, rota virüs, human papilloma virüs (HPV) ve influenza morbidite ve mortaliteleri göz önünde bulundurulduğunda büyük önem taşıyan hastalıklar arasındadır ancak ulusal aşılama programı içinde bu hastalıklara yönelik aşılar yer almamaktadır. ‘Özel Aşılar’

olarak da adlandırılan bu aşılar ailelerin temin etmesi halinde uygulanmaktadır.

Günümüzde birçok bulaşıcı hastalığın önüne aşılar sayesinde geçilebilirken, son dönemde aşı karışıklığı ve kararsızlığı aileler arasında giderek yaygınlaşmakta ve bu durum aşılamanın başarı oranını düşürmektedir (5). Aşı reddi yalnızca ebeveynin aldığı bireysel bir karardan çok başta kendi çocuğu sonra da diğer bireyleri etkileyen toplumsal bir karardır. Türkiye Nüfus ve Sağlık Arştırmasının 2019 verilerine göre bebek ve çocukların tam aşı olma oranında önceki yıla göre yaklaşık %9’luk bir azalma olduğu bildirilmiştir (6). Ülkemizde 2016 yılında yalnızca 9 olan kızamık vaka sayısı, 2019 yılında 2904 olarak bildirilmiştir (7). DSÖ’nün 2012 yılında aşı reddi ve aşı tereddütü kavramlarını açıklamış ve aşı tereddütünü aşıyı kabullenmekte gecikme durumu veya aşıya ulaşılmış olmasına rağmen kabul etmeme durumu olarak bildirmiştir. 2019 yılında küresel sağlığı tehdit eden 10 durum arasında aşı tereddütü de sayılmıştır. Aşı reddi ise tüm aşıları reddetme ve iradesi ile yaptırmama durumu olarak belirlenmiştir (8). Bazı ülkelerde aşılamanın yapılması yasalar ile zorunlu kılınmakla beraber ülkemizde çiçek aşısı haricinde aşılanma yasal bir zorunluluk değildir. İlk kez 2010 yılında ülkemizde görülmeye başlanan aşı reddi vakaları üzerine 2011 yılında 183 aile aşıyı reddederken 2018 yılında 23 bin aile aşı reddinde bulunmuştur (6). Aşı reddinde bulunan aile sayısının 50 bini geçmesi halinde ise eradike edilmiş çocukluk çağı hastalıklarının gün yüzüne çıkabileceği düşünülmektedir (9). Genel olarak aşı reddi nedenlerine bakıldığında; mevcut hastalığın önemsiz olduğunun düşünülmesi, aşı içeriği ile ilgili endişeler, aşılar hakkında yeterli bilginin olmayışı, ailedeki çocuk sayısı, eğitim durumu, maddi gelir düzeyi, dini inanışlar sayılabilir. Sosyal medya kullanımının giderek artması ile bu düşüncelerin yaygınlığı artış göstermektedir. Bu sebeple ailelerin aşılar hakkında sahip oldukları bilgilerin doğru

olması, aşı hakkındaki tutumlarının bilinmesi giderek önem kazanmaktadır.

Bu çalışmada tüm bunlardan yola çıkılarak; ailelerin aşılar hakkındaki bilgi düzeyinin belirlenmesi, aşılar hakkındaki tutum ve uygulamalarının incelenmesi, aşı karşıtlığını önlemek için yapılabilecek çalışmalar konusunda fikir sahibi olmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kesitsel ve tanımlayıcı nitelikte yapılan bu araştırmaya, Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Pediatri Polikliniklerine 2024 yılı Nisan ve Mayıs aylarında muayene ya da kontrol amacı ile başvuran 0-24 ay arası çocuğa sahip olan ve anket çalışmasına katılmayı kabul eden ebeveynler dahil edilmiştir. Yaş grubu seçilirken çocukluk çağı aşılarının büyük bir kısmının ilk iki yaş içerisinde tamamlanıyor oluşu göz önünde bulundurulmuştur. Aşı olmaya engel teşkil edecek hastalığı olanlar, ankete katılmayı kabul etmeyenler ve dil engeli olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Örneklem büyüklüğü belirlenirken; kliniğimize Şubat ve Mart ayındaki aynı yaş grubuna sahip 4000 başvuru olduğu tespit edilmiş olup, %95 güven aralığında Epi İnfö programı kullanılarak bu çalışma için minimum örneklem boyutu 351 katılımcı olarak hesaplanmıştır (10).

Anket, anne veya baba ile yüz yüze görüşme yöntemi ile Tıp Fakültemiz 1. Sınıf öğrencilerinden oluşan 7 kişilik grup tarafından onam formu alınarak uygulanmıştır. Çalışmamızın yürütülmesi sırasında Tıp Fakültemiz 1. Sınıf öğrencilerine yer verilmesindeki amaç; öğrencilerimiz ile bir sosyal sorumluluk projesi tasarlamak ve onların klinik ile erken buluşmasını sağlamak olarak belirlenmiştir. Çalışmada uygulanan anket formunda; sosyo-demografik özellikleri tanımlamaya yönelik; anne ve babaların yaşı, eğitim düzeyleri, gelir düzeylerinin yanı sıra ebeveynlerin aşı yaptırap yaptırmama nedenleri ve çocukluk çağı aşıları hakkındaki bilgi durumunu öğrenmeye yönelik literatür ışığında hazırlanmış 22 adet çoktan seçmeli ve açık uçlu sorular yer almıştır (11,12). Ebeveynlerin aşı gerekliliği ve aşı yan etkileri hakkındaki fikirleri sorgulanmış ve çocukluk çağında önerilen ancak Sağlık Bakanlığı ödeme kapsamında olmayan aşılar hakkında bilgisi olup olmadığı sorulmuştur.

Araştırmanın bağımlı değişkenleri, ebeveynlerin çocukluk çağı aşıları hakkındaki bilgi düzeyleri; bağımsız değişkenleri ise, anne-baba yaşı, eğitim düzeyi, mesleği, çocuk sayısı olarak belirlenmiştir.

Çalışmanın etik kurul onayı Amasya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (tarih: 09.05.2024, karar numarası: 2024/48).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS for Windows 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanılmıştır. Değişkenler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiklerde aritmetik ortalama, standart sapma ve açıklayıcı istatistiklerde ki-kare analizi kullanılmış, anlamlılık seviyesi olarak $p < 0,05$ alınmıştır.

Bulgular

Çalışma kapsamında sorulara toplam 408 katılımcı cevap vermiştir. Çalışmaya dahil edilen katılımcıların beraberinde başvurduğu çocukların cinsiyetlerinin dağılımlarına bakıldığında, %43 (n=179)'ünün erkek, %56,1 (n=229)'ini kız olduğu ve yaş ortalamasının 12 ay olduğu görülmüştür.

Anket yapılan ebeveynlerin dağılımları incelendiğinde, anketi dolduran bireylerin %73,3'ünün anne, %26'sının baba ve %0,7'sinin ise teyze olduğu görülmüştür. Ankete katılan ebeveynlerin meslek, çocuk sayısı, eğitim ve gelir düzeyi bilgilerine ait veriler Tablo 1'de özetlenmiştir (Tablo 1).

'Sizce çocuklara aşı yaptırmak gerekli midir?' sorusuna katılımcıların %85,5'i evet, %8'i hayır, %6,4'ü ise bilmiyorum cevabını vermiştir. Bununla beraber katılımcıların %88'inin çocuklarının aşılarının tam olduğu, %9,8'inin çocuklarının aşılarının tam olmadığını ve %2,2'sinin ise bilmedikleri yönünde görüş belirttikleri görülmektedir. Çocukluk çağı aşılarının eksik olduğunu beyan eden ebeveynlere (n=49) bu durumunun nedenleri sorulduğunda; %69 (n=17)'u aşı yaptırmaya karşı olduğunu beyan etmiş, %57,2 (n=14)'si hastalık nedeni ile eksik olduğunu bildirmiştir. Diğer nedenlere Tablo 2'de gösterilmiştir. (Tablo 2)

Aşı yaptırmaya karşı olan katılımcıların (n=17) çocuklarına aşı yaptırmaya karşı olma nedenlerinin dağılımları incelendiğinde; %40,8 (n=10)'i çocuğa zarar verebileceği düşüncesiyle karşı olduğunu, %20,4 (n=5)'ü ise aşının faydasının olmadığına inandığı için, %8,1 (n=2)'i ise dini inançları gereği karşı olduğunu ifade etmiştir.

Tablo 3'te Sağlık Bakanlığının rutin aşı takvimi hakkında bilgi edinilen yerlerin dağılımları verilmiştir. (Tablo 3) Ayrıca katılımcıların "Rutin aşılarından hangilerini biliyorsunuz?" sorusuna verilen yanıtlar incelendiğinde; katılımcıların %77 oranında kızamık aşısı yanıtını verdikleri, %52'sinin suçiçeği, %29'unun tetanoz aşısı yanıtını verdiği, en az söylenen aşının ise %1 ile Hepatit A aşısı olduğu görüldü.

Katılımcılara 'Sizce aşıların yan etkisi var mıdır?' sorusuna katılımcıların %64,2'si aşıların yan etkilerinin olduğu görüşünü belirttiği görülmekteyken, %35,8'inin ise aşıların yan etkisinin olmadığı görüşünü belirttiği görülmektedir.

Ayrıca, katılımcıların aşının ne gibi yan etkisinin olduğu sorusuna verdikleri yanıtlar incelendiğinde, 232 kişinin ateş, 92 kişinin kızarıklık, 79 kişinin aşı yerinde şişlik, 70 kişinin ağrı, 61 kişinin alerji, 18 kişinin bağışıklık bozukluğu, 12 kişinin otizm, 5 kişinin felç, yanıtlarından bir ya da birkaçını verdikleri görülmüştür.

‘Sağlık Bakanlığı rutin aşı şeması dışındaki aşılar hakkında bilginiz var mı?’ sorusuna katılımcıların %57,6’sı evet %42,4’ü

ise hayır yanıtını verdiği görülmektedir. Ayrıca, katılımcıların bildikleri rutin dışı aşılar incelendiğinde, menenjit aşısı cevabı verenlerin sayısı 181, grip aşısı cevabı verenlerin sayısı 140, HPV cevabı verenlerin sayısı 88, rota cevabı verenlerin sayısı 217 ve bilmiyorum cevabı verenlerin sayısı ise 132 olduğu görülmüştür. Bununla beraber, katılımcıların %68,1’inin çocuklarına rutin dışı aşı yaptırmadıkları, %31,9’unun ise çocuklarına rutin dışı aşı yaptırdıkları görülmektedir. Ayrıca,

Tablo 1. Ebeveynlerin sosyo-demografik özellikleri

	N	%
Anket yapılan ebeveynlerin cinsiyetlerinin dağılımları		
Anne	299	73,3
Baba	106	26,0
Teyze	3	0,7
Anket yapılan ebeveynin mesleklerinin dağılımları		
Ev hanımı	191	46,8
Memur	83	20,3
Sağlık çalışanı	46	11,3
İşçi	37	9,1
Serbest meslek	18	4,4
Diğer	33	8,1
Anket yapılan ebeveynin öğrenim durumlarını dağılımları		
Okuryazar değil	5	1,2
İlköğretim	70	17,2
Lise	136	33,3
Üniversite	197	48,3
Aylık gelir durumlarının dağılımları		
Düşük (gelirim giderimden az)	60	14,7
Orta (gelirim giderim dengede)	241	59,1
İyi (gelirim giderimden fazla)	107	26,2
Katılımcıların çocuk sayılarının dağılımı		
1	183	44,9
2	143	35,0
3	75	18,4
4 ve üzeri	7	1,7

Tablo 2. Aşıların eksik olma nedeninin dağılımları

	N	%
Aşı yaptırmaya karşıt olma	17	69,3
Hastalık nedeni ile	14	57,2
Unutmaya bağlı	9	36,7
Nedenini hatırlamama	8	32,6
Pandemiden dolayı	1	4

rutin dışı yapılan aşılar incelendiğinde, katılımcıların %19,6 (n=80)'sı yalnızca rota virüs aşısı, %9,8 (n=40)'i rota virüs ve menenjit, %4 (n=10)'ü ise rota ve influenza aşılarını yaptırdığı görülmektedir. Rutin dışı aşı yaptırmayan ebeveynlere yaptırmama nedenleri sorulduğunda; %41,7'si gerekli olduğunu düşünmediklerini, %30,9'u ücretli aşılar hakkında bilgisi olmadığını, %14'ünün maddi olarak yaptırabilme imkânının olmadığını ve %13,3'ünün ise diğer nedenlerle (zarar verebileceği düşüncesi, şehir dışında oturma gibi nedenler) rutin dışı aşı yaptırmadıkları görülmüştür. Rutin dışı aşı yaptırmaya çeşitli nedenler ile karşı olan ebeveynlere bilgilendirme yapıldıktan sonra yaptırma düşünceleri sorulduğunda; katılımcıların %52,7'sinin evet yaptırırım, %27,5'inin hayır yaptırmam ve %19,9'unun ise kararsızım şeklinde yanıt verdikleri görülmektedir.

Tablo 4'te ebeveynlerin eğitim düzeyleri ve maddi durumları ile aşıların tam olması durumu arasındaki ilişki gösterilmiştir. Ayrıca, katılımcıların eğitim düzeyleri ile çocuklarının aşılarının olup olmaması arasındaki ilişkinin

istatistiksel olarak %95 güven düzeyinde anlamlı olmadığı (p=0,057) görülmüştür bununla beraber maddi gelir ile aşıların tam olması arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,70) (Tablo 4).

Aşı yaptırmaya karşı olan ebeveynlerin eğitim düzeylerine bakıldığında, tüm eğitim düzeylerinde en sık nedenin 'çocuğuma zarar vereceği düşüncesi' ile yaptırmadığı görülmüştür. Bu iki durum arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. (p=0,248)

Tablo 5'te Katılımcıların eğitim düzeyleri ve gelir düzeyleri ile özel aşıları bilme durumları arasındaki ilişki incelenmiş olup; özellikle üniversite mezunu ebeveynler arasında bilgi sahibi olanların oranının diğer eğitim gruplarına kıyasla oldukça yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Ayrıca, katılımcıların eğitim düzeyleri ve gelir durumları ile özel aşıları bilme durumları arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak %99 güven düzeyinde anlamlı olduğu saptanmıştır. (p=0,0001) (Tablo 5).

Tablo 3. Sağlık Bakanlığının rutin aşı takvimi hakkında bilgi edinilen kaynakların dağılımları

	N	%
Aile hekiminden	317	77,7
Çocuk doktorundan	59	14,5
İnternetten	19	4,7
Çevredeki kişilerden	13	3,2

Tablo 4. Katılımcıların eğitim düzeyleri ile çocuklarının aşılarının tam olup olmaması arasındaki ilişki

Değişkenler		Çocuğunuzun Aşıları tam mı?				
	Gruplar	Evet	Hayır	Bilmiyorum	Toplam	p-değeri
Anket yapılan ebeveynin öğrenim durumu	Okuryazar değil	4	0	1	5	0,057
	İlköğretim	58	9	3	70	
	Lise	120	15	1	136	
	Üniversite	177	16	4	197	
	Toplam	359	40	9	408	
Aylık gelir düzeyi	Düşük (gelirim giderimden az)	48	10	2	60	0,700
	Orta (gelirim giderim dengede)	212	23	6	241	
	İyi (gelirim giderimden fazla)	99	7	1	107	
	Toplam	359	40	9	408	

Tablo 5. Katılımcıların eğitim düzeyleri ile özel aşıları bilme durumları arasındaki ilişki

Değişkenler	Gruplar	Özel aşılar hakkında bilginiz var mı?			p-değeri
		Evet	Hayır	Toplam	
Anket yapılan ebeveynin öğrenim durumu	Okuryazar değil	1	4	5	0,0001
	İlköğretim	18	52	70	
	Lise	65	71	136	
	Üniversite	151	46	197	
	Toplam	235	173	408	
Aylık gelir durumunuz nasıl?	Düşük (gelirim giderimden az)	18	42	60	0,0001
	Orta (gelirim giderim dengede)	133	108	241	
	İyi (gelirim giderimden fazla)	84	23	107	
	Total	235	173	408	

Tartışma

Aşı uygulamaları, insanlık tarihindeki koruyucu sağlık önlemlerinin alınması noktasında önemli bir adım olmuştur. Hem çocuklar hem de erişkinlerin bulaşıcı hastalıklardan korunmasında halen en az maliyetli ve en güvenilir yöntem olarak etkinliğini sürdürmektedir. Ancak aşıların ilk keşfedildiği zamanlardan beri bazı insanlarca şüphe ile karşılanmıştır. Son dönemde bu durumun tüm dünya çapında ciddi bir tehdit oluşturduğu düşünülmekte ve aşı reddini önlemeye yönelik çalışmalar yürütülmektedir. Çalışmamızın; ebeveynlerin hem Sağlık Bakanlığı rutin aşı takvimine karşı görüşleri, bilgi düzeyleri ve uyumları hem de rutin dışı aşılar karşı tutumları ortaya konarak alınabilecek önlemler konusunda fikir vermesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda ankete dahil olan ebeveynlerin büyük çoğunluğunu annelerin (%73) oluşturulduğu; bunlarında çoğunun ev hanımı olduğu görülmüştür. Bu durum literatürdeki anneleri baz alan birçok çalışmada aşılar konusunda öncelikli olarak annelerin bilgi düzeylerinin yükseltilmesi gerektiğinin vurgulanmasını destekler niteliktedir ve hatta bu eğitimlerin gebelik sürecinde başlaması gerektiği düşünülmektedir (13,14).

Türkiye’ de yapılan bölgesel çalışmalarda ebeveynlerin aşılar konusunda bilgi kaynağı olarak sağlık çalışanlarını tercih ettiği tespit edilmekle beraber yurt dışı çalışmalarında ebeveynlerin daha çok internet aracılığı ile bilgi temin ettikleri görülmüş ve bu durumun aşılar konusunda daha çok yanlış bilgiler edinilmesine sebep olduğu bildirilmiştir (15,16). Çalışmamızda da ebeveynler bilgi kaynağı olarak %77,7 oranında aile hekimlerini adres göstermişlerdir ve bu durum aşılama hizmetlerinin ülkemizde birinci basamak sağlık kuruluşlarınca yürütülüyor olması ile ilişkilendirilmiştir. Sağlık çalışanlarının halen bilgi kaynağı olarak ilk sırada

tutulması aşılama konusunda sağlık çalışanlarının rolünün önemini göstermektedir.

Sağlık Bakanlığı çocukluk çağı aşılama programı kapsamında rutin yapılan aşılar arasında ebeveynler tarafından en çok bilinen aşının literatür ile benzer olarak kızamık, suçiçeği ve tetanoz olduğu saptandı (17). Kızamık aşısının biliniyor olması son yıllarda yaşanan salgınlar olabileceği düşünülürken, tetanoz aşısının erişkin dönemde de uygulanan bir aşı olduğu için bilinirliğinin fazla olduğu düşünülmüştür. Rutin olarak uygulanmayan aşıların bilinirlikleri sorgulandığında ebeveynlerin %57,6’sının aşılar hakkında bilgisi olduğu görülmüş olup, ebeveynlerin ancak %31,9’unun rutin dışı aşılarından en az birini yaptırdığı görülmüştür. Literatürde benzer sonuçların rapor edildiği çalışmalar mevcut olup, çalışmamızla benzer olarak özel aşıların yapılması ve bilinirliği ile ebeveynlerin eğitim düzeyleri ve maddi durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (18,19). Yapılan aşılar arasında en sık rota virüs aşısı olduğu bunu menenjit ve influenza aşılarının izlediği tespit edilmiş ve çalışmaya dahil edilen popülasyonun yaş grubu nedeni ile hiç HPV aşısı yaptıran ebeveyn olmadığı görülmüştür. Ebeveynlerin rutin dışı aşı yaptırmama nedenleri arasında görülen en sık nedenin; ‘gerekli olduğunu düşünmeme’ olduğu görülmüş ve diğer sık nedenin ise ‘aşıların ücretli olması’ olduğu görülmüştür. Rutin aşılama programına dahil olmayan aşıların artan fiyatları göz önünde bulundurulduğunda aşıların ücretli olmasının aşı yaptırmama nedenleri arasında kalmaya devam edeceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda literatürden farklı olarak; ebeveynlerin ne eğitim düzeylerinin ne de maddi gelir seviyelerinin rutin aşıların yaptırılmasında etkili olan bir faktör olmadığı tespit edilmiştir (16,17,20). Bu durumun rutin aşıların ücretsiz

olarak aile hekimlerince yakın takip edilerek yapılıyor olması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ebeveynlerin %85'i aşıların gerekli olduğunu düşünürken, %88'i çocuklarının aşılarının tam olduğunu beyan etmiştir ve bu durum literatürdeki birçok çalışmada olduğu gibi %80'in üzerinde bulunmuştur (13,21,22). Vonasek ve ark. (23) yaptığı bir çalışmada annelerin yaklaşık %40'ının aşıların yan etkilerinden çekinerek aşı yaptırmaktan çekindiklerini ifade etmişlerdir. Bu oranın bizim çalışmamızda daha az oluşu ebeveynlerin aşılar hakkında endişeleri olsa da hastalıkların olası risklerinden daha çok çekindiklerini düşündürmektedir. Çalışmamızda aşıların yan etkileri sorgulandığında katılımcıların %64,2'si aşıların yan etkisi olduğunu beyan etmiş, bunların neler olduğu sorgulandığında en çok verilen cevaplar; ateş, aşı yerinde kızarıklık ve şişlik, ağrı ve alerji olduğu bildirilmiş, daha az oranda olmakla beraber katılımcıların yaklaşık %3'ü halen aşıların otizme neden olduğunu düşündüklerini belirtmişlerdir. Freed ve ark. (24) yaptıkları bir çalışmada da bazı aşıların otizm yaptığı konusunda ailelerin kaygılı oldukları sonucuna varılmıştır. Türkiye'deki benzer bir çalışma ise ailelerin, aşılar içerisinde yer alan civa ve sığır jelatininin otizme sebep olabileceği gerekçesi ile tedirgin olduklarını göstermiştir. (25). Bu durum karşısında yapılan birçok çalışma ile bu ilişkinin gerçek olmadığı ortaya konmuş olmasına rağmen ailelerin bu tereddütu karşısında yaklaşık son 20 yıldır Dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de uygulanmakta olan aşılardan civa çıkarılmıştır (6).

Çalışmamızda aşı karşıtı olan ebeveynlerin oranı %4,1 olarak tespit edilmiştir. Türkiye'de 2016 yılında %98 olan aşılama oranlarının bir sonraki yılda %96'ya kadar gerilediği görülmüştür. 2019 yılında ülkemizde yürütülen bir çalışmada aşı karşıtı ebeveyn oranı %4 olarak tespit edilmiştir. 2020 yılında İstanbul merkezli yürütülen bir çalışmada bu oran %0,8 olarak tespit edilmiştir (13,18,26). Çalışmalar arası bu farklılıkların görülmesinin çalışma evreni ve uygulandığı bölgelerin farklı olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Sonuç

Çalışmamız sadece sınırlı bir zaman diliminde hastanemiz çocuk polikliniklerine başvuran ve araştırmaya katılmayı kabul eden ebeveynler ile yürütüldüğünden elde edilen sonuçlar kesitsel bir dönemi ve tek merkez verilerini yansıtmaktadır. Daha büyük ve heterojen popülasyonda çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmanın etik kurul onayı Amasya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (tarih: 09.05.2024, karar numarası: 2024/48).

Dipnot

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Immunization coverage. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/immunization-coverage>
2. Kutlu R. Çocukluk çağı aşıları. Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine-Special Topics. 2017;8:311-8.
3. Gür E. Vaccine hesitancy - vaccine refusal. Turk Pediatri Ars. 2019;54:1-2.
4. Orhon FŞ. An overview of the extended immunization program. Osmangazi Tıp Dergisi. 2020;6-14.
5. Argüt N, Keskindemirci G, Kılıç A, Gökçay G. Vaccine knowledge, attitudes and practices of families of 12-60-month-old children. Journal of Child. 2023;23:1-7.
6. TTB. Aşı konusunda yaşanan tereddütler, aşı reddi ve aşı karşıtlığı konusunda etik kurul görüşü 2019. Available from: https://www.ttb.org.tr/makale_goster.php?Guid=c21adfbce1c4-11e8-b159-336a7b2d6c99
7. World Health Organization. Measles reported cases and incidence. Retrieved June 2024, Available from: <https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/measles-reported-cases-and-incidence>
8. Akbulak MA, Çöl M. Vaccination attitude and overview of COVID-19 vaccines in Turkey and across the World. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi. 2022;7:531-40.
9. Çıtak G, Aksoy ÖD. An important obstacle in vaccination: vaccination rejection. ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2020;7:15-20.
10. Altuntaş SB, Elitok GK. Routine pediatric vaccination during pandemic: attitudes of parents. Turk Arch Pediatr. 2022;57:342.
11. Cvjetkovic SJ, Jeremic VL, Tiosavljevic DV. Knowledge and attitudes toward vaccination: a survey of Serbian students. J Infect Public Health. 2017;10:649-56. Epub 2017 Jun 29.
12. Savci Bakan AB, Aktas B, Yalcinoz Baysal H, Aykut N. An investigation of pregnant women's attitudes towards childhood vaccination and trust in health services. Matern Child Health J. 2023;27:1051-9. Epub 2023 Mar 6.
13. Çıkarlar S, Güner PD. Knowledge, behavior and attitude of mother's about childhood immunization and reasons of vaccination rejection and hesitancy: a study of mixed methodology. 2020;20:180-95.
14. Lannon C, Brack V, Stuart J, Caplow M, McNeill A, Bordley WC, et al. What mothers say about why poor children fall behind on immunizations. A summary of focus groups in North Carolina. Arch Pediatr Adolesc Med. 1995;149:1070-5.

15. Dáňová J, Šálek J, Kocourková A, Čelko AM. Factors Associated with parental refusal of routine vaccination in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health*. 2015;23:321-3.
16. Üzümlü Ö, Eliaçık K, Örsdemir HH, Öncel EK. Factors affecting the immunization approaches of caregivers: an example of a teaching and research hospital. *J Pediatr Inf* 2019;13:144-9.
17. Uzun A, Akman M, ALTIOKKA Ö, Çelik U, Abubeker İ, Varol A. Knowledge level of recently delivered mothers about childhood vaccinations. *Türk Klin J Pediatr*. 2005;14:1-9.
18. Çıklar S. Determining the knowledge, behavior and attitude of mothers on child and adult vaccines and evaluating their reasons to or not to have themselves and their children vaccinated. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, 2019.
19. Bilir-Göksüğü S. Annelerin aşı bilgi düzeyleri, çocuklarının aşılanma durumu ve bunları etkileyen faktörler. Uzmanlık Tezi. 2006.
20. Aycicek A. Şanlıurfa kırsal alanında 2-23 aylık çocukların aşılanma hızları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003;47:183-8.
21. Odusanya OO, Alufohai EF, Meurice FP, Ahonkhai VI. Determinants of vaccination coverage in rural Nigeria. *BMC Public health*. 2008;8:1-8.
22. Tagbo BN, Eke CB, Omotowo BI, Onwuasigwe CN, Onyeka EB, Mildred UO. Vaccination coverage and its determinants in children aged 11-23 months in an urban district of Nigeria. 2014.
23. Vonasek BJ, Bajunirwe F, Jacobson LE, Twesigye L, Dahm J, Grant MJ, et al. Do maternal knowledge and attitudes towards childhood immunizations in rural Uganda correlate with complete childhood vaccination? *PloS one*. 2016;11:e0150131.
24. Freed GL, Clark SJ, Butchart AT, Singer DC, Davis MM. Parental vaccine safety concerns in 2009. *Pediatrics*. 2010;125:654-9.
25. Çapanoğlu E. Sağlık çalışanı ve ebeveyn perspektifinden çocukluk çağı aşılarının reddi niteliksel bir araştırma. Master's thesis, Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2018.
26. Güngör G, Ersoy S, Pala E. Evaluating the knowledge of parents who have children between 0-24 months about childhood vaccination. *Firat Med J*. 2021;26:198-205.

Çocukluk Çağında Hipertiroidizm ile Başvuran Olguların Tanı ve Takip Özellikleri

Diagnostic and Follow-up Characteristics of Cases Presenting with Hyperthyroidism in Childhood

Yasemin Denkboy Öngen (000-0002-5657-4260), Özlem Kara (0000-0003-0915-5546)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, Bursa, Türkiye

Cite this article as: Denkboy Öngen Y, Kara Ö. Diagnostic and follow-up characteristics of cases presenting with hyperthyroidism in childhood. J Curr Pediatr. 2025;23(2):134-8



Öz

Giriş: Hipertiroidizm, yüksek total T4, T3, serbest T4, T3 ve baskılanmış tiroit uyarıcı hormon (TSH) ile karakterize; çocukluk çağında en çok Graves hastalığı nedeniyle görülen bir hastalıktır. Bu çalışmada kliniğimizde tanı alan ve tedavi başlanan hipertiroidi hastalarının tanı özelliklerinin ve tedavi izleminin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 0-18 yaş arasında, 10 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastaların tanı anındaki serbest T4, T3, TSH, karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, TSH reseptör antikoru (TRAb), anti tiroit peroksidaz antikoru, anti tiroglobulin antikoru ve tiroit ultrasonografi sonuç değerlendirmesi yapıldı. Tedavi başlanıp izleme alındı. Tanımlayıcı istatistiksel analizler IBM SPSS 29.0.2.0 istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular: Hastaların 9'u kız cinsiyette ve ortalama tanı yaşı $15,11 \pm 2,22$ yıl olarak bulundu. En sık başvuru şikâyeti kilo kaybıydı. Tüm hastalarda tiromegali, hastaların yarısında ise eksoftalmus mevcuttu. Başvuru serbest T4 $2,19 \pm 0,55$ ng/dl, serbest T3 $12,12 \pm 6,64$ ng/dl ve TSH değeri 0,01 (0-0,04) mU/L bulundu. Tüm hastalarda anti-TPO ve anti-TG oto antikörleri pozitif bulunurken, 9 hastada TRAb da pozitifti. Tüm hastalara anti-tiroit tedavi olarak metimazol tedavisi (ortalama $0,22 \pm 0,11$ mg/kg/gün) ve taşikardi bulgusu olan hastalara beta-bloker tedavisi başlandı. TSH düzeyi ortalama 4,8 ayda (2-10 ay) normale geldi. Ortanca izlem süresi 6,8 ay (4-10 ay) ve ortalama son doz $0,02$ mg/kg/gün ($0,01-0,11$ mg/kg/gün) olarak hesaplandı. Yüksek doz metimazol ($1,5$ mg/kg/gün) tedavisine rağmen sT3 artışı devam eden bir hastada Munchausen sendromu tanısı kondu. Tanı anında AST ve ALT yüksekliği olan; anti-liver-kidney mikrosomal-1 antikor pozitifliği saptanan hastada, otoimmün hepatit tip 2 tanısı konuldu ve otoimmün poliglandüler sendromlar açısından araştırmaya alındı.

Sonuç: Çocukluk çağında hipertiroidinin en sık nedeni Graves hastalığıdır. Kızlarda ve 15 yaşından sonra daha sık görülüp, genellikle en sık şikâyeti kilo kaybıdır. Çalışmamızda gördüğümüz üzere tedavide yüksek doz metimazol tedavisine gerek yoktur. Uygun tedavi ile kontrol edilemeyen olgularda tedavi uyumu sorgulanmalıdır. Tanı anında veya izlemde diğer otoimmün hastalıkların da ortaya çıkabileceği akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler

Graves, hashitoksikoz, hipertiroidizm, metimazol, tiromegali

Keywords

Graves, hashitoxicosis, hyperthyroidism, methimazole, thyromegaly

Geliş Tarihi/Received : 24.03.2025

Kabul Tarihi/Accepted : 20.05.2025

Yayınlanma Tarihi/

Published Date : 21.08.2025

DOI:10.4274/jcp.2025.99897

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Yasemin Denkboy Öngen, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, Bursa, Türkiye

E-posta: ydenkboyongen@uludag.edu.tr



Abstract

Introduction: Hyperthyroidism is a disease characterized by high total T4, T3, free T4, T3, and suppressed thyroid stimulating hormone (TSH), most seen in childhood due to Graves' disease. This study aimed to examine the diagnostic features and treatment follow-up of hyperthyroid patients diagnosed and treated in our clinic.

Materials and Methods: Ten patients between the ages of 0-18 were included in the study. All patients' free T4, T3, TSH, liver function tests, complete blood count, thyrotropin receptor antibody (TRAb) anti-thyroid peroxidase antibody, anti-thyroglobulin antibody, and thyroid ultrasonography results were evaluated at the time of diagnosis. Treatment and follow-up were started. Descriptive statistical analyses were performed using the IBM SPSS 29.0.2.0 statistical package program.

Results: Nine of the patients were female, and the mean age at diagnosis was 15.11 ± 2.22 years. The most common complaint at presentation was weight loss. All patients had thyromegaly, and half of the patients had exophthalmos. Free T4 was 2.19 ± 0.55 ng/dl, free T3 was 12.12 ± 6.64 ng/dl, and TSH was 0.01 (0-0.04) mU/L at presentation. Anti-TPO and anti-TG autoantibodies were positive in all patients, while TRAb was also positive in 9 patients. All patients were started on methimazole treatment (mean 0.22 ± 0.11 mg/kg/day), and beta-blocker treatment was started in patients with tachycardia. TSH level normalized in 4.8 months (2-10 months). The median follow-up duration was 6.8 months (4-10 months), and the median final dose was calculated as 0.02 mg/kg/day (0.01-0.11 mg/kg/day). Munchausen syndrome was diagnosed in one patient in whom the fT3 increase continued despite high-dose methimazole treatment. The patient, who had elevated AST and ALT levels and liver-kidney microsomal-1 antibody positivity, was diagnosed with autoimmune hepatitis type 2 and investigated for autoimmune polyglandular syndromes.

Conclusion: The most common cause of hyperthyroidism in childhood is Graves' disease. It is more common in girls and after age 15, and the most common complaint is weight loss. As we have seen in our study, high-dose methimazole is not required in the treatment. Treatment compliance should be questioned in cases that cannot be controlled with appropriate treatment. It should be kept in mind that other autoimmune diseases may also occur at the time of diagnosis or during follow-up.

Giriş

Hipertiroidizm, artan tiroit hormonu üretimi veya tiroit bezi harabiyeti nedeniyle ortaya çıkan yüksek total T4, total T3, serbest T4 (sT4) ve serbest T3 (sT3) ile baskılanmış tiroit uyarıcı hormon (TSH) ile karakterizedir (1). Hipertiroidizmin çocukluk çağında en yaygın nedeni, TSH reseptör antikoru (TRAb) tarafından TSH reseptörünün uyarılmasından kaynaklanan otoimmün bir durum olan ve pediatrik hipertiroidizmin %96'sını oluşturan Graves hastalığıdır (1,2). Graves hastalığı kadınlarda daha yaygındır ve ergenlik döneminde zirve yaparak çocukluk döneminde herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir (2,3). Çocukluk çağında hipertiroidi ayrıca daha düşük oranda haşitoksikoza bağlı olarak da karşımıza gelmektedir (2-4).

Bu çalışmada kliniğimizde tanı alan ve tedavi başlanan hipertiroidi hastalarının tanı özelliklerinin ve tedavi izleminin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hasta Seçimi

Çocuk Endokrinoloji polikliniğine Şubat 2022-Eylül 2023 tarihleri arasında başvuran ve hipertiroidi tanısı alan, 0-18 yaş arasında, 10 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tiroit reseptör direnci olan, dış merkezde tedavi başlanıp takip için başvuran veya 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Laboratuvar

Tüm hastaların tanı anındaki sT4, sT3, TSH, karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, TRAb, anti tiroit peroksidaz antikoru (anti-TPO), anti tiroglobulin antikoru (anti-TG) ve tiroit ultrasonografi sonuç değerlendirmesi yapıldı. Tüm hastaların göz bulguları tiroit oftalmopatisi açısından değerlendirildi. Ayrıca tüm hastaların kalp tepe atımı (KTA) sayısı değerlendirildi.

Tedavi

Tüm Graves hastalarının tedavisi 2022 Avrupa Tiroid Birliği (ETA) Pediatrik Graves kılavuzu (5) ve 2016 Amerikan Tiroid Birliği (ATA) Graves kılavuzu (6) esas alınarak tedavi düzenlendi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu onayı alındı (tarih: 04.10.2023, karar no: 2011-KAEK-25 2023/10-11). Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistiksel analizler IBM SPSS 29.0.2.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Sürüm 29.0.2.0 Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular

Tanı Özellikleri

Çalışmada 10 hastanın verisi incelendi. Hastaların 9'u kız cinsiyetteydi (%90). Ortalama tanı yaşı $15,11 \pm 2,22$ yıl olarak bulundu. En sık başvuru şikâyeti kilo kaybı idi (%50). Bunu sırasıyla halsizlik (%20), sinirlilik (%20), kilo alamama (%10), çabuk yorulma (%10), boyunda şişlik (%10) ve kilo alma (%10) şikâyetleri izlemekteydi. Hiçbir hastanın başka ek hastalığı veya kullandığı ilaç yoktu. Fizik muayenede ortalama vücut ağırlığı $52,48 \pm 12,68$ kg, boy $166,47 \pm 10,90$ cm ve vücut kitle indeksi (VKİ) $19,02 \pm 4,69$ saptandı. Ortalama kalp tepe atımı (KTA) $105,10 \pm 22,18$ saptanırken, 5 hastada 100 atım/dk'nın üzerindeydi (hasta no: 3, 5, 6, 7, 10). Tüm hastalarda tiromegali (evre 1 tiromegali %80 ve evre 2 tiromegali %20) (%100), hastaların yarısında ise eksoftalmus mevcuttu (%50). Tüm hastalar pubertal evredeydi. Kız olguların hiçbirinde adet düzensizliği yoktu. Hiçbir hastanın aile öyküsünde hipertiroidizm yoktu. Hastaların başvuru anındaki ortalama serbest T4 değeri $2,19 \pm 0,55$ ng/dl, ortalama serbest T3 $12,12 \pm 6,64$ ng/dl ve ortalama TSH değeri $0,01$ (0-0,04) mU/L olduğu görüldü. Tüm hastalarda anti-TPO ve anti-TG oto antikorları pozitif (%100) bulunurken, 9 hastada TRAb da pozitif (%90). Eksoftalmus saptanan olgularda TRAb çok yüksek veya st4 çok yüksek saptandı. Hiçbir hastanın tam kan sayımı değerlendirmesinde tedavi öncesi veya sonrası dönemde nötropeni saptanmadı. Tanı anındaki karaciğer fonksiyon testleri değerlendirildiğinde yalnızca bir hastada alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) değerlerinde üst sınırın 2-3 katından fazla yükseklik saptandı (AST 58 U/L, ALT 83 U/L). Bu hastanın eş zamanlı bilirubin değerleri normal aralıkta olup, gama glutamil transferaz (GGT) 27 U/L (7-21) ılımlı yüksekti. Tüm hastalara tedavi başlangıç sürecinde tiroit ultrasonografi görüntülemesi yapıldı ve hiçbir hastada tiroit nodülü saptanmadı. Tüm hastalarda tiroit bezi boyutu artmış, parankim heterojen ve tiroitle uyumlu olarak rapor edildiği görüldü. Hiçbir hastaya tiroit sintigrafisi yapılmadı. Tüm hastaların başvuru özellikleri tablo 1'de verilmiştir.

Tedavi İzlemi

Tüm hastalara anti-tiroit tedavi olarak metimazol tedavisi (ortalama $0,22 \pm 0,11$ mg/kg/gün) ve taşikardi bulgusu olan hastalara (KTA>100 atım/dk) beta-bloker (propranolol) tedavisi (40-80 mg/gün) başlandı. Hastaların tedavi izlemi ötiroidi sağlanana kadar 3 haftada 1 yapıldı.

Graves tanısı ile izlenen dokuz hastanın yedisinde

(%77,8) tedavi başlangıcı sonrası ilk kontrolde $ft3 < 5$ ng/dL saptandı ve tedavileri izlemde tedricen azaltıldı. TSH düzeyi ortalama 4,8 ayda (2-10 ay) normale geldi. Ortanca izlem süresi 6,8 ay (4-10 ay) ve ortalama son doz $0,02$ mg/kg/gün ($0,01-0,11$ mg/kg/gün) olarak hesaplandı. Beta-bloker tedavilerinin tüm bu hastalarda 2. veya 3. kontrollerinde (3-6 hafta) kesilebildiği görüldü. Tüm hastalarda izlemde tiromegali ve eksoftalmus bulgularının gerilediği görüldü ve hiçbir hastada göz hareketlerini etkileyecek oftalmopati saptanmadı. Tüm hastalarda TRAb düzeyi geriledi, bir hastada negatifleşti (hasta no: 3,5,6,7,8,9,10). Hiçbir hastada metimazol veya beta-bloker tedavileri nedeniyle ilaç yan etkisi görülmedi.

Özellikli Hastalar

Tanıda sT3 düzeyi < 5 ng/dl olup düşük doz metimazol tedavisi ($0,10$ mg/kg/gün) başlanan bir hastada ilk kontrolde sT3 artışı olması nedeniyle doz artışı yapıldı ($0,25$ mg/kg/gün). İzlemde 3. ayda sT4 ve sT3, 9.ayda ise TSH normal aralıkta saptandı. Tedavinin 11. ayında metimazol dozu $0,05$ mg/kg/gün olduğu görüldü (Hasta no: 1).

Kademeli ilaç dozu artırımına ($1,5$ mg/kg/gün) rağmen sT3 artışı ve çarpıntı, ellerde titreme gibi şikâyetleri devam eden bir hastada hastane yatışı verilerek doz alım izlemi yapıldı. Uzun süreli sT3 yüksekliği ($15-20$ ng/dl) olan hastada osteoporoz açısından kemik dansitometrisi (DEXA) ve vertebra grafisi değerlendirildi. Osteoporoz veya çökme kırığı saptanmadı. Yatışın ilk haftasında düzenli metimazol kullanımı ile sT4 ve sT3 düzeylerinde düşme eğilimi olması sonrasında hastanın ilacı kullandığını söylediği fakat kullanmadığı öğrenildi (Munchausen sendromu). Düzenli tedavi ile kısa sürede ötiroidi sağlandı (Hasta no: 2).

Kilo alma şikâyeti ile başvurup hipertiroidi saptanan hastada TRAb negatif, anti-TPO ve anti-TG pozitif olması sebebiyle haşitoksikoz düşünüldü. Tedavisi düşük doz metimazol ($0,06$ mg/kg/gün) ve beta bloker ile başlandı. İzlemin 11. ayında tedavi kesildi. İzleminin 2. yılında hipotiroidi kliniği ($ft4 0,85$ ng/dl, TSH 12 mU/L) gelişti ve levotiroksin tedavisi başlandı (hasta no: 4).

Tanı anında AST (58 U/L) ve ALT (83 U/L) yüksekliği olan ve sonrasında anti liver-kidney mikrosomal-1 antikor (anti LKM-1) pozitifliği saptanan hastada, karaciğer biyopsisinde otoimmün hepatit ile uyumlu gelmesi sebebiyle "otoimmün hepatit tip 2" tanısı konuldu ve steroid tedavisi başlandı. Graves, otoimmün hepatit ve alopesi birlikteliği nedeniyle otoimmün poliglandüler sendromlar açısından araştırmaya alındı (Hasta no:7).

Tablo 1. Tüm hastaların başvuru anındaki klinik ve laboratuvar özellikleri

Hasta no	Cinsiyet	Tanı yaşı (yıl)	Tanı şikâyeti	Tanı ft3 ng/dl	Tanı ft4 ng/dl	Tanı TSH mU/L	Tanı TRAb	Tanı Anti-TPO	Tanı Anti-TG	Tanı KTA (Atım/dk)	Guatr evresi	Eksoftalmus
1	Kız	17.7	Halsizlik, sinirlilik	17.89	2.5	0.01	11.6	46.61	62.43	70	1	Var
2	Kız	15.8	Kilo kaybı	5.54	1.7	0.01	5.5	>1000	90.67	95	2	Yok
3	Erkek	14.5	Kilo kaybı	>20	3.06	0	10.1	>1000	>1000	120	2	Var
4	Kız	16.4	Kilo alma	4.02	1.98	0.04	<0.01	0.56	278	80	1	Yok
5	Kız	11.1	Kilo kaybı	17.24	2.54	0	7.1	2.76	7.58	140	2	Yok
6	Kız	11.7	Kilo kaybı, halsizlik, çabuk yorulma	10.08	1.77	0	3.98	132	135.8	120	2	Yok
7	Kız	14.3	Sinirlilik	>20	2.8	0.001	3.87	30.76	17.6	125	2	Var
8	Kız	16.6	Boyunda şişlik	4.07	1.43	0.01	8.9	321	10.1	90	2	Var
9	Kız	17.1	Kilo alamama	7.03	1.63	0.01	3.27	>1000	742	96	2	Yok
10	Kız	15.9	Kilo kaybı	15.35	2.53	0.01	5.5	747	26	115	2	Var

AnaAnti-TPO: anti tiroit peroksidad antikor anti-TG: anti tiroglobulin antikor KTA: Kalp tepe atımı

Tartışma

Çalışmamızda hipertiroidinin en sık nedeni Graves hastalığı (%90) olarak bulundu ve hastaların %90'ı kız cinsiyetteydi. Ortalama tanı yaşı 15,11±2,22 yıl, en sık başvuru şikâyeti ise kilo kaybı (%50) olarak bulundu. Tüm olgularda tiromegali mevcutken, eksoftalmus hastaların yarısında vardı; hiçbirinde göz hareketlerinde kısıtlılık saptanmadı.

Graves hastalığının çocuklarda ve ergenlerde genel insidansı yılda 4.58/100.000 iken (7) bölgesel sıklık artışı (Hong-Kong 14/100.000) (8) ve 15 yaş sırasında artış (2.91/100.100) (9) da bildirilmiştir insidansın her iki cinsiyette yaşla arttığı bildirilmiştir (7,10), ve tüm yaş gruplarında kızlarda erkeklere göre daha sık olduğu vurgulanmıştır (6). Tüm bu özellikler çalışmamızla benzerdir.

Çalışmamızda eksoftalmus saptanan olgularda TRAb çok yüksek veya st4 çok yüksek saptandı bu da literatür ile uyumlu idi (5).

Hastaların başlangıç tedavisi 2022 ETA ve 2016 ATA Pediatrik Graves kılavuzunun (5,6) önerisi olan hafif-orta grupta 0,15-0,3 mg/kg/gün ve şiddetli grupta 0,5 mg/kg/gün metimazol tedavisi modifiye edilerek düzenlendi. Önceki bazı çalışmalarda tüm hastalara tedavinin yüksek dozla (0,5-1 mg/kg/gün) başlanıldığı izlemde azaltıldığı vurgulanmış olup, yine bu çalışmalarda metimazol kullanan hastaların %90'ında agranülositoz ve karaciğer transaminaz yüksekliği gibi yan etkilerin görüldüğü bildirilmiştir (8). Çalışmamızda

yalnızca bir olgu hafif, diğer olgular şiddetli-orta hipertiroidi olmasına rağmen ortalama tedavi dozu 0.22±0.11 mg/kg/gün idi ve yüksek doz tedaviye gerek kalmadan, ilaç veya hastalık yan etkisi görülmeden düşük dozlarla ötiroidi sağlandığı görüldü. Yüksek doz tedaviye ihtiyaç duyulmadı. 2022 ETA Pediatrik Graves kılavuzunda (5) ötiroidizmi sürdürmek için gereken idame metimazol dozu 2.5–5 mg/güne azaltılabilir diye belirtilmişken çalışmamızda mevcut idame tedavilerinin iki hastada 1,25 mg/gün, üç hastada 2,5 mg/gün ve üç hastada 5 mg/gün olduğu görüldü. Yine aynı kılavuzda tedavinin ilk 4-6 ayında TSH düzeyi baskılı olabilir diye belirtilmiş olup çalışmamızda da TSH normale dönme süresi benzer bulundu (4,8 ay).

Yüksek doz metimazol tedavisine rağmen st3 değeri artmaya devam eden hastada “Munchausen sendromu” saptanması üzerine benzer durumlarda hastaların hastane yatışı yapılarak tedavinin sağlık ekibi gözetiminde verilmesinin fayda sağlayacağı görüldü. Literatürde daha önce dışarıdan ilaç alarak hipertiroidi tablosu ile başvuran hastalar (11-12) ve radyoaktif iyot tedavisi başarısız olup radyo-iyot kapsülleri çöplükte bulunan bir Graves hastası bildirilmişken (13) bizim hastamıza benzer durumun bildirildiği görülmüdü.

Kilo alma şikâyeti ile başvurup haşitoksikoz tanısı alan hastamızda izlemin 11. ayında metimazol tedavi kesilmiş, 2. yılında hipotiroidizm kliniği gelişmişti. Çocuklarda haşitoksikoz, Haşimoto tiroiditi olan hastalarda tiroid

harabiyeti sonrası oluşan ve geçici hipertiroidi ile karakterize bir durumdur (14-15). Hastalar klinik duruma göre tedavisiz (14), beta-bloker tedavisi veya metimazol tedavisi ile izlenebilmekte olup son dönemde metimazol kullanımını destekleyen çalışmalar mevcuttur (16). İzlemde hipertiroidi ve hipotiroidi arasında geçiş yapabileceği için uzun vadeli takip çok önemli olduğu bildirilmiştir (14-16).

Bir hastamızda Graves hastalığı tanı anında AST ve ALT yüksekliği nedeniyle araştırma sonrası otoimmün hepatit tip 2 tanısı aldı. Benzer şekilde COVID-19 enfeksiyonu sonrası Graves hastalığı ve otoimmün hepatit tip 1 tanısı konulan 13 yaşında bir kız hasta (17) ve otoimmün hepatit ile izlenen hastalarda eş zamanlı otoimmün hastalıklar özellikle otoimmün tiroiditler birkaç çalışmada bildirilmiştir (18-19). Özellikle bu hastalar için diğer otoimmün hastalıklar açısından genişletilmiş bir tanılama tarama uygulanması önerilmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışma geriye dönük olarak dosya taraması ile yapılmıştır. Çocukluk çağında nadir görülen bir hastalık olması sebebiyle hasta sayısı kısıtlıdır.

Sonuç

Çocukluk çağında hipertiroidinin en sık nedeni Graves hastalığıdır. Kızlarda ve 15 yaşından sonra daha sık görülmektedir. Genellik en sık şikâyeti kilo kaybı olup tedavide ötiroidi sağlanması için yüksek doz metimazol tedavisine gerek yoktur. Uygun tedavi ile kontrol edilemeyen olgularda tedavi uyumu sorgulanmalıdır. Tanı anında veya izlemde diğer otoimmün hastalıkların da ortaya çıkabileceği akılda bulundurulmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu onayı alındı (tarih: 04.10.2023, karar no: 2011-KAEK-25 2023/10-11). Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü.

Dipnot

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid disorders in children and adolescents: a review. JAMA Pediatr. 2016;170:1008-19.
2. Vaidyanathan P. Update on pediatric hyperthyroidism. Adv Pediatr. 2022;69:219-29. Epub 2022 Jun 20.
3. Srinivasan S, Misra M. Hyperthyroidism in children. Pediatr Rev. 2015;36:239-48.
4. Kaplowitz PB, Vaidyanathan P. Update on pediatric hyperthyroidism. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2020;27:70-6.
5. Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, Eckstein A, Pearce SH, Léger J, et al. 2022 European thyroid association guideline for the management of pediatric graves' disease. Eur Thyroid J. 2022;11:e210073.
6. Simon M, Rigou A, Le Moal J, Zeghnoun A, Le Tertre A, De Crouy-Chanel P, et al. Epidemiology of childhood hyperthyroidism in France: a nationwide population-based study. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103:2980-7.
7. Léger J, Carel JC. Hyperthyroidism in childhood: causes, when and how to treat. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013;5 (Suppl 1):50-6.
8. Mooij CF, Zwaveling-Soonawala N, Hillebrand JJ, van Trotsenburg ASP. Approach to the patient: challenging cases of pediatric thyrotoxicosis. J Clin Endocrinol Metab. 2025;110:e878-e885.
9. Le Moal J, Chesneau J, Gorla S, Boizeau P, Haigneré J, Kaguelidou F, et al. Spatiotemporal variation of childhood hyperthyroidism: a 10-year nationwide study. Eur J Endocrinol. 2022;187:675-83.
10. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid. 2016;26:1343-1421.
11. Persani L, dell'Acqua M, Ioachim S, Campi I. Factitious thyrotoxicosis and thyroid hormone misuse or abuse. Ann Endocrinol (Paris). 2023;84:367-9.
12. Chakraborty PP, Goswami S, Bhattacharjee R, Chowdhury S. Thyroid detectives: on the trail of Munchausen's syndrome. BMJ Case Rep. 2019;12:e226087.
13. Kinuya S, Michigishi T, Nakajima K, Kinuya K, Seto A, Kuji I, et al. Failure of radioiodine treatment in Graves' disease intentionally caused by a patient: suspected Munchausen syndrome. Ann Nucl Med. 2004;18:631-2.
14. Dunne C, De Luca F. Long-term follow-up of a child with autoimmune thyroiditis and recurrent hyperthyroidism in the absence of TSH receptor antibodies. Case Rep Endocrinol. 2014;2014:749576.
15. Habibi, S. Hashitoxicosis in children: a case report. Journal of Clinical Images and Medical Case Reports. 2024;5: 2904-7.
16. Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, Lombardo F, Aversa T, Mussa A, et al. Outcomes of children with hashitoxicosis. Horm Res Paediatr. 2012;77:36-40.
17. Mostafavi M, Abraham A, Mueller J, Sayej W. Concurrent, New-onset autoimmune hepatitis, celiac disease, and hashimoto's thyroiditis following COVID-19: a case report. JPGN Rep. 2023;4:e388.
18. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, Centner C, Piendl A, Wörns M, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. J Clin Gastroenterol. 2010;44:208-13.
19. Patel AM, Stanback C, Vellanki P. Clinical case report: dissociation of clinical course of coexisting autoimmune hepatitis and graves disease. AACE Clin Case Rep. 2020;7:36-9.