

Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Güncel Konular

Editör
Ganime Ayar



LIVRE DE LYON

2023

Çocuk Sağlığı

Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Güncel Konular

Editör
Ganime Ayar



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Güncel Konular

Editör
Ganime Ayar



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Güncel Konular

Editor • Assoc. Prof. Dr. Ganime Ayar • Orcid: 0000 0003 4510 6899

Cover Design • Motion Graphics

Book Layout • Motion Graphics

First Published • March 2023, Lyon

ISBN: 978-2-38236-547-2

copyright © 2023 by Livre de Lyon

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the Publisher.

Publisher • Livre de Lyon

Address • 37 rue marietton, 69009, Lyon France

website • <http://www.livredelyon.com>

e-mail • livredelyon@gmail.com



LIVRE DE LYON

ÖN SÖZ

Bir ülkenin geleceği çocuklardır. Çocukların sağlıklı büyümeleri, sosyal ve ruhsal anlamda sağlıklı birer birey olmaları hepimizin hedefidir. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ile ilgilenen tüm hekimlerimiz hayatlarını bu gayeye adanmıştır. Her biri alanında uzman olan hocalarımızın en son literatür ışığında yaptıkları güncel pediatri çalışmalarının derlendiği kitabımızı paylaşmak istedik. Pratik ve kısa başlıklar altında topladığımız konuların ilk kısmı burada sunuldu. Hekimlerimizin bu kaynaktan faydalanması ve binlerce çocuğun hayatına dokunması en büyük motivasyonumuzdur. Bu kitapta emeği geçen koordinatörler hakemler, yazarlar ve yayınevine değerli katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Saygılarımla
Doç. Dr. Ganime Ayar

İÇİNDEKİLER

	ÖN SÖZ	I
BÖLÜM I.	ÇOCUKLARDA SIVI ELEKTROLİT TEDAVİSİ <i>Yasemin ÇOBAN</i>	1
BÖLÜM II.	ÇOCUKLARDA SOLUNUM YETMEZLİĞİ <i>Yasemin ÇOBAN</i>	13
BÖLÜM III.	ÇOCUKLUK ÇAĞI METABOLİK HASTALIKLARA GENETİK YAKLAŞIM <i>Savaş BARIŞ</i>	29
BÖLÜM IV.	NEONATAL HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ <i>İbrahim KANDEMİR</i>	39
BÖLÜM V.	ÇOCUKLUK ÇAĞINDA REFRAKSİYON MUAYENESİ <i>Yasemin ÜN</i>	55
BÖLÜM VI.	ÇOCUKLUK ÇAĞINDA WILSON HASTALIĞI <i>Sibel YAVUZ</i>	69
BÖLÜM VII.	ENFEKTİF ENDOKARDİT <i>Celal VARAN</i>	77
BÖLÜM VIII.	ÇOCUKLARDA TİROİD NODÜLLERİNE YAKLAŞIM <i>Abdulvahit AŞIK & Semih BOLU</i>	89
BÖLÜM IX.	ÇOCUKLUK ÇAĞI OVER PATOLOJİLERİNE YAKLAŞIM <i>Hayriye Nihan KARAMAN AYYILDIZ</i>	105
BÖLÜM X.	PUBERTE PREKOKS <i>Can AYDIN</i>	123
BÖLÜM XI.	ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI <i>Güneş IŞIK</i>	135
BÖLÜM XII.	ATOPIK DERMATİT <i>Uğur ALTAŞ</i>	143
BÖLÜM XIII.	GELENEKSEL VE BİTKİSEL ÜRÜNLERİN PEDİATRİDE KULLANIMI <i>Şule GÖKÇE</i>	155

BÖLÜM I

ÇOCUKLARDA SIVI ELEKTROLİT TEDAVİSİ

Fluid and Electrolyte Therapy in Children

Yasemin ÇOBAN

(Dr. Öğr. Üyesi), Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi,

Tıp Fakültesi / Dahili Tıp Bilimleri

Bölümü / Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları

Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım BD

cobanyasemin@mu.edu.tr

ORCID: 0000-0002-5283-239X

1. Giriş

Acil servislerde ve hastaneye yatan hastalarda sıvı tedavisi kritik öneme sahiptir. Zamanında ve uygun verilen sıvı tedavisi ile morbidite ve mortalite oranları düşmektedir. Hücresel hemostazın sağlanması için su elzemdir (1). Vücuttaki sıvı oranı 2/3' ü hücre içi, 1/3'ü hücre dışındadır. Total vücut sıvı hacmi, ağırlığın infantlarda %70' i, çocuklarda %65 ve erişkinde ise %60 oranındadır. Sıvı ve elektrolit dengesi fizyolojik kontrol mekanizmalarıyla kontrol altında tutulur. Ancak hastalık durumunda bu denge bozulabilir. Su ve elektrolit kayıplarında dehidratasyon ve elektrolit bozuklukları gelişebilir. Bunun sonucu olarak mortalite ve morbidite artar.

İnfant ve küçük çocuklarda metabolik hızlarının yüksek olması, vücut yüzey alanlarının büyük olması nedeniyle insensible kayıplarının fazla olması, ayrıca susuzluk hislerini söyleyememeleri ve bakım veren tarafından bu ihtiyaçlarının karşılanması gerektiği için dehidratasyon daha fazla görülür (Tablo 1) (2).

Tablo 1: İnsensible Sıvı Kaybını Etkileyen Faktörler

Artmış kayıp	Fark(%)	Azalmış kayıp	Fark (%)
Prematüre	100-300	İnkubatör	25-50
Radyant ısıtıcı	50-100	Nemlendirilmiş hava	15-30
Fototerapi	25-50	Sedasyon	5-25
Hiperventilasyon	20-30	Azalmış aktivite	5-25
Artmış aktivite	5-25	Hipotermi	5-15
Hipertermi	12		

Çocuklardaki dehidratasyon bulguları ve şok, erişkinlerden farklıdır. Çocukların kardiyak rezervi erişkinlerden daha iyidir ve ciddi volüm kayıplarını erişkinlere göre daha iyi kompanse ederler. Kardiyak outputu öncelikle kalp hızlarını artırarak sağlarlar. Bu nedenle hipotansiyon geç bulgudur.

Bir çocuk hastada yetersiz veya kötü perfüzyon bulgusu varsa acilen intravenöz sıvı tedavisi verilmelidir. Kötü perfüzyon bulguları; kapiller dolum zamanının uzaması, taşikardi, solukluk, oligüri ve hipotansiyondur.

Taşikardi ve kapiller dolum zamanının uzaması orta dereceli dehidratasyonu gösterir. Dolaşımdaki volümü restore etmek kollapsın gelişimini engeller. İntravasküler sıvı kaybının yerine konması kardiyak outputu iyileştirir ve mortaliteyi azaltır.

İshale bağlı gelişen dehidratasyonda intraselüler sıvı kaybından çok, intravasküler alandan sıvı kaybı olur. Ağır dehidratasyon erken hipovolemik şok bulgusu ile prezente olabilir. Dehidratasyonun şiddeti çoğunlukla ağırlık kaybının yüzdesi ile belirlenir. Ancak acil servislerde kaybedilen kilo kaybı üzerinden rehidratasyonu sağlamak kullanılan bir yöntem değildir (3).

Klinik olarak dehidratasyonun dereceleri

- 1- Hafif dehidratasyon: Ağırlığın %5'ini kaybetmiştir.
- 2- Orta dehidratasyon: Ağırlığın %5-10' unu kaybetmiştir.
- 3- Ağır dehidratasyon: Ağırlığın %10' un üzerinde kayıp vardır.

Çocuklarda dehidratasyonunun klinik derecesine göre tedavi edilmesi gerektiği için, klinik durum yakından takip edilmelidir. Hafif dehidratasyonda klinik bir bulgu oluşmazken, orta ve ağır dehidratasyonda idrar çıkışı azalır, mukozalarda kuruluk, turgor tonusta azalma, kapiller dolum zamanında artma, taşikardi ve takipne görülür. Dehidratasyon düzelerken, normal deri renginin oluşması, mukozaların nemlenmesi, göz kürelerinin çöküklüğünün gerilemesi görülür (4).

Dehidratasyon tanısında laboratuvarın yeri sınırlıdır. Ancak özellikle sodyum düzeyinin belirlenmesi, tedavi rejiminde oldukça önemlidir. Kan üre değeri dehidratasyon da artmakla birlikte, tam olarak dehidratasyonun derecesini göstermez. Ayrıca oral beslenemeyen hastalarda mutlaka kan şekeri takibi yapılmalıdır (5).

Çocukların sıvı ihtiyaçları altta yatan patolojiye bağlıdır. Ayrıca osmolarite sıvının hücre üzerindeki etkisini ve intravasküler alandaki sıvı miktarını belirler. Osmolaritenin kontrolü ise antidiüretik hormon (ADH) ve susama merkezine bağlıdır. İzotonik sıvılar hücresel sıvı miktarını değiştirmezler. Bu sıvılar kan sodyum düzeyi ile aynı oranda sodyum içeren sıvılardır. Hipotonik sıvılar hücrenin şişmesine neden olurken, hipertonic sıvılar ise hücrenin büzülmesine neden olurlar. Kan osmolaritesini belirleyen esas madde elektrolitlerdir. Diyabet olmadığı müddetçe dekstroz intravasküler alanda insülin tarafından metabolize edilir. Bu nedenle kan osmolaritesine faydası olmaz. Bire bir solüsyonlar (1 birim sodyum, 1 birim dekstroz) sodyum-glukoz transportu nedeniyle intestinal mukozal emilimi artırır. Yoğun karbonhidrat içeren hiperosmolar solüsyonlar, osmotik diyareye neden olurlar ve sıvı kaybını kötüleştirirler. Sonuç olarak, oral beslenmeyi tolere edebilen hastalarda oral rehidratasyon sıvıları intravenöz rehidratasyon kadar etkilidir (6).

2. Endikasyonlar:

Çocuklarda en sık dehidratasyon nedeni gastroenteritlerdir. Kusma, ishal ve sıvı alımında azalma dehidratasyon gelişmesine neden olur.

İshal ve kusmaya sekonder ekstraselüler sıvı kayıpları oluşur. Orta ve hafif dehidratasyonda kontrendikasyon yoksa oral sıvı replasmanları önerilmektedir. İntestinal firçamsı kenardan sodyum ve glikoz transportu birlikte sağlanır. Osmolaritenin artması ile ardından su emilimi olur. Oral rehidratasyon sıvıları yeterli miktarda sodyum ve glikoz içerir. Bu da osmolaritenin artışını sağlayarak sodyum ve glikozun maksimize şekilde emilimi sağlanır. Elektrolit imbalansının gelişmesini ve osmotik ishalin durmasına yardımcı olur. Oral rehidratasyon sıvıları (ORS) güvenilir, ucuz bir yöntemdir. Ancak yeteri kadar kullanılmamaktadır (7). Cochrane' nin yaptığı bir çalışmaya göre, intravenöz (İV) sıvı tedavisi alan çocukların %4'ü sadece doğru endikasyonla aldığı görülmüştür (4).

Yapılan çalışmalarda orta dehidratasyonlu hastalarda ORS'nin İV sıvı tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (8).

İntravenöz sıvılar oral rehidratasyon sıvılarının başarısız olduğu durumlarda kullanılması uygundur. Ancak özellikle kusması olan diyareli küçük çocuklarda intravenöz sıvı tedavisi ORS'den çok daha etkili olacaktır. Ayrıca hastada oliguri varsa bu durum ciddi dehidratasyonun bir göstergesidir ve İV sıvı tedavisi gerekmektedir.

Ciddi dehidratasyon ve şok bulgusu olanlarda hızlıca intravasküler volümün artırılması için İV sıvı tedavisi uygulanmalıdır (9). Böylece doku perfüzyonu düzelecektir. Ayrıca solunum sıkıntısı olan dehidrate çocuklarda da hızlıca İV sıvı tedavisi başlanmalıdır (5).

3. Kontrendikasyonlar

Oral rehidratasyon, İV sıvı tedavisine göre tercih edilmelidir. Ancak şok ve ağır dehidratasyon varlığında kontrendikedir. Ayrıca;

- Dolaşım yetmezliği ve şok bulgusu,
 - Bilinç bozukluğu (aspirasyon riski),
 - Persistan kusma,
 - Kanlı ishal,
 - Akut karın, intestinal obstrüksiyon veya paralitik ileus,
 - Elektrolit anormallikleri, hiponatremi,
 - Altta yatan hastalığın ciddiyeti
- Ciddi solunum yetmezliği oral sıvı tedavisi için kontrendikedir.

4. Kullanılacak yöntemler ve sıvılar:

Enteral hidrasyonu sağlamak için nazogastrik, nazoduodenal, orogastrik sondalar veya gastrotomi tüpü, gastrojejunal tüpler kullanılabilir.

4.1. Kullanılacak solüsyonlar:

Kan sodyum düzeyi, 135-145 mEq/L, serum fizyolojik içeriğinde 154 mEq/L Na bulunmaktadır. Ayrıca ½'lik veya ¼'lük mayi ise SF'in yarısı veya çeyreği kadar sodyum bulunduğunu gösterir. Ayrıca ringer laktatdaki sodyum içeriği 131 mEq/L'dir.

5. Tedavi yöntemi:

Dehidratasyonu tedavi etmenin 3 basamağı vardır. Bunlar;

- 1- Sıvı defisitini düzeltme, kaybedilen sıvı yerine konur

- 2- Devam tedavisi, fizyolojik sıvı ve elektrolit ihtiyacının giderilmesi
- 3- Devam eden sıvı kayıplarının yerine konması şeklindedir.

Sıvı tedavisinin miktarı ya hastanın kilo değişikliğine ya da klinik bulgularına göre yapılmalıdır. Oral sıvı tedavisi 2-4 saatte 50-100 ml/kg kadar önerilmektedir. Serbest su veya sporcu içeceklerinden ziyade oral rehidratasyon sıvılarının kullanılması önerilmektedir. Oral tedaviye alternatif yol olarak nazogastrik sondalar kullanılabilir. Ayrıca klinikte dehidratasyon tedavi cetveli gibi bir uygulama kullanılırsa, hastaların semptomlarına göre rehidratasyon sıvı kullanım ihtiyacı ve acil servislerde kalış sürelerini azaltılabilir. Volüm kaybını engellemek için plazma sodyum düzeyinden bağımsız olarak izotonik solüsyonlar kullanılmalıdır. Hastaların aldığı çıkardığı sıvı miktarları, hastanın kilo takibi yapılarak uygun sıvı miktarları uygulanmalıdır. Ayrıca kusması devam eden hastalara İV ondansetron tedavisi uygulanarak, hastaneye yatırılarak tedavi edilmeleri uygundur (10).

5.1. Sıvı hızı:

Parenteral sıvı tedavisinin uygulama hızı bolus ve devam tedavi hızı olarak belirlenir. Bolus tedavide orta dehidratasyonda 10-20 ml/kg dan izotonik sıvılar 20 dakikada verilmelidir. Ağır dehidratasyon ve şok tablosunda ise verilebilecek en hızlı şekilde sıvı tedavisi yapılmalıdır. Sıvı yüklemelerinde hipoosmolar ya da dekstrozu solüsyonlar kullanılmamalıdır. Hipoglisemi varlığında sadece dekstrozu solüsyonlar kullanılabilir. Tek bir 20 ml/kg sıvı bolusu dolaşımı iyileştirir ancak hemodinamik durumu normalize edemez. Bu nedenle klinik durum ve vital bulgular dikkatlice monitorize edilmeli, yeterli perfüzyon sağlanana kadar sıvı boluslarına devam edilebilir. Klinik durumların takibinde taşikardi, kuru mukozalar, kapiller dolun zamanı takibi kolaylıkla yapılabilir. 60 ml/kg'ın üzerinde sıvı bolus ihtiyacı olan hastalar ya septik şokta ya da kanaması mevcuttur. Özellikle durumlarda ise, Dünya Sağlık Örgütü'nün önerileri dikkate alınmalıdır (Tablo-2).

Tablo-2. DSÖ kılavuzu (2016): Kaynakları kısıtlı olan bölgelerde dolaşım bozukluğu belirtisi olan çocuklarda sıvı tedavisi için;

<p>Şok bulgusu olmayan ancak dolaşım bozukluğu olan çocuklarda,</p>
<p>1. Dolaşım bozukluğu belirtilerinden bir ya da ikisine sahip (örneğin; soğuk ekstremiteler, kapiller dolma zamanı >3 sn, zayıf ya da sıçrayıcı nabız), ancak şokun tüm klinik bulguları görülmeyen çocuk hastalarda hızlı infüzyon şeklinde sıvı resüsitasyonu yapılmamalıdır. Bu hasta grubuna yaşına ve kilosuna göre uygun idame sıvısı verilmelidir.</p> <p>2. Şok bulgusu olmayan şiddetli ateşli hastalıklarda; ağır pnömoni, sıtma, menenjit, ağır akut malnütrisyon, ağır anemi, pulmoner ödemi olan ağır kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği ve diyabetik ketoasidozda hastalarda hızlı İV sıvı resüsitasyonları zararlı olabilir.</p> <p>3. Dolaşım bozukluğu belirtilerinden herhangi bir bulguya sahip olan hasta (örneğin; soğuk ekstremiteler, uzamış kapiller dolma zamanı, zayıf ya da hızlı nabız) tam değerlendir, tedavi et ve ilk 1 saat içerisinde tekrar değerlendir.</p>
<p>Şok bulgusu olan hastalarda ise,</p>
<p>1. Şokta olan hastada (tüm şok belirtileri mevcutsa; soğuk ekstremiteler, KDZ >3 sn, zayıf veya sıçrayıcı nabız varsa) mutlaka İV sıvı tedavisi verilmelidir.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 10-20 ml/kg izotonik kristaloid 30-60 dakika içerisinde verilmeli. ✓ Hasta tam değerlendirilmeli, altta yatan neden bulunmalı, gerekli tedavi verilmeli ve monitorize edilmeli ✓ Sıvı tedavisi bittikten sonra hasta tekrar değerlendirilmeli, aralıklı olarak hastada bir bozulma var mı diye kontrol edilmelidir: <p>Hasta halen şok bulguları varsa 10ml/kg dan sıvı 30 dakikadan daha uzun sürede verilmesi düşünülmelidir.</p> <p>Eğer şok bulguları düzelmişse, sadece idame sıvısına geçilmeli.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hasta takibinde herhangi bir zamanda sıvı yüklenme bulguları gelişirse, bilinçte bozulma olursa, sıvı resüsitasyonu hemen stoplanmalı, oluşan bulgular düzelene kadar tekrar sıvı verilmemeli. <p>2. Ağır anemisi olan şoktaki hastada (hct <15 veya hb < 5 g/dL) verebileceğin en erken zamanda kan transfüzyonu sağlanmalı, sıvı ise sadece idame sıvısı olarak verilmelidir.</p>

İdame sıvı miktarı hızı, kaybedilen sıvı miktarı ve kaybedilmeye devam eden sıvı miktarına bağlıdır. İdame sıvı miktarı Holiday-Segar metoduyla belirlenebilir. Bu formüle göre önerilen; ilk 10 kilo için 100 ml/kg, 10-20 kg arasındaki, ilk 10 kilo için aynı, ikinci 10 kg için 50 ml/kg, 20 kg'nun üstü için ise 20 ml/kg olarak önerilmektedir.

Sıvı içerisindeki günlük Na ve Cl ihtiyacı 2-3 mEq/kg/gün, K ihtiyacı ise 1-2 mEq/kg/gün'dür (11).

5.2. Tonisite:

Eskiden hipotonik sıvıların kullanımıyla birlikte ciddi mortalite ve morbidite geliştiği gösterilmiştir. Bir hastanede yatan hastalarda hipotonik sıvı kullanımına bağlı hiponatremi geliştiği gözlenmiştir. Bu nedenle hipotonik sıvılar sıvı açığı bulunan çocuklar için uygun değildir (12-16).

2018'de Amerikan Pediatri Akademi Derneği, 28 gün-18 yaş arasında idame sıvı tedavisinde uygun potasyum klorür ve dekstroza içeren izotonik sıvıların kullanımının uygun olacağını bildirmişlerdir. Hastada hiperkalemi ya da böbrek yetmezliği yoksa, idame mayiye potasyum ilave edilmesi gerekmektedir. Kısa süreli mayi desteği sağlanan hastalarda potasyuma ihtiyaç yoktur. Ancak kılavuzlar 10 kg altındaki hastalar için 1lt'ye 10 mEq potasyum, 10 kg üstü hastalar için 1'lt ye 20 mEq potasyum eklenmesini önermektedir. Ayrıca aşırı sıvı ihtiyacı olan hastalarda hiperkloremik asidoza neden olabileceğinden dengeli solüsyonların kullanılması gerektiği belirtilmiştir.

Hipernatreminin hızlı düzeltilmemesine özen gösterilmelidir. Serbest su açığı hesaplanarak en az 48 saatte yerine konulmalıdır. Hızlı sıvı resüsitasyonu, ekstraselüler alandan intraselüler alana sıvının şiftine ve ekstraselüler alanda ise hızlıca sodyum düşüşüne neden olur. Bu durum ise serebral ödeme neden olur.

Oral alımı olmayan çocuklarda mayi içerisinde %5 dekstroza mutlaka bulunmalıdır. Hipoglisemi varlığında ise hızlıca düzeltilmelidir.

5.3. Komplikasyonlar

Hiponatremi, hipernatremi ve hipoglisemi dehidratasyon sonucu oluşabileceği gibi sıvı replasman tedavisinin bir komplikasyonu olarak da görülebilir.

5.3.1. Hiponatremi

En sık görülen dehidratasyon tipi izonatremik dehidratasyondur. Serum sodyum düzeyinin 135 mEq/L'nin altı hiponatremi olarak tanımlanır. İntravenöz sıvı tedavisi alan hastalarda elektrolit anormallikleri sık görülür. Bunun nedeni ya sodyum defisiti ya da serbest su fazlalığıdır. Ayrıca hastanede yatan çocuklarda, uygunsuz ADH salınımı olabilir. Sodyum ve su replasman tedavileri gerekebilir. Hiponatremi hipotonik sıvı kullanımına bağlı gelişebilir. Hem % 0.2 hem de %0.45 lik sıvılarda hiponatremi geliştiği görülmüştür (12).

Serum sodyum düzeyi 125 mEq/L'nin altına düştüğünde, ciddi santral sinir sistemi hasarı, nöbetler, letarji görülür. Bu durumda hızlıca %3 NaCl bolusu verilmelidir. Verilecek hipertonik sıvı (%3 NaCl) (ml): (İstenilen Na düzeyi- aktüel Na düzeyi) x 0,6x (hastanın kilosu) x 2 ile hesaplanır (17). Defisit tedavisi verilirken, aralıklı kan sodyum düzeyi takibi yapılmalıdır. Günde 12 mEq/L'nin üzerinde düzeltme yapılmamalıdır (18).

5.3.2. Sıvı Yüklenmesi

Böbrekler vücut sıvısını dengede tutsa da, aşırı sıvı replasmanları sıvı yüküne neden olabilir. Özellikle infantlarda sıvı yüklenmesine çok dikkat edilmesi gerekmektedir. Sıvı yüklenmesi açısından pulmoner ödem, taşikardi, kilo alımı gibi klinik bulgular yakından izlenmelidir. Birçok kronik ko-morbid durum sıvı yükü oluşma riskini arttırabilir. Karaciğer ve böbrek hastalıklarına bağlı protein kaybı, konjesitif kalp yetmezliği veya böbrek yetmezlikleri gibi hastalıklar bu duruma neden olur (12).

5.3.3. Hipernatremi

Serum Na düzeyinin 145 mEq/L'nin üzeri hipernatremi olarak tanımlanır. Sıvı kaybının sodyum kaybına göre daha fazla olduğu durumlarda, total sodyum düzeyi düşmüştür, ancak göreceli bir hiponatremi mevcuttur. Yine de hipernatremi gelişme riski az olduğundan izotonik sıvıların kullanılması önerilmektedir.

İnfanlarda ishal ve beslenememe gibi nedenlerle hızlıca dehidratasyon gelişebilir. İntraselüler ve intertisyel alandan intravasküler alana sıvı geçişi olur. İntravasküler volüm korunmaya çalışılır. Bu dönemde dehidratasyon bulguları taşikardi ve zayıf periferik nabızları iyi değerlendirmek gerekir. Şokablosu geç ve aniden gelişebilir (13).

2022 Avrupa Yenidoğan ve Çocuk Yoğun Bakım Derneği (ESPNİC)'in Akut ve Kritik Hastalarda Klinik Pratik Uygulama Kılavuzu Güçlü Önerileri (18)

1- Akut ve kritik hasta çocuklarda mümkünse oral ve enteral beslenme İV idame tedavisine tercih edilmelidir. Bu hem maliyeti hastanede kalış süresini azaltacaktır.

2- Hiponatremiden korumak amaçlı izotonik sıvılar idame tedavisi olarak kullanılmalıdır.

3- İdame mayiler olarak dengeli mayilerin kullanılması hastanede kalış süresini azaltır.

4- Laktat ile tamponizasyonu sağlanan dengeli solüsyonların karaciğer yetmezliğinde ve laktik asidozu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

5- Hipoglisemiyi engellemek için kan şekerini monitorize ederek hiperglisemiden koruyarak glikoz içeren sıvılar kullanılmalıdır.

6- Renal fonksiyonlar göz önüne alınarak, potasyum düzeyi monitorize edilerek, hipokalemiden hastayı koruyacak şekilde potasyum idame mayilere eklenmelidir.

7- Magnezyum, kalsiyum ve fosfat idame mayilere eklenmesi için yeterli kanıt yoktur.

8- Eser elementler ve vitaminlerin idame mayiler içerisine rutin olarak eklenmesi için yeterli kanıt yoktur.

9- Hastaların aldığı İV sıvılar, kan ürünleri, ilaç tedavileri, arter ve ven hatlarındaki flash yıkamalar hastanın aldığı günlük idame mayi içerisinde hesaplanmalıdır. Böylece sıvı yüklenmesi veya sıvıda geri kalınma durumları oluşmayacaktır. Ancak resüsitasyon sıvıları veya masif transfüzyonlar bu hesaplamalara katılmamalıdır.

10- Sıvı yükü oluşturulmaması, mekanik ventilatörde kalış süresini ve hastanede kalış süresini azaltacaktır.

11- Uygunsuz ADH salınımı olduğundan sıvı yükünü engellemek için idame mayi azaltılabilir.

12- Kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği gibi ödem gelişme ihtimali olan hastalıklarda idame günlük mayinin (holiday segarın) %50-60 kadarı mayi verilmelidir.

KAYNAKÇA

1) Kight BP, Waseem M. Pediatric fluid management. StatPearls NCBI Bookshelf, 2020.

2) Baskin E. Çocuklarda Güncel Sivi Tedavisi. J Curr Pediatr, 2008; 6: 0-0.

3) Chen L, Hsiao A, Langhan M, Riera A, Santucci KA. Use of bedside ultrasound to assess degree of dehydration in children with gastroenteritis. Acad Emerg Med. 2010 Oct;17(10):1042-7.

4) Santillanes G, Rose E. Evaluation and Management of Dehydration in Children. Emerg Med Clin North Am. 2018 May;36(2):259-273.

5) Vega RM, Avner JR. A prospective study of the usefulness of clinical and laboratory parameters for predicting percentage of dehydration in children. *Pediatr Emerg Care*. 1997 Jun;13(3):179-82.

6) Tamer AM, Friedman LB, Maxwell SR, Cynamon HA, Perez HN, Cleveland WW. Oral rehydration of infants in a large urban U.S. medical center. *J Pediatr*. 1985 Jul;107(1):14-9.

7) Bellemare S, Hartling L, Wiebe N, Russell K, Craig WR, McConnell D, Klassen TP. Oral rehydration versus intravenous therapy for treating dehydration due to gastroenteritis in children: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Med*. 2004 Apr 15;2:11.

8) Spandorfer PR, Alessandrini EA, Joffe MD, Localio R, Shaw KN. Oral versus intravenous rehydration of moderately dehydrated children: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2005 Feb;115(2):295-301.

9) Workman JK, Ames SG, Reeder RW, Korgenski EK, Masotti SM, Bratton SL, Larsen GY. Treatment of Pediatric Septic Shock With the Surviving Sepsis Campaign Guidelines and PICU Patient Outcomes. *Pediatr Crit Care Med*. 2016 Oct;17(10):e451-e458.

10) King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C., Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep*. 2003 Nov 21;52(RR-16):1-16

11) McNab S. Intravenous maintenance fluid therapy in children. *J Paediatr Child Health*. 2016 Feb;52(2):137-40.

12) Feld LG, Neuspiel DR, Foster BA, Leu MG, Garber MD, Austin K, Basu RK, Conway EE, Fehr JJ, Hawkins C, Kaplan RL, Rowe EV, Waseem M, Moritz ML., Subcommittee On Fluid And Electrolyte Therapy. Clinical Practice Guideline: Maintenance Intravenous Fluids in Children. *Pediatrics*. 2018 Dec;142(6).

13) Foster BA, Tom D, Hill V. Hypotonic versus isotonic fluids in hospitalized children: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*. 2014 Jul;165(1):163-169.e2.

14) Fuchs J, Adams ST, Byerley J. Current Issues in Intravenous Fluid Use in Hospitalized Children. *Rev Recent Clin Trials*. 2017;12(4):284-289.

15) McNab S, Ware RS, Neville KA, Choong K, Coulthard MG, Duke T, Davidson A, Dorofaeff T. Isotonic versus hypotonic solutions for maintenance intravenous fluid administration in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec18;(12):CD009457.

- 16) Farrell C, Del Rio M. Hyponatremia. *Pediatr Rev* 2007;28:426-428.
- 17) Meyers RS. Pediatric fluid and electrolyte therapy. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 2009, 14.4: 204-211.
- 18) Brossier, DW, Tume LN, Briant AR, Jotterand CC, Moullet C, Rooze S, et al. ESPNIC clinical practice guidelines: intravenous maintenance fluid therapy in acute and critically ill children—a systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine*, 2022, 1-18.

BÖLÜM II

ÇOCUKLARDA SOLUNUM YETMEZLİĞİ

Respiratory Failure in Children

Yasemin ÇOBAN

*(Dr. Öğr. Üyesi), Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi,
Tıp Fakültesi / Dahili Tıp Bilimleri
Bölümü / Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım BD
cobanyasemin@mu.edu.tr
ORCID: 0000-0002-5283-239X*

1. Giriş

Solunum sistemi, vücuda oksijen sağlar ve karbondioksiti vücuttan uzaklaştırır; ancak, bu görevlerden birinin veya her ikisinin birden gerçekleştirilememesi sonucunda solunum yetmezliği gelişir (1).

Solunum yetmezliğinin tam olarak anlaşılması, süreci yönetmek için çok önemlidir. Solunum yetmezliği, erken teşhis edilip müdahale edilmezse yaşamı tehdit eder, solunum arrestine, komaya ve ölüme yol açar.

2. Solunum fizyolojisi ve patofizyoloji

Normal bir solunum, beyin, akciğer, diğer respiratuar sistem ve vasküler sistemin tüm elemanları arasında interaktif bir iletişimin sonucunda gerçekleşir. Periferik kemoreseptörler aorta ve karotid cisimciklerin üzerinde bulunur. Bu periferik kemoreseptörler PaO₂, PaCO₂, pH'a duyarlıdır. pH ve PaO₂'daki düşme veya PaCO₂'daki artış sonucu ventilasyonu artırır. Santral kemoreseptörler ise beyin omurilik sıvısının pH'sına duyarlıdır. H⁺ iyonu santrale geçmez, ancak CO₂ kan beyin bariyerinden geçer. Bu nedenle küçük bir CO₂ artışı, beyin sapında solunum merkezinin uyarılmasına neden olur. Beyin sapındaki bir hasar ise hasarın derecesine bağlı olarak solunum paternini etkileyebilecektir (2).

İnspiratuar sistemin en önemli kası diyaframdır ve frenik sinir ile innerve olur. Bu sinir spinal kök C3-C5 arasından çıkar. Bu nedenle bu seviyenin üstündeki bir spinal kord travması diyafram paralizisine ve solunum yetmezliğine neden olur. Frenik sinir uyardığında, kubbe şeklindeki diyafram kası kasılır ve düzleşir, bunun sonucu olarak intratorasik basınç düşer, pozitif atmosfer basıncından negatif alveoler basınca doğru hava akımı olur. Ancak entübe edilen hastada pozitif basınçlı ventilasyonla bu çalışma prensibi bozulur.

Torakal spinal sinirler ise eksternal interkostal kasları innerve eder. İnspirasyon sırasında göğsün yukarı ve öne doğru yer değiştirmesini sağlar. Göğsün elastik yapısı ile de ekspiryum pasif bir işlem olarak gerçekleşir. Ancak egzersiz veya solunum sıkıntısı varlığında, bu innervasyon ile solunum kasları hem inspiryumda hem de ekspiryumda çok daha aktif bir şekilde çalışmaya başlar. Abdominal organlar torasik alana doğru kayar, intratorasik basıncın artmasına neden olur. Bu durum küçük çocuklarda akciğer kapasitesinin azalmasına neden olur.

Küçük çocuklarda özellikle infantlarda hava yollarının dar olması nedeniyle, erişkinlerden daha fazla akut solunum yetmezliği gelişir. Hava yollarındaki 1 mm'lik ödem ile havayolu yarı çapının 4 üssü katı kuvvetinde hava yollarında direnç artışına neden olur. Bu nedenle infantlarda hava yollarındaki mukus, ödem ve bronkokonstriksiyon ciddi anlamda hava yollarının daralmasına ve solunum iş yükünün artmasına neden olur. Çocuklarda kollateral ventilasyon henüz gelişmediğinden sıklıkla sağ üst lob ateletazisi gelişir (3). Çocukların göğüs kafeslerinin elastik özelliğinin fazla olması, zorlu solunumda akciğer kapasitesinin azalmasına neden olur. Ayrıca erişkine oranla diyafram kasında tip 1 kas liflerinin az olması, diyaframın çabuk yorulmasına neden olur. Son olarak infantlarda henüz solunum merkezi maturasyonu tamamlanmadığından apne ve bradiapne sık görülür (4).

Alveolar gaz bileşimi, alveolar-kapiller ara yüzünde meydana gelen alveolar ventilasyon (V) ve pulmoner kapiller kan akımı (P) dengesine bağlıdır. Normalde, V/P oranı bire eşittir. Ventilasyon, perfüzyona göre fazla olduğunda, V/P oranı birden büyüktür. Perfüzyon ventilasyona göre fazla olduğunda, V/P oranı birden küçüktür, V/P oranı sifıra ulaştığında ise şant oluşur. Bununla birlikte, sağlıklı çocuklarda, ventilasyon ve perfüzyon arasındaki denge, akciğerlerin apeksinden bazale farklılık gösterdiğinden, V/P oranı yaklaşık 0,8'dir. V/P uyumsuzluğu, Tip 1 solunum yetmezliğinin en yaygın nedenidir. V/P uyumsuzluğunun sebepleri içerisinde, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve pulmoner emboli sayılabilir (1).

3. Etiyoloji

Solunum yetmezliği gelişim şekline göre iki grubu ayrılabilir.

3.1. Tip-1 (Hipoksik/Akciğer yetmezliği) solunum yetmezliği:

Solunum sisteminin vücuda yeterince oksijen sağlayamadığında ve hipoksemiye yol açtığında meydana gelir. Tip 1 solunum yetmezliğinde parsiyel oksijen basıncının (PaO_2) <60 mmHg, oksijen saturasyonu ise %90'ın altındadır (1). Parsiyel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$) normal ya da düşük olabilir.

Hipoksemik solunum yetmezliğinin genel olarak nedenleri; %15 den daha düşük FiO_2 'nin solunması, pulmoner ventilasyonda azalma, alveollerde gaz difüzyonundaki bozukluklar, ekstrapulmoner şantlar ve ventilasyon/ perfüzyon bozuklukları olarak özetlenebilir (5).

Hipoksemimin nedenine bağlı olarak alveolar-arteriyel (A-a) gradiyenti normal veya artmış olabilir. A-a gradyanı ve alveoler gaz denkleminin formülleri aşağıda verilmiştir; bu kavramlar solunum yetmezliğinin patofizyolojisini anlamada yardımcıdır.

$$A-a \text{ gradyanı} = PAO_2 - PaO_2$$

PAO_2 = Parsiyel alveoler oksijen basıncı

PaO_2 = Parsiyel arteriyel oksijen basıncını ifade eder.

Alveolar gaz denklemi: (6)

$$PAO_2 = FiO_2 (PB - P_{su}) - PaCO_2/0,8$$

PAO_2 = Parsiyel alveoler oksijen basıncı

FiO_2 = Solunan oksijen fraksiyonu

PB = Barometrik (Atmosferik) basınç

P_{su} = Suyun vücut sıcaklığındaki buhar basıncı ($37^\circ C$)= 47 mmHg

$PaCO_2$ = Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncını

1.1.1. Normal A-a gradiyentli Tip 1 solunum yetmezliği sebepleri:

1.1.1.1. Alveoler hipoventilasyon:

Alveolar hipoventilasyon, $PaCO_2$ 'yi artırır. Alveoler gaz denklemi, $PaCO_2$ 'daki artışın parsiyel alveoler oksijen basıncında (PAO_2) düşüşe neden olduğunu göstermektedir. Bu durumda PAO_2 ve PaO_2 eşit büyüklükte azaldığı için A-a gradyanı normaldir. Şiddetli olduğunda, alveolar hipoventilasyon Tip 2 solunum yetmezliğine ilerleyebilir (7).

1.1.1.2. Düşük atmosferik basınç/solunan havadaki oksijen fraksiyon:

Alveoler gaz denklemi, düşük P_{atm} ve FiO_2 ile PAO_2 azaldığını gösterir. Her iki durumda da A-a oksijen gradyanı normal kalır ve hipoksiye verilen

yanıt hiperventilasyon olduğu için PaCO_2 azalır. Klinik olarak, bu solunum yetmezliği yüksek rakımlarda ortaya çıkar (8).

1.1.2. A-a oksijen gradiyentlerinin arttığı Tip 1 solunum yetmezliği sebepleri:

3.1.2.1. Difüzyon defekti:

Atmosfer ile akciğerler arasındaki gaz değişimi alveolo-kapiller ara yüzde gerçekleşir. Azalan yüzey alanı veya artan kalınlık gibi alveoler-kapiller ara yüzün alveoler bileşenindeki yapısal değişiklikler, zar boyunca difüzyon kusurlarına neden olabilir. Ek olarak, alveolo-kapiller ara yüzey yoluyla pulmoner kapiller geçiş süresinin azalması, zar boyunca difüzyon kusurlarına neden olabilir. Her iki durumda da, karbondioksit alveolar-kapiller membran boyunca oksijenden daha kolay yayıldığı için hiperkapni oluşmaz. Amfizem, akciğer fibrozisi gibi interstisyel akciğer hastalıkları, pulmoner ödem gibi hastalıklar bu tip solunum yetmezliğine sebep olur (5).

3.1.2.2. Şant:

Şant, V/P oranı sıfıra ulaştığında meydana gelir. Alveoler-kapiller ara yüzde gaz değişiminin olmaması gerçek bir şantı gösterir. Bu durum atriyal septal defekt ve patent foramen ovale'de görülen intrakardiyak sağdan sola şanta benzer. V/P uyumsuzluğunun aksine, gerçek şant ek oksijen tedavisi ile düzelmez. Ventilasyonun neredeyse sıfırlandığı durumlarda görülen şantlar ise intrapulmoner şant olarak adlandırılır. İntrapulmoner şant etiyojileri şunlardır;

- Total atelektazi
- ARDS
- Ağır akciğer ödemi
- Pulmoner hemoraji
- Pnömotoraks

Akciğer dışı Tip 1 solunum yetmezliği yapan nedenler arasında en sık konjestif kalp yetmezliği ve hepatopulmoner sendrom izlenir (1).

3.1. Tip-2 solunum yetmezliği (Hiperkapnik):

Solunum sisteminin karbondioksiti vücuttan yeterince çıkaramadığında ve hiperkapniye yol açtığında ortaya çıkar ve solunum pompası yetersizliği ve artan karbondioksit üretiminden kaynaklanabilir (1).

Hiperkapnik solunum yetmezliği, solunum pompası sorunları ve/veya artmış CO_2 üretimine bağlı olarak $\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg ve pH < 7.35 artışı olarak

tanımlanır. Ancak çocuklarda genellikle venöz kan gazı bakıldığından, venöz kan gazındaki CO_2 ($PvCO_2$) düzeyi 50'nin altında ise kesinlikle hiperkapnik solunum yetmezliğinin olmadığını gösterir. Ancak $PvCO_2$ 55'in üzerinde ise hiperkapnik solunum yetmezliği dışlanamaz. Nitekim arterdeki CO_2 düzeyi vendeki değerden daha düşüktür. $PvCO_2$ numune alma şekli, yeri ve kardiyak output göz önüne alınarak çok dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır (1).

Alveolar ventilasyon denkleminde göre $PaCO_2$ seviyesi, CO_2 üretim hızı (VCO_2) ile orantılı ve CO_2 eliminasyon hızı (yani alveolar ventilasyon) ile ters orantılıdır ($PaCO_2 = VCO_2 / VA$).

Alveolar ventilasyon (VA), dakika ventilasyonun (VE) ve ölü boşluğun (VD) tidal hacme (Vt) oranının ürünüdür ($VA = VE \times [1 - VD/Vt]$).

Hiperkapnik solunum yetmezliğinin en yaygın nedeni azalmış VA iken, artmış CO_2 üretimi çok nadir bir nedendir. Solunum yetmezliğinin nedenine bağlı olarak PaO_2 normal veya azalmış olabilir.

Hiperkapnik solunum yetmezliğinden sorumlu iki ana paradigma, merkezi sinir sistemi veya periferik nöromusküler bir hastalık, daralmış hava yolu veya geçişi kısıtlayıcı bir engel nedeniyle "nefes alamama" şeklinde kendini gösterir; dolayısıyla hipoventilasyona ve hiperkapniye yol açar.

Solunum pompa bozuklukları: Solunum pompası; göğüs duvarı, pulmoner parankim, solunum kasları ile merkezi ve periferik sinir sistemlerinden oluşur. Solunum pompasının bahsedilen bileşenlerinden herhangi biriyle ilgili sorun, ventilasyon etkinliğini düşürür.

Merkezi sinir sistemi sorunları: Sedatifler (alkol, benzodiazepinler ve uyuşturucu maddeler) ve merkezi sinir sistemi hastalıkları (ensefalit, paralizi, tümör ve omurilik travmaları) solunum fonksiyonunu bozarak hipoventilasyona neden olabilir.

Nöral ve nöromusküler ileti bozuklukları: Amyotrofik lateral skleroz, botulizm, Guillain-Barre sendromu, miyasteni gravis, organofosfat zehirlenmesi, poliyo, omurilik travmaları, tetanoz ve transvers miyeliti solunum pompasının işlevini bozarak hipoventilasyona neden olabilir.

Göğüs duvarı ve plevral bozukluklar: Yelken göğüs, kifoskolyoz, hiperinflasyon, masif plevral efüzyon, obezite ve torakoplasti, solunum pompasının işlevini bozarak hipoventilasyona neden olabilir.

Ölü boşluk ventilasyonu: Akut respiratuar distress sendromu, bronşit, bronşektazi, amfizem ve pulmoner emboli gibi V/P oranını artıran durumlar hipoventilasyona neden olabilir. Hipoventilasyon, tipik olarak ölü boşluk ventilasyonu toplam ventilasyonun %50'sini aştığında meydana gelir.

Artmış ölü boşluk: Ölü boşluk (VD), akciğerin anatomik veya fizyolojik olarak gaz alışverişi yapamayan bölgelerini ifade eder. Taşipne, ölü boşluk-tidal hacim oranını (VD/Vt) artırarak yüksek CO₂'ye katkıda bulunabilir.

Kas anormallikleri: Diyafram felci, yaygın atrofi, kas distrofisi ve rüptüre diyafram, solunum pompasının işlevini bozarak hipoventilasyona neden olabilir.

Artan CO₂ üretimi: CO₂ oksidatif metabolizmanın bir yan ürünüdür. Ateş, egzersiz, hiperalimentasyon, sepsis ve tirotoksikoz nedeniyle yüksek miktarda CO₂ üretilebilir. Ventilasyon mekanizmasındaki artış yetersiz kalırsa, yüksek CO₂ üretimi patolojik hale gelir.

Hipoksemik ve hiperkapneik solunum yetmezliği akut veya kronik olabilir. Solunum yetmezliği dakikalar ve saatler içerisinde veya birkaç gün veya daha uzun bir sürede ortaya çıkabilir. Akut solunum yetmezliğinde, pH 7.35'in altına düşer, zeminde kronik solunum yetmezliği olan hastalarda PaCO₂ bazal değerinin 20 mmHg üzerine çıkar. Akut ve kronik solunum yetmezliğini arteryel kan gazı değerlendirmesi ile birbirinden ayırmak zordur. Ancak öykü, pulmoner hipertansiyon, polistemi, cor-pulmonale gibibir takım klinik belirteçler; kronik hipoksemiye işaret eder (5).

4. Solunum Yetmezliği Olan Hastanın Değerlendirilmesi

4.1. Genel Değerlendirme

Akut solunum yetmezliği olan bir çocukta ilk amaç, solunum yetmezliğinin derecesini belirlemektir. Dikkatli bir gözlemlerle hasta değerlendirilmelidir. Vital bulguları, genel görünümü, akciğer muayenesi, bilinç düzeyinin değerlendirilmesi ile birlikte hastalığın şiddeti ve sebebi anlaşılabilir hastanın solunum arrestini gelişmesini engelleyecek önlemlerin alınmasını sağlar. Taşipne ve hipoksemi akut solunum yetmezliğinin en yaygın belirtileridir. Taşikardi solunum yetmezliğinin gelişeceğini haber verse de genellikle göz ardı edilen bulgulardan biridir. İnterkostal, subkostal, suprasternal çekilmeler, inleme, burun kanadı solunumu, baş sallama hareketi, karın solunumu görülür. Nöromusküler hastalıklara bağlı ya da santral sinir sistemi patolojilerine bağlı gelişen solunum yetmezliklerinde ise bu tipik klinik bulgular gözlemlenmeyebilir. Bu hastalar çoğunlukla kan gazı ile birlikte değerlendirilmesi uygundur.

Akciğer oskültasyonu hem tanı hem de tedavide yardımcı olacaktır. Wheezing duyulması ya da ekspiryum uzunluğunun varlığı, alt hava yollarında bronkokonstriksiyon olduğunu düşündürür. Lokalize bulguların varlığı, fokal bir pnömoni odağını ya da yabancı cisim aspirasyonunu düşündürür. Solunum

seslerinin alınmaması, pnömotoraks, plevral efüzyon, akciğerde konsolidasyon olduğunu gösterir. Tüm akciğer alanlarında yaygın rallerin duyulması, pulmoner ödem veya diffüz intertisyel ödemin bulgusudur. Stridor ise daha çok üst hava yollarındaki türbülant akımın oluşturduğu ses sonucu ortaya çıkar ve krup, eksternal hava yolu basısında, üst hava yolundaki yabancı cisimlere bağlı olarak duyulur.

Mental durum bozukluğu çoğunlukla solunum yetmezliği sonucunda gerçekleşir. Hiperkapnik hastalarda somnolans görülürken, hipoksemik hastalarda ise santral sinir sistemini de etkileyen oksijen sunumundaki yetersizlik nedeniyle ajitasyon ön planda görülür. Travmatik beyin hasarı olan hastalarda glaskow koma skoru 8'in altında ise hava yolunu korumak amaçlı hasta entübe edilmelidir. Akut solunum yetmezliğinde glaskow koma skoru kullanılmaz. Ancak hastalığın gidişatını değerlendirmede, nöromusküler bir bozukluğu tanımlamada, nörolojik muayene konusunda evrensel bir ölçüt olarak kullanılması uygundur (1).

4.2. Öykü

Prematüre, immün yetmezlik, doğumsal anormallikler ve kronik pulmoner, kardiyak veya nöromusküler bozukluklar (kistik fibrozis, astım, konjenital kalp hastalığı, miyastenia gravis veya spinal kaslar atrofi) gibi risk faktörleri araştırılmalıdır. Ayrıca, yabancı cisim, kafa travması, nöbet veya sedatiflere maruziyet bilinmelidir. Hastanın yaşının küçük olması da solunum yetmezliğinin gelişmesi için bir risk faktörüdür.

Daha büyük çocuklarda tipik olarak solunum semptomları (nefes darlığı, öksürük, hemoptizi, balgam üretimi ve hırıltı) ile baş vurur; ancak diğer organ sistemlerinden gelen semptomlar da (göğüs ağrısı, iştah azalması, mide ekşimesi, ateş ve kilo kaybı) önemlidir. Obezite, semptomları ve süreci ağırlaştırır bir faktör olarak bilinmektedir. Ayrıca bağışıklık sistemi baskılanmış durumların varlığı erken dönemde solunum yetmezliği riski taşıyan hastaların risk sınıflandırmasında da önemlidir. Akciğer hastalığı olanlarda, inhaler uyumunu ve tekniğini, son steroid kullanımını ve ayrıca çevresel tetikleyicilere maruz kalmayı değerlendirmek de önemlidir. Ayrıca anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin kullanımı araştırılmalıdır.

Solunum yetmezliği söz konusu olduğunda alkol kullanımı, bağışıklığı baskılanmış bir duruma yol açarak hastaları belirli enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale getirebilirken, hareketsiz bir yaşam tarzı pulmoner emboli riskini artırabilir. Evcil hayvan beslemek, dalmak veya uçmak gibi hobiler, pasif/aktif tütün kullanımı da solunum yetmezliği etiyojileri düşünüldüğünde anlamlı olabilir.

4.3. Fizik Muayene

• Kafa: Cushingoid görünüm, siyanoz, horner sendromu ve soluk konjunktiva

• Boyun: Juguler venöz dolgunluk, lenfadenopati ve trakeal deviasyon

• Göğüs: Hastada solunum hızının sayılması ve yaşlara göre normal değerlerle karşılaştırılması gerekir, ASY'de takipne sık saptanan, bradipne ise acil müdahale gerektiren, son dönem solunum yetmezliğinde saptanan bir bulgudur. Asimetrik göğüs genişlemesi, bradipne, bronşiyal solunum sesleri, Cheyne-Stoke solunumu, raller, azalmış solunum sesleri, kussmaul solunumu, kifoskolyoz, şiddetli P2, paradoksal solunum, pektus karinatum, pektus ekskavatum, çan göğüs, göğüs genişlemesinde azalma, stridor, taktil vokal fremitus, ral, ronküs belirlenmelidir.

• Solunum sistemi muayenesine ilave olarak kardiyak muayene de yapılmalıdır.

• Nörolojik muayene ve koma skalası da değerlendirilmelidir. Mitokondriyal hastalıklar, Guillain-Barre sendromu, spinal müsküler atrofi veya Duchenne muskuler distrofisi gibi kas gücünün azaldığı durumlar solunum yetmezliğine yol açar.

• Karın: Hepatomegali

• Üst ekstremiteler: Asteriksiz, çomak parmak, periferik siyanoz ve titreme

• Alt ekstremiteler: Ödem, periferik siyanoz ve tek taraflı şişlik muayeneleri yapılmalıdır.

Ateş, nefes darlığı, öksürük ile beraber konsolidasyon bulguları pnömoniyi düşündürür. Daha önceden var olan hastalık öyküsü ile beraber nefes darlığı, bilateral inspiratuar raller, boyun venöz dolgunluğu, S3 duyulması veya patolojik üfürüm olması kardiyojenik pulmoner ödemi akla getirir. Akut nefes darlığı olan anormal mental durum ya da nöromusküler güçsüzlük öyküsü olan bir hastada aspirasyon akla gelmelidir.

Atopi ya da astım öyküsü olan hastalarda expiratuar fazda uzama ile birlikte hava girişinde azalma varsa akut ciddi astımla uyumludur. Mediastinal çıtırtı sesi ya da subkutan amfizem pnömomediastinum veya pnömotoraksı düşündürür ve prognozu kötü olabilir (9).

Akut hiperkapnide taşikardi, ciltte kızarıklık, ajitasyon ortaya çıkabilir. Kronik solunum yetmezliği olan çocuklar, alevlenme dönemlerinde, kötüleşen hiperkapni ve hipoksemi belirtileri ortaya çıkar. Ciddi kronik karbondioksit retansiyonundaki hastalar; bilinç bozulması veya koma, deprese derin tendon refleksleri ile başvururlar.

Solunum yetersizliği belirtileri ile seyreden durum ve hastalıklar, Tablo 1’de özetlenmiştir (1).

Tablo 1. Akut solunum yetmezliği nedenleri (1)

<ul style="list-style-type: none"> • Akciğer Parankimi • Pnömoni • Bronşolit • Astım • Akut respiratuar distress sendromu (ARDS) • Aspirasyon • Pulmoner Ödem • Havayolu • Krup • Yabancı cisim • Subglottik stenoz • Vasküler ring • Havayolu malazileri (örn; laringomalazi) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nöromuskuler bozukluklar • Miyopatiler • Nöropatiler (örn; Gulian- Barre send.) • Nöromuskuler kavşak bozuklukları (örn; miyastenia gravis) • Santral sinir sistemi disfonksiyonu (enfeksiyon, nöbet,..) • Diyafram paralizi
---	--

4.4. Laboratuvar Tetkikleri

Solunum yetmezliği çok sayıda patolojik durumun neden olduğu bir sendromdur. Dolayısıyla, solunum yetmezliğini değerlendirmek için tek bir algoritma mevcut değildir. Teşhis amacıyla, laboratuvar tahlilleri (örneğin; magnezyum/fosfor, potasyum, prokalsitonin, troponin ile tam kan sayımı), mikrobiyolojik ajanların tespiti için kan kültürleri, balgam kültürleri, solunum yolu patojen paneli testleri, üriner antijen testleri ve 12 derivasyonlu elektrokardiyografi gerekebilir.

Solunum yetmezliğinin teşhisi ile tedavisi, arteriyel kan gazı, kapnometri, radyografi, nabız oksimetresi ve ultrasonografi ile değerlendirilmesi ile ilgili bilgilerin ışığında planlanmalıdır.

4.5. Arteriyel kan gazları

Solunum yetmezliği teşhisinde en önemli göstergelerdir. pH, PaO₂, PaCO₂ ve serum bikarbonatı (HCO₃) değerleri incelenir. Yine de elde edilen HCO₃’ün hesaplanmış bir değer olduğu ve bu nedenle hatalı olabileceği unutulmamalıdır.

Oksijenasyon, PaO_2 'nin yorumlanmasıyla değerlendirilir. Hipoksemi, PaO_2 'nin 60 mmHg'den az olması olarak tanımlanır. Ventilasyon, PaCO_2 'nin yorumlanmasıyla değerlendirilir. Hiperkapnik solunum yetmezliğinde, PaCO_2 50 mmHg' den daha büyük bir değerde bulunur.

Arteriyel kan gazlarından elde edilen bilgiler, böbreklerin PaCO_2 ' ye verdiği yanıtı değerlendirerek, 'akut solunum yetmezliğini kronik solunum yetmezliğinden ayırt etmek için' de kullanılabilir. Respiratuar asidozda böbrekler, proksimal kıvrımlı tübülde HCO_3 emilimini artırarak yanıt verir. Bu oldukça yavaş bir süreç olduğundan, akut respiratuar asidozdaki HCO_3 absorpsiyonunun büyüklüğü, kronik respiratuar asidozdaki HCO_3 absorpsiyonunun büyüklüğünden daha azdır. Bu fark, akut ve kronik solunum yetmezliği ayrımını sağlar (10).

4.6. Kapnometri

Ekshale edilen gazdaki karbondioksitin ölçümü olan kapnometri, kalitatif veya kantitatif olabilir. Kalorimetrik kapnometri, pH' a duyarlı bir göstergenin renk değişimine dayanan, dışarı verilen gazdaki kalitatif bir karbondioksit ölçümüdür. Kızılötesi kapnometri, parsiyel karbondioksit basıncının (pCO_2) ölçülmesine dayanan, dışarı verilen gazdaki karbondioksitin nicel bir ölçüsüdür. Kantitatif kapnometri, kalitatif kapnometriden daha fazla bilgi sağlar.

Normal durumda, ekspirasyonun sonunda kısmi karbondioksit basıncı veya soluk sonu pCO_2 (EtCO_2) ile PaCO_2 birbirine yakın değerlerdedir. Normal şartlarda PaCO_2 tipik olarak EtCO_2 'den 2 ila 3 mmHg daha fazladır. Gaz değişiminin bozulduğu patolojik durumlarda, artan ölü boşluk ventilasyonu nedeniyle PaCO_2 ve EtCO_2 arasındaki fark 3 mmHg' nin üzerine çıkar.

Kantitatif kapnometriden elde edilen değerler grafiksel olarak çizilebilir ve dalga formu kapnografisi olarak görüntülenebilir. Bu dalga formlarının analizi, patolojik durumların (apne, bronkospazm, hiperventilasyon ve hipoventilasyon) saptanmasını sağlar.

4.7. Radyografi

Solunum yetmezliğinin değerlendirilmesi için çeşitli görüntüleme yöntemleri mevcuttur. Bunlar, akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, nükleer tıp, anjiyografi ve ultrasonografi olabilir. Acil durumda hasta başı akciğer ultrasonu (Blue protokolü), akut solunum yetmezliğinin anında teşhisi için kolay ve etkili bir araçtır. Solunum yetmezliğinin kardiyovasküler orijinli olduğundan şüpheleniliyorsa, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi yapılmalıdır.

4.8. Pulse Oksimetre

Arteriyel oksijenasyonun ölçümü, pulsatil kanın analizi ile sağlanır. Bu algoritmalar, ışık absorpsiyonunun oksijen doygunluğu (SpO₂) olarak bilinen oksijenle doymuş hemoglobin fraksiyonuna dönüştürülmesini sağlar. Bu non-invaziv araç, solunum yetmezliğinin teşhisinde ve yönetiminde oldukça faydalıdır (11).

5. Tedavi -Yönetimi

Solunum yetmezliğinin tedavisi altta yatan nedene yönelik olmalı, gerekirse oksijenasyon ve ventilasyon ile destek sağlanmalıdır. Solunum destek yöntemleri tedavinin temel taşıdır. Tedavi, destekleyici önlemleri ve altta yatan nedenin tedavisini içerir.

Klinik olarak ağır, solunum ve/veya kardiyak arrest durumlarında laboratuvar sonuçları beklenmeden entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon desteği sağlanmalıdır. Son yıllarda non-invaziv oksijen destek sistemleri kullanım oranları oldukça artmıştır. Böylece entübasyon ve invaziv ventilasyon oranları düşmüştür. (12).

Yüksek akımlı nazal kanül oksijen terapisi (YANKOT) ile yüksek akımlı ısıtılmış ve nemlendirilmiş hava nazal kanül yardımıyla hastaya non-invaziv bir yöntem ile komplikasyon oranları düşük güvenilir bir şekilde oksijen desteği sağlamaktadır. Yüksek akımlı denilmesinin nedeni olarak fizyolojik dakika ventilasyonun üzerinde bir akım sağlaması nedeniyle denilmektedir. YANKOT yüksek FiO₂ ile akut hipoksemiye düzeltir, küçük hava yollarına ve alveollere pozitif basınç sağlayarak solunum iş yükünü azaltır (13).

Nazal, oronazal veya tam yüz maskeleri ile CPAP ya da BiPAP ise daha eski bilinen non-invaziv mekanik ventilasyon yöntemleridir. CPAP sürekli bir sabit basınç sağlarken, BiPAP ile hasta ile senkronize şekilde inspirasyona ve ekspirasyona destek sağlar. Bu maskelerin yüze sıkıca oturması, yüzde ve ciltte deformasyona, sekresyonların aspirasyonuna ve kusmaya neden olabilmektedir. Yine de bu yöntemler ile hastalar entübasyondan ve invaziv mekanik ventilasyondan korunmaktadırlar (14). Astımlı hastalarda entübasyondan sonra da ısrarlı bronkospazm devam etmekte ve ventilasyonda zorluk yaşanmaktadır. Bununla birlikte BiPAP ile astımlı hastalarda olumlu sonuçlar alınmakta ve solunum iş yükü azaldığı görülmektedir (14,15). BiPAP nöromusküler hastalıklarda da hem inspirasyonu sağlamakta hem de akciğer kapasitesinin korunmasına yardımcı olmaktadır. Böylece hastalar entübasyondan korunur.

Ancak non-invaziv mekanik ventilasyon ile oksijenasyon ve ventilasyon sağlanamıyorsa entübasyona ihtiyaç duyabilir (14-16).

Pozitif basınçlı ventilasyon ve entübasyon akut solunum yetmezliği olan çocuklarda sıklıkla gerekebilir. Hastanın non invaziv ventilasyona rağmen oksijenasyonu ve/veya ventilasyonu yetersizse, hava yolu koruyucu refleksi kaybolmuşsa entübe edilmelidir. Entübasyon deneyimli bir kişi tarafından yapılmalıdır. Entübasyon işlemi genellikle güvenli bir işlemdir ancak %6 oranında ciddi komplikasyon ve %1.7 oranında kardiyak arrest gelişebilir (16). Zor hava yolu erkenden tanınmalıdır. Zor hava yolu düşündürecek durumlar; kraniyofasial anomaliler, ağız boşluğunun açılmasında zorluk, boyun ekstansiyonunda kontrendikasyon ve zor entübasyon öyküsüdür. Son yıllarda video laringoskop kullanımı artmıştır (17). Entübasyon için her ünitenin bir kontrol listesi olmalıdır. Hastaya hızlı ardışık entübasyon yapılmalıdır (Tablo 2) (18).

Entübe edildikten sonra çoğunlukla konvansiyonel mekanik ventilasyon uygulanmaktadır. ARDS'li hastalarda 6 ml/kg ile 12 ml/kg tidal volüme karşılaştırıldığında, düşük tidal volümlü grupta %25 mortalite oranlarının düştüğü saptandığından mekanik ventilasyon stratejileri çoğunlukla bu yöndedir (19). Hipoksemiye engellemek için gerekli FiO_2 %40'ın üzerinde ise PEEP basıncının artırılması gerektiği böylece oksijene sekonder gelişecek akciğer hasarının azaltılacaktır (20).

Konvansiyonel mekanik ventilasyon ile yetersiz kaldığı durumlarda yüksek frekanslı ossilatuar ventilasyon (HFOV) kullanılmalıdır. HFOV yüksek ortalama akciğer basıncı ile akciğeri açık tutar, düşük tidal volüm ile akciğer hasarı gelişmesini engeller.

Nitrik oksik, pulmoner arterde vazodilatasyon yapar. V/P oranını iyileştirir. Ancak mortalite üzerine bir etkisi yoktur. Prone pozisyon ilk 48 saatte ARDS'li hastalarda V/P oranlarını iyileştirdiği bildirilmiştir ve önerilmektedir (19).

Konvansiyonel ve ileri düzey mekanik ventilasyon ile oksijenizasyon ve ventilasyon sağlanamayan hastalarda venövenöz ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) önerilmektedir. ECMO'ya alınan hastalarda %64 oranında yaşama oranları olduğu belirtilmektedir (21).

Hastanın mekanik ventilasyondan ayrılması için öncelikle altta yatan nedenin düzelmesi, mekanik ventilatör basınçlarının düşürülmesi gerekmektedir. Prognoz altta yatan hastalığa bağlı olmakla birlikte çok az hasta trakeostomi ve uzun dönem mekanik ventilasyona bağlı kalabilmektedir (1).

Tablo 2: Çocuklarda Hızlı Seri Entübasyon

<p>Entübasyona hazırlık öncesi aşağıdakileri kontrol et</p> <p>Preoksijenizasyona başla</p> <p>Altta yatan durumu tanımla, uygun ilaç seçimini planla (örn; KİBAS, sepsis, astım, süksinilkolin vermeyi düşünüyorsan kontrendikasyon var mı düşün)</p> <p>Zor hava yolu mu? Balon make ile ventile oluyor mu? (Küçük çene, ağız tam açılıyor mu? Üst hava yolunda travma, enfeksiyon?)</p> <p>Ekipmanlarını kontrol et, tam mı?Çalışıyor mu?</p> <p>Entübasyon başarısız olursa ikinci planını düşün.</p>
<p>Preoksijenizasyon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spontan solunumu olan hastalarda; geri solumasız maske ile 3 dk boyunca % 100 FiO₂ (>7 L/dk oksijen akımı ile) solut. • Apne veya yetersiz solunumu olan hastalarda; %100 FiO₂ ile balon maske ventilasyonunu sağla • İndüksiyon ve paralizisi durumunda, 1 L/kg/dk (maksimum 15L/dk) nazal kanül ile oksijen vermeye devam et <p>Ulaşabildiğin en yüksek konsantrasyonda oksijen desteğini sağla</p>
<p>Tedavi öncesi (Opsiyonel)</p> <p>Atropin: Rutin olarak önerilmemektedir. Ancak aşağıdaki durumlar varsa yapılması önerilir.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 yaş altı çocuklar • Şok bulgusu varlığı • 5 yaş altında süksinilkolin yapılacak çocuklar • İkinci doz süksinilkolin alan çocuklar <p>Doz: 0.02 mg/kg minumum doz yok, maksimum tek doz:1 mg, IV yol yoksa IM yapılabilir.</p>

İndüksiyon (Sedasyon)

Etomidat:

- Hemodinamik instabilitesi olan hastalarda kullanımı güvenlidir.
- Nöroprotektif etkilidir.
- Geçici adrenokortikal yetmezlik yapar.
- Septik şoklu hastalarda rutin olarak kullanılmaz.
- Doz: 0.3 mg.7kg IV.

Ketamin:

- Katekolamin tükenmemişse hemodinamik instabilitede güvenlidir.
- Septik şok ve bronkospazmı olan hastalarda kullan.
- İntrakraniyel basıncı artmış hipertansif hastalarda kullanırken dikkatli ol.
- Doz: 1-2 mg/kg/ IV (IV yol yoksa IM yapılabilir IM için doz: 3-7 mg/kg)

Propofol:

- Hipotansiyon yapar. Hemodinamik olarak stabil olan status epileptikuslu hastalarda kullanılabilir.
- Doz: 1-1.5 mg/kg IV

Midazolam:

- Hemodinamik olarak olan stabil status epileptikuslu hastalarda kullanılabilir. Bilinç kaybı etkisi uzun sürer. Tekrarlayan dozlar gerektiğinde hipotansiyona neden olabilir.
- Doz: 0.2-0.3 mg/kg/ IV (max: 10mg, etkisi ortaya çıkması için 2-3 dakika gerekebilir)

Fentanil:

- Kardiyojenik şokta ve katekolamin dirençli hipotansif hastalarda opsiyonel olarak kullanılabilir(ancak çocuklar için yeterli veri yoktur)
- Doz: 1-5 mcg/kg dan titre edilebilir. Hipotansif hastalarda düşük dozda başlanmalıdır. 30-60 saniyenin üzerinde yavaş püse yapılmalıdır. Göğüs duvarı rijiditesi ve solunum depresyonu yapar.

Paralitik ajan

Rokuronyum:

- Süksinilkolinin kontrendike olduğu durumlarda, yada elinizde sugammadex varsa ilk tercih olarak kullanılabilir.
- Doz: 1 mg/kg IV

Süksinilkolin:

- Rabdomiyolizin olduğu ezilme sendromlarında, kronik kas iskelet hastalıklarında (Becker musküler distrofi) nöromusküler hastalıklarda (paralitik serebral palsi), yanık, multiple travma, nörojenik yaralanmalardan 48-72 saat sonraya kadar, malign hipertermi veya hiperkalemi varlığında kullanılmamalıdır.
- Doz: 2 yaş altı çocuklarda: 2mg/kg IV, daha büyük çocuklarda 1-1.5 mg/kg IV (IV yol yoksa IM doz: 4 mg/kg)

Koruma Ve Pozisyon Verme

- Travmalı hastada manuel servikal immobilizasyon korunmalıdır.
- Servikal travma şüphesi olmayan hastalarda koklama pozisyonuna getirilmelidir. (Dış kulak yolu ile omuz başı aynı hizaya getirilmeli, ağız ve burun tavanı görmelidir)
- Yeterli doğru laringoskop blade pozisyonuna rağmen, glottis görünmüyorsa, hafif krikoid bası yapılabilir.

Entübasyon Doğruluğunu Belirleme

- End-tidal CO₂ ve oskültasyon ile endotrakeal tüpün yerini doğrulamak gerekir.

Post-entübasyon Yönetimi

- Tüpün seviyesinin belirlenmesi için akciğer grafisi çekilmelidir.
- Sedasyonun (midazolam), analjezi (fentanil), gerekirse parolitik ajan başlanmalıdır.

IV: intravenöz, IM: intramusküler, CO₂ : karbondioksit, FiO₂: İnspire edilen oksijen fraksiyonu

KAYNAKLAR

- 1) Friedman ML, Nitu ME. Acute respiratory failure in children. *Pediatric annals*, 2018, 47.7: e268-e273.
- 2) North JB, Jennett S. Abnormal breathing patterns associated with acute brain dam- age. *Arch Neurol*. 1974;31(5):338-344
- 3) Terry PB, Traystman RJ. The clinical sig- nificance of collateral ventilation. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(12):2251-2267. doi:10.1513/AnnalsATS.201606-448FR.
- 4) Schroeder AR, Mansbach JM, Steven- son M, et al. Apnea in children hospi- talized with bronchiolitis. *Pediatrics*. 2013;132(5):e1194-e1201. doi:10.1542/ peds.2013-1501.
- 5) Kendirli T. Akut Solunum Yetmezliği Ve Tedavisi. Çocuk yoğun bakımı kitabı, basım yılı 2018, Akademisyen Kitabevi.
- 6) Conkin J. 2016. Equivalent Air Altitude and the Alveolar Gas Equation. *Aersp Med Hum Perform*. 87(1): 61-4.
- 7) Hendrickson KW, Peltan ID, Brown SM. 2021. The Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome Before and After Coronavirus Disease, *Crit Care Clin*. 37(4):703-716.
- 8) Sharma S, Hashmi MF, Burns B. 2022. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL) Alveolar Gas Equation.
- 9) Terry PB, Traystman RJ. The clinical significance of collateral ventilation. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(12):2251-2267. doi:10.1513/AnnalsATS.201606-448FR.

10) Castro D, Patil SM, Keenaghan M. 2022. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Arterial Blood Gas.

11) Schroeder AR, Mansbach JM, Steven-son M, et al. Apnea in children hospitalized with bronchiolitis. *Pediatrics*. 2013;132(5):e1194-e1201. doi:10.1542/peds.2013-1501.

12) Mayordomo-Colunga J, Pons-Odena M, Medina A, et al. Non-invasive ventilation practices in children across Europe [published online ahead of print March 24, 2018]. *Pediatr Pulmonol*. doi:10.1002/ppul.23988.

13) Pham TM, O'Malley L, Mayfield S, Martin S, Schibler A. The effect of high flow nasal cannula therapy on the work of breathing in infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(7):713-720. doi:10.1002/ppul.23060.

14) Beers SL, Abramo TJ, Bracken A, Wiebe RA. Bilevel positive airway pressure in the treatment of status asthmaticus in pediatrics. *Am J Emerg Med*. 2007;25(1):6-9. doi:10.1016/j.ajem.2006.07.001.

15) Rabinstein AA. Noninvasive ventilation for neuromuscular respiratory failure: when to use and when to avoid. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(2):94-99. doi:10.1097/MCC.0000000000000284.

16) Nishisaki A, Turner DA, Brown CA 3rd, et al. A National Emergency Airway Registry for children: landscape of tracheal intubation in 15 PICUs. *Crit Care Med*. 2013;41(3):874-885. doi:10.1097/CCM.0b013e3182746736.

17) Grunwell JR, Kamat PP, Miksa M, et al. Trend and outcomes of video laryngoscope use across PICUs. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(8):741-749. doi:10.1097/PCC.0000000000001175.

18) Gerardi MJ, Sacchetti AD, Cantor RM, et al. Rapid-sequence intubation of the pediatric patient. Pediatric Emergency Medicine Committee of the American College of Emergency Physicians. *Ann Emerg Med* 1996; 28:55.

19) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network; Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-1308. doi:10.1056/NEJM200005043421801.

20) Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(4):327-336. doi:10.1056/NEJMoa032193.

21) ECMO Registry of the Extracorporeal Life Support Organization. ECLS registry report. International summary, January 2017. <https://www.else.org/Portals/0/Files/Reports/2017/International%20Summary%20January%202017.pdf>. Accessed June 25, 2018.

BÖLÜM III

ÇOCUKLUK ÇAĞI METABOLİK HASTALIKLARA GENETİK YAKLAŞIM

Genetic Approach of Childhood Metabolic Illnesses

Savaş BARIŞ

*(Uzm. Dr.), Aydın Kadın Doğum ve Çocuk
Hastalıkları Hastanesi, Genetik
Hastalıkları Tanı Merkezi, brsbarsav@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0139-2520*

1. Giriş

Kalıtımsal(genetik) Metabolik Hastalıklar(KMH) tüm toplumlarda görülen, tek başlarına bakıldıklarında nadir hastalıklar grubunda incelenenlerdir. Birçok sistemi ve metabolik yolağı ilgilendirmesi nedeniyle oldukça sık rastlanan bir hastalık grubudur. Hastalıklara ait bulgular nörolojik belirtilerden, büyüme gelişme geriliğı, psikomotor gerilik ve hatta çoklu organ yetmezlikleri yelpazesine kadar ilerleyebilen geniş bir spektrumda klinik vermektedir.

KMH'ların büyük bir kısmı Otozomal Resesif (OR) kalıtım paternine sahiptir. Bu nedenle özellikle ülkemizde akraba evliliğinin çok sık görülmesinden dolayı bilhassa göz önünde bulundurulması gereklidir. Zira bu hastalıklara karşı önceden önlem alınabilmesi ve prenatal tanıların yapılabilmesi açısından dikkate alınması gereken bir hastalık grubudur. Dünyada görülme oranının yaklaşık olarak %1,2-2 (1-3) civarı olduğu bildirilmektedir. Hem psikolojik hem de ekonomik açıdan aileleri ve içinde bulunduğu toplumları sarsan genetik temelli bu hastalıkların büyük bir kısmında ömür boyu replasman tedavilerine ihtiyaç duyulması nedeni ile erken tanı ve hastalığı önlemeye yönelik çabalar oldukça büyük bir önem taşımaktadır. Bu nedenle KMH hastalarında erken tanının biyokimyasal ve son zamanlarda büyük ilerleme kaydeden moleküler

genetik temel ve tanı yöntemlerinin iyi bilinmesi gereklidir. Prenatal, natal ve postnatal tanının çok dikkatli yapılması, ciddi klinik sonuçların ortaya çıkmadan önce belirlenmesi, kalıtım paterninin OR olması ve bunun yanında bu hastalıkların önlenebilir olması gereğinden yola çıkılarak ailelerin de taranması gerekmektedir.

Nadir hastalıklar polikliniklerinde ve özellikle tıbbi genetik polikliniklerinde yürütülen laboratuvar ve klinik hizmetleri bu tanıları için çok faydalı ve detaylı bilgiler verecektir.

Moleküler hastalıklar düzeyinde ortaya çıkarılacak olan moleküler genetik tanı yöntemleri sayesinde hastaya ve hasta yakınlarına iyi bir genetik danışmanlık verilmesi, bir sonraki kuşak için hastalığın ortaya çıkma oranlarının tespiti, önleme ve koruyucu hekimlik yönüyle, kayda değer bilgileri edinmemizi sağlayacaktır. Bu yüzden KMH'larda genetik tanı yaklaşımlarını bilmek şüphe durumunda bu tanı yöntemlerini etkin ve hızlı bir biçimde kullanmak gerekmektedir. Birçok metabolik hastalıkta tanının gecikmesi ile daha ağır klinik tabloların ortaya çıkmasının önlenmesi, ölümlerle sonuçlanabilecek ağır yetmezliklerin önüne geçilmesi hatta bu hastalıkların henüz ortaya çıkmadan iyi bir danışmanlık hizmetinin verilerek önüne geçilmesi mümkündür.

Amacımız bu hastalıkların tablo halinde sınıflandırmak daha sonra klinik bulguları ve sık görülen tiplerini belirtip bunlarda genetik tanı, danışmanlık ve koruyucu hekimlik yönlerine değinmektir.

Bunların çoğunluğu bir biyokimyasal molekülün başka bir moleküle çevrilmesi için gerekli olan enzimleri kodlayan tek gen ya da çoklu gen hatalarından kaynaklanmaktadır. Bu hastalıkların birçoğunda asıl sorun toksik maddelerin birikmesi ya da sentez yollarındaki eksikliklere bağlı olarak normal fonksiyon için ihtiyaç duyulan maddelerin sentezlenememesinin bir sonucu olarak işlevinin azalması ile görülür.

2. Metabolik Hastalıkların Sınıflandırılması ve Klinik Bulguları

2.1. Metabolik Hastalıkların Sınıflandırılması.

Çok geniş bir yelpazeye yayılmış olan ve genetik olarak birçoğu OR kalıtım paternine sahip olsa da heterojen bir kalıtım paternine sahip olan KMH lar ülkemizde ve dünyada son yıllarda artan global göçlerin demografik yapıları

değiştirmesi ile daha da önemli bir konuma gelmiştir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ek sağlık problemlerinin ortaya çıkması(hepatosplenomegali, Kardiyomyoati, Kronik Böbrek Yetmezliği gibi) bazı hastalıklarda çok erken dönemlerde görülebilen bulgular(mitokondriyal hastalıklar) bazı KMH'larda ise doğumdan itibaren(Glikojen depo hastalıkları) klinik bulgu verdiği görülebilmektedir (1,2) Bir başka ciddi bulgu veren ve ileri yaşta ortaya çıkan mental retördasyon ise erken tanı ile önlenmektedir(3). Örneğin en sık görülen biotidinaz eksikliği gibi ikame tedavi ile düzelebilecek heterojen bir kalıtım kalıbı gösteren genetik tanı yöntemleri ile kesin tanısı konulabilen BTD eksikliğinden dolayı, ilerleyen dönemlerde görülebilecek mental ve motor gelişim nöbet ve immün sistemin bozulması gibi yıkıcı etkilerin önüne geçilebilmektedir.(4)

Tüm bu hastalıkların iyi bir sınıflama yapılarak bulgularının öğrenilmesi ve erken tanının yapılması genetik hekimleri için büyük bir önem arz etmektedir.

Metabolik hastalıkların dünya genelinde görülme prevalansı 1/1792-4500 oranında olduğu bildirilmiştir. (5) Ülkemizde önceden de ifade ettiğim gibi, akraba evliliklerinin sıklığına bağlı olarak bu oran 1/1047 oranlarına kadar yükseldiği tesbit edilmiştir. (5)

Toplumlarda görülen sık KMH lar ve alt tipleri tablo 1 de şu şekilde özetlenmiştir.

Tablo 1: Metabolik hastalıklar ve örneklem

	Metabolik Hastalı Sınıfı	Sık görülen tipleri.
1	Karbonhidrat metabolizması bozuklukları	Glikojen depo hastalıklarının (glikojenozlar) Mukopolisakkaridozlar Galaktozemiler Hereditör fruktoz intoleransı, Karbonhidrat kullanım bozuklukları(diabetes mellitus)
2	Aminoasit metabolizması defektleri	Akçaağaç şurubu hastalığı (MSUD) Tirozinemi Fenilketonuri (PKU) Homosisteinuri
3	Organik asit metabolizması bozuklukları (organik asidüriler)	Metilmalonik asit Propionik asit İzovalerik asit Glutarik asit
4	Yağ asidi oksidasyonu ve mitokondriyal metabolizma bozuklukları	Karnitin Palmitoyltransferaz I (CPTI) Eksikliği Açıl CoA Dehidrogenaz 9 (ACAD9) Eksikliği β-oksidasyon Bozuklukları Elektron Taşıma Bozuklukları Multipl Açıl-CoA Dehidrogenaz (MAD) Eksikliği
5	Porfirin metabolizması bozuklukları	Porfiria
6	Pürin ya da pirimidin metabolitik yolağı	Lesch-Nyhan sendromu Hipoürisemi Anormal pürin metabolizması ile ilgili immün yetmezlik hastalıkları Gut hastalığı Adenozin deaminaz eksikliği Pürin nükleozid fosforilaz eksikliği Orotik asidüri
7	Steroid metabolizması bozuklukları	1. Tip I (şilomikronemi sendromu): yüksek TG seviyeleri 2a. Tip II a (ailesel hiperkolesterolemi): yüksek kolesterol seviyeleri 2b. Tip II b (ailesel kombine hiperkolesterolemi): yüksek kolesterol ve TG seviyeleri 3. Tip III (ailesel disbetalipoproteinemi): yüksek kolesterol ve TG seviyeleri 4. Tip IV (ailesel hipertrigliseridemi): yüksek TG ve ürik asit seviyesi, ateromlar 5. Tip V (hiperprobetalipoproteinemi): yüksek TG seviyesi

8	Mitokondriyal işlev bozuklukları	Leber'in Herediter Optik Neropatisi (Lhon) Kearns-Sayre Sendromu Menkes Hastalığı Leigh Sendromu
9	Peroksizomal işlev bozuklukları	Zellweger sendromu Refsum Hastalığı, X'e bağlı adrenolökodistrofi (XALD), mevalonik asidüri Neonatal Adrenolökodistrofi (NALD)'
10	Lizozomal depo bozuklukları	Mukopolisakkaridozlar Sfingolipidozlar Glikoproteinozlar.

2.2. Metablik Hastalıklarda Klinik Görünüm.

Birçok metabolik hastalıkta klinikte görülen belirtiler çok geniş bir spektrumda yayılmış olup, bu bulguların ortaya çıkış zamanları da farklıdır. Antenatal dönemde de gözlenebilen başlangıç belirtiler yeni doğan, 5 yaş ve üstü ve hatta adölesan dönemde bile yeni bulgularla kendini gösterebilmektedir. Bundan dolayı hastalığa ait ortaya çıkan ilk belirtiler altta yatan gerçek nedene yönelik laboratuvar çalışmaları ve birçoğunda kesin tanı koyduracak olan genetik analizler çok dikkatle izlenmelidir.

Tablo 2 bu hastalıklara ait bulgular ve sıklıkla görüldüğü yaş aralıkları listelenmiştir.

Tablo 2. Çocukluk Çağı Yaş Gruplarına Göre Belirti Ve Bulgular. (6)

Yenidoğan dönemi	Süt çocuğu -5 yaş arası dönem	≥6 yaş-adolesan
Kusma, ishal, dehidratasyon, ısı disregülasyonu, takipne, apne, siyanoz, bradikardi, sarılık, hepatomegali, koma, nöbet, istemsiz hareketler, anormal kas tonusu, letarji	Ataksi, koma, nöbet, dismorfizm, organmegali, miyopati, gelişme geriliği, görme-işitme kaybı, hipotoni, kardiyomiyopati, kramp, kusma, letarji, aritmi, açlığa tahammülsüzlük	Gelişme geriliği, otizm, irritabilite, ajitasyon, anksiete, panik atak, emosyonel labilite, deliryum, halüsinasyon, insomnia, ataksi, periferik nöropati, egzersiz intoleransı

2.3. Klinik Bulguların Ortaya Çıkış Şekli.

KMH hastalıkları ortaya çıkış şekline göre de bir sınıflandırma yapmak mümkündür. Belirli bir hastalığın patofizyolojisi ve bunun sonucunda ortaya

çıkan belirti ve bulguların aydınlatılması, birçok hastalığı erken dönemde elemeye ya da belirli bir grup hastalığa odaklanmaya yardımcı olacaktır. Tablo 2 de dikkat çekilen başlangıç dönemi bulguların metabolik durum ve patofizyolojik bulgular ile özdeşleştirilmesi tanıya yardımcı olacaktır. Metabolik durumun patofizyolojisi sonuç görülen belirti ve bulgular ve onlara ait hedef hastalıklar tablo 3 de özetlenmiştir.

Tablo 3. KMH'ların Klinik Belirti Ve Bulgularının Ortaya Çıkış Durumuna Göre Sınıflandırılması.

	Metabolik Durum	Patofizyoloji	Belirti ve bulgular	Örnek hastalıklar
1	Kompleks moleküllerin sentez ve katabolizması bozuklukları	Büyük kompleks moleküllerin yapım veya yıkımında bozukluk	Belirli miktarda substrat birikmesi gerekir. Organomegali, kemik deformiteleri, organ disfonksiyonu sıktır.	Mukopolisakkaridoz Glikojen depo hst. Galaktosidoz, Peroksizomal hst.
2	İntoksikasyon	Eksik olan enzimi substratları, metabolitler prekürsörler birikerek ilerleyici zedelenme yapar	Doğumdan hemen sonra belirti olmayabilir. Stres halinde belirtiler başlar. Bulantı, kusma, ataksi, letarji, nöbet, koma, mental retardasyon ve kardiyomiopati ile seyrederek	Aminoasidopatiler
3	Enerji metabolizması bozuklukları	Yetersiz enerji üretimi ve kullanımı	Belirti çok sayıda ve kafa karıştırıcıdır. Genelde doğumdan önce belirtiler başlar. Büyüme geriliği, hipoglisemi, hipotoni, miyopati, kemik iliği, pankreas ve karaciğer yetmezliği sık görülen bulgulardır.	Mitokondriyal hst, Yağ asidi oksidasyon defektleri, Glikojen depo hst.

3. Doğuştan Metabolik Hastalıklarda Tanı.

Doğumsal metabolizma hastalıkları tanısında Tarama testlerinin yapılması, biyokimyasal testler ve metabolik yolaktaki mutasyonun saptanması gibi farklı laboratuvar yaklaşımları bulunmaktadır.

3.1. Yenidoğan Tarama Testlerinin Yapılması

Günümüzde artık birçok hastalıkta olduğu gibi yenidoğan çocuklarda metabolik hastalıklar içinde tarama testleri yapılabilmektedir. Bu seçici olmadan tüm ailelerde uygulanabilir. Bunun sayesinde şüpheli klinik bulguların olduğu çocuklarda erken tanıya gidilebilir.

3.2. Rutin Biyokimyasal Testlerinin Yapılması

Öykü ve/veya klinik bulguların farklılıklar göstermesi nedeniyle, geniş çaplı biyokimyasal testlerin yapılması bu farklılıkların tanısı açısından yardımcı olacaktır. Biyokimyasal testler «Doğumsal metabolik hastalık şüphesi olan bir hastanın örneklerinin laboratuvar incelemesi»dir.(7) Ne zaman kalıtsal metabolik bir hastalığı düşünmemiz gerekliliği sık görülen çocukluk çağı sorunlarının ayırıcı tanısında önemlidir. Bu hastalıkların kesin tanıları genellikle zor ve ayrıntılı biyokimyasal inceleme gerektirdiğinden, bu incelemelerden önce tanı yaklaşımını kolaylaştıracak basit klinik ve laboratuvar değerlendirmelerinin yapılmasını gerektirir. (8) Ekonomik ve teknolojik koşulları yeterli olan bazı tanı merkezlerinde, “tandem” kütle spektrofotometrisi gibi komplike aletlerin yenidoğan tarama programlarında kullanılmaya başlanması ile bugün aynı anda 35’in üzerinde hastalığın yenidoğan taraması yapılabilmektedir.(9)

Kalıtsal metabolik hastalıkların tanısında başlangıç testleri olarak idrarda kanda ve bosa sıvısında ilk araştırmalar yapılabilir. Ketoasitler(DNPH), Redükta madde, Koku, Görünüm, pH, Sülfid testi, FeCl₃, Nitroprussiyat testi gibi idrar değişimlerinin taranmasının yanı sıra, Kan ve bosa da Kan gazları, Tam kan KC fonksiyon testleri, Elektrolitler(anyon açığı), Kan şekeri, Ca, Ürik asit PT Amonyak Laktik asit, piruvik asit CK Laktik asit, piruvik asit ve Protein miktarlarına bakılarak tanıya gidilmeye çalışılmaktadır.(6)

3.3. Tanıya Spesifik Mutasyonların Saptanması.

Yukarıda belirtilen iki tip yaklaşıma ek olarak günümüzde genetik tanı testlerinin de kullanılması oldukça yaygın bir hale gelmiştir. Bugün artık

birçok metabolik hastalık gen taramaları sonucu elde edilen verilere dayanarak kesin tanıya gidilebilmektedir. Gen defektleri sonucunda ortaya çıkan hatalı enzim “kendi” aminoasidini ya yetersiz işler ya da hiç işleyemez. Eğer önlem alınmazsa, ilgili metabolitin kanda aşırı miktarda birikmesi ya da azalmasının etkisi ile yukarda da belirttiğimiz gibi bir takım klinik tablolar ortaya çıkmakta ve bunun sonucunda da bireyde fiziksel ve zihinsel yönde hasarlara yol açmaktadır. Günümüzde bebeğin ilk doğduğu gün ve hatta doğum öncesi döneminde, Amniyosentez ile şüphe edilen hastalığa ait metabolizma hasarlarının tespit edilmesi mümkündür.

Bu hastalıklarda dikkat edilmesi gereken önemli bir konu ise, aynı gende etkilenme olmasına rağmen genin değişik bölgelerinde meydana gelen mutasyonlar sonucu birçok hastada klasik hastalık fenotipi değişiklik gösterdiğinden saptanamayabilir.(10)

Biyokimyasal yollarda işlevi olan enzim ve proteinlerin, farklı kromozomlar üzerindeki genler tarafından kodlandığını bilmekteyiz. Bu durumda aynı hedef molekülün sentezinin bozulması nedeniyle farklı bölgelerde mutasyon olsa dahi aynı klinik bulgular ile karşılaşabiliriz. Genlerde ortaya çıkan bu mutasyonlar nedeniyle genotip fenotip ilişkisi de çok geniş bir yelpazeye dağılabilmektedir.

KMH'lar çok değişik klinik bulgularla karşımıza çıkmalarının bir diğer sebebi ise bütün sistemleri ilgilendiren bulgulardaki bu farklılıklar, genlerde meydana gelen mutasyonların tipine göre enzim, kofaktör veya taşıyıcı proteinlerin miktar ve fonksiyonlarının etkilenmesinden kaynaklanmaktadır. Günümüzde uygulanan tek gen taramalarına ait nokta mutasyonlarının tayini ve daha geniş bir tanı metodu olarak Yeni nesil dizileme teknolojisi bu tip hastalıkları hızlıca ve kesine yakın tanı koymada avantaj sağlamaktadır. Bu avantaj bize etkili tedavi yönteminin çok hızlı bir şekilde başlamasına yardımcı olmaktadır.

Nadir hastalıklar olarak da sınıflandırılan metabolik hastalıklar, teşhisindeki gecikmeyi önlemek amacıyla ülkemizde ve dünyada birçok merkezde, aynı anda 500 den daha fazla geni tarayabilen sistemler mevcuttur.

Son yıllarda geliştirilen yeni nesil dizileme araçları sayesinde özellikle 3. Nesil dizileme metotları ile sağlıklı taramalar yapılabilmektedir. Bu yöntemle genom dizilemesi bir gendeki ekzonik bölgenin dizilenmesi ya da hedef bölge dizilemeleri yapılabilir. KMH'larda erken ve doğru tanı koymak için DNA dizileme büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle bu tekniklerin çok iyi bilinmesi ve etkin kullanılması gerekmektedir.

Preimplantasyon Genetik Tanı, yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen embriyolarda gebelik oluşmadan genetik incelemeyi mümkün kılan bir yöntemdir.(11) Embriyolar oluşmadan veya oluşumundan birkaç gün sonra tek hücre veya birkaç hücre genetik açıdan incelenmektedir. Alınan hücre veya hücrelerde floresan in situ hibridizasyon yöntemi ile kromozomal anomalileri inceleyebildiğimiz gibi genom amplifikasyonu dizileme ile hedef genler incelenmektedir.(12) Böylelikle, KMH larda görülebilecek tek gen ya da çoklu gen hastalıkları gibi genetik nedenler prenatal dönemde analiz edilerek sağlıklı embriyo seçme olanağı sağlanabilmektedir. Dolayısı ile Preimplantasyon Genetik Tanı bir tanı yöntemi olarak, sağlıklı birey elde etmede hedef ailelerin başvurabileceği bir yöntem olarak da kullanılabilir.(13)

Özetle metabolik hastalıkların tamamına yakınında birçok genetik tanı metotları kullanılabilen ve bunların birçoğunda da kesine yakın teşhisi koyabilme olanağı sunmaktadır.

Kaynakça

1. Arn P, Valle D, Brusilow S. Inborn errors of metabolism: not rare, not hopeless. *Contemp Pediatr*. 1988;5:47-63.
2. Blau N. *Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases*: Springer Verlag; 2003.
2. Baykal T, Huner G, Sarbat G, Demirkol M. Incidence of biotinidase deficiency in Turkish newborns. *Acta Paediatr* 1998;87:1102-3.
3. Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. Heidelberg, Germany: Springer Verlag; 2006.
4. Alfadhel M, Al Othaim A, Al Saif S, Al Mutairi F, Alsayed M, Rahbeeni Z, ve ark. Expanded Newborn Screening Program in Saudi Arabia: Incidence of screened disorders. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(6):585-591.
5. Yılmaz R, Güzel A. *Çocuklukta Metabolik Aciller*. Tüm yönleriyle Acil Tıp. 2013
6. Saudubray JM, Charpentier C. Diagnostik approach. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8.st.ed. Newyork, McGraw-Hill, 2001.pp.1-158.
7. Saudubray JM. Clinical approach to inborn errors of metabolism in pediatrics. In: Saudubray JM, Berghe GB, Walter JH, editors. *Inborn Metabolic Disease*.5.st.ed. Verlag Berlin Heidelberg, Springer, 2012. pp.3-52

8. Kayser MA: Inherited metabolic diseases in neurodevelopmental and neurobehavioral disorders. *Semin Pediatr Neurol* 2008; 15:127 [PMID: 18708003].

9. Park KJ, Park S, Lee E, Park JH, Park JH, Park HD, ve ark. A Population-Based Genomic Study of Inherited Metabolic Diseases Detected Through Newborn Screening. *Ann Lab Med.*2016;36(6):561- 72.

10. Berger VK, Baker VL. Preimplantation diagnosis for single gene disorders. *Semin Reprod Med* 2014; 32(2): 107-13

11. Bielanska M, Jin S, Bernier M, Tan SL, Ao A. Diploid-aneuploid mosaicism in human embryos cultured to the blastocyst stage. *Fertil Steril* 2005; 84(2): 336-42.

12. Fiorentino F, Biricik A, Karadayi H, Berkil H, Karlikaya G, Sertyel S, et al. Development and clinical application of a strategy for preimplantation genetic diagnosis of single gene disorders combined with HLA matching. *Mol Hum Reprod* 2004; 10(6): 445-60.

BÖLÜM IV

NEONATAL HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ

Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy

İbrahim KANDEMİR

(Dr.), Biruni Üniversitesi. Çocuk

Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilimdalı. dr.ibrahimkandemir@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1720-9711

1. Giriş

Perinatal asfiksi, doğum sürecinden hemen önce, doğum sırasında veya sonrasında fetusa kan akışı veya gaz değişiminde sorun olmasıdır. (1) Prenatal dönemde plasental veya postnatal dönemde pulmoner gaz değişimi tehlikeye girdiğinde veya tamamen durduğunda, hayati organlarda kısmi (hipoksi) veya tam (anoksi) oksijen eksikliği ortaya çıkar. Bu durum ilerleyici hipoksemi ve hiperkapni ile sonuçlanır.(1) Hipoksemi kabaca kanda azalan oksijen miktarını tanımlar, serebral iskemide ise beyin perfüzyonunun azalmasıdır. Asfiksi, oksijen ve karbondioksit metabolizmasının bozulmasına ek olarak glikoz yoksunluğuna da yol açtığı için izole hipoksemiden daha tehlikelidir.(2)

Neonatal ensefalopati, henüz evrensel olarak kabul edilmiş bir tanımlı yoktur ancak klinik olarak bozulmuş yenidoğan beyin fonksiyonu sendromu olarak tanımlanabilir.(3) Nelson, neonatal ensefalopatiyi solunumun başlatılması ve sürdürülmesinde güçlük, tonus ve reflekslerin depresyonu, normalin altında bilinç düzeyi ve sıklıkla nöbetlerle kendini gösteren, term bebekte yaşamın ilk günlerinde bozulmuş nörolojik işlevin klinik olarak tanımlanmış bir sendromu olarak tanımlamıştır.(4) Hipoksik iskemik ensefalopati ise doğuma yakın ve genellikle intrapartum hipoksik-iskemik bir neden olduğuna dair iyi kanıtların

olduğu neonatal ensefalopatilerin alt kümesidir ve perinatal asfiksinin özellikle nörolojik kliniğini vurgulamaktadır.(3, 5, 6) Hipoksiye bağlı nörolojik hasara ek olarak derin sistemik hasar da ortaya çıkabilir.(7)

2. Epidemiyoloji

Gelişmiş ülkelerde perinatal asfiksi insidansı 2/1000 doğumdur, ancak anne ve yenidoğan bakımına sınırlı erişimin olabileceği gelişmekte olan ülkelerde bu oran 10 kat daha fazla olabilir.(5) Ortalamada neonatal ensefalopati %3 HİE ise %1,5 oranında bildirilmiştir.(3) Etkilenen bebeklerin %15-20'si yenidoğan döneminde kaybedilir.(5) Hayatta kalan hafif vakalarda nörogelişimsel sorun yaşanmayabilirken orta derece asfiksidede %32 oranında sekel kalabilir. Ağır asfiksi geçirip yaşayanlarda ise neredeyse tamamında ilerleyen dönemde nörogelişimsel sorun yaşanabilmektedir.(8)

3. Etyoloji

HİE, sistemik oksijenin ani başlayan ve uzayan yoksunluğunun ve azalmış serebral kan akımının doğrudan ve dolaylı sonucudur.(1,2) Hipoksik-iskemik ensefalopatide ilk olarak, beyne giden oksijen ve glikozun azalması/kesilmesi (hipoksi-anoksi) nedeniyle oluşan nöronal hasar gelişir.(1) Term bebekte hipoksi ve iskemi, moleküler düzeyde enerji yetmezliği ve hücre ölümüne, bunu takiben lokal/sistemik inflamasyonla sonuçlanabilecek çeşitli değişikliklere sebep olur. Klinik şiddet hipoksi başlangıcından önceki fetüsün antenatal dönemdeki metabolik durumu, hipoksinin uzunluğu ve şiddeti gibi birçok faktöre bağlıdır.(9)

Hem deneysel hem de klinik gözlemlerden elde edilen bulgulara göre HİE tek bir olaydan ibaret olmayıp birçok mekanizma ile hücre hasarının olduğu bir süreçtir. Nöronlarda asıl iskemik veya asfiksi olayı (birincil hücre ölümü) sırasında hücre ölümü gerçekleşse de birçok nöron başlangıçta en azından kısmen birincil hasardan kurtulur, ancak saatler ve hatta günler sonra hücre ölümü görülebilir (sekonder veya gecikmiş hücre ölümü).(9)

Azalan serebral perfüzyon, klinisyenlerin farklı aşamalara ayırdığı geçici bir hasarlanma dizisini harekete geçirir. Akut fazda azalan serebral kan akımı, beyne oksijen ve glikoz iletimini azaltır, bu da anaerobik metabolizmaya yol açar. Sonuç olarak, adenozin trifosfat üretimi azalır ve laktik asit üretimi artar. Adenozin trifosfattaki azalma, transselüler taşımayı azaltır ve hücre içinde sodyum, su ve kalsiyum birikimine yol açar.(10) Bu

da hücrelerin progresif hipoksik depolarizasyonuna yol açar ve buna bağlı olarak ciddi sitotoksik ödem ve aşırı hücre içi kalsiyum birikimi ortaya çıkar. Bunu da eksitatör amino asitlerin geri alım ve aşırı salınım bozukluğunun her ikisinin de bozulmasına bağlı olarak hücre dışında birikimi izler.(11) Hücre membranı depolarize olduğunda, eksitatör bir amino asit olan glutamati serbest kalır ve kalsiyum geçişli kanallarla N-metil-D-aspartat aracılığıyla hücreye akar. Bu olaylar dizisi, eksitotoksisite adı verilen bir süreçte hasarı sürdürür. Bu süreçte serbest yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri tarafından peroksidasyonu, daha da fazla hücresel hasara yol açar.(12) Enerji yetmezliği, asidoz, glutamat salınımı, lipid peroksidasyonu ve nitrik oksidin toksik etkileri nekroz yoluyla hücre ölümüne yol açar ve apoptotik kaskadları aktive eder.(12)

Yaralanmanın zamanlamasına ve tıbbi müdahalenin derecesine bağlı olarak, akut saldırıdan sonraki 30 ila 60 dakika içinde veya yaralanmanın birinci fazında kısmi bir iyileşme meydana gelir. Bu kısmi iyileşme, latent bir hasar fazını başlatır.(13) Latent faz, 1 ila 6 saat sürebilir ve oksidatif metabolizmanın geri kazanılması, enflamasyon ve aktif apoptotik basamakların olduğu bir dönemi kapsamaktadır.(10) Term bebeklerde ve hayvan deneylerinde şiddetli HI'den sonra, nöral aktivitenin baskılanması ve hipoperfüzyon ile karakterize edilen bu latent fazda oksidatif mitokondriyal metabolizmanın geri kazanılmasıyla birlikte önemli ölçüde hücre sağkalımı vardır.(11,14) Ani yaralanmayı takiben, reperfüzyonun meydana geldiği ve bazı hücrelerin iyileştiği yaklaşık altı saatlik bir latent dönemden sonra bu defa sekonder olarak reperfüzyon hasarı ortaya çıkacaktır.(1) HİE'nin ikinci fazı, hasardan yaklaşık 6 ila 15 saat sonra gerçekleşir. Sitotoksiködem, eksitotoksisite ve mitokondriyal aktivitenin neredeyse tamamen başarısız olduğu sekonder enerji yetmezliği, bu faz ile karakterizedir. Bu durum hücre ölümüne ve yenidoğanlarda orta ila şiddetli yaralanma ile klinik kötüleşmeye yol açar.(13) Bu fazı progresif olarak ilerleyen bir hücresel enerji metabolizmasının hasarı ve eksitatör amino asitlerin astroglia tarafından geri alımında başarısızlık ve hücrelerin aşırı depolarizasyonuna bağlı olarak eksitatör amino asitlerin hücre dışı birikimi izler. (11,15) Bunun sonucunda beyinde sitotoksik ödem ve konvulsiyonlar gelişir.(14) Nöbetler tipik olarak ikinci fazda ortaya çıkar.(14)

Üçüncü faz ise aylar sonra ortaya çıkacaktır. Akut dönemde ve latent dönem sonrası geç hücre ölümü, hasar görmüş beyinde “remodelling” ve “astrogliyozis”i içerir.(16)

4. Anamnez, muayene, laboratuvar ve tanı kriterleri

4.1. Anamnez ve Fizik muayene

Anneden güçlü bir anamnez alınmalı veya mümkün değilse tıbbi/antenatal notlar veya ailenin diğer bireylerinden alınan öyküler gözden geçirilmelidir. Abortus, ölü doğum, çocuk veya erken yetişkin döneminde ölüm, serebral palsy, öğrenme güçlüğü, nöbet, ensefalopati, metabolik hastalık bulguları ve erken yaşlarda görülen iskemik inme araştırılmalıdır.(17)

Fizik muayenede nörolojik değerlendirme de dahil olmak üzere bebeğin ayrıntılı bir muayenesi gerekir ve belirtiler hızla değişebileceğinden nörolojik muayenenin tekrarlanması gerekir. Nöromusküler bir bozukluğun mümkün olduğu durumlarda, ebeveynler de muayene edilmelidir.(17) Bebeğe metabolik veya genetik hastalık düşündürecek bulgular araştırılmalıdır. Bunlar arasında geniş fontanel, geniş ve belirgin alın, hipertelorizm, yüzde orta hat hipoplazisi, epikantal kıvrımlar, burun köprüsünde düzleşme, uzun filtrum, anormal burun, kalkık burun ucu, geniş burun kanatları, düşük kulak, pinna anormallikleri dahil olmak üzere kulak anormallikleri, genital anormallikler, kısa ekstremiteler, klinodaktili/sindaktili, inverted meme uçları, anormal yağ yastıkçıkları, mikrosefali, makrosefali, hepatomegali, sarılık, kalp yetersizliği, kardiyomiyopati, anormal ekg, katarakt, retinitis pigmentosa, retinada kiraz kırmızısı lekeler, optik atrofi, lens dislokasyonu ve fetal hidrops araştırılmalıdır.(17)

Bebekte perinatal asfiksiye bağlı nörolojik hasarın yanında solunum yetmezliği (entübasyon veya non-invaziv solunum desteği ihtiyacı), respiratuvar distress sendromu ve pulmoner hipertansiyon gelişebilir.(1) Ayrıca hepatik, kardiyak ve renal fonksiyonlarda bozulma görülebilir.(1) En az şiddetli evre olan Sarnat Evre I'de genel tonus hafif artmıştır, hiper-alerttir ve midriyazis görülür. Derin tendon refleksleri artmış olabilir. Genel olarak sempatik tonus hakimdir. Sarnat Evre II'de tonus azalmıştır ve ekstremitelerde distal fleksiyon görülür. Miyozis, bradikardi ve artan sekresyonlarla birlikte genel parasempatik tonus hakimdir, bebek letarjiktir, spontan aktivite azalmıştır ve nöbetler yaygındır. Sarnat Evre III ise en şiddetli olanıdır. Bilinç düzeyi azalmıştır, flask tonus görülür ve derin tendon refleksleri azalmıştır. EEG anormalliği görülür. İleri düzey beyin hasarı nedeniyle Sarnat Evre III'te klinik nöbetler daha az görülmektedir.(1)

4.2. Tetkikler

Hastaların spontan solunumunun yetersiz olmasına bağlı olarak entübasyonu gerekebilir. Akciğer radyografisinde respiratuvar distress sendromu

bulgusu ekzojen sürfaktan tedavisi ihtiyacını belirleyebilir.(1) Kan gazı parametreleri solunumsal ve metabolik asidozun değerlendirilmesinde faydalıdır. (1)

Bu hastalarda glikoz depoları hızla tükenir ve derin hipoglisemi gelişebileceği için resüsitasyon sırasında ve sonrasında sık kan şekeri takipleri yapılmalıdır.(18) Tam kanda (tercihen) kan şekeri bakılabilir çünkü serumda bakılan glikoz seviyesi tam kanda ölçülenden %15 daha fazla ölçülebilmektedir. HİE'yi takiben hipoglisemi görülebilir, ancak genellikle uygun tedavi ile düzeltilebilir. Persistan hipoglisemi görülmesi daha ileri değerlendirme gerektirir.(17)

Tam kan sayımı ile infeksiyon, kanama ve trombositopeni değerlendirilir. Pıhtılaşma testlerinde bozulma HİE ve sepsiste görülebilir ayrıca kalıtsal koagülasyon bozukluklarına ve intrakranial kanamaya bağlı anemi gelişmesi açısından klinisyeni yönlendirebilir.(1) Miyokardiyal disfonksiyona bağlı inotropik ajanlar, ek olarak renal disfonksiyon gelişerek oligüri veya anüri ile sonuçlanabilir. Bu nedenle sıvı yüklenmesinden kaçınmak için kristalloid sıvı ve kan ürünlerinin kullanımında azami dikkatli olunmalıdır. (1) Böbrekler iskemik hasar görmüşse üre ve elektrolitler bozulabilir, ancak şiddetli iskemik hasar olmadıkça genellikle düzelir.(17)

Direkt Coombs testi hemolizi gösterebilir. Karaciğer fonksiyon testleri HİE'de anormal olabilir, ancak karaciğerde ciddi bir hasar olmadıkça genellikle geçicidir. Anormal karaciğer fonksiyon testleri bilirubin ensefalopatisinin, metabolik durumların ve konjenital enfeksiyonların bir bulgusu olabilir.(17)

Kan laktatı genellikle kan gazıyla ölçülür ve HİE'yi takiben hızla yüksek seviyelere çıkabilir, ancak genellikle günler içinde düşer ve normale döner. Persistan laktat yüksekliği daha ileri araştırmalar gerektirmektedir.(17)

Nöbetleri tanımlamak ve beyin monitoizasyonu için amplitüd EEG (aEEG) ve/veya seri standart EEG'ler kullanılır. Ensefalopatinin seyri ve iyileşmesi izlenebilir Ayrıca neonatal epilepsi sendromlarının teşhisine de yardımcı olacaktır.(17)

Hızlı bir şekilde araştırılması gereken ikinci hat araştırmaları (tipik HİE olmadığından şüpheleniliyorsa):Üriner ketonlar bir yenidoğanda mevcut olduğunda, metabolizmanın ara yollarının kullanıldığını gösterir ve metabolik bir bozukluğun varlığının neredeyse patognomonik bulgusudur. Amonyak Çok hasta yenidoğanlarda yaklaşık 110 µmol/L'ye kadar amonyak bulunabilir. Çok yüksek seviyeler (>200 µmol/L) genellikle bir üre döngüsü kusuru gibi metabolik nedenler ve daha ileri araştırmaları gerektirir.(17)

4.3. Tanı

Yenidoğanlarda hipoksik iskemik ensefalopati tanısı için klinik ve laboratuvara dayalı tanı tedavi kriterleri belirlenmiştir (tablo-1, tablo-2).

Tablo-1: Tanı kriterleri

<p>Gebelik yaşı ≥ 36 ve ≤ 6 saatten küçük bebekler*.*.* Kord kan gazında veya doğumdan sonraki ilk bir saat içerisinde bakılan $pH \leq 7.00$ veya $BE \leq -16$ mmol/L olması 10. dakika Apgar skoru < 5 veya devam eden resüsitasyon ihtiyacı Klinik değerlendirmede orta veya ağır ensefalopati bulgularının olması</p>

Referans: Akısü ve ark. (19) *The NICHD Neonatal Research Network (NRN) late preterm cooling RCT (NCT01793129) randomize kontrollü çalışmasında 33 hafta ve 1500 gram ve üzeri preterm bebeklerde araştırmalar devam etmektedir.*.*AAP bu sınırı 35 hafta ve üstü olarak kabul etmektedir. (20)

Tablo 2: Tedavi dışlama kriterleri

<p>6 saatten daha fazla zaman geçmiş bebekler (konsültan kararı ile değişebilir) 34 haftanın altında bebekler* 2000 gr altında bebekler Tanıdan emin olunamayan durumlar veya neonatal ensefalopatiye neden olabilen diğer durumların dökümente edilmiş olması, konjenital metabolik hastalıklar, kardeş öyküsü ile (indeks vaka) ailede tanı konmuş enerji eksikliği ve erken ensefalopati ile seyreden diğer hastalıklar (konsültan kararı ile değişebilir) Tedaviden yarar görmeyeceği düşünülen bebekler Çok ağır veya yaygın parenkimal kranial kanamalar Çok ağır hayatı tehdit eden koagülopati Maternal koriyoamniyonit Trizomiler, 13,18 veya çoklu organ anomalisi</p>

Akısü ve ark. (19) *33 hafta ve üzeri bebeklerde çalışmalar devam etmektedir, yarar/zarar oranı için uzman görüşü alınabilir.

Prognoz hakkında çalışmalardan ilki olarak Sarnat ve Sarnat 1976 yılında çalışmadır. Bu çalışmada ensefalopati tespit edilen yenidoğan hastaların klinik ve EEG bulgularından yola çıkarak nörolojik prognoz öngörmeyi amaçladılar. (21) Bu çalışma sistematik yaklaşımın ilk örneğiydi ve yatak başında kolayca

uygulanabiliyordu. Daha sonra bu sınıflama geliştirilerek modifiye Sarnat skorlaması oluşturulmuştur (tablo-3).

Tablo-3: Modifiye Sarnat Sınıflaması

	Normal(0)	Hafif (1)	Orta (2)	Ağır (3)
Bilinç düzeyi	Alert (dış uyaranlara tepki veriyor)	Hiper-alert (hafif uyaranlara dahi tepki veriyor)	Letarjik	Stupor/Koma
Spontan aktivite	Normal	Normal veya azalmış	Azalmış	Yok
Postür	Predominant olarak fleksiyonda	Distal eklemlerde hafif fleksiyon	Distal fleksiyonveya tamamen ekstansiyonda	Deserebre postür
Tonus	Bütün ekstremitelerde güçlü fleksiyon	Normal veya hafif artmış	a.Hipotonisite (fokal veya general)	Flask
			b.Hipertonisite	Rijit
İlkel refleksler				
Emme	Güçlü	Zayıf, yetersiz	Zayıf, yetersiz ve/veya ısırma	Yok
Moro	Tam	Sağlam (eşik değeri düşük)	Eksik Moro	Yok
Otonom sinir sistemi				
Pupiller	Normal	Midriyatik	Myotik	Değişken veya non-reaktif
Kalp hızı	100-160 atım/dakika	Taşikardi	Bradikardi	Değişken
Solunum	Düzenli	Hiperventilasyon	Periodik solunum	Apne veya ventilasyon ihtiyacı

Thayyil ve ark. (22)

Modifiye Sarnat skorlamasına ek olarak prognoz için Thompson skorlaması da kullanılmaktadır (tablo-4).

Tablo-4. Thompson Skorlaması

Belirti	0	1	2	3
Tonus	normal	hipertonik	hipotonik	flask
Bilinç	normal	hiperalert	letharjik	komatöz
Nöbet (aşıklar)	yok	Sık değil (<3/ gün)	Sık (> 2/gün)	
Postür	normal	fisting, çevirme	distal fleksiyon	deserebre
Moro	normal	parsiyel	yok	
Yakalama	normal	azalmış	yok	
Emme	normal	azalmış	yok	
Solunum	normal	hiperventilasyon	apne	solunum desteği
Fontanel	normal	gergin	bombe	

Thompson ve ark. (23)

4.4. Tedavi

Sistemik destek: HİE'li yenidoğanlar için yoğun bakımın temelidir. Sistemik desteğin amacı, sekonder beyin hasarını önlemek için gerekli oksijen ve glikozun ulaşımını sağlayacak yeterli bir serebral kan akışını sağlamaktır. Diğer organ hasarlarına sekonder beyin hasarı gelişebilir. Örneğin, kardiyak hasar kalp debisinin azalmasına ve hipotansiyona yol açarak beyin kan akımının daha da azalmasına neden olabilir. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu da hipoksiyi kötüleştirebilir. (24)

Solunum Sistemi: Hipoksik iskemik hasarı olan bebekler daha az karbondioksit (CO₂) üretir. Buna ek olarak hipotermi de CO₂ üretimini azaltabilir. (25) HİE'li hastalar arzu edilen bir CO₂ seviyesi elde etmek için daha az ventilatör desteğine ihtiyaç duyar. Hipokapni, HİE'li hastalarda serebral perfüzyonu ve hemoglobinden oksijen salınımını azaltır ve bu durum ölüm ve zayıf nörogelişimsel sonuçlarla ilişkilidir. (25, 26) Diğer yandan hiperoksi de özellikle reperfüzyon fazı sırasında oksidatif stresi ve serbest radikal üretimini artırır ve HİE'li yenidoğanlarda ölüm ve kötü uzun vadeli sonuçlarla ilişkilidir. (26) Doğumda solunum depresyonu öyküsü olan ve bunun sonucunda HİE'ye bağlı bebekler sıklıkla doğumda şiddetli resüsitasyona tabi tutulur ve bu durum hiperoksi ve hipokapniye yol açabilir. (25, 26) Bu nedenle, yenidoğan resüsitasyonundan sonra normal oksijenizasyon ve normokapni sekonder hasarı önleyebilir (PaCO₂, 40-55 mm Hg; PaO₂, 50-100 mm Hg). (17)

Kardiyovasküler Sistem: Kan basıncı, sekonder hasarı önlemek hipotansiyondan kaçınılmalıdır. HİE’li term bebekler için ideal ortalama arteriyel kan basıncı 40 ila 60 mm Hg kritik aralığında tutulmasını tavsiye edilmektedir.(27) Organa özgü bölgesel oksimetre optimal OAB’yi gösterebilir bireysel hastalar için, bakımın bireyselleştirilmesine yardımcı olur.(28) HİE’li hastalarda ekokardiyografi önemlidir kardiak fonksiyonu zayıf olan bebeklerde ve normal fonksiyona sahip yenidoğanlarda hipotansiyon tedavisi farklıdır. HİE, iyi kalp fonksiyonu ve düşük kan basıncı olan hastalar, özellikle hipovoleminin klinik veya tarihsel kanıtları (örn. şiddetli anemi, plasenta dekolmanı veya kord basısı) bulunursa daha fazla sıvı hacmine ihtiyaç duyabilir. Bununla birlikte, sıvı tedavisinin yersiz kullanımı serebral ödemi şiddetlendirebilir.(29). Dobutamin art yükü azaltabilir ve bu nedenle sistemik ve pulmoner vasküler direnci azaltabilir. (30) Epinefrin düşük ila orta dozlar, sistemik ve pulmoner arter basınçlarının oranı üzerinde herhangi bir etki olmaksızın kardiyak indeksi artırır. HİE ve kardiyak disfonksiyonlu pulmoner hipertansiyonu olan bebeklerde, epinefrin kan basıncını yükseltmek için uygun seçim olabilir.(31) HİE ve pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda milrinon avantajlı olabilir çünkü milrinon miyokardiyal kontraktileti artırır ve sistemik ve pulmoner vazodilatatör görevi görür.(32) Dirençli hipotansiyon durumunda steroid verilebilir.(19)

Sıvı-elektrolit ve beslenme: Aşırı sıvı yüklenmesini önlemek ve böylece beyin ödemi önlemek için sıvı tedavisinin dikkatli bir şekilde yönetilmesini önerilmektedir.(33) Neonatal sıvı 40 ila 70 mL/kg/gün hedeflenir.(33) Neonatal serebral glikoz tüketimi, toplam glikoz tüketiminin %70’inden sorumlu olabilir. (34) HI sırasında anaerobik glikoliz, hepatik glikojen depolarını ve hepatik glikoz üretimini hızla tüketir. serebral metabolik talepleri karşılamak için yetersiz hale gelir. (34) Klinik gözlemler, daha yüksek neonatal Sarnat evreleri ile düşük serum glukozları arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir.(35) Ek olarak, başlangıçtaki hipoglisemi (40 mg/dL) HI’li yenidoğanlarda perinatal beyin hasarı için önemli bir risk faktörüdür.(36) Bu nedenle Hipoglisemiği önlemek ve tedavi etmek için glikoz seviyelerinin sıkı izlenmesi gereklidir.

Konvulsiyon tedavisi: Hipoglisemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi varsa acil olarak düzeltilmelidir. Birinci basamak antikonvülsan ilaç fenobarbitaldir ancak bu, yenidoğanların yalnızca %50’sinde nöbetleri kontrol edecektir. (37,38) Doz olarak 20-30 mg/kg yükleme (günlük 50 mg/kg dozuna çıkılabilir) ardından da 5 mg/kg idame olarak devam edilebilir. (19) Dirençli nöbetlerde fenitoin eklenebilir. Yükleme dozu 20-30 mg/kg’dır ve 5 mg/kg dozundan idameye devam edilebilir. Nöbet devam ediyorsa midazolam 0,15 mg/kg iv

bolus ve levatirasetam 40 mg/ kg iv bolus ve üçe bölünmüş dozlarda devam edilebilir. Levatirasetamın çekici özellikleri vardır (örn., CYPP450 bağımsızlığı, intravenöz formülasyon mevcuttur, %100 oral biyoyararlanım, ilaç etkileşimi ve proteinlere bağlanmaması) ve halihazırda bazı merkezlerde kullanımdadır.(17) En son seçenek lidokain 2 mg/kg bolus 7 mg/kg/saat 4 saatlik infüzyon ardından yarıya düşerek 12 saatte 3,5 mg/kg ve diğer 12 saatte 1,75 mg/kg dozunda devam edilebilir. Ardından fenibarbital ile devam edilir. (19) Pridoksin bağımlı nöbetlere 100 mg iv verilebilir ve 500 mg'a kadar günlük dozu çıkılabilir bu arada EEG yakın izlenmelidir. Yanıt alınamayan olgularda folinik asit de denenebilir (leucovorin 2,5 mg iv).(19)

Perinatal asfiksiden sonra antikonvülsanların profilaktik kullanımını destekleyecek bir kanıt yoktur.(39)

Hipotermi: Terapötik hipotermi 35 hafta ve üstündeki bebeklerde mortalite ve morbiditeyi azalttığı bir meta-analizle kanıtlanmıştır.(7) Doğum sonrası terapötik müdahalelerin temel ilkesi, geç dönemde sekonder hasarı engellenmesi üzerine kurulmuştur. Doğum ve resüsitasyondan sonra, yenidoğan beyni kısmi bir iyileşme periyodundan sonra 1-6 saat süren latent faza girer. Orta ila şiddetli ensefalopatide beyin daha sonra, neredeyse tamamen mitokondriyal enerji üretimi başarısızlığı, sitotoksik ödem, hücre ölümü ve genellikle nöbetlerle birlikte klinik bozulma ile ikincil bir hasar aşamasına girer. Bu, hipoksik-iskemik olayı takip eden yaklaşık 6-15 saat boyunca gerçekleşir.(40) Bu latent faz, sekonder hasarı önlemek için tedavinin sağlanabileceği terapötik bir pencere sağlar. Latent faz sırasında başlatılan terapötik hipotermi, HİE'nin bakımında son zamanlardaki en önemli yenilik olmuştur. Terapötik hipotermi, ölüm ve sakatlık sonuçlarını iyileştirir.(7,41) Daha uzun vadeli gelişimsel sonuçlar da hipotermi tedavisinin başarısını desteklemektedir.(42,43)

Mevcut klinik ve prelinik kanıtlardan, orta dereceli terapötik hipotermi mümkün olan en kısa sürede, sekonder hasar başlamadan önce uygulanması ve bu ikincil enerji yetmezliği dönemi düzeline kadar sürdürülmesi gerektiği açıktır.(40) Doğumdan sonraki 3 saat içinde hipotermi tedavisi başlatılan bebekler, 3 - 6 saat arasında başlayan bebeklere kıyasla daha iyi nörogelişimsel sonuçlara sahiptir.(44) 72 saatlik soğumanın ardından, bebekler yavaşça yeniden ısıtılmalıdır (0,5°/saat). Bu hız yeniden ısınma ile artan nöbetler ve artan kortikal apoptoz gösteren hayvan verilerine dayanmaktadır.(45,46) Tedavilerin yan etkilerinin yönetimini de unutmamak gerekir.(19)

Terapötik hipotermi tedavisinde hedef rektal/ösefageal sıcaklık 34 ± 0.5 °C ve tedavi süresi 72 saattir. Normotermiye dönerken konvülsiyonu olan bebeklerde

hipotermi tedavisi 96 saate uzatılmalıdır. Beyin ödemi varsa sodyum ve magnezyum normalin üst sınırında tutulmalıdır, ancak mannitol veya steroidlerin rutin kullanımı önerilmez. Hastalar sepsis açısından da değerlendirilmelidir.(19) Terapötik hipotermi tedavisine başlama kriterleri tablo 1 de verilmiştir.

Hipotermi tedavisi yapılan merkezlerde konvulsiyon tanısı ve takibi açısından aEEG bulguları çok önemlidir. Bunlara ek olarak pH veya baz açığı değerlerinin hipotermi tedavisine başlanması açısından tedavi kriterlerini karşılamayan bebeklerde düşük Apgar skoru ve ensefalopati bulgusunun olması, hipotermi tedavisi başlanması açısından uygundur. Ancak dikkat edilmelidir ki koriyoamniyonit gibi antenatal öykülerde hipotermi tedavisi mortaliteyi artırabildiği bildirilmektedir.(19)

5. YENİ TEDAVİLER ve NÖROPROTEKTİF STRATEJİLER

Yeni tedaviler tablo-5'te özetlenmiştir.

Tablo-5. Literatürde çalışmalarda kullanılan nöroprotektif stratejiler

Naloxone (47)	Yeterli veri yoktur
Kök hücre tedavisi (48)	Yeterli veri yoktur
Hipotermiye ek olarak Xenon tedavisi (49)	Güvenlilik ve etkililik için yeterli veri yoktur. Uzun vadeli nörogelişimsel sonuçları bildiren daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.
Sıvı kısıtlaması (33)	Standart ders kitaplarında perinatal asfiksiyi takiben hipoksik iskemik ensefalopati tedavisi için sıvı kısıtlamasının önerildiği göz önüne alındığında, bu uygulamanın mortalite ve morbiditeyi etkileyip etkilemediğini belirlemek için randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.
Allopurinol (50)	Yeterli veri yoktur
Akupunktur (51)	Yeterli veri yoktur

Pekny ve arkadaşları astrosit aktivasyonu ve reaktif gliozisin inhibisyonu ile skar dokusunun gelişmesini önlemenin amaçlanmasını öne sürmüştür ancak henüz yeterli veri bulunmamaktadır.(52)

Hipoksik iskemik ensefalopati tedavisinde gestasyonel hafta ve doğum tartısı sınırının daha düşük sınırlara çekilmesi ve nöroprotektif tedavilerin gelişimi açısından araştırmalar halen devam etmektedir. Endikasyon net konulamayan vakalarda en doğru kararı vermek için uzman görüşü alınmalıdır.

6. Kaynakça

1) Gillam-Krakauer M, Gowen Jr CW. Birth Asphyxia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 22, 2022.

2) Volpe JJ. Neurology of the newborn. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p. 217–76.

3) Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2010 Jun;86(6):329–38

4) Nelson KB, Leviton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia?. *Am J Dis Child*. 1991;145(11):1325-1331. doi:10.1001/archpedi.1991.02160110117034

5) Odd D, Heep A, Luyt K, Draycott T. Hypoxic-ischemic brain injury: Planned delivery before intrapartum events. *J Neonatal Perinatal Med*. 2017;10(4):347-353. doi:10.3233/NPM-16152

6) Hakobyan M, Dijkman KP, Laroche S, et al. Outcome of Infants with Therapeutic Hypothermia after Perinatal Asphyxia and Early-Onset Sepsis. *Neonatology*. 2019;115(2):127-133. doi:10.1159/000493358

7) Jacobs S.E., Berg M., Hunt R., et al: Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1: CD003311.

8) Pin TW, Eldridge B, Galea MP. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009;13(3):224-234. doi:10.1016/j.ejpn.2008.05.001

9) Gunn AJ, Thoresen M. Hypothermic neuroprotection. *NeuroRx*. 2006;3(2):154-169. doi:10.1016/j.nurx.2006.01.007

10) Wassink G, Davidson JO, Dhillon SK, et al. Therapeutic Hypothermia in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(2):2. Published 2019 Jan 14. doi:10.1007/s11910-019-0916-0.

11) Tan WK, Williams CE, During MJ, et al. Accumulation of cytotoxins during the development of seizures and edema after hypoxic-ischemic injury in late gestation fetal sheep. *Pediatr Res*. 1996;39(5):791-797. doi:10.1203/00006450-199605000-00008

12) Ferriero DM. Neonatal brain injury. *N Engl J Med*. 2004;351(19):1985-1995. doi:10.1056/NEJMra041996

13) Bennet L, Roelfsema V, Pathipati P, Quaedackers JS, Gunn AJ. Relationship between evolving epileptiform activity and delayed loss of mitochondrial activity after asphyxia measured by near-infrared spectroscopy

in preterm fetal sheep. *J Physiol.* 2006;572(Pt 1):141-154. doi:10.1113/jphysiol.2006.105197

14) Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest.* 1997;99(2):248-256. doi:10.1172/JCI119153

15) Azzopardi D, Wyatt JS, Cady EB, et al. Prognosis of newborn infants with hypoxic-ischemic brain injury assessed by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res.* 1989;25(5):445-451. doi:10.1203/00006450-198905000-00004.

16) Bennet L, Tan S, Van den Heuij L, et al. Cell therapy for neonatal hypoxia-ischemia and cerebral palsy. *Ann Neurol.* 2012;71(5):589-600. doi:10.1002/ana.22670

17) Martinello, K., Hart, A. R., Yap, S., Mitra, S., & Robertson, N. J. (2017). Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 102(4), F346-F358.

18) Alsaleem M, Zeinali LI, Mathew B, Kumar VHS. Glucose Levels during the First 24 Hours following Perinatal Hypoxia. *Am J Perinatol.* 2021;38(5):490-496. doi:10.1055/s-0039-1698834

19) Akisu, Mete, Abdullah Kumral, and Fuat Emre Canpolat. "Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan ensefalopati rehberi." *Turk Arch Pediatr* 53. Suppl 1 (2018): 32-44.

20) Sabir, Hemmen, et al. "Unanswered questions regarding therapeutic hypothermia for neonates with neonatal encephalopathy." *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. Vol. 26. No. 5. WB Saunders, 2021.

21) Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976;33(10):696-705. doi:10.1001/archneur.1976.00500100030012

22) Thayyil, S., Oliveira, V., Lally, P. J., Swamy, R., Bassett, P., Chandrasekaran, M., ... & Shankaran, S. (2017). Hypothermia for encephalopathy in low and middle-income countries (HELIX): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 18(1), 1-14.

23) Thompson, C. M., Puterman, A. S., Linley, L. L., Hann, F. M., Van der Elst, C. W., Molteno, C. D., & Malan, A. F. (1997). The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta paediatrica*, 86(7), 757-761

24) Douglas-Escobar, M., & Weiss, M. D. (2015). Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA pediatrics*, 169(4), 397-403.

25) Pappas A, Shankaran S, Laptook AR, et al. Hypocarbica and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2011;158(5):752-758.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2010.10.019

26) Klinger G, Beyene J, Shah P, Perlman M. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia?. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(1):F49-F52. doi:10.1136/adc.2003.048785

27) Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2008.

28) Howlett JA, Northington FJ, Gilmore MM, et al. Cerebrovascular autoregulation and neurologic injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res*. 2013;74(5):525-535. doi:10.1038/pr.2013.132

29) Kimelberg HK. Current concepts of brain edema. Review of laboratory investigations. *J Neurosurg*. 1995;83(6):1051-1059. doi:10.3171/jns.1995.83.6.1051

30) Cheung PY, Barrington KJ, Bigam D. The hemodynamic effects of dobutamine infusion in the chronically instrumented newborn piglet. *Crit Care Med*. 1999;27(3):558-564. doi:10.1097/00003246-199903000-00036

31) Cheung PY, Barrington KJ. The effects of dopamine and epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in hypoxic anesthetized piglets. *Crit Care*. 2001;5(3):158-166. doi:10.1186/cc1016

32) McNamara PJ, Laique F, Muang-In S, Whyte HE. Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Crit Care*. 2006;21(2):217-222. doi:10.1016/j.jcrc.2006.01.001

33) Kecskes Z, Healy G, Jensen A. Fluid restriction for term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy following perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2005(3):CD004337. Published 2005 Jul 20. doi:10.1002/14651858.CD004337.pub2.

34) McGowan JE, Perlman JM. Glucose management during and after intensive delivery room resuscitation. *Clin Perinatol*. 2006;33(1):183-x. doi:10.1016/j.clp.2005.11.007.

35) Basu P, Som S, Choudhuri N, Das H. Contribution of the blood glucose level in perinatal asphyxia. *Eur J Pediatr*. 2009;168(7):833-838. doi:10.1007/s00431-008-0844-5

36) Salhab WA, Wyckoff MH, Laptook AR, Perlman JM. Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal acidemia. *Pediatrics*. 2004;114(2):361-366. doi:10.1542/peds.114.2.361

37) Hellström-Westas L, Boylan G, Ågren J. Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment. *Acta Paediatr*. 2015;104(2):123-129. doi:10.1111/apa.12812

38) Painter MJ, Scher MS, Stein AD, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med*. 1999;341(7):485-489. doi:10.1056/NEJM199908123410704

39) Evans DJ, Levene MI, Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD001240. Published 2007 Jul 18. doi:10.1002/14651858.CD001240.pub2

40) Wassink G, Gunn ER, Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. The mechanisms and treatment of asphyxial encephalopathy. *Front Neurosci*. 2014;8:40. Published 2014 Feb 27. doi:10.3389/fnins.2014.00040

41) Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ*. 2010;340:c363. Published 2010 Feb 9. doi:10.1136/bmj.c363

42) Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy [published correction appears in *N Engl J Med*. 2012 Sep 13;367(11):1073]. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2085-2092. doi:10.1056/NEJMoa1112066

43) Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, et al. Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatr Res*. 2012;71(2):205-209. doi:10.1038/pr.2011.30

44) Thoresen M, Tooley J, Liu X, et al. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology*. 2013;104(3):228-233. doi:10.1159/000353948

45) Gerrits LC, Battin MR, Bennet L, Gonzalez H, Gunn AJ. Epileptiform activity during rewarming from moderate cerebral hypothermia in the near-term fetal sheep. *Pediatr Res*. 2005;57(3):342-346. doi:10.1203/01.PDR.0000150801.61188.5F

46) Wang B, Armstrong JS, Lee JH, et al. Rewarming from therapeutic hypothermia induces cortical neuron apoptosis in a swine model of neonatal

hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(5):781-793. doi:10.1038/jcbfm.2014.245

47) McGuire W, Fowlie PW, Evans DJ. Naloxone for preventing morbidity and mortality in newborn infants of greater than 34 weeks' gestation with suspected perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;2004(1):CD003955. doi:10.1002/14651858.CD003955.pub2

48) Bruschetti M, Romantsik O, Moreira A, Ley D, Thébaud B. Stem cell-based interventions for the prevention of morbidity and mortality following hypoxic-ischaemic encephalopathy in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD013202. Published 2020 Aug 19. doi:10.1002/14651858.CD013202.pub2

49) Rüegger CM, Davis PG, Cheong JL. Xenon as an adjuvant to therapeutic hypothermia in near-term and term newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8):CD012753. Published 2018 Aug 20. doi:10.1002/14651858.CD012753.pub2

50) Chaudhari T, McGuire W. Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(7):CD006817. Published 2012 Jul 11. doi:10.1002/14651858.CD006817.pub3

51) Wong V, Cheuk DK, Chu V. Acupuncture for hypoxic ischemic encephalopathy in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(1):CD007968. Published 2013 Jan 31. doi:10.1002/14651858.CD007968.pub2

52) Pekny M, Wilhelmsson U, Tatlisumak T, Pekna M. Astrocyte activation and reactive gliosis-A new target in stroke?. *Neurosci Lett.* 2019;689:45-55. doi:10.1016/j.neulet.2018.07.021

BÖLÜM V

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA REFRAKSİYON MUAYENESİ

Refractive Examination in Childhood

Yasemin ÜN

*(Dr.), Göz Hastalıkları, İstanbul Haydarpaşa
Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üsküdar, 34668 İstanbul, Türkiye.
e-mail: malkocyasemin@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-6841-3969*

1. Giriş

Çocukluk çağı önlenabilir görme kayıplarının büyük bir kısmı refraktif bozukluk nedenlidir. Bu nedenle çocukluk çağında refraksiyon muayenesi çok önemlidir. Çocuklar kendilerini yeterince ifade edemez. Bu nedenle klinisyen muayenesinde refraktif kusuru saptamak için aktif rol oynamalıdır. Göz hekiminin kendisine başvuran çocuğu tam muayene etmesi; aile hekimi ve pediatristin de çocuğun görme kaybı olup olmadığı yönünde tarama muayenesi yapacak donanımda olması ve şüpheli her çocuğu göz hekimine yönlendirmesi çocuğun ilerideki akademik, sosyal ve iş hayatı üzerine etki edecek bir adımdır.

2. Gözün Gelişimi

Göz, kornea ve lensin odaklayıcı mercekle fonksiyon gördüğü ve göze gelen ışığı retinaya odaklayan bir optik sistemdir. Gözün ortalama 60-65 diyoptrilik kırıcı gücünün yaklaşık 2/3'ünü kornea ve 1/3'ünü de kristalin lens oluşturur. Gözün ilk kırıcı yüzeyi olan korneaya paralel gelen ışığın retina üzerinde odaklanması ile net görüntü oluşur ve bu durum emetropi hali olarak tanımlanır. Görüntünün retina üzerinde oluşmaması, önünde veya arkasında

oluşması ise ametropi halidir ve bulanık görüntü oluşmasına neden olur. Gözün refraktif elemanlarından kristalin lens elastik bir yapıdadır ve zonüller vasıtası ile siliyer cisme bağlıdır. Siliyer cismin kasılıp gevşemesi ile lensin ön ve arka yüzeyindeki kırıcılık yarıçapı ve dolayısı ile lensin refraktif gücü artıp azalabilir. Göz yakındaki bir objeye odaklandığında, ilave diyoptrik güç gerekir. Bu durumda, siliyer cismin düz kasları kasılır ve lens üzerindeki zonüller tansiyon azalır. Bunu takiben lensin ön yüzeyi dikleşir ve lensin kırıcılığı artar. Böylece, ilave diyoptrik güç sağlanır ve bu olaya akomodasyon denir.

Yakın zamanlı kabule göre gözün nihai refraktif durumu genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminin ortak sonucudur. (1) Hayatın ilk yılında gözün refraktif elemanları ve gözün ön-aka çapı hayatın geri kalanından çok daha büyük değişim göstermektedir. Mesela gözün doğumda yaklaşık 90 D olan refraktif gücü 1 yaşındaki bebekte yaklaşık 75 D'ye düşerken doğumda yaklaşık 18 mm olan axiyel uzunluğu 1 yaşında 21 mmy'e kadar çıkar. (1) Gözün kırıcı elemanlarının kırıcılığının azalması ve eş zamanlı axiyel uzunluğunun artması emetropizasyon olarak isimlendirilir. Eğer çocukta yüksek hipermetropik veya astigmatik kusur var ise emetropizasyonun sekteye uğradığı düşünülür. Yaşamın ilk 6 yılında hipermetropik refraktif kusurlar daha yaygın iken 6 yaşından sonra miyopik refraktif kusurlar daha yaygın hale gelmeye başlar. (2)

Yeni doğan bir bebeğin doğduğunda yapılan VEP çalışmaları ve tercihli bakış çalışmaları ile yaklaşık 0.05, 6. ayda ise yaklaşık 0.6 düzeyinde gördüğü saptanmıştır. (3) Yeni doğan bir bebek ilk birkaç gün içinde yoğun ışığa maruz kalınca göz kapama refleksi ile yanıt verebilir. İlk hafta içinde göz kontağı kurabilir. Fikse edilen bir objeyi 3 aylık bir bebek horizontal ekseninde takip edebilir. 6 aylık bir bebekte ise belli bir ölçüde stereopsis gelişmiştir, objeleri yakalayabilir, horizontal ve vertikal ekseninde takip edebilir. (4,5)

Çocukluk döneminde hızlıca gelişen bir görsel sistem vardır. İlk 7 yıl, bazen bunun 12-15 yıla kadar uzayabileceği de bildirilmiştir, görsel hassas dönem olarak isimlendirilir. (6) Bu hassas dönemde keskin retinal görüntünün oluşmasını etkileyen refraktif veya organik patolojiler neticesinde göz tembelliği (ambliyopi) gelişebilir. Bununla birlikte, gelişen vizüel sistemin bu dönemdeki plastisitesi gelişmiş ambliyopinin tedavi edilmesi için de kritik bir dönemdir.

Çocukluk çağında refraktif kusurların saptanması ve tedavisinde, çocuğun en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin artırılmasının yanında vizüel sistemin sağlıklı bir şekilde gelişimi hedeflenir. Retinal net görüntünün oluşması tek hedef değildir. Akomodasyon ve konverjans dengesinin de optimizasyonu hedeflenir. Çocuklarda retinoskopi gibi obfektif refraksiyon teknikleri sıklıkla uygulanır.

Çocuklarda kristalin lens, yapısı itibari ile çok elastiktir ve 10 yaşındaki bir çocuk 10 diyoptriye kadar akomodasyon yapabileceği için siklopleji ile muayene gereklidir.(7) Çocukta şaşılığın olması refraksiyon kusurlarını düzeltmede farklı yaklaşımlar göstermemize neden olur.

3. Gözün Refraktif durumunun saptanmasında kullanılan ölçüm yöntemleri

3.1. Siklopleji

Kendini ifade edemeyen çocuklarda objektif refraksiyon teknikleri uygulanacağı zaman siklopleji uygulamak gereklidir. 10 yaşına kadar çocukların yaklaşık 10 diyoptri akomodasyon yapabildiği bilinmektedir.(7) Tek tek ölçüm yapıldığı durumlarda bir göz ile akomodasyon yapan çocuğun diğer gözünün ölçümü sırasında akomodasyon yapmaması anizometri olarak yorumlanabilir veya 4-5 diyoptri hipermetrop olan çocuğun sikloplejisiz refraksiyonu emetrop gibi saptanabilir. Klinkte siklopleji için siklopentolat %0,5-1, tropikamid %0,5-1 ve atropin sülfat %1 sıklıkla kullandığımız ajanlardır. 5 dakika arayla iki kez uygulanan sikloplejinin sikloplejik etkisi 40 dakika sonra, tropikamidinki ise yarım saat sonra ortaya çıkmaktadır. Atropinin sikloplejik etkisi ise 3 gün art arda 1 kez damlatılmasından 45 dakika sonra ortaya çıkar. Bu damlaların konvülsiyon, halusinasyon gibi yan etkilerinin olduğu unutulmamalıdır. Ailenin bilgilendirilmesi ve çocuğun aşırı doza maruz bırakılmaması önemlidir. Sistemik emilimin azaltılması için damladan sonra punktal oklüzyon ve göz kapama teknikleri uygulanabilir.

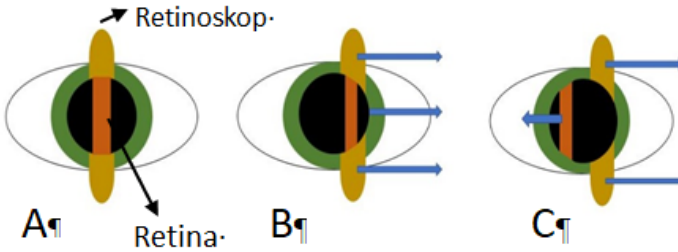
3.2. Brückner Testi

Brückner testi, direkt oftalmoskop ile her iki göze ışık göndererek pupil aralığından retinadan yansıyan ışığın simetrisini ve yoğunluğunu karşılaştırmamıza yarar. (8) Bir tarama testi olarak kullanılabilir. Gözün optik sisteminde kesafet varsa pupil aralığındaki aydınlanma olmayacaktır. Anizometropide veya şaşılık durumunda iki gözdeki aydınlanmanın şiddeti farklı olacaktır.

3.3. Retinoskopi (Skiaskopi)

Retinoskopi, objektif olarak gözün refraktif durumunu saptamamızı, gözün optik ortamlarındaki kesafetleri tespitimizi sağlayan bir muayene yöntemidir. (9) Retinoskop cihazı çizgi projeksiyon yöntemi ile çalışır. Retinoskobun düz bir

flaman şeklinde aydınlanma sağlayan lambasının özel tasarımı göze yöneltilen ışık flamanının yansımaları gözlemcinin izlemesine izin verir. Gözlemlenen ışığın yansıma şekli, yansımanın yoğunluğu, hareketin yönü ve hızı gözün refraktif durumu hakkında bilgi verir. Retinoskop ile horizontal ve vertikal ekseninde tarama yapılır. Retinoskop taramasının yönü ve pupil aralığından gözlemlenen retinal yansımanın yönüne dikkat edilir. (Şekil 1 A) Retinoskop ve yansımanın aynı yönlü olması gözün hipermetropik refraktif durumunu gösterir. (Şekil 1 B) Eğer retinal yansımanın hareket yönü retinoskop ışığının tarama yönü ile ters yönlü ise miyopik refraktif durum mevcuttur. (Şekil 1 C) Emetropi halinde retinadan yansıyan refle tüm pupil alanını kaplar ve hareket olmaz. Horizontal ve vertikal ekseninde gözün önüne düzeltici mercekler ile nötralizasyonun sağlanması ile gözün refraktif durumu tespit edilir. Oblik astigmatizma varlığında ise öncelikle astigmatizmanın aksı saptanır ve bulunan aksta tarama yapılır. Gözün gerçek refraktif durumu ise gözlemcinin muayene mesafesinin diyoptrik değerini bulduğu diyoptik değerden çıkarılması ile elde edilebilir. Örneğin 1 metrelik bir kol mesafesinden ölçüm yapan bir gözlemcinin bulunduğu +2 diyoptrilik ölçümden 1 diyoptri eksilmesi sonucu +1 diyoptri gerçek refraksiyon değeri olur. Aynı şekilde bulunan -2 diyoptrilik ölçümden de 1 diyoptri eksilterek bulunan -3 diyoptri gerçek refraktif durumu bildirir. Retinoskopik refle yüksek refraksiyon kusurlarında yavaş, soluk ve dardır. Nötralizasyona yaklaştıkça ya da düşük refraktif kusurlarda refle parlak, hızlı ve geniştir.



Şekil 1. Retinoskopide retinoskobun ışığı göze yansıtılır ve retinoskobun ışığının hareketi ile retinadan yansıyan refleksin hareketi izlenir (A). Hipermetropide retinoskobun ışığı ile aynı yönlü hareket izlenir (B). Miyopide retinoskobun ışığı ile ters yönlü hareket izlenir (C). (İllustrasyon: E. Taha Ün)

3.4. Çocuk Otorefraktometreleri

Piyasada bulunan değişik firmaların ürettiği çocuk otorefraktometrelerinin çalışma prensipleri ve ölçüm mesafeleri birbirinden farklıdır. Bazı otorefraktometreler 1 metre uzaktan ve iki göze eşzamanlı ölçüm yapabilir ve

bu otorefraktometreler ile şaşılığın olup olmadığı ve varsa şaşılığın kayma açısı saptanabilir. Bazı otorefraktometreler ise çocuğa temas ederek her iki gözü ayrı ayrı ölçmektedir. Bu cihazların kullanımı klinisyene hızlı muayene imkanı sunmaktadır. Ancak her cihazın güvenilirliği farklıdır ve saptayabildiği belli bir refraktif kusur aralığı vardır, bu nedenle retinoskopi hala altın standart muayene yöntemi olarak kabul edilmelidir. Şüpheli her durumda retinoskopi yapılmalıdır.

3.5. Yetişkin Otofraktometreleri

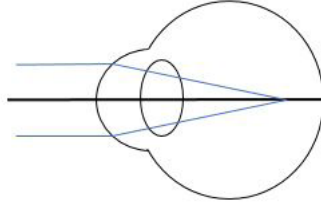
Çocukların yetişkinlerde kullanılan otorefraktometrelere koopere olmaları yaklaşık olarak 3-4 yaşına denk gelmektedir. Ancak bu ölçüm sonuçları da değerlendirilirken çocukların yüksek akomodasyon güçleri ve ölçüm sırasındaki baş pozisyonlarının uygun olmayabileceği her zaman akılda bulundurulmalıdır. Sikloplejin ile muayene ve şüpheli durumlarda retinoskopi yapmaktan sakınılmamalıdır.

4. Çocuklarda Refraksiyon bozuklukları

4.1. Miyopi

Miyopi uzaktan göze gelen paralel ışınların retina önünde odaklandığı, yakından gelen ışınların ise retinaya odaklandığı refraktif durumdur. (Şekil 2) Miyopik gözün uzak noktası yani herhangi bir akomodatif çaba saf etmeksizin net görülen en uzak mesafe o gözün refraktif durumuna bağlıdır. (9) Örneğin 1 metrelik bir mesafeyi net gören bir gözün 1 diyoptri miyopisi, 33 cm mesafeyi net gören bir gözün de 3 diyoptri miyopisi vardır. Yani 3 diyoptri miyopisi olan bir göz 33 cm den daha yakın objeleri odaklayabilirken daha uzakta olan objeleri odaklayamamaktadır.

Miyopide gözün toplam refraktif gücü retinaya odaklanmak için gerekenden fazladır. Refraktif güç ve axiyel uzunluk arasındaki uyumsuzluğun nedeni refraktif gücün fazla olması ise, bu miyopi refraktif miyopi olarak adlandırılır. Eğer bu uyumsuzluğun nedeni refraktif gücün fazlalığı değil, axiyel uzunluğun artmasından dolayı ise de axiyel miyopi olarak adlandırılır. Refraktif miyopiye, korneanın kırıcılığının arttığı keratokonus gibi korneal dejenerasyonlar veya sferofaki ve posterior lentikonus gibi kristalin lensin eğrilik yarıçapının azalıp kırıcılığının arttığı şekil bozuklukları örnek verilebilir. Gözün axiyel uzunluğunun arttığı dejeneratif miyopi axiyel miyopiye örnektir. Göz dokularının elastikiyeti neticesinde artmış göz içi basıncının axiyel uzunlukta artış ve miyopiye neden olduğu konjenital glokom da axiyel miyopiye verilebilecek bir örnektir.



Şekil 2. Miyopide göze gelen ışınlar retinanın önünde bir noktada odaklanır. (İllustrasyon: E. Taha Ün)

Miyopinin sınıflamasına ilişkin verdiğimiz bu örnekler oldukça nadir olmakla birlikte miyopi çocukluk çağında en sık görülen refraksiyon bozukluğudur. Basit miyopi veya okul çağı miyopisi olarak da adlandırdığımız miyopi, sıklıkla çocukların anasınıfı veya ilkokula başladığı yaşlarda başlar ve adölesan dönemine kadar artış gösterir. Aileler genellikle çocuklarının görme bozukluğundan dolayı çok endişeli olsalar da gözlük ile düzeltme sonucu bu çocukların görmesi çok iyidir ve eşlik eden bir göz hastalıkları veya sistemik hastalıkları yoktur. Okul çağından daha erken yaşlarda başlayan miyopi ise sıklıkla okul dönemine kadar artar ve okul döneminde stabilize olur.

Miyopinin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte okuma yazma oranının yüksek olduğu toplumlarda ve okul gibi akademik ortamlarda, açık havada çalışan ve okuma yazma oranının düşük olduğu toplumlara nazaran yüksek oranda görülmesi yakın çalışmanın ve kapalı ortamların bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle çocukluk döneminde çocukların mümkün olduğu kadar açık hava aktivitelerinde bulunması, akademik gelişimi ile ilgili olmayan yakın çalışmaların azaltılması miyopi gelişimini azaltabilir veya gelişmiş miyopinin progresyonunu yavaşlatabilir.

Miyopinin progresyonunu azalttığı kanıtlanmış yerleşik bir tedavi henüz yoktur. Sıkı kontakt lens uygulaması ile korneanın düzleştirilmesi (ortokeratoloji) ve atropin ile akomodasyon blokajı denenilen tedaviler arasında olmakla birlikte henüz bu tedavilerin kalıcı etkinliği kanıtlanmamış ve klinik uygulamada yaygınlaşmamıştır.

Çocukluk çağında miyopinin tedavisinde keskin görüşün sağlanması çocuğun akademik hayatının sekteye uğramaması için önemlidir. Miyopik çocukta keskin bir yakın görüş vardır ve görsel uyaran eksikliği olmadığı için miyopi çok yüksek değilse ambliyopi riski yoktur. Okul çağı öncesi her miyopik çocuğa refraktif düzeltme gerekmemektedir. (10) 3 yaş öncesi 5 diyoptrinin üzerinde, 3-5 yaş arasında ise 3 diyoptrinin üzerindeki miyopik

kırma kusurlarının düzeltilmesi uygundur. Okul çağındaki bir çocuğa ise 0.5 diyoptri dahi olsa miyopik düzeltme önerilir. Miyopik düzeltme verilirken ailelere gözlüğün miyopinin seyrine bir etkisi olmayacağı, gelişmiş miyopiyi tedavi etmeyeceği, sadece keskin görüş sağlayacağı anlatılmalıdır. Gözlük reçete edilirken çocukların akomodasyon yaparak yalancı miyopiyi taklit edebileceğini akılda tutulmalı ve mutlaka siklopleji ile miyopinin varlığı teyid edilmelidir.

Miyopinin 6 diyoptriden yüksek veya aksiyel uzunluğunun 26 mm den fazla olduğu durumlara patolojik miyopi veya dejeneratif miyopi denir. Bu gözlerde eşlik edebilecek retina patolojileri olabilir. Glokom ve retina dekolmanı sıklığı artmıştır. Miyopinin eşlik ettiği oküler ve sistemik durumların bazıları tabloda verilmiştir.

Tablo 1: Miyopinin eşlik ettiği oküler ve sistemik hastalıklar

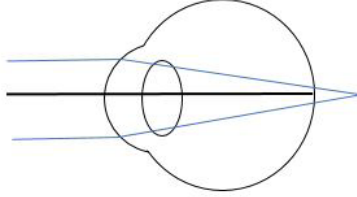
Miyopinin eşlik ettiği oküler hastalıklar	Miyopinin eşlik ettiği sistemik hastalıklar
Konjenital glokom	Stickler sendromu
Prematürite retinopatisi	Marfan sendromu
Retinitis pigmentosa	Weil-Marchesani sendromu
Katarakt	Ehler Danlos sendromu
Konjenitalak durağan gece körlüğü	Down sendromu
Keratokonus	
Posterior lentikonus	
Girata atrofisi	
Albinizm	

4.2. Hipermetropi

Hipermetropinin prevalansı erken çocukluk döneminde yüksekken yaşamın ilerleyen yıllarında azalır. İnfant döneminde çoğu bebek hipermetroptur ancak emetropizasyon ile birlikte hem hipermetropinin diyoptrik değeri hem de sıklığı azalır.

Hipermetropi göze uzaktan gelen paralel ışınların retinanın arkasına odaklandığı optik durumdur. (9) Hipermetropik gözde retinaya odaklamak için gerekli refraktif güç yeterli değildir. Çocukluk çağında akomodasyon bu gücü sağlayabilir. Hipermetropik gözlerde yakındaki objeye odaklanıldığında uzaktaki objeye bakarken kullanılan akomodasyona ilave bir akomodasyon yapması gerekir veya odaklanma olmaz. Bu nedenle hipermetropik bir gözün uzak görüşü iyi iken yakın görüşü problemlidir. Gözün yakına odaklandığı ve aşırı akomodasyon yapmasının gerektiği durumlarda hipermetropi göz yorgunluğu ve baş ağrısı gibi astenopik semptomlara neden olabilir. Bir diyoptri

hipermetropisi olan bir çocuk 1 metrelik mesafeyi emetroplatın gördüğü gibi görmek için 1 diyoptrilik akomodasyon yapmak zorunda iken 3 diyoptrilik hipermetropisi olan bir çocuk 0,33 metrelik mesafedeki objeye odaklanmak için 3 diyoptri akomodasyon yapmak zorundadır.



Şekil 3. Hipermetropide göze gelen ışınlar retinanın arkasında bir noktada odaklanır. (İllustrasyon: E. Taha Ün)

Çocukluk çağında kırillensin çok esnek olduğunu ve 10 yaşına kadar çocukların 10 diyoptri kadar akomodasyon yapabildiğini yukarıda belirtmiştik. Bu özellikleri sayesinde akomodasyon yapan hipermetropik bir çocuk belli bir diyoptriye kadar olan hipermetropiyi tolere ederek uzak ve yakında keskin görüşü sağlayabilir. Ancak belli bir diyoptrin üzerinde akomodatif çaba sadece uzak net görüşü sağlayabilir. Çok yüksek hipermetropi gibi durumlarda hiç bir net odaklanma olmayacağı için akomodasyon ya uyarılmaz ya da uyarılrsa da yetersiz kalır. Akomodasyon refleksi veya yakın refleksi yakına odaklanıldığında oluşan sinkinezistir ve üç bileşeni vardır. Bu sinkinezis siliyer düz kaslarının kasılması ve akomodasyon, yakındaki objeyi odağa almak için iki iç rektusun kasılması ve konverjans hareketi ve keskin görüş için iris sirküler kaslarının konstriksiyonu ve miyozisten oluşur. Hipermetropi ve akomodasyonun yakın ilişkisi nedeni ile akomodasyon refleksinin komponentlerinden olan konverjans, çocuklarda akomodatif çaba ile ezodeviasyon dediğimiz içe kaymaya neden olabilir. Gözün kayması sonucu yanlış oküler hizalanma binoküler vizyonun gelişimini sekteye uğratar. Hipermetropik refraksiyon kusuru hem uzak ve hem yakın mesafede keskin görüş oluşumunu engelleme potansiyeli olduğu için ambliyojeniktir ve çocukluk çağında saptanması ve uygun camlarla düzeltilmesi çok önemlidir.

Hipermetropik çocuğa yaklaşımda tüm oftalmologlarca kabul görmüş bir konsensus yoktur ancak belli başlı yaklaşım prensipleri vardır: (10-12)

1. Ambliyopi ve ezodeviasyonun eşlik etmediği veya ambliyojenik potansiyeli olmayan, astenopik semptomların olmadığı her hipermetropiyi düzeltmemiz gerekmemektedir.

2. 1 yaş altındaki hipermetropilerin düzeltilmesi tartışmalıdır. Çünkü verilecek düzeltmenin emetropizasyon sürecini sekteye uğratabileceği yönünde bildirimler vardır. Ancak American Academy of Ophthalmology 1 yaş öncesinde 6 diyoptri üzerindeki kusurlar için düzeltme verilmesini önermektedir.

3. Ambliyopi ve ezodeviyasyonun olmadığı durumlarda 1-2 yaş aralığında 5 diyoptri üzerindeki, 2 yaş üzerindeki çocuklarda ise 4.5 diyoptri üzerindeki hipermetropik refraksiyon kusurlarının düzeltilmesi önerilmektedir.

4. Hipermetropiye eşlik eden belirgin astigmatik refraksiyon bozukluğu da düzeltilmelidir.

5. Ambliyopi varlığında veya sabit akomodatif ezodeviyasyon varsa tam sikloplejik düzeltme önerilmektedir. Bu çocuklarda akomodasyonun hemen gevşememesi gözlük direncine neden olabilir. Sikloplejik damlalar yardımı ile gözlüğe uyum sağlanabilir. Ezodeviyasyon yakında daha belirgin ise bifokal camlar önerilmektedir. Kontrol muayenesinde ambliyopinin sebat etmesi durumunda ilave göz kapama tedavisi verilmelidir.

6. Küçük çocuklarda izometropik ambliyopi yüksek diyoptri nedeni ile hiçbir kaymaya veya semptomu neden olmayabilir. Çünkü hiçbir akomodatif girişim yoktur. Bu çocuklarda parsiyel düzeltme akomodasyonu ve akomodatif ezotropyayı tetikleyebilir. Bu durumda tam sikloplejik düzeltme uygundur.

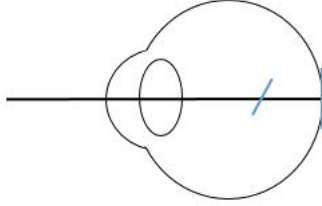
7. Okula giden çocuklarda tam sikloplejik düzeltme akomodasyonun tam gevşemediği durumlarda uzak görüş zorlukları oluşturabilir. Ezodeviyasyon yoksa tam sikloplejik değer düşürülebilir.

4.3. Astigmatizma

Astigmatizma miyopiden sonra en sık görülen refraksiyon bozukluğudur. İnfant döneminde hafif-orta dereceli astigmatizma çok sık görülür ancak 4 yaş civarında bu astigmatizmanın sıklığı azalır. Yapılan çalışmalarda düzeltilmemiş astigmatizmanın okul öncesi ve okul çağı çocuklarında akademik ve görsel-motor performanslarının kontrollere göre daha düşük olduğu saptanmıştır. (13)

Astigmatizma ismi a-stigma köklerinden gelmekte ve noktasızlık anlamını taşımaktadır. Hipermetropi ve miyopinin aksine göze paralel gelen ışınlar tek bir noktada odaklanmamaktadır. (9) Astigmatizmada iki farklı eksende iki farklı odak noktası vardır. Basit miyop astigmatizmada gelen ışınların bir kısmı retina önünde, bir kısmı retinada odaklanırken basit hipermetropik astigmatizmada gelen ışınların bir kısmı retina arkasında, bir kısmı retina üzerinde odaklanır. Mix astigmatizmada ışınların bir kısmı retina önünde, bir kısmı retina arkasında odaklanır. Birleşik astigmatizmada ise her iki odak eksenini retina önünde veya

arkasında olacak şekilde iki farklı odak eksenine sahiptir. Astigmatizma gözün refraktif elemanlarının yani kornea veya lensin şeklinin sferik değil de elipsoid olmasından ve 2 farklı eksende farklı refraktif özelliklerinden kaynaklanır. Eksenlerden daha dik olan 90° de ise kurala uygun astigmatizma, 180° de ise kurala aykırı astigmatizma söz konusudur. Eğer kırıcı eksenler $45-135^\circ$ de ise oblik astigmatizma mevcuttur. Eğer 2'den fazla farklı kırıcılığa sahip eksen varsa düzensiz astigmatizma söz konusudur.



Şekil 4. Astigmatizmada gelen ışınlar tek bir noktada değil iki farklı odak noktasında odaklanır. (İllustrasyon: E. Taha Ün)

İki farklı odak noktası söz konusu olduğu için akomodasyon ile uzak ve yakın görüş netliği sağlanamaz. Bu nedenle astigmatizma ambliyojeniktir. Astigmatizmalı çocuklar her iki eksende netliği sağlayamayacağı için genelde vertikal eksende netliği sağlamak için akomodasyon yaparlar ve horizontal eksende bulanık görüşe adapte olurlar. Yüksek astigmatlı gözlerde bu durum, bir eksen sürekli bulanık uyarı geldiği için meridyonel ambliyopiye neden olur. Bu gözlere deverilen silindirik düzeltme ile vizyonda artış olmasa bile ambliyopinin tedavi edilebilmesi için tam silindirik düzeltme önerilmelidir.

Astigmatizmanın optik olarak düzeltilmesinde silindirik camlar kullanılır. Özellikle birleşik, oblik ve kurala aykırı astigmatizmalar daha fazla görsel problemlere neden olur. (10) Miyopiye veya hipermetropiye eşlik eden oblik veya birleşik astigmatizma varsa diyoptrik değeri düşük de olsa reçeteye ilave edilmelidir. 4 yaş öncesi saptanan astigmatizmalarda gözlük reçete edilmeden astigmatın gerileyebileceği düşünülerek 4-6 ay sonra tekrar bir değerlendirme yapılabilir. Okul öncesi çocuklarda 2,5 diyoptri üzerindeki astigmatizmanın izoametropik ambliyopiye neden olabileceği bilindiğinden tam düzeltme önerilir. Okul çağında ise 1 diyoptri ve üzerindeki astigmatizmaların düzeltilmesi akademik ve görsel-motor fonksiyonlarının iyileşmesine katkı sağlayacaktır.

Miyopide olduğu gibi bazı sistemik ve oküler hastalıklarla birlikte astigmatizmanın görülme sıklığı artmıştır. Astigmatizmanın görülebileceği oküler ve sistemik hastalıklar tabloda gösterilmiştir.

Tablo 2: Astigmatizmanın eşlik ettiği oküler ve sistemik hastalıklar

Astigmatizmanın eşlik ettiği oküler hastalıklar	Astigmatizmanın eşlik ettiği sistemik hastalıklar
Nistagmus Şalazyon kisti Göz kapağı ve orbital hemanjiom Konjenital pitozis Epiblefaron Ektopia lentis Keratokonus	Down Sendromu Trecher-Collins sendromu Marfan sendromu

5. Anizometri

Anizometri iki göz arasındaki refraksiyon farklılığıdır. Anizometri iki göz arasındaki miyopinin farklı olmasıdır ve miyopik fark 3-4 diyoptreden yüksek değilse ambliyopiye neden olmaz. Antimetri bir gözün miyop, diğerinin hipermetrop olmasıdır. Anizohipermetri ise iki göz arasındaki hipermetropik refraksiyonun farklı olmasıdır. 1 diyoptri ve üzerindeki anizohipermetrinin ambliyopi ve ezodeviasyon yapma riski vardır ve tam sikloplejik düzeltme verilmelidir.

Heri iki göz arasındaki astigmatik farkın 1 diyoptri üzerinde olması da ambliyopiye neden olabilir ve tam düzeltme verilmelidir. Anizometri tam sikloplejik düzeltmeye rağmen ambliyopi devam edebilir ve ek tedavi olarak sağlam göze veya daha az ametropik olan göze kapama tedavisi verilmesi gerekebilir.

Yaklaşık olarak gözlük tedavisinin önerileceği refraktif durumlar anizometri ve göz kaymasının olup olmamasına göre değişiklik gösterir. Aşağıdaki tabloda genel kabul görmüş çocuklara gözlük reçete edeceğimiz diyoptrik değerler verilmiştir. (10, 14)

Tablo 3: Gözlük reçete edilen refraktif değerler

	0-3 yaş	3-5 yaş	>5 yaş
Anizometri ve kayma yokluğunda			
Miyopi	≥-3-5 Diyoptri	≥-3 Diyoptri	≥-0.5 Diyoptri
Hipermetropi	≥+4.5-6 Diyoptri	≥+4.5 Diyoptri	≥+4 Diyoptri
Astigmatizma	≥2.5 Diyoptri	2 Diyoptri	1 Diyoptri
Anizometri varlığında			
Miyopi	≥-2.5 Diyoptri	≥-2 Diyoptri	≥-1 Diyoptri
Hipermetropi	≥1.5+Diyoptri	≥+1 Diyoptri	≥1+Diyoptri
Astigmatizma	≥1.5 Diyoptri	≥1.5 Diyoptri	≥1 Diyoptri

6. Çocukluk Çağında Göz Taraması

Toplumlar tarama programı geliştirirken üç şeyi dikkate alır: Birincisi, taranan sağlık problemi yaygın olmalı, ikincisi erken saptandığında tedavi edilebilmeli ve son olarak da ileride bu sağlık probleminden ötürü oluşacak sosyoekonomik kayıp tarama programı için ayrılan kaynaktan daha fazla olmalıdır. Çocukluk çağında yapılan refraksiyon taraması her üç maddeyi de karşılamaktadır. Bununla birlikte en etkili çocukluk çağı refraksiyon taramasının ne zaman, ne şekilde ve kimler tarafından yapılacağı konusunda bir görüş birliği yoktur. Genel pratiğimizde her yeni doğan, ilk 2 ay içinde aile hekimi veya çocuk doktoru tarafından görülür ve direkt oftalmoskopi ile retinal refleksinin alınıp alınmadığı ve simetrik olup olmadığı test edilir. Şüpheli her çocuk göz hekimine yönlendirilir. Okul öncesi dönemde aile hekimlerinin veya çocuk doktorlarının yaptığı tekli optotipli Snellen şekillerinin 'E' sembollerinin veya Lea sembollerinin okutulmasına dayanan veya sahalarda tarama yapmak için eğitilmiş hemşire ve sağlık personellerinin yine Snellen şekilleri ve Lea sembolleri ile yürüttüğü, ayrıca farklı çocuk otorefaktometrelerinin de kullanıldığı tarama programları vardır. (6) Her tarama programının sensitivitesi ve spesifitesi farklı olmakla birlikte özellikle doktora erişimin zor olduğu düşük sosyoekonomik toplumlarda faydası muakkaktır. Okul çağında refraksiyon taramaları okul öğretmenleri veya saha elemanlarının okullara giderek Snellen harflerinin okutulması şeklinde yapılır. Ancak ambliyopi tedavisinde hayatın ilk 7 yılı çok kritik olduğu için, tarama programlarının okul öncesinde yapılması daha önemlidir. Özellikle 3-5 yaş aralığı hem çocuğun muayeneye uyumunun iyi olduğu hem de saptanan refraksiyon probleminin düzeltilebileceği ve ambliyopinin tedavi edilebileceği bir süreçtir.

Kaynakça

1. Pennie FC, Wood ICJ, Olsen C, White S, Charman WN. A longitudinal study of the biometric and refractive changes in full-term infants during the first year of life. *Vision Res.* 2001;41(21):2799-2810. doi:10.1016/S0042-6989(01)00169-9
2. Flitcroft DI. Emmetropisation and the aetiology of refractive errors. *Eye.* 2014;28(2):169-179. doi:10.1038/eye.2013.276
3. Daw, Nigel W., and Nigel W. Daw. *Visual development*. Vol. 14. New York: Springer, 2006.
4. Mills MD. The eye in childhood. *Am Fam Physician.* 1999 Sep 1;60(3):907-16, 918. PMID: 10498116.

5. Thychsens LY. Development of vision. In: Isenberg SJ. The eye in infancy. 2nd edition. St. Lois: Mosby, 1994
6. Powell C, Hatt SR. Vision screening for amblyopia in childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3). doi:10.1002/14651858.CD005020.pub3
7. Schulz E. accommodation in early childhood. 1996;4(3):133-138.
8. Tongue AC, Cibis GW. Brückner Test. *Ophthalmology*. 1981;88(10):1041-1044. doi:10.1016/S0161-6420(81)80034-6
9. American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. 2005-2006. Section 3: Clinical Optics. American Academy of Ophthalmology: San Francisco, CA; 2005 *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. Published online 2019. doi:10.1007/s00417-019-04259-5
10. Wutthiphans S. Guidelines for prescribing optical correction in children. *J Med Assoc Thail*. 2005;88(SUPPL. 9):163-169.
11. Greenwald MJ. Refractive abnormalities in childhood. *Pediatr Clin North Am*. 2003;50(1):197-212. doi:10.1016/S0031-3955(02)00105-0
12. Leat SJ, Mittelstaedt A, McIntosh S, MacHan CM, Hrynychak PK, Irving EL. Prescribing for hyperopia in childhood and teenage by academic optometrists. *Optom Vis Sci*. 2011;88(11):1333-1342. doi:10.1097/OPX.0b013e31822f4b9c
13. Harvey EM, McGrath ER, Miller JM, Davis AL, Twelker JD, Dennis LK. A preliminary study of astigmatism and early childhood development. *J AAPOS*. 2018;22(4):294-298. doi:10.1016/j.jaapos.2018.03.004
14. Kutluk S. Optik Refraksiyon, Rehabilitasyon, Temel Bilgiler. İstanbul: Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:12. İstanbul; 2010:152-161

BÖLÜM VI

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA WILSON HASTALIĞI

Wilson Disease in Childhood

Sibel YAVUZ

(Uzm. Dr) Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi

e-mail: sibel_5163@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-6768-238X

1. Patogenez

Wilson hastalığı otozomal resesif kalıtım gösteren bir bakır (Cu) metabolizması bozukluğudur. Dünyada hastalığın prevalansı 1/30 000 iken taşıyıcı sıklığı 1/90-150'dir (1). Wilson hastalığı bir çocukluk çağı hastalığıdır. Fakat tanısı erişkin döneme dek gecikebilmektedir. Hepatolitiküler dejenerasyon olarak da adlandırılmaktadır. Bakır ihtiyacı günlük 1-2 mg'dır. Fazla bakır karaciğerden safra yolu ile atılmaktadır. 13. kromozomun uzun kolunda kodlanan ATP7B geni ATPaz proteinini kodlar (2). Bu gendeki mutasyon sonucu Wilson hastalığı oluşur. Bu protein bakır transportundan sorumludur. Bu mutasyon sonucunda bakırın bilier sisteme atılımında azalma ve seruloplazmine bağlanması bozulur. Dolaşımdaki bakırın %90'nı taşıyan seruloplazmin bakır taşıyıcı proteindir. Seruloplazminin holoseruloplazmin ve aposeruloplazmin şeklindedir. Wilson hastalarında seruloplazmin düzeyi düşüktür. Fakat hastaların % 5-25'inde normal düzeyde olduğu bilinmektedir. Bakırın biliyer ekskresyonu azalma sonucunda bakır öncelikle karaciğer olmak üzere karaciğer ve diğer organ sistemlerinde yoğun birikimi olur (3). Karaciğerin depolama kapasitesi aşıldığında veya karaciğer hücre nekrozu sonucu dolaşıma salınan serbest Cu diğer organlarda (göz, beyin, böbrek, kemik, pankreas, kalp) birikip işlev bozukluğuna sebep olur (4)

2. Klinik

Wilson hastalığında klinik çok değişken olup herhangi bir yaşta başlayabilir. Çoğu hasta 5-35 yaş arasında bulgu verir. Erken yaşta, karaciğer fonksiyon testlerinin bozukluğu araştırılması esnasında veya aile taraması sırasında tanı alan hastaların çoğu asemptomatiktir. Çocukluk yaş grubunda genellikle hepatik, erişkinlerde ise nörolojik ve psikiyatrik bulgular gösterirler. Wilson hastalığında hepatik tutulum asemptomatik hipertransaminazemi, karaciğer yağlanması, hepatomegali, kolelitiazis, akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve komplikasyonları, asit, varis kanaması, ödem, akut karaciğer yetmezliği veya hepatosellüler karsinomdur (5). Ultrasonografi veya karaciğer biyopsisi ile tespit edilen karaciğer yağlanmalarında Wilson hastalığı da araştırılmalıdır. Hastaların %25'i akut hepatit tablosunda başvurur. Özellikle ergenlikte %10-30 hasta kronik hepatit kliniği ile başvurur. %12 hasta akut karaciğer yetmezliği kliniği ile başvurur. Hastalığın fulminan formu, çoğunlukla ergenlik döneminde immün olmayan hemolitik anemi ile beraber ani karaciğer yetmezliği şeklinde gelişir. Karaciğer yetmezliğiyle başvuran Wilson hastalığında total bilirübin düzeyi ($>17,5$ mg/dl) yükselmiş, genellikle serum transaminaz düzeyleri (100-500 IU/l), alkalen fosfataz (ALP) değerinde düşüklük görülür. ALP/ Bil < 4 , AST/ALT $> 2,2$ ve nonimmün hemolitik anemi eşlik ediyorsa, Wilson hastalığı düşünülmelidir. Hemoliz hepatositlerden salınan bakırın oksidatif hasar etkisine bağlı gelişir.

Wilson hastalığında serebellar, serebral ve extrapiramidal, semptomlar eşlik edebilir (6,7). Okul başarısında bozulma davranış değişiklikleri, tremor, konuşma bozukluğu, inkoordinasyon olabilir. Tedavi edilmeyen hastalarda rijidite, distoni, yürüme bozuklukları, maske yüzü, dizatri gelişebilir.

Okul başarısı düşüklüğü, depresyon, anksiyete, davranış bozuklukları, agresif çıkışlar, psikoz veya şizofreni gibi psikiyatrik bulgular eşlik edebilir.

Korneanın descement membranında bakır birikimine bağlı gelişen Kayser-Fleicher halkası, nörolojik tutulum gösteren wilson hastalarının %95'inde, sadece karaciğer hastalığı olanların ise %50 saptanmaktadır. Yarık lamba muayenesi ile saptanır. Görülmemesi wilson hastalığını dışlatmaz. Diğer kronik kolestatik karaciğer hastalıklarında da görülebilmektedir (4,5).

Böbrekte bakır birikimine bağlı olarak nefrokalsinozis, hematüri ve aminoasidüriye sebep olabilir. Miyokarda bakır birikimine bağlı olarak kardiyomiopati ve aritmiye neden olabilir.

Wilson hastalığının çocukluk çağı klinik bulguları Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Wilson Hastalığının klinik bulguları

Sistemlere göre bulgular	
Hepatik	Asemptomatik serum transaminaz yüksekliği Hepatomegali Akut hepatit Kronik hepatit Siroz (kompanse veya dekompanse) Yağlı karaciğer Portal hipertansiyon Ösefagus varisleri Asit Splenomegali
Nörolojik ve psikiyatrik	Dizartri Disfaji, Tükürük salınımında artış Depresyon Uyku bozukluğu Kognitif bozukluk Koordinasyon bozukluğu (el yazısı bozulması) Okul performansında düşme Psödobulber felç Distoni, rijidite Tremor Kore Yürüme bozuklukları Maske benzeri yüz
Oftalmik	Kayser-Fleischer halkası Ayçiçeği katarakt
Hematolojik	Hemolitik anemi
Renal	Proksimal tubuler disfonksiyon Aminoasidüri, glikozüri Böbrek taşı Nefrokalsinozis
Diğer sistemler	Kardiyomiyopati Aritmi hipoparatiroidizm Pankreatit Safra taşı Rikets/osteopeni/osteoporoz Cilt lipomu

3. Tanı

Çocukluk çağında Wilson hastalığı tanısı koymak için testleri bir bütün olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Aile öyküsünde erken dönemde başlayan nörolojik veya psikiyatrik hastalık varlığında, karaciğer hastalığına nörolojik hastalık eşlik etmesi, açıklanamayan karaciğer hastalığı veya serum transaminaz yüksekliği, aile öyküsünde tanı konulmamış karaciğer hastalığı varlığı, karaciğer hastalığı ile birlikte diğer organlarda tutulumun olması, yağlı karaciğer varlığında, karaciğer biyopsisinde Wilson hastalığı bulguları varsa Wilson hastalığı düşünülmelidir(4,5).

Rutin laboratuvar testlerinde, serum aminotransferaz ve konjüge ve konjüge olmayan bilirübin değerlerinde yükseklik, alkalin fosfataz düzeyinde normal hatta düşük olabilir. Serum seruloplazmin düzeyi çoğu hastada 20 mg/dl altındadır. Karaciğer yetmezliği, herediter aseruloplazminemi, Heterozigot taşıyıcılar, malnütrisyon, Nefrotik sendromu, Protein kaybettiren enteropati, Menkes hastalığı ve Glikozilasyon defektlerinde de seruloplazmin düzeyi düşük olabilir. Seruloplazmin düzeyi hamilelerde, otoimmün hepatit ve östrojen kullanımı sırasında yüksek olabilir. Seruloplazmin düzeyi 5 mg/dl altında olması kuvvetle Wilson hastalığını düşündürür. Aynı zamanda hastaların %15'inde seruloplazmin normal olabilir.

Normalde idrarda atılan bakır 40 µg/24h altında olmalıdır. Semptomatik hastalarda tanı için idrarda 100 µg/24h üzerinde bakır atılması gerekmektedir. İdrar bakır atılımı kolestatik karaciğer hastalıkları, kronik hepatit, fulminan hepatit durumlarında artabilir. İdrarda bakır atılımı tanısız yükseklik göstermediği durumlarda D-penisilamin testi uygulanır. Test başlangıcında ve oniki saat sonra 500 mg D-penisilamin verilir. 24 saatlik idrarda Cu düzeyi bazalin beş kat artması anlamlıdır. İdrarda Cu, aynı zamanda hastalık seyri takibinde, hastanın tedaviye uyum ve aşırı tedaviyi izlemekte de yararlıdır.

Karaciğer biyopsisinde 1 gram kuru karaciğer dokusunda bakır konsantrasyonunun 50 µg'dan düşük ise Wilson hastalığı ekarte edilir. Wilson hastalarında tipik olarak 250 µg/gr'dan yüksektir. Heterozigotlar da 150- 200 µg/gr arasında saptanabilir (8). Histolojik değerlendirmede, makro-mikro veziküler yağlanma, mallory-hyaline glikojen içeren vakuoller, otoimmün hepatiti taklit eden bulgular, köprüleşme fibrozisi, siroz görülebilir. Genellikle asemptomatik, wilson hastalarının birinci derece akrabalarına genetik analiz yapılmaktadır. Wilson hastalığı geninde hastalıktan sorumlu ATP7B geninde 500'den fazla mutasyon bildirilmiştir.

Wilson hastalığında Ferenci skoru biyokimyasal parametreler ve moleküler tanıyı içeren wilson hastalığı tanısında kullanılan bir skorlamadır (Tablo 2) (9). Skorlama sonucu 0–1: Olası değil 2–3: Olası ≥ 4 :Büyük olasılıkla wilson hastalığı olarak değerlendirilir.

Tablo 2. Wilson Hastalığında Ferenci Skor Sistemi

Skor	-1	0	1	2	4
Serum seruloplazmin		>0,2 g/l	0,1–0,2 g/l	<0,1 g/l	
İdrarda Cu (akut hepatitin yoksa)		normal	Normal sınırların 1-2 katından fazlası	Normal sınırların >2 katı veya D-penisilamin testi sonrası > 5 katı	
Kayser-Fleischer halkası		yok		var	
Wilson hastalığını düşündürecek nöropsikiyatrik belirtiler/tipik beyin MRI bulguları		yok		var	
Coombs (-) hemolitik anemi + yüksek serum bakırı		yok	var		
Karaciğer doku Cu düzey	normal		<5 katı altında	>5 katı üstünde	
Rhodanine pozitif hepatositler		yok	var		
Mutasyon saptanması		yok	Bir kromozom		İki kromozom

4. Tedavi

Wilson hastalığında tedavinin asıl amacı D-Penisilamin veya trientin gibi bakır bağlayan ajanlarla şelasyon tedavisi ile idrarla bakır atılımını artırmaktır. D-Penisilamin aç karnına 20 mg/kg/gün 2-3 dozda alınması gerekir. Tedaviye piridoksin eklenmesi önerilmektedir. (4,5). Tedavi sırasındaki erken yan etkiler ateş, cilt döküntüleri, nötropeni, trombositopeni, lenfadenopati ve proteinürüdür. Bu belirtiler 1-3 hafta içinde gelişir (4,5,10). Geç yan etkiler ise ilaç kullanım sürecinde gelişebilir bu etkiler; proteinüri, hematüri, lupus benzeri semptomlar, kemik iliği toksisitesi, trombositopeni, elastosis perforans serpanginosa, kutis laksa, pemfigus ve aftöz stomatitdir. Trientin D-penisilamin tedavisine yan etki gösteren veya nörolojik semptomlarla başlangıç gösteren olgularda şelatör tedavisi olarak kullanılır. Şelasyon tedavisi ömür boyu olmalıdır. Çinko bakırın gastrointestinal kanaldan emilimini azaltır. Fakat birinci basamak tedavi olarak semptomatik hastalarda kullanımı çok önerilmemektedir. Wilson hastalarında, günlük 1mg'ı geçmeyen düşük bakırlı diyet verilmelidir. Fındık, fıstık, çikolata, mantar, kakao, karaciğer, kuruyemiş, kabuklu deniz ürünleri gibi yüksek bakır içeren yiyecekler yasaklanmaktadır.

Karaciğer transplantasyonu; fulminan karaciğer yetmezliğinde. tedaviye yanıtızsız dekompanse karaciğer hastalığında, tedavi kestiği için ilerleyici karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda hayat kurtarıcı olabilir. King's Wilson index hastada karaciğer transplantasyonu gereksinimini hesaplamak ve hastanın transplantasyonsuz mortalitesini göstermek için kullanılmaktadır (11). Bu skorlamada bilirubin, INR, AST, lökosit ve albumin değerine göre puanlama yapılır (Tablo 3) (12). Skor ≥ 11 ise acil karaciğer transplantasyonu için listeye alınmalıdır.

Tablo 3. Wilson hastası çocuklarda hastalık aktivite indeksi (King's Wilson Index).

Skor	Bilirubin (mmol/L)	INR	AST(IU/L)	Lökosit ($10^9/L$)	Albumin (g/L)
0	0-100	0-1.2	0-100	0-6.7	>45
1	101-150	1.3-1.6	101-150	6.8-8.3	34-44
2	151-200	1.7-1.9	151-200	8.4-10.3	25-33
3	201-300	2.0-2.4	201-300	10.4-15.3	21-24
4	>300	>2.5	>300	>15.4	0-20

5. İzlem

Wilson tanısı koyduktan sonra tedavi, yaşam boyudur. Hastanın izleminde tedaviye uyum, tedavinin etkinliği ve tedavinin yan etkileri takip edilir.

Başlangıçta 1-3 ayda bir, remisyon döneminde 3-6 ayda bir izlem uygundur (4,5). İdrarda bakır atılımı idame tedavide 200-500 µg/24 saat arasında olmalıdır. Yılda bir kere Kayser-Fleischer halkasının takibi yapılmalıdır. Kontrol sırasında tam kan sayımı, tam idrar analizi yapılarak ilaç yan etkileri takip edilmelidir.

Kaynakça

1. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012;56(3):671-685.
2. Bennett J, Hahn SH. Clinical molecular diagnosis of Wilson disease. *Semin Liver Dis*. 2011;31(3):233-238.
3. Teckman JH, Perlmutter DH. Metabolic Disorders of the Liver in Pediatric Gastrointestinal Disease by Wyllie R, Hyams JS. 1999, II Ed., WB Saunders Company, Philadelphia, 579-99.
4. Sokol RJ. Copper metabolism and copper storage disorders. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, eds. Liver Disease in Children. New York: Cambridge University Press; 2014:465-92.
5. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(2):334-344.
6. Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*. 2008;47(6):2089-2111.
7. Kitzberger R, Madl C, Ferenci P. Wilson disease. *Metab Brain Dis*. 2005;20(4):295-302.
8. Feldstein AE, Chitkara DK, Plescow R, Grand RJ. Wilson Disease in Pediatric Gastrointestinal Disease by Walker WA. 2004 IV.Ed., BC Decker Inc, Ontario, 1440-54.
9. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol*. 2015;14(1):103-113.
10. Seessle J, Gotthardt DN, Schäfer M, et al. Concomitant immune-related events in Wilson disease: implications for monitoring chelator therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2016;39(1):125-130.
11. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005;11(4):441-448.

12. Taylor RM, Chen Y, Dhawan A; EuroWilson Consortium. Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: experience at King's College Hospital and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2009;168(9):1061-1068.

BÖLÜM VII

ENFEKTİF ENDOKARDİT

Infective Endocarditis

Celal VARAN

(Uzm. Dr.), Adana Şehir Hastanesi,

celalvaran@hotmail.com,

ORCID:0000-0002-3875-214X

1. Giriş

Enfektif endokardit başta bakteriler ile olmak üzere kalbin endokard tabakasının etkilenmesiyle ortaya çıkan klinik bir tablodur (1). Mantarlar, virüsler de benzer tabloya yol açabilir. Ancak baskın etken bakterilerdir. Kalp kapakları da endokard tabakasından oluşmuştur. Bu hastalık kapaklarda baskın olarak görülür. Kapaklar üzerinde veya herhangi bir hasarlı endokard dokusu üzerinde, önce trombüs ardından mikroorganizmanın oturmasıyla oluşan vejetasyon odakları bu hastalığın temel patolojik başlangıç mekanizması içerisinde (2). Prostetik materyaller; özellikle yapay kalp kapaklarında da benzer trombüs veya vejetasyon odakları izlenebilir. Ayrıca prostetik kapakların dokuya tutturulduğu yerlerde ayrılmalar (paravalvüler kaçaklar) görülebilir. Hastalık çocuk ve adolesanda antibiyotik profilaksisi kullanılmasına rağmen halen önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Erken tedavi ve önlemlere rağmen enfeksiyon etkenlerinin değişiklik göstermesiyle halen önemli bir edinsel kalp hastalığı nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalık temelde normal popülasyondan ziyade risk taşıyan çocuklarda ortaya çıkar.

2. Etiyoloji

Viridans streptokoklar (alfa hemolitik streptokoklar) ve stafilokokus aureus pediatrik popülasyonda en önemli 2 nedendir (tablo 1) (3). Diğer

etkenler daha az sıklıkta rastlanır. Tanı koymak için alınan kültürlerin yaklaşık %5`de herhangi bir organizma gösterilemeyebilir. Etken mikroorganizma ile hastalığın tipi kalp defektinin tipi, hastalık süresi ve hasta yaşı arasında bir bağlantı yoktur.

Tablo 1: Enfektif endokardit etkenleri

Streptokokus viridans: Doğuştan kalp hastalığı olanlarda en sık etken
Stafilokokus aureus: Doğal kapak endokarditinde en sık etken.
Diğer streptokoklar: Grup D streptokoklar (enterokoklar) sık etken
Diğer stafilokoklar: Stafilokokus epidermidis: prostetik kapakta aureus kadar sık bir etken
Gram (-) etkenler: En sık HACEK grubu.
Polimikrobiyal
Fungal etkenler (en sık candida)

3. Epidemiyoloji

Enfektif endokardit yıllık insidansı verisi ABD kaynaklarına dayanıyor. Yıllık insidans son dönemde 0,05-0,1 arasında bildirilmiştir (4). Çocuklarda hastalık, sıklıkla doğuştan kalp hastalığı ya da edinsel romatizmal kalp hastalığı gibi anormal bir kapak ya da malformasyonun varlığında karşımıza çıkar (5). Ancak doğal kapaklarda da görülebilir. Predispozan faktör sıklığı; ülkenin gelişmişlik düzeyine göre değişebilir. Gelişmekte olan ülkelerde romatizmal kalp kapak hastalığı önemli bir neden olarak karşımıza çıkarken gelişmiş olan ülkelerde doğuştan kalp hastalığı zemininde daha çok karşımıza çıkar. Ancak bu ülkelerde daha yaygın adolesan uyuşturucu bağımlılıkları nedeniyle doğal kapakta sağ kalbi ilgilendiren endokardit görece daha sıklıktadır. İnfantlar gibi daha küçük çocuklarda açık kalp cerrahisi ya da santral venöz kateter kullanım öyküsü predispozan bir faktör olarak karşımıza çıkar. İmmun yetmezlik doğal kapak endokarditlerinde bir risk faktörü olarak saptanabilir (tablo 2). Doğuştan kalp hastalıklarında sağ kalım süresimin artışı ve pediatrik yoğun bakım ünitelerinde sıkça santral venöz kateter kullanım nedeniyle enfektif endokardit sıklığı halen yüksektir.

Tablo 2. Enfektif endokardit risk faktörleri

Doğuştan kalp hastalığı öyküsü
Romatizmal kalp kapak hastalığı
Yapay kapak- kondüit varlığı
Aorta- pulmoner şant operasyonu
İmmun yetmezlik varlığı
Santral venöz kateter ya da hemodiyaliz kateteri varlığı
İntravenöz ilaç bağımlılığı

Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen halen edinsel kalp hastalığının önemli bir nedeni olmasının sebebi, doğuştan kalp hastalığı grubunda sağ kalımın artışıyla birlikte hastalığın bir komplikasyon olarak görülmeye devam etmesindedir.

Kanın türbülans akımla geçtiği durumlarda; özellikle kalp delikleri (ventriküler septal defekt gibi) ya da kapak kaçakları gibi alta yatan kalp hastalıklarında enfektif endokardit sıklığı artmaktadır. Özellikle yüksek basınç gradiyentinin ortaya çıktığı sol kalp patolojilerinde risk artmıştır. Sistemik tansiyonu oluşturmak için ortaya çıkan sol ventrikül basıncı ile yönlenen kan herhangi bir delikten ya da kapaktan kaçak yoluyla türbülansa maruz kalması durumunda endotelde türbülansın yarattığı kuvvetler vasıtasıyla harabiyete yol açmakta ve çeşitli mikroorganizmaların bu hasarlı dokuya yerleşip vejetasyon yapmasına zemin hazırlamaktadır. Hasarlı endokard dokusunda öncelikle steril trombus oluşur. Bakteriyemi durumunda bu hasarlı doku kolay hedef olur ve mikroorganizmalar buraya yapışır. Histolojik olarak nekrozlu bu doku etrafında yapışmış mikroorganizmalar bulunur. Bu doku fibrin ağlarıyla sarılır ve sonuçta vejetatif avasküler odakları oluştururlar.

Sistemik arterler ile pulmoner dolaşım arasındaki bağlantılar (şantlar, patent duktus arteriyozus vb) benzer türbülansa yol açarak enfektif endokardite sebep olabilir. Atriyum düzeyinde delik/şant varlığında soldan sağa şant ortaya çıksa da bu şant endotelde harabiyete yol açabilecek kadar bir basınca maruz kalmadığından enfektif endokardit oluşturmaz (Ör sekundum atriyal septal defekt). Doğuştan kalp lezyonları içerisinde özellikle türbülansa yol açabilecek durumlar varlığında enfektif endokardit izlenebilir. Örneğin Fallot tetralojisinde, sağ ventrikül çıkış yolu (infundibulum) ve pulmoner arter düzeyinde türbülans

izlendiğinden bu gibi hastalıkların varlığında sağ kalp içerisinde ya da şant varsa şant yakınında enfektif endokardit ortaya çıkabilir.

Yakın cerrahi öyküde önemli bir predispozan durumdur. Cerrahi sonrası hasarlanmış endotelde endokardit izlenebilir. Bu yüzden cerrahi geçirmiş hastalarda en çok cerrahi sonrası yakın dönemde bir komplikasyon olarak karşımıza çıkarken operasyon sonrası geçen zamanla karşılaşma olasılığı giderek azalır. Yaşça daha büyük çocuklarda aort kapağının malformasyonu (biküspit aorta), mitral kapak prolapsusu gibi hastalıklarda enfektif endokardit için artmış risk oluşturur. Hastaların yaklaşık 3'te birinde bir risk faktörü belirlenmemiştir.

4. Klinik belirtiler

Başlangıç semptomu enfeksiyon etkenine göre değişiklik gösterir. Viridans streptokoklarda genelde başlangıç tablosu hafiftir. Aylar boyunca süren uzamış ateş tek bulgu olabilir. Diğer bir uçta, gürültülü bir başlangıç da izlenebilir. Akut devamlı ya da intermittant ateş, bitkinlik ve halsizlik, üşüme titreme bulantı kusma olabilir. Başlangıç semptomları bu iki tablo arasında olabilir (tablo 3). Nonspesifik semptomları olan doğuştan kalp hastası bir çocukta enfektif endokardit akla gelmelidir. Kapak hasarı ile birlikte yeni ortaya çıkan bir üfürüm, ya da karakteri değişen bir üfürüm, kalp yetersizliği semptomları ile kardiyak bulgular gözlenebilir.

Splenomegali peteşi izlenebilir. Santral sinir sisteminde embolik inme, beyin apsesi, kanama ve mikotik anevrizma saptanabilir. Nörolojik tutulum genellikle stafilokok etkenine bağlı gelişir. Komplikasyon olarak fokal nörolojik tutulum, menengismus ve kafa içerisinde basınç artışı izlenebilmektedir. Miyokardiyal abse formasyonu ve pürülan perikardit stafilokoksik etkene bağlı ortaya çıkabilir. Sistemik ve pulmoner embolilere daha çok mantar etkenlerine bağlı gelişen hastalıkta rastlanır. Tedavi edilmemiş vakalarda geç dönemde deri bulguları gelişebilir: Janeway lezyonu (ağrısız), osler nodülleri (ağrılı) ve splinter hemorajiler (tırnak altında) buna örnektir. Bu bulgular vaskülit bulgusu olup dolaşımdaki antikorlara bağlı gelişir.

Tablo 3: Enfektif endokarditte klinik ve laboratuvar belirtiler:

Klinik belirtiler
Ateş (*en sık bulgu) Yorgunluk, Halsizlik Artalji-artirit Göğüs ağrısı Üfürümde değişiklik Kalp yetersizliği Splenomegali Nörolojik bulgular: İnme, intrakranial kanama, nöbet ve beyin apsesi Peteşi Embolik bulgular Osler nodülleri, Janeway lezyonları, Roth lekeleri splinter hemorajiler (çocuklarda nadir bulgular)
Laboratuvar belirtiler:
Kan kültürü pozitifliği (en önemli tanı yöntemi) Sedimentasyon ve C reaktif protein değerlerinde yükselme Anemi (hemolitik, dilüsyonel ya da kronik hastalığa bağlı), lökositoz (mutlak bulgu değil) Hematüri, proteinüri RF pozitifliği (>6 hafta süren hastalıkta) C3 düşüklüğü Ekokardiyografi ile vejetasyonun gösterilmesi

5. Tanı

Tanıda en önemli bulgu kan kültürü örneklemede saptanmış etkidir. Diğer laboratuvar parametreleri 2.ci olarak saptanır. Kan kültürü alınırken ciltte de bulunan mikroorganizmalar aynı zamanda hastalık etkeni olabileceğinden ardışık kan kültürü alma gereksinimi ortaya çıkmıştır. Bu şekilde kan kültürü alma prosedürüne uygun olarak alınmış kültürlerde gösterilmiş mikroorganizmalar anlamlı kabul edilir. Genelde hastalık tablosunda ateş önemli bir bulgu olduğundan erken dönemde antibiyotik tedavisi başlanmaktadır. Antibiyotik tedavisi sonrasında alınmış kan kültürü örneklerinde mikroorganizmayı göstermek zorlaşır. İlk alınmış 2-3 örnekte mikroorganizmanın saptanma olasılığı yüksektir, aynı zamanda anlamlıdır. Kan kültürü alınırken mantar enfeksiyonları gibi üretilmesi daha zor olan ve kültür süresi daha uzun olan mikroorganizmalar varlığında kan kültürü sonuçlanma süresi uzamaktadır.

Enfektif endokardit (yüksek) şüphesi durumunda önce kültür alınmalı, sonrasında sonucu beklemeden ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

Doğuştan kalp hastalığı ya da romatizmal kalp kapak hastalığı gibi enfektif endokardit yönünden kolaylaştırıcı faktörü bulunan çocuklarda ateş-enfeksiyon etkeni araştırırken enfektif endokardit ön sıralarda akla gelmelidir. Tanı için kan kültürünün yanı sıra kalbin ultrason ve doppler metodu ile değerlendirilmesi gerekir. Ekokardiyografinin hastalığın tanısında sensitivite ve spesifitesi %100'dür. Bazı ekokardiyografik bulgular enfektif endokardit tanısı için yüksek şüphe uyandırır. 2D ekokardiyografi görüntülemesinde vejetasyonlar (en sık kapakta) gösterilebilir. Bu değerlendirme ile vejetasyonun hareketliliği saplı olması ve bulunduğu yeri belirtilebilir. Doppler ile birlikte kapak disfonksiyonu (kaçak ve darlık) gösterilebilir. Vejetasyonun gösterilememesi hastalığı ekarte ettirmez.

Hastalığın tanısındaki sınırların belirsizliği nedeniyle zaman içerisinde çeşitli tanı modelleri geliştirilmiş ve günümüzde de kabul görmüştür. Modifiye Duke kriterleri, başta erişkinlerde olmak üzere çocuklarda da tanıda kullanılmaktadır. Tanıda 2 ana kriter varlığı aranır (majör kriterler): Birincisi kan kültürüdür. Kan kültüründe 24 saat içerisinde alınmış kültürler içerisinde tipik mikroorganizmalardan ardışık 2 kan kültüründe gösterilmiş olması gereklidir. İlk gün ayrı venlerden 3 kan kültürü alınması ve inkübasyonun ikinci gününde üreme olmazsa 2 veya 3 kez daha kan kültürü alınması önerilmektedir. Kan kültürü çalışmalarına rağmen hastaların yaklaşık % 5 'i kültür negatif endokardit tanısı almaktadırlar. İkinci kriter ekokardiyografide endokardit kanıtı için tipik bulguların gösterilmesidir. Bunlar; vejetasyonun gösterilmesi, yeni ortaya çıkmış bir kapak yetersizliği varlığı, prostetik bir kapakta kısmi ayrılma şeklinde sıralanabilir. Minör kriterler; kan kültürü üremesi olup gerekli şartların sağlanamaması, ekokardiyografi de sayılan durumlar haricindeki anormallikler, ateş, embolik vasküler bulgular, immun kompleks birikimine bağlı durumlar (glomerülonefrit, Osler nodülleri, romatoid faktör pozitifliği, gözde Roth lekeleri) olarak sayılabilir. Tanı için 2 majör 1 minör kriter ya da 1 majör 3 minör kriter; bu şartlar sağlanamazsa 5 minör kriter gerekir (tablo 4).

Tablo 4: Modifiye Duke kriterleri:

Majör kriterler
Pozitif kan kültürü (24 saat içerisinde ardışık alınmış en az 2 kültürde tipik mikroorganizma üremesi, ya da kan kültüründe sürekli üreme) Ekokardiyografik bulgular (vejetasyon, kapak disfonksiyonu, prostetik kapakta kısmi ayrılma, miyokard absesi)
Minör kriterler
Hazırlayıcı faktör Ateş >38 °C Embolik vasküler bulgular (majör arter embolisi, septik pulmoner enfarktlar, mikotik anevrizma, peteşi, janewey lezyonları,) İmmun kompleks fenomenleri Osler nodülleri, Roth lekesi, splinter hemorajiler Splenomegali, glomerülonefrit, artirit Hipergammaglobuemi, kriyoglobunemi, RF (+) Mikroskopik hematüri, C 3 düzeylerinde düşme Tek örnekte kan kültüründe pozitiflik olması

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi veya kardiyak pozitron emisyon tomografisi gibi radyolojik tanısal görüntülemeler, ileri tetkik amaçlı olarak küçük vejetasyon ve septik emboli hadiselerini göstermede kullanılabilir.

6. Prognoz ve komplikasyonlar

Etkene göre prognoz değişiklik gösterebilir. Streptokokus viridans`a bağlı gelişen enfektif endokardit iyi prognozludur. Stafilokok aureus, psodomonas ve fungal etkenlere bağlı etkenler ağır seyirlidir.

Gelişmiş antibiyotik tedavilerine rağmen halen hastalık %20`lik bir oranda önemli bir mortalite nedenidir. Hastaların yaklaşık yarısında da önemli bir morbiditeye neden olmaktadır. Bunlar arasında en sık rastlanılanlar kapak yetersizlikleri ve buna sekonder kalp yetersizlikleridir. Sistemik emboli en önemli tehlike sayılabilir. Genelde santral sinir sistemi tutulumu ile birlikte görülür. Ventriküler septal defekt ve fallot tetroljisi gibi septum üzerinde defekt varlığına pulmoner emboli izlenir. Çoğu zaman fatal seyretmez. Menenjit osteomyelit, renal apse, immunkompleks birikimine bağlı glomerulonefrit görülebilen komplikasyonlar arasındadır (tablo 5).

Tablo 5: Enfektif endokardit komplikasyonları:

Kardiyak komplikasyonlar
Kalp yetersizliği Yapay kapağın paravalvüler delinmesi ve sızıntılar Muskulus papillaris rüptürü Paravalvüler apse Disritmi ve kalp bloğu Graft kaybı- tıkanıklığı
End organ komplikasyonları
End organ enfeksiyonu (metastatik enfeksiyon, mikotik anevrizma)
Embolik hadiseler
Akut böbrek yetersizliği İnme Pulmoner emboli (tipik olarak sağ taraf enfektif endokarditi durumunda ortaya çıkar) Ekstremitte iskemisi Dalak enfarktüsü Görme bozukluğu Akut miyokard infarktüsü

7. Tedavi

Kesin tanı koyulduktan sonra antibiyotik tedavisine hızlı bir şekilde başlanması önerilmektedir. Gecikmeler endokard üzerindeki hasarın miktarını artırabilir, komplikasyonların erkenden hızlı bir şekilde ortaya çıkmasına neden olabilir. Ardışık kan kültürleri alındıktan sonra ampirik tedavi başlanmalıdır. Ampirik tedavide sefazolin, penislin ve aminoglikozid başlanır. Kültür sonuçlarına göre antibiyotik tedavisi şekillendirilir.

Tedavi süresi, avasküler yapıdaki esas vejetasyon(lar) dahil tüm dokulara ulaşılabilme için bakterisidal ve uzun süreli olmalıdır. Bir vejetasyon organize olması haftalar sürdüğünden bu süre boyunca bakterisidal tedaviye devam edilmelidir. Tedavi süresi kan serum antibiyotik konsantrasyonunu koruyacak şekilde ortalama 4-6 hafta olmalıdır. Viridans streptokok enfeksiyonu etkenleri yüksek sensitif ise penislin tedavisi uygulanır. İlk 2 haftasında gentamisin ile kombinasyonu önerilir. Stafilokok enfeksiyonunu kontrol altına alabilmek daha güçtür. Sefazolin ve gentamisin kombinasyonu duyarlı olan stafilokokus aureus etkenleri için başlanır, kültür sonucuna göre şekillendirilir. S. Epidermidis ve

MRSA varlığında antistafilokoksik antibiyotikler seçilmelidir. Vankomisin ve gentamisin kombinasyonu seçilebilir. Fungal endokardit tedavisi zordur, kötü prognozludur. Amfoterisin B gibi sistemik uygulanan antifungal tedavi gerektirir. Cerrahi tedavi de gerektirebilir.

Kalp yetersizliği gelişmişse tedavide güçlü bir lup diüretik ile birlikte kalbin ard yükünü azaltmak üzere anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri tedavide kombine kullanılır. Tedaviye dirençli kapak yetersizliği ya da önemli kapak darlıklarında cerrahi tedavi de gerekebilir. Diğer cerrahi endikasyonlar: uygun süreli ve dozda antibiyotik tedavisine rağmen sebat eden bakteriyemi ya da kan kültür pozitifliği, miyokard apsesi, rekürren embolik hadiseler, tedaviye rağmen vejetasyon boyutlarında artış şekline sıralanabilir. Santral sinir sisteminde mikotik anevrizma rüptüre olması katastrofik olduğundan bu durumda da cerrahi gerekebilir.

8. Önleme

Dental temizleme ya da ağız içerisinden müdahale içeren prosedürlerden önce antibiyotik alınması proflaksinin temelini oluşturur (tablo 6). Özellikle okul çocuğu ve sonrasında genç erişkin bireylerde dental bakım-ağız hijyeni hastalığın önlenmesinde önemli bir adımdır. Aynı zamanda sepsis ve lokal enfeksiyonların tedavisi enfektif endokardit proflaksisinde önemli bir adımdır.

Tablo 6: Dental Proflaksi

Durum	Etken madde ve dozu
Oral alabilir, penislin alerjisi yok	Amoksoşilin 50 mg /kg doz
Parenteral kullanım, penislin alerjisi yok	Ampisilin 50mg/kg doz Sefazolin veya seftriakson 50 mg /kg/doz
Oral alabilir, penislin alerjisi var	Azitromisin veya klaritromisin 15 mgkg/doz Sefalekssin 50 mg /kg/doz
Parenteral kullanım, penislin alerjisi var	Sefazolin veya seftriakson 50 mg /kg/doz

Kardiyak açıdan dental girişim öncesinde proflaksi gereken durumlar; AHA 2007 önerisi aşağıdaki tabloda görülmektedir.

Tablo 7: Dental girişim öncesi enfektif endokardit için yüksek riskli durumlar.

Prostetik kalp kapağı veya kalp kapak tamirinde prostetik materyal kullanımı
Daha önceki enfektif endokardit öyküsü
Doğuştan Kalp Hastalıkları.
Palyatif şant ve kondüit dahil; düzeltilmemiş doğuştan siyanotik kalp hastalığı
Prostetik materyal ya da cihaz ile tamamen düzeltilmiş hastaların postoperatif ilk 6 ayında herhangi bir dental girişim öncesinde*
Kalp nakli yapılmış kişide kapak problemi varlığında

*Tamamen düzeltilmiş konjenital kalp hastalıklarında cerrahiden 6ay sonra enfektif endokardit riski tamamen ortadan kalkmaktadır.

2015 yılında AHA'nın enfektif endokardit güncellemesinde, hastalık açısından en büyük riskin siyanotik doğuştan kalp hastalığı nedeniyle tamir veya palyasyon yapılmış hastalarda olduğunu bildirdi. Antibiyotik profilaksisi üzerine gereksiz yoğunlaşmaktan çok ağız hijyeni korunmasını sınıf 2 A kanıt düzeyiyle önermektedirler.

9. Sonuç

Kompleks doğuştan kalp hastalıklarına sahip çocuklarda, gelişen tedavi yöntemleri ile birlikte sağ kalım artmıştır. Ülkemizde yapılan çocukluk çağı enfektif endokardit çalışmasında da vakaların çoğunluğunu konjenital kalp hastalığı zemininde gelişmiş hastalık grubu oluşturmuştur (6). Enfektif endokardit her zaman klinik önemini koruyacaktır.

Kaynakça

1. Roberts I. Nelson's textbook of pediatrics (20th edn.), by R. Kliegman, B. Stanton, J. St. Geme, N. Schor (eds) Elsevier, Philadelphia, 2016, Hardcover (2 volumes) 3,888 pp., English, ISBN 978-1-4557-7566-8 (International edition also available) includes access to the e-book version, US \$221, UK£ 108.99. Springer; 2017.
2. Park MK. Cardiovascular infections. Pediatric cardiology for practitioners E-Book: Elsevier Health Sciences; 2014.
3. Moriarty RA. Krugman's Infectious Diseases of Children. Journal of Intensive Care Medicine. 2005;20(2):124-5.
4. Baltimore RS, Gewitz M, Baddour LM, Beerman LB, Jackson MA, Lockhart PB, et al. Infective endocarditis in childhood: 2015 update: a scientific

statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(15): 1487-515.

5. Ertuğrul T. Enfektif endokardit. Neyzi O ET, editor: Nobel Tıp Kitabevi; 2010; . 1193-8 p.

6. Demir F, Varan C, Erdem S, Atmış A, Akbaş T, Subaşı B, et al. Infective endocarditis in childhood: a single-centre experience of 26 years. *Cardiology in the Young*. 2022:1-6.

BÖLÜM VIII

ÇOCUKLARDA TİROİD NODÜLLERİNE YAKLAŞIM

Approach to Thyroid Nodules in Children

Abdulvahit AŞIK¹ & Semih BOLU²

*¹(Uzm. Dr) Adıyaman Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim Dalı
e-mail: vahit_asik@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-5508-1181*

*²(Doç. Dr) Bolu Abant İzzet Baysal
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
e-mail: drsmhbl@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-8183-2188*

1. Giriş

Tiroid nodülü, tiroid hücrelerinin fokal anormal aşırı büyümesi ile karakterize tiroid dokusu içindeki bir lezyon olarak tanımlanmaktadır (1). Tiroid nodülleri farklı büyüklükte, oval ya da yuvarlak kitleler şeklinde, tiroid bezinin normal dokusuna benzemeyen yapıdadırlar (2,3). Ektopik timüs, lenfatik veya vasküler malformasyonlar, apseler, tiroglossal kanal kistleri ve tümörler tiroid nodüllerini taklit edebilir. Tiroid bezinde belirgin değişikliklere yol açan Hashimoto tiroiditi de bir nodülü çağrıştırabilir (4).

Çocuklarda en sık ergenlik döneminde görülen tiroid nodülleri erişkinler ile karşılaştırıldığında daha nadir bir sorundur (5,6). Çocukların tahminen %1-1,7'sini etkilemektedir (7,8).

Tiroid nodülü, hastalar tarafından veya rutin bir fizik muayene sırasında klinisyenler tarafından saptanabildiği gibi boyun görüntüleme sırasında

tesadüfen de gözlemlenebilir. Bununla birlikte tiroid nodülü olan çocuk hastaların çoğunluğu asemptomatik boyun kitlelerine sahiptirler (9). Genetik yatkınlık, iyot eksikliği gibi çevresel farklılıklar, ultrason tekniği ve yorumlanmasındaki farklılıklara bağlı olarak tiroid nodüllerinin insidansı değişmektedir. Amerika'nın güneybatısında 11-18 yaş arası çocuklarda tiroid nodülü görülme oranı %1,8 iken (10), Yunanistan'ın Atina kentinde yaşayan 5-18 yaş arası çocuklarda bu oran %5,1 ve Fukushima'da yaşayan çocuklara arasında ise %0,76 olarak saptanmıştır (11,12).

Tiroid nodülleri soliter, nodüler, multinodüler ve nonpalpabl tiroid nodülü şeklinde görülebilir (13). Çocuklarda tiroid nodülleri nadir olmakla birlikte malignite riski erişkinlere oranla yüksektir. Erişkinlerde tüm tiroid nodüllerinde malignite riski %7-15 iken, çocuklarda bu oran yaklaşık %22-26 civarındadır. Aile öyküsü, radyasyona maruz kalma, tiroid hastalığı öyküsü ve çeşitli genetik sendromlar tiroid kanseri için risk oluşturan faktörlerden bazılarıdır (14). Tiroid nodülü olan çocuklar arasında en sık görülen malignite papiller tiroid kanseri, en sık görülen malign olmayan durum ise foliküler adenomdur. (9,15,16). Tiroid nodülü çoğunlukla asemptomatik olmasına rağmen yerleşim yerine, büyüklüğüne ve fonksiyonel aktivitesine bağlı olarak hastalarda çeşitli semptomlara sebep olabilir. Tiroid nodüllerinin radyolojik olarak görüntülenmesi erken tanı, takip ve hastalığa yönelik tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından önemlidir (17).

2. Etiyoloji

Tiroid nodülünün gelişiminde bilinen en önemli iki etken genetik yatkınlık ve radyasyona maruz kalma olarak bilinmektedir. Tiroid nodülü olan hastaların yaklaşık %40'ında ailede tiroid hastalığı öyküsü vardır (18). Medüller tiroid karsinomu (MTC), çocukluk çağı tiroid karsinomlarının %5'ini oluşturur ve semptom görülen çocuklarda tiroid nodülü saptanabilir. MTC'li hastaların yaklaşık %20'sinde bir germline RET (ret proto-onkogen) mutasyonu ile ilişkili ailesel kanser vardır. Ailesel MTC tek başına veya çoklu endokrin neoplazi (MEN) tip II sendromunun bir parçası olarak ortaya çıkabilir (19). Ailevi nonmedüller tiroid kanseri; Carney kompleksi (PRKAR1A gen mutasyonu), Cowden sendromu (PTEN gen mutasyonu) ve Ailesel adenomatöz polipozisi (APC gen mutasyonu) içerir. Carney kompleksi hipofiz, adrenaller ve testisler dahil olmak üzere endokrin bezleri etkileyen çoklu bir neoplazi, atipik yerleşimli miksomalar ve deri pigmentasyonları ile karakterize bir sendromdur (20). Carney kompleksi ile başvuran çocukların %67'sinde tiroid nodülleri ve

%3,8'inde tiroid karsinomu görülür. Cowden sendromunda gastrointestinal sistemde multipl hamartomlar, mukokutanöz lezyonlar ile birlikte meme, endometriyum, beyin ve tiroid dokusunu içine alan çok sayıda organda artmış malignite riski bulunur. Bu sendroma sahip olguların %85'inde multinodüler guatr (MNG), %10'unda ise tiroid kanserleri eşlik eder (21).

İyonize radyasyonun tiroid foliküler hücrelerine tümörojenik etkisi ile radyasyonun 20 Gy'ye kadar olan dozları arasında doğrusal bir ilişki vardır. 20 Gy'den daha yüksek dozlarda ise sklerotik etkiye bağlı olarak tiroid tümör riskinde düşme görülür (22). Radyasyona bağlı tiroid nodülleri ve tiroid kanseri gelişim riski radyasyona maruziyetten sonraki 5 yıl içinde artar ve bu maruziyet tiroid nodülü gelişme riskinde her yıl yaklaşık %2'lik bir yükselmeye neden olur (23). Maruz kalma yaşının 10 yaştan küçük olması ve kız cinsiyet radyasyona bağlı tiroid kanseri gelişme riskini belirgin artırır (24). Diğer maligniteler için radyasyon tedavisi alan hastalarda sekonder neoplazmaların en sık görüldüğü yerlerden biri tiroid bezi olduğu için tıbbi öyküde baş, boyun ve göğüs ışınlanması hakkında detaylı sorgulama yapılmalıdır (25). Genetik yatkınlık ve radyasyon dışında tiroid nodülü ve tiroid kanseri gelişme riskini artıran diğer ek faktörler arasında iyot durumu ve otoimmün tiroid hastalıkları yer almaktadır. İyot eksikliğinin kronik TSH stimülasyonuna neden olarak foliküler tiroid karsinoma yol açtığı düşünülmektedir (5). Otoimmün tiroid hastalıklarından hem Hashimoto tiroiditi hem de Graves hastalığının tiroid nodülü gelişme riskini artırdığı bildirilmiştir. Hashimoto tiroiditli hastalarda tiroid nodülleri papiller tiroid karsinoma ilerleyebilir (13). Ayrıca dishormonogenez veya bir iyot taşıyıcı kusurunun neden olduğu konjenital hipotiroidizm, çocuklarda foliküler tiroid kanserine dönüşebilen tiroid nodül riskini artırır (26,27).

3. Klinik Değerlendirme

Çocukluk çağında görülen tiroid nodülleri ve kanserleri klinik bulguları, patofizyolojisi ve uzun dönem komplikasyonları açısından erişkinlerden farklıdır (7). Bu nodüller yerleşim yerine, boyutuna ve fonksiyonel aktivitesine göre asemptomatik olabileceği gibi lokal veya sistemik semptomlara da neden olabilirler. Asemptomatik nodüller çoğunlukla boyunda şişlik nedeniyle başvuran hastalarda dikkatli bir fizik muayene veya görüntüleme tetkikleri ile saptanırlar (9). Hastalarda değişik derecelerde ötiroidizm, hipertroidizm veya hipotiroidizm kliniği ve laboratuvar sonuçları görülebilmese rağmen tiroid nodülleri genelde anormal tiroid hormon sekresyonu ile ilişkili değildirler (28). Çocuklarda tiroid nodülü kızlarda erkeklerden 3 kat fazla görülür (29).

Tiroid nodülünün insidansı adolesan dönemde zirve yaparken, 10 yaş öncesinde belirgin şekilde düşüktür (19).

Fizik muayenede lokal ve sistemik bulgulara bakılmalı, tiroid bezinin özellikleri, malignite işaretleri ve tiroidin fonksiyonel durumu belirlenmelidir. Nodülün tek veya multinodüler olması, büyüklüğü, kıvamı, ağrıya neden olup olmaması, tiroid dokusuna fikse veya mobil olması ve lenfadenopatinin eşlik edip etmemesi belirlenmelidir (30). Tiroid nodülleri ile başvuran çocuklarda disfaji, ses kısıklığı veya nefes darlığı gibi bası semptomları araştırılmalıdır (31). Tam bir tiroid muayenesi tiroid bezinin yanı sıra boynun her iki tarafında bulunan servikal lenf bezlerinin muayenesini ve palpasyonunu içermeli, bu lenf bezlerinin boyutunu ve simetrisini ortaya koymalıdır (32).

4. Tanı

Tiroid nodülü olan çocuklarda laboratuvar testleri, ultrasonografi, sintigrafi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi tanısal değerlendirmeyi güçlendirmektedir.

4.1. Laboratuvar Testleri:

Tiroid nodülü olan her hastada tiroid fonksiyon testleri (TSH, serbest T4, serbest T3) değerlendirilmelidir. Bu testler etiyolojinin ve tiroid fonksiyonunun belirlenmesinde önemlidir. TSH düzeyinin düşük olması toksik MNG ya da tiroid adenomunu düşündürür (33,34). TSH düzeyinin yüksekliği ise hipotiroidide görülür ve etiyolojide ilk akla gelen hastalık Hashimoto tiroiditidir. Diğer yandan soliter tiroid nodülü olan hastalarda sıklıkla TSH düzeyinin normal sınırlarda olduğu belirlenmiştir (35). Hashimoto tiroiditinde serumda antitiroglobulin ve antitiroid peroksidaz antikor pozitifliği mevcuttur. İyot eksikliğine bağlı endemik guatr olan toplumlarda idrarda iyot atılımı ölçülmelidir (36). Tiroglobulin düzeyi iyot eksikliği ve fazlalığında, tiroidin iyi ve kötü huylu lezyonlarında ve dishormonogeneizde artmaktadır. Bu nedenle çocuklarda malignite riskini öngörmeye tiroglobulin ölçümünün faydası yoktur. Ailede MEN 2 öyküsü veya hastada MEN 2B'yi düşündürecek klinik bulgular varsa serum kalsitonin düzeyi ölçülmelidir (37).

4.2. Ultrasonografi (USG)

Günümüzde tiroid nodüllerini değerlendirmede en yaygın kullanılan non-invazif görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Bir ultrason raporu nodülün yeri, sayısı, boyutu ve özellikleri (kistik, solid veya mikst), nodül sınırları (düzenli,

infiltratif, mikrolobüle veya makrolobüle), ekstratiroidal uzantının varlığı veya yokluğu, ekojenite (hipoekoik, izoekoik, hiperekoik veya karışık ekojenite) ve boyun lenf bezlerinin yapısı ile ilgili önemli bilgiler vermektedir (38). Bu nedenle ultrasonografi tiroid nodüllerinin tarama ve takibinde önemli bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır (39-41). Solid nodüller maligniteyi düşündürmekle birlikte çoğu solid lezyon benignidir. Diğer yandan nodülün kistik yapıda olması her zaman maligniteyi dışlamaz (19). Yetişkinlerde ultrasonografik incelemeye dayalı çalışmalarda soliter solid nodül, hipoekojenik nodül, klinik olarak soliter bir nodül içinde multifokal lezyon, subkapsüler lokalizasyon, düzensiz infiltratif sınırlar, mikrokalsifikasyonlar, artmış intranodüler vaskülarite ve nodüle eşlik eden şüpheli bölgesel lenf nodları görünümünün yüksek malignite riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (42,43). USG’de kistik, homojen hiperekoik ve spongiform lezyonlarda malignite riski düşüktür (40). Daha düşük malignite riski taşıyan nodülleri belirlemede kullanılan en güvenilir özellik nodülün %50’den fazla kistik bileşim içermesidir (44). Tiroid nodülü olan hastalarda anormal lenf düğümlerini saptamak için lateral boyun USG değerlendirmesi de yapılmalıdır. Burada lenf düğümlerinde yuvarlak şekil, hilus kaybı, hipoekojenite, kistik kompozisyon ve/veya ekojenik odaklar ve Doppler görüntülemeye artmış periferik kan akışı maligniteyi düşündürmelidir (45). Ekstratiroidal yayılım, multifokal hastalık ve bilateral hastalığın varlığı hem merkezi hem de lateral boyun lenf düğümü (LN) metastazı riskinde artış ile uyumludur (46).

Tiroid nodülünün USG ile incelenmesi ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) gerektiren nodülleri belirlemede de yararlıdır (35). USG’nin malign lezyonları saptamadaki duyarlılığı %90 civarında iken özgüllüğü daha düşüktür. Bu nedenle İİAB ile desteklenmesi gerekmektedir (47). İİAB gerektiren nodülleri belirlemede boyuttan ziyade ultrason özellikleri daha önemlidir. Solid nodüller, yetişkin hastalarla kıyaslandığında pediatrik hastalarda daha yüksek bir malignite riskine sahiptir. Diğer yandan tiroid-timik göçün bir varyasyonu olan intratiroidal timik doku, bir tiroid nodülünü taklit edebilir (48,49) Ayrıca nodüler olmayan diffüz sklerozan varyant papiller tiroid karsinomunda (PTK) USG’de bez boyunca mikrokalsifikasyonlar görülebilir ve bu görünüm USG’de kar fırtınası görünümüne neden olur (50,51). Diffüz sklerozan PTK yüksek serum tiroglobulin antikor (TgAb) seviyeleri ve lateral boyun lenf nodlarına makroskopik metastaz ile de ilişkilidir (52). Diğer görüntüleme araçları olan magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) pahalı tanı yöntemleridir ve tiroid nodüllerini değerlendirmede ultrasonografiye belirgin üstünlükleri yoktur (53,54)

4.3. Sintigrafi

Tiroid sintigrafisi tiroid bezi ve nodülün fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan standart bir yöntemdir. Bu yöntemle nodülün komşu dokulara göre iyot yakalama miktarı ölçülür. İyot yakalama miktarına göre nodüller soğuk nodül (iyot tutulumu düşük, hipofonksiyonel), ılık nodül (iyot tutulumu komşu dokulara benzer, izofonksiyonel) ve sıcak nodül (iyot tutulumu artmış, hiperfonksiyonel) olarak değerlendirilir. Nodüllerin %85'i soğuk, %10'u ılık ve %5'i sıcak nodül özelliğindedir (35).

Soğuk nodüller tiroid kanserleri için bir risk faktörüdür ve en çok kronik lenfositik tiroidit, foliküler adenom ve hürtle hücre hiperplazisine bağlı olarak görülür. Bu nodüllerin % 17-36'sı maligndir (55). Ilık nodüller genellikle fonksiyon gösteren adenomlardır ve malignite riski çok düşüktür (56). Sıcak nodüller otonom çalışan nodüllerdir ve hipertiroidiye neden olurlar. Sıcak nodüllerin % 2-18'i maligndir (57-59). Bununla birlikte sintigrafi çocuklarda iyi huylu bir tiroid nodülünü kötü huylu olandan ayırt etmede çok etkili değildir (60,61). Tiroid sintigrafisinde en büyük dezavantaj özgünlük ve duyarlılığın düşük olmasıdır. Bu nedenle nodüllerin değerlendirilmesinde sintigrafi önemli olsa da ilk basamak tanı testi değildir.

4.4. Biyopsi

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) tanısal değeri %95'e ulaşan, tiroid nodüllerinin etiyojisi ve tedavisinin belirlenmesinde kullanılan ucuz, etkili ve güvenilir bir tanı yöntemidir (39,40,62). Şüpheli tiroid nodüllerine İİAB yapılmalıdır. Birçok çalışmada İİAB'nin iyi huylu lezyonları kötü huylu lezyonlardan ayırt etmede oldukça hassas bir test olduğu bulunmuştur (60,63,64). Aksine bazı çalışmalarda ise İİAB'nin duyarlılığın düşük olduğu ve bu nedenle daha radikal girişimlere ihtiyacın olduğu bildirilmiştir (65,66). Çocuklarda çapı 10 mm'den büyük olan tüm solid tiroid nodüllerine İİAB ile biyopsi yapılması önerilir. 10 mm'den küçük nodüllerde klinik veya ultrasonografik risk faktörleri varsa biyopsi yapılması gerektiği bildirilmiştir (7,67).

Yetişkinlere benzer şekilde çocukluk yaş grubunda da İİAB sonuçlarını eşit hassasiyet, özgünlük ve doğrulukla sınıflandırmak amacı ile Bethesda sistemi kullanılmaktadır (68). Bu yöntemin sonuçlarının güvenilirliği biyopsiyi yapan doktorun tecrübesine ve materyali değerlendiren patoloji uzmanının deneyimine göre değişmektedir. Biyopsiden elde edilen sonuçlar; a) tanısal olmayan ve yetersiz, b) benign, c) önemi belirsiz atipi veya foliküler lezyon, d)

Foliküler neoplazi/ Hürthle neoplazi veya şüpheli foliküler/ Hürthle neoplazi, e) malignite şüphesi ve f) malignite olarak sınıflandırılır. Yetersiz örnekler tüm biyopsilerin %15'ini oluşturur (69). Tanısal olmayan sitolojiye sahip tiroid nodüllü hastalarda tekrar İİAB düşünülebilir, ancak İİAB'den sonra oluşabilen reaktif hücrel atipiden kaçınmak için İİAB'leri arasında 3 aylık bir ara olmalıdır (70). Belirsiz önemi olan foliküler lezyonlar / önemi belirsiz atipisi ve foliküler neoplazmi olan hastalarda tanısal lobektomi önerilmektedir (71-73). Yapılan biyopsi sonucu malign şüphesi veya malign saptanan hastalarda tiroid nodüllerinin %100'üne yakınında PTK riski olduğundan, bu hastalarda profilaktik boyun lenf diseksiyonu ile birlikte total tiroidektomi önerilmektedir (7).

Ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılması yetersiz örnek alma riskini azaltmakta ve doğru örnekleme yapılmasını sağlamaktadır. Çocukluk çağında tiroid İİAB'lerinde yalancı pozitiflik hemen hemen yokken, yalancı negatiflik %2 oranında bildirilmiştir (74). Benign nodülü gösteren İİAB veya benign nodülü düşündüren USG raporları varlığında 6 ile 12 ay sonra USG tekrarı yapılmalıdır. Tekrar USG'de nodül stabil ise 1-2 yılda bir USG ile nodül yapısı ve boyutu değerlendirilir. Eğer USG tekrarında nodül büyüyor veya şüpheli bulgular var ise İİAB tekrarlanabilir veya nodül cerrahi olarak çıkarılır (75).

5. Tedavi

5.1. Tiroksin Supresyon Tedavisi

Tiroid nodüllerinin oluşmasında TSH'n etkisi vardır. Bu nedenle tiroid hormon tedavisi vererek hipofizden TSH sekresyonunun baskılanması ve böylece tiroid nodülü oluşumunda gerileme sağlanması amaçlanmıştır. Küçük veya yeni saptanan nodülü olan hastaların tiroid supresyon tedavisine daha iyi yanıt verdiği bilinmektedir (76). Tiroid nodülleri supresyon tedavisi kesilince tedavi öncesi boyuta döndüğünden dolayı tedavinin devamlılığı esastır (28). Sitolojik incelemede benign olduğu kanıtlanan nodüllerde tiroksin tedavisi ile TSH supresyonu nodülde büyümeyi durdurabilmekte, hatta bazı nodüllerde küçülme sağlanabilmektedir (77,78). Ancak TSH supresyon tedavisi TSH düzeyi düşük hastalarda önerilmemektedir. Genel olarak tiroksin tedavisinin iyot eksikliği olan toplumlarda tiroid nodülünde küçülmeye yol açtığı, iyot yeterli toplumlarda ise tiroksin tedavisiyle nodül boyutlarında belirgin değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir (77). Tiroksin tedavisine yanıt vermeyen

hastalar malignite ihtimali düşünülerek cerrahiye sevk edilirken, tam yanıt alınan hastalarda benign tiroid nodülü düşünülerek tiroksin tedavisine devam edilmektedir. Bununla birlikte supresyon tedavisine yanıt veren karsinomların olduğu da bildirilmiştir.

5.2. Cerrahi Tedavi

Benign tiroid nodülüne sahip olduğu düşünülen bir hastada tiroid kanseri için risk faktörü yoksa cerrahi rezeksiyondan kaçınılmalıdır (79,80). Takip sırasında nodülün boyutu artarsa veya 4 cm'yi aşarsa, İİAB ile yeniden değerlendirme yapılır veya cerrahi olarak nodül çıkarılır (81). Çocukluk çağında hipertiroidiye yol açan sıcak nodüller anti-tiroid tedaviyle ötiroid olduktan sonra cerrahi olarak çıkarılmalıdır (36). Sıcak nodül toksik adenoma bağlı ve tek bir beze lokalize ise lobektomi önerilmektedir. Fizik muayenede malignite düşündürülen bulgular yoksa ılık nodüller genellikle benign kabul edilir ve takibe alınırlar. Fizik muayenede ya da takipte malignite düşündürülen bulguları olan ılık nodüllerde cerrahi düşünülmelidir. Artmış malignite riskine rağmen soğuk nodüllerde cerrahi kararı klinik bulgulara ve İİAB sonuçlarına göre verilmelidir. İİAB'de şüpheli sitolojik sonucu olan hastalarda cerrahi girişim yapılarak tanısal histoloji sağlanmalıdır (82). Sitolojik olarak malign tiroid nodülü tanısı almış tüm hastalara total cerrahi önerilmektedir. Foliküler neoplazm şüphesi olan tek taraflı nodülü olan çocuklarda ilk uygulanacak işlem lobektomi ve ardından tiroid kanser tanısı doğrulanırsa total tiroidektomidir (4). Çift taraflı tiroid nodülü olan vakalarda, sitolojik olarak tiroid kanser tanısı doğrulanırsa total tiroidektomi önerilir (83). Eğer tiroid nodülü 1 cm'den küçük ve operasyon sırasında başka bir nodül tespit edilmemişse tek taraflı lobektomi ya da totale yakın tiroidektomi (lobektomi + İstmusektomi) yeterlidir (84).

İyi diferansiye tiroid kanserinin (DTC) tedavisi öncelikle total tiroidektomidir. Lobektomi ile tedavi edilen çocuklarda nüks riskleri total tiroidektomi ile tedavi edilen çocuklarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazladır (85). Preoperatif USG değerlendirmesi ile santral servikal lenf nodu tutulumu saptandığında yapılan lenf nodu rezeksiyonunun rekürren hastalığı önlemede etkin olduğu gösterilmiştir (86). DTC'li çocuklarda lokal lenf nodu tutulumu prevalansının yüksek olması nedeniyle preoperatif değerlendirme sırasında lenf nodu metastazı görülmesi bile, tümörün aynı tarafında yer alan santral lenf nodlarının profilaktik diseksiyonu önerilmektedir (87). Belirgin metastazı olan hastalarda lateral boyun diseksiyonu da yapılmalıdır (88). Nodülün boyutu ne olursa olsun MTC'li çocuklara total tiroidektomi ve

profilaktik bilateral santral boyun diseksiyonu uygulanmalıdır. Pozitif İİAB ile birlikte klinik veya radyografik olarak lateral lenfadenopati gözlenirse, lateral lenf nodu diseksiyonu da yapılmalıdır (89,90).

Cerrahi komplikasyonların oranı büyük guatlarda ve tekrarlayan cerrahilerde daha yüksek olmak üzere %7-10 olarak bildirilmektedir (91). Tiroid cerrahisine bağlı olarak görülen en önemli komplikasyonlar hipoparatiroidizm, kanama ve laringeal sinir hasarıdır (25). Ameliyata bağlı komplikasyon riskini en aza indirmek için o yaş grubunda yılda 30 veya daha fazla tiroid cerrahisi deneyimi olan bir hekim tarafından ameliyatın yapılması önerilmektedir (92).

5.3. Alternatif Tedaviler

Hem benign hem de malign huylu tiroid nodülü olan erişkin hastalarda ultrason eşliğinde yapılan perkütan etanol, radyofrekans, lazer, mikrodalga ve yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason ablasyonu gibi minimal invazif teknikler klinik uygulamada kullanılmaya başlanmıştır (93,94). Benign, nonfonksiyone tiroid nodülüne sahip pediatrik vakalarda bu minimal invazif tekniklerin faydalı olduğu düşünülmektedir (95). Fakat bu minimal invazif tekniklerin etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. Sonuç

Tiroid nodülü saptanan ve bu nedenle çocuk endokrin polikliniklerine yönlendirilen hasta sayısı gittikçe artmaktadır (96). Bu hastalarda tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi, İİAB gerektiren hasta seçiminin optimize edilmesi ve cerrahi öncesi bölgesel lenf nodlarının kapsamlı değerlendirilmesi için deneyimli hekimler tarafından yapılan tiroid USG incelemesine ihtiyaç vardır. Çocuk hastalarda tiroid nodülleri erişkinlere göre daha az görülmele birlikte daha malign karakterli olduklarından bu hastaların takibi ve yönetiminde multidisipliner yaklaşım önemlidir.

Kaynakça

1. Fromer M. New guidelines developed to manage thyroid nodules and thyroid cancer. ENT Today. 2007;12:14-15.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010.
3. Vergamini L.B., Frazier A.L., Abrantes F.L., Ribeiro K.B., Rodriguez-Galindo C. Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in

children, adolescents, and young adults: a population-based study. *J Pediatr*. 2014;164:1481–1485.

4. Gupta A, Ly S, Castroneves LA, et al. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3238–3245.

5. Niedziela M, Korman E, Breborowicz D, et al. A prospective study of thyroid nodular disease in children and adolescents in western Poland from 1996 to 2000 and the incidence of thyroid carcinoma relative to iodine deficiency and the Chernobyl disaster. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42:84-92.

6. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest*. 2009;39:699-706.

7. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al, American Thyroid Association Guidelines Task Force Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015;25(7):716–759.

8. Hayashida N, Imaizumi M, Shimura H et al. Thyroid ultrasound findings in children from three Japanese prefectures: Aomori, Yamanashi and Nagasaki. *PLoS One*. 2013;8:e83220.

9. Canadian Pediatric Thyroid Nodule (CaPTN) Study Group. The Canadian Pediatric Thyroid Nodule Study: An evaluation of current management practices. *J Pediatr Surg*. 2008;43:826–830.

10. Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR Jr, et al. Thyroid nodularity in children. *JAMA*. 1975;233:1069.

11. Kaloumenou I, Alevizaki M, Ladopoulos C, et al. Thyroid volume and echostructure in school children living in an iodine-replete area: relation to age, pubertal stage, and body mass index. *Thyroid*. 2007;17:875.

12. Shimura H, Sobue T, Takahashi H, et al. Findings of Thyroid Ultrasound Examination Within 3 Years After the Fukushima Nuclear Power Plant Accident: The Fukushima Health Management Survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:861.

13. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13:427–453.

14. Bauer AJ, Francis GL. Evaluation and management of thyroid nodules in faktörlerinden bazılarıdır children. *Current Opinion in Pediatrics*. 2016;28(4):536–544.

15. Lugo-Vicente H, Ortíz VN, Irizarry H, et al. Pediatric thyroid nodules: Management in the era of fine needle aspiration. *J Pediatr Surg*. 1998;33:1302–1305.

16. Amrikachi M, Ponder TB, Wheeler TM, et al. Thyroid fine-needle aspiration biopsy in children and adolescents: Experience with 218 aspirates. *Diagn Cytopathol.* 2005;32:189–192.

17. Önver H, Özbey AO, Duymuş M, Yılmaz Ö, Koşar PN. Tiroit nodüllerinin ultrasonografik, sitolojik ve histopatolojik bulgularının incelenmesi. *Kafkas J Med Sci.* 2013;3:80-87.

18. Fowler CL, Pokorny WJ, Harberg FJ. Thyroid nodules in children: Current profile of a changing disease. *South Med J.* 1989;82:1472–1478.

19. Guille JT, Opoku-Boateng A, Thibeault SL, Chen H. Evaluation and management of the pediatric thyroid nodule. *Oncologist.* 2015;20(1):19-27.

20. Stratakis CA, Courcoutsakis NA, Abati, A, et al. Thyroid gland abnormalities in patients with the syndrome of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2037– 2043.

21. Harach HR, Soubeyran I, Brown A, Bonneau D, Longy M. Thyroid pathologic findings in patients with Cowden disease. *Ann Diagn Pathol.* 1999;3:331–340.

22. Mostoufi-Moab S, Seidel K, Leisenring WM, et al. Endocrine abnormalities in aging survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2016;34:3240–3247.

23. Clement SC, Peeters RP, Ronckers CM, et al. Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma – a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2015;41:925–934.

24. Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res.* 1995;141:259–277.

25. Halac I, Zimmerman D. Thyroid nodules and cancers in children. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:725–744.

26. Medeiros-Neto G, Gil-Da-Costa MJ, Santos CL, et al. Metastatic thyroid carcinoma arising from congenital goiter due to mutation in the thyroperoxidase gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:4162–4166.

27. Niedziela M. Thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;28: 245–277.

28. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev.* 2003;24(1):102-132.

29. Scholz S, Smith JR, Chaignaud B, et al. Thyroid surgery at Children’s Hospital Boston: A 35-year single-institution experience. *J Pediatr Surg.* 2011;46:437–442.

30. Bauer AJ. Thyroid nodules in children and adolescents. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019;26(5):266-274.

31. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. *Med Clin North Am.* 2012;96(2):329-349.

32. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid disorders in children and adolescents: a review. *JAMA Pediatr.* 2016;170:1008–1019.

33. Hodax JK, reinert SE, Quintos JB. Autonomously functioning thyroid nodules in patients <21 years of age: the rhode island hospital experience from 2003-2013. *Endocr Pract.* 2016;22(3):328-337.

34. Ly S, Frates MC, Benson CB, et al. Features and outcome of autonomous thyroid nodules in children: 31 consecutive patients seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:3856–3862.

35. Castro, M.R., Gharib, H. Thyroid nodules and cancer. *Postgrad Med.* 2000;107: 113-124.

36. Feld, S. AACE Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 1996;2:80-84.

37. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26:1–133.

38. Gannon AW, Langer JE, Bellah R, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound with color flow Doppler in children with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:1958–1965.

39. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11):1167-1214.

40. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology.* 2005;237(3):794-800.

41. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid cancer of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(6):787-803.

42. Moon W-J, Jung SL, Lee JH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation: Multicenter retrospective study. *Radiology.* 2008;247:762–770.

43. Saavedra J, Deladoey J, Saint-Vil D, et al. Is " ultrasonography useful in predicting thyroid cancer in children with thyroid nodules and apparently benign cytopathologic features? *Horm Res Paediatr.* 2011;75:269–275.

44. Richman DM, Benson CB, Doubilet PM, et al. Thyroid nodules in pediatric patients: sonographic characteristics and likelihood of cancer. *Radiology*. 2018;288:591–599.
45. Leboulleux S, Girard E, Rose M, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3590–3594.
46. Kim J, Sun Z, Adam MA, et al. Predictors of nodal metastasis in pediatric differentiated thyroid cancer. *J Pediatr Surg*. 2017;52:120–123.
47. Creo A, Alahdab F, Al Nofal A, et al. Ultrasonography and the American Thyroid Association Ultrasound-Based Risk Stratification Tool: Utility in Pediatric and Adolescent Thyroid Nodules. *Horm Res Paediatr*. 2018;90:93-101.
48. Fukushima T, Suzuki S, Ohira T, et al. Prevalence of ectopic intrathyroidal thymus in Japan: the Fukushima health management survey. *Thyroid*. 2015;25:534–537.
49. Eng L, Underland L, Lam L. Intrathyroidal thymic tissue in an adolescent with Graves' disease: case report and review of current literature. *Case Rep Pediatr*. 2019;2019:8089714.
50. Koo JS, Hong S, Park CS. Diffuse sclerosing variant is a major subtype of papillary thyroid carcinoma in the young. *Thyroid*. 2009;19:1225–1231.
51. Akaishi J, Sugino K, Kameyama K, et al. Clinicopathologic features and outcomes in patients with diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2015; 39:1728–1735.
52. Chen CC, Chen WC, Peng SL, Huang SM. Diffuse sclerosing variant of thyroid papillary carcinoma: diagnostic challenges occur with Hashimoto's thyroiditis. *J Formos Med Assoc*. 2013;112:358-362
53. King AD, Ahuja AT, To EWH, Tse GMK, Metreweli C. Staging of papillary carcinoma of the thyroid: MR imaging vs ultrasound of the neck. *Clin Radiol*. 2000;55:222–226.
54. Shetty SK, Maher MM, Hahn PF, Halpern EF, Aquino SL. Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography, and pathology. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187:1349–1356.
55. Hung, W., Anderson, K.D., Chandra, R.S., et al. Solitary thyroid nodules in 71 children and adolescents. *J Pediatr Surg*. 1992;27:1407-1409.
56. Kendall, L., Condon, R. Prediction of malignancy in solitary thyroid nodules. *Lancet*. 1969;1:1071.

57. Hopwood, N.J., Carrol, R.G., Kenny, F.M., Foley, T.P. Functioning thyroid masses in childhood and adolescence. Clinical, surgical and pathological correlations. *J.Pediatr.* 1976;89: 710-718.

58. Croom, R.D., Thomas, C.G., Reddick, R.L., Tawil, M.T. Autonomously functioning thyroid nodules in childhood and adolescence. *Surgery.* 1987;102:1101-1108.

59. Smith, M., Mchenry, C., Jarosz, H., Lawrence, A.M., Paloyan, E. Carcinoma of thyroid in patients with autonomous nodules. *Am Surg.* 1988;54:448-449.

60. Arda IS, Yildirim S, Demirhan B, et al. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Arch Dis Child.* 2001;85:313–317.

61. Lawrence W Jr., Kaplan BJ. Diagnosis and management of patients with thyroid nodules. *J Surg Oncol.* 2002;80:157–170.

62. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):1941-1946.

63. Amrikachi M, Ponder TB, Wheeler TM, et al. Thyroid fine-needle aspiration biopsy in children and adolescents: Experience with 218 aspirates. *Diagn Cytopathol.* 2005;32:189–192.

64. Stevens C, Lee JKP, Sadatsafavi M, et al. Pediatric thyroid fine-needle aspiration cytology: A meta-analysis. *J Pediatr Surg.* 2009;44:2184–2191.

65. Lugo-Vicente H, Ort'ız VN, Irizarry H, et al. Pediatric thyroid nodules: Management in the era of fine needle aspiration. *J Pediatr Surg.* 1998;33:1302–1305.

66. Raab SS, Silverman JF, Elsheikh TM, et al. Pediatric thyroid nodules: Disease demographics and clinical management as determined by fine needle aspiration biopsy. *Pediatrics.* 1995;95:46–49.

67. Jatana KR, Zimmerman D. Pediatric thyroid nodules and malignancy. *Otolaryngologic Clinics of North America.* 2015;48(1):47–58.

68. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017;27:1341–1346.

69. Gharib, H., Goellner, J.R. Fine needle aspiration biopsy of thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med.* 1993;118:282-289.

70. Baloch ZW, LiVolsi VA. Post fine-needle aspiration histologic alterations of thyroid revisited. *Am J Clin Pathol.* 1999;112:311–316.

71. Heider A, Arnold S, Lew M, et al. Malignant risk of indeterminate pediatric thyroid nodules – an institutional experience. *Diagn Cytopathol.* 2019;47(10):993-998.

72. Lale SA, Morgenstern NN, Chiara S, Wasserman P. Fine needle aspiration of thyroid nodules in the pediatric population: a 12-year cyto-histological correlation experience at North Shore-Long Island Jewish Health System. *Diagn Cytopathol.* 2015;43:598–604.

73. Norlen O, Charlton A, Sarkis LM, et al. Risk of malignancy for each Bethesda class in pediatric thyroid nodules. *J Pediatr Surg.* 2015;50:1147–1149.

74. Raab, S.S., Silverman, J.J., Elsheik, T.M., Thomas, P.A., Wakely, P.E. Pediatric thyroid nodules: disease demographics and clinical management as determined by fine needle aspiration biopsy. *Pediatrics.* 1995;95:46-49.

75. Sandy JL, Titmuss A, Hameed S, Cho YH, Sandler G, Benitez-Aguirre P. Thyroid nodules in children and adolescents: Investigation and management. *J Paediatr Child Health.* 2022;58(12):2163-2168.

76. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4154-4159.

77. Ross, D. Thyroid hormone suppressive therapy of sporadic nontoxic goiter. *Thyroid.* 1992;2:263-269.

78. Cooper, D.S. Thyroxine suppression therapy for benign nodular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:331-334.

79. Degnan BM, McClellan DR, Francis GL. An analysis of fine-needle aspiration biopsy of the thyroid in children and adolescents. *J Pediatr Surg.* 1996;31:903–907.

80. Ardito G, Pintus C, Revelli L, et al. Thyroid tumors in children and adolescents: Preoperative study. *Eur J Pediatr Surg.* 2001;11:154–157.

81. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med.* 1993;328:553–559.

82. Schlinkert RT, van Heerden JA, Goellner JR, et al. Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is “suspicious for follicular neoplasm”. *Mayo Clin Proc.* 1997;72:913–916.

83. Breuer C, Tuggle C, Solomon D, et al. Pediatric thyroid disease: When is surgery necessary, and who should be operating on our children? *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5:79–85.

84. Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage HA, et al. The long-term outcome of thyroidectomy for sporadic non-toxic goitre. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989;31(2):193-199.

85. Welch Dinauer CA, Tuttle RM, Robie DK, et al. Extensive surgery improves recurrence-free survival for children and young patients with class I papillary thyroid carcinoma. *J Pediatr Surg.* 1999;34:1799–1804.

86. Kim K-E, Kim E-K, Yoon JH, et al. Preoperative prediction of central lymph node metastasis in thyroid papillary microcarcinoma using clinicopathologic and sonographic features. *World J Surg.* 2013;37:385–391.

87. Rivkees SA, Mazzaferri EL, Verburg FA, et al. The treatment of differentiated thyroid cancer in children: Emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy. *Endocr Rev.* 2011;32:798–826.

88. Park S, Jeong JS, Ryu HR, et al. Differentiated thyroid carcinoma of children and adolescents: 27- year experience in the yonsei university health system. *J Korean Med Sci.* 2013;28:693–699.

89. Roy M, Chen H, Sippel RS. Current understanding and management of medullary thyroid cancer. *The Oncologist.* 2013;18:1093–1100.

90. Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: Management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009;19:565–561.

91. Agerbaek H, Pilegaard HK, Watt-Boolsen S, et al. Complications of 2,028 operations for benign thyroid disease. Quantitative significance of various risk factors. *Ugeskr Laeger.* 1988;150(9):533-536.

92. Adam MA, Thomas S, Youngwirth L, et al. Is there a minimum number of thyroidectomies a surgeon should perform to optimize patient outcomes? *Ann Surg.* 2017;265:402–407.

93. Dietrich CF, Muller T, Bojunga J, et al. Statement and recommendations on interventional ultrasound as a thyroid diagnostic and treatment procedure. *Ultrasound Med Biol.* 2018;44:14–36.

94. Papini E, Pacella CM, Solbiati LA, et al. Minimally-invasive treatments for benign thyroid nodules: a Delphi-based consensus statement from the Italian minimally-invasive treatments of the thyroid (MITT) group. *Int J Hyperthermia.* 2019;36:376–382.

95. Hong MJ, Sung JY, Baek JH, et al. Safety and efficacy of radiofrequency ablation for nonfunctioning benign thyroid nodules in children and adolescents in 14 patients over a 10-year period. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30:900–906.

96. Qian ZJ, Jin MC, Meister KD, Megwalu UC. Pediatric thyroid cancer incidence and mortality trends in the United States, 1973–2013. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;145:617–623.

BÖLÜM IX

ÇOCUKLUK ÇAĞI OVER PATOLOJİLERİNE YAKLAŞIM

Approach to Childhood Over Pathologies

Hayriye Nihan KARAMAN AYYILDIZ

*(Uzm. Dr.), Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ümraniye Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniği,
e-mail: nkaraman99@hotmail.com
ORCID: 0000-0003-0180-5022*

1. Giriş

Yenidoğanlarda over kistleri en sık görülen karın içi kitlelerdir. (1) Benign ya da malign over kitlelerinin sıklığı 2,6:100.000 olduğu ve bu yaşlarda görülen solid tümörlerin %1-2'sini oluşturduğu bildirilmiştir. (2,3) Günümüzde gebelik takibinde ultrasonografinin (USG) yaygınlaşması antenatal dönemde overlerin %84'ünde küçük fizyolojik foliküler kistlerin tanınabilmesini sağlamıştır. (4) Yenidoğan döneminde daha nadir görülen over kitlelerinin insidansı yaşla beraber belirgin şekilde artmaktadır.

Çocuklarda antenatal dönemden adolosan döneme kadar birçok farklı kistik, solid, benign veya malign over kitlelerine rastlanmaktadır. Bu bölümde çocuklarda over kitlerinin etyopatogenezi, klinik bulguları ile ayırıcı tanı, klinik protokollerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. Overin Embriyoloji ve Anatomisi

Overler, peritonun mezotelyal tabakanın kalınlaşmasıyla oluşmaya başlar. Over dokusu, ürogenital kabartının mezenkimi, bu alanı çevreleyen germinal epitel ve yolk kesesi içinden gelişen germ hücrelerini kapsayan üç tabakadan meydana gelir. Over içerisindeki foliküller de bu üç embriyolojik dokudan

gelişmektedir. Gestasyonun 6 ile 8'inci haftalarında over içerisinde germ hücre proliferasyonu başlar; 16 ile 20'nci haftalarda ise germinal epitelden köken alan granuloza hücreleri oositleri çevreler ve foliküller gelişir. (5,6)

Bir kadındaki over folikülleri fetal yaşamdan başlayarak tüm üreme çağı boyunca değişen derecelerde maturasyon ve involusyon döngüsünü sürekli olarak geçirir. (6) Overler pelvis yan duvarında bulunur ve mezoovarium ile broad ligamentin üst ve arka yüzüne bağlanır. Overin damar, sinir ve lenfatik yapılarının içinden geçtiği utero-ovarian, infundibulopelvik, round, broad ligamentleri vardır. Overian arter aortadan çıkar, over ile birlikte tubayı, uterusun fundus ve gövdesinin üst bölümünü besler. Bununla birlikte uterus arterinin ovarian dalıyla da beslenir. Sol overin veni renal vene, sağ over veni ise sağda vena kava inferiora dökülür. (7)

3. Over Kistleri

3.1. Fetal Over Kistleri

Rutin yapılan antenatal USG'lerde fetusların %30 -70'inde fetal over kistleri görülür. (8) Gebelik sürecinde anne kaynaklı östrojen, plasental HCG ve fetal gonadotropinlerin (LH ve FSH) uyarısı ile fetal overlerde foliküller gelişmeye başlar ve gebeliğin 28-32'inci haftaları arasında USG ile görünür hale gelirler. (2,9)

Gebeliğin son trimestrinde fetal gonodatropinler (LH ve FSH) seviyeleri düşer. Doğumdan hemen sonra, anneden gelen östrojenin ani düşmesi ile gonadotropinler yükselmeye başlar ve yenidoğan döneminde 3-4'üncü aylarda zirve yapar. Doğumdan sonra gerçekleşen bu hormonal aktivite artışın hipotalamik-hipofizer-ovaryen (HHO) aksın olgunlaşmamış olmasından kaynaklandığı öne sürülmektedir. (10) Yenidoğan over kistlerinin çoğunluğunun bu folikülogenez mekanizmasının bozulmasından kaynaklandığı öne sürülmektedir. Ayrıca diyabet, Rh izoimmünizasyon, gestasyonel hipertansiyon, hipotiroidizm, konjenital adrenal hiperplazi (21 hidroksilaz ve 11 beta hidroksilaz eksikliği), hidrops ve toksemi de etiyolojik faktörler arasındadır. (8)

Antenatal over kistlerinin ayırıcı tanısında batın içi kistik kitleye neden olan; basit böbrek kisti, multikistik displastik böbrek, hidronefroz, ureterosel, urakus kisti, hidrokolpos, enterik duplikasyon kisti, mekonyum yalancı kisti, koledok kisti, lenfanjiyom gibi patolojiler göz önünde bulundurulmalıdır. (9,11)

Fetal over kistlerinin en sık komplikasyonu intrauterin torsiyondur. Torsiyona bağlı nekroz, adezyon ve over kaybı görülür. İntrauterin dönemde kistin çok büyümesine bağlı visseral bası, polihidroamnios, intestinal obstrüksiyon, kist rüptürü de diğer nadir komplikasyonlardır. Torsiyon büyük kistlerde daha sık görülmektedir.

İntrauterin dönemde over kistlerin takibinde hamilelik süresince kistin boyutu ve ekojenitesi açısından seri USG ile yapılmalıdır. (3) Çapı <5cm, ince duvarlı basit over kistleri sadece aralıklı USG ile takip edilebilir. Bu kistler doğumdan sonra annenin ve plasental hormonların kesilmesine bağlı gerileyip kaybolmaktadır. Daha büyük (>5cm) kistlerde ve eşlik eden solid komponent, debris, pıhtı veya septasyon bulguları var ise torsiyon, rüptür, malignensi ve üreme fonksiyonunu kaybetme riskleri nedeni ile post-natal dönemde cerrahi uygulanmalıdır. Takip sırasında kist boyutunda büyüme, homojen yapının kaybolması, septa oluşumu veya kanamayı işaret eden kist içi seviyelenme gözlenmesi over torsiyonunu işaret edebilir. Kist boyutunun 4-5 cm'nin üzerinde olduğu veya haftada 1 cm'den fazla büyüme gözleendiği durumlarda da torsiyon riskinin arttığı bildirilmiştir. Bagolon ve ark. overleri kurtarmak amacıyla USG eşliğinde kist aspirasyonu yaparak torsiyon riskinin azaltabileceğini savunmuştur. (12) Buna karşılık kist aspirasyonunun over kaybını önlemediğini, hatta aspirasyon işleminin kist içi kanamaya yol açarak erken doğuma sebebiyet verebileceğini öne süren çalışmalar da bulunmaktadır. (3) Fetal kist aspirasyonu tartışmalı olup kontrollü bir çalışma yapılması mümkün olmamaktadır.

3.2. Yenidoğan Over Kistleri

Yenidoğan over kistleri basit ve kompleks kistler olarak karşımıza çıkarlar ve genellikle tek taraflıdır. Basit over kistlerinin bir kısmı maternal ve plasental hormon seviyelerinin düşüşü ile ilk 4 ay içerisinde kendiliğinden düzelmektedir. (8) Kompleks over kistleri; kalın duvarlı, septasyonlar, hava-sıvı seviyesi, debris ve pıhtı içeren büyük kistlerdir. Sıklıkla anteonatal dönemde torsiyone olmuş veya hemorajik kistler şeklinde ortaya çıkarlar.

Kist çapının 2-5 cm arasında olduğu hastalarda 4-6 haftada bir düzenli USG ile izlenmesi önerilmektedir. Aileler akut başlayan karın ağrısı, huzursuzluk bulantı, kusma ve ateş gibi torsiyon ve komplikasyonlar hakkında bilgilendirilmelidir.

Çapı 5 cm'den daha büyük veya komplike kistler için, konservatif izlem öneren yazarlar olduğu gibi cerrahiye savunan yazarlar da vardır. Konservatif izlem taraftarları, kist çapının torsiyon riski ile ilişkisini gösteren güvenilir bir kanıt henüz bulunmadığını öne sürmektedirler. Çapı 5 cm'den büyük veya komplike kistlere cerrahi girişim yapılmasını öneren yazarlar, overleri kurtarmakta daha başarılı olduklarını savunmaktadırlar. (9) Bu nedenle over kistlerine güncel yaklaşımda bu yaş grubunda çapı 5 cm'nin üzerindeki basit veya komplike kistlerde izlemde kist boyutunda gerileme olmaması, kist boyutunda artış ve bu artışın 6 aydan daha fazla süre devam etmesi, hastanın semptomatik olması, over koruyucu cerrahi yapılarak kistlerin çıkarılması önerilmektedir. Laparoskopi daha avantajlı olup öncelikle tercih edilmelidir. (13)

3.3. Çocukluk Çağında Over Kistleri

Gonadotropin ve estradiol seviyelerinin düşük olması nedeniyle, ergenlik öncesi dönemde over kistleri çok az görülür. (6) 2-9 yaş arası kızların %35'inde basit kistler gözlenebilmektedir. (3) Bu yaş grubunda görülen over kistleri genelde involusyona uğrayamamış foliküllerden kaynaklanır. Ergenlik öncesi dönemde overleri uyaran faktörün ise gelişmekte olan hipofiz bezinin aralıklı olarak gonadotropin salgılaması olduğu düşünülmektedir. Ergenlik öncesi dönemde genellikle 2-3 mm boyutunda olup nadir olarak çapları 20 mm'yi geçer. Herhangi bir tedavi gereksizdir 6 ay içerisinde kendiliğinden kaybolması beklenir. (13)

Bu yaş grubunda saptanan daha büyük boyutlu kistler ise puberte precoks ile ilişkili olabileceğinden, detaylı fizik muayene yapılmalı ve hormon seviyelerine bakılmalıdır. Aksiller veya pubik kıllanma, erken meme gelişimi, vajinal kanama veya labial hiperpigmentasyon varlığında ileri inceleme gereklidir. (6) Otonom olarak hormon salgılayan bir over kisti hipotiroidi veya McCune-Albright sendromuna ikincil olarak karşımıza çıkabilir. (14)

Ergenlik öncesi dönemde çoğunluğunu matür kistik teratomun oluşturduğu solid ve kompleks kistler ise kendiliğinden kaybolmazlar. Bu kistlerde %10 malignite ihtimali olup, maligniteler içinde en sık germ hücreli tümörler görülür. (3)

3.4. Ergenlik Döneminde Over Kistleri

Ergenlik dönemi over kistlerinin en sık görüldüğü dönemdir. Bu yaş grubunda en sık karşılaşılan foliküler kistler olmakla beraber, korpus luteum, paraovaryen ve endometriyotik kistler de görülebilir.

Klinik olarak karın ağrısı, bulantı, ateş gibi akut batın bulguları ile tanı alabileceği gibi asemptomatik de olabilir ve genellikle insidental olarak yapılan USG ile tanı alır. Hastaların 2/3'ünde ilk yakınma karın ağrısıdır. Bu ağrı; over torsiyonu, kist rüptürü veya kanamasında akut karın şeklinde olup; diğer nedenlerde 3-6 aydır devam eden, tekrarlayan künt karın ağrıları şeklindedir. Ergenlerde görülen over kistleri; karın ağrısı, menstürel düzensizlik, pelvik ağrılar, üriner şikayetler, kabızlık veya rüptür ve kanama ile ortaya çıkabilir.

Ayrıcı tanıda; folliküler kistler, fallop tüpleri hastalıkları (hidrosalpinks, paratubal kist, ektopik gebelik, tüp torsiyonu), genital lezyonlar (imperfore himen, kör uterin horn veya müllerien artıkları), periton kistleri veya periapendiks apseleri düşünülmelidir. (11,14)

Over kistlerinin tanı ve takibinde kullanılan ilk ve en yaygın yöntem USG görüntülemidir. USG ile kist boyutu, sıvı veya solid içerik ayırımı, kalsifikasyon varlığı gibi özellikler saptanabilir. Takibinde kist boyutu artışı devam eden, yapısal olarak kompleks değişim gösteren veya solid içeriği olan kistlerde ise manyetik rezonans (MR) görüntüleme yapılabilir. (10,15,16) (Resim-1,2)

Resim-1: Dev over kistin MR görüntüsü.



Resim-2: Dev over kistin ameliyat sırasındaki görüntüsü.

Laboratuvar tetkikleri içinde östrojen, testosteron, androjen ve gonadotropinlere (LH ve FSH) bakılıp herhangi bir endokrin patoloji ekarte edilmelidir. Alfa-fetoprotein (AFP), beta human koryonik gonadotropin (β hCG) gibi tümör belirteçlerine de mutlaka bakılmalıdır. (16)

3.4.1. Foliküler Kist

Menstrual döngünün ilk yarısında çapı 2-3 cm'ye ulaşabilen basit ve içi sıvı dolu foliküller, genelde döngünün ikinci yarısında kaybolurlar. Menstruasyon nedeniyle oluşan hormonal değişiklikler, foliküllerin maturasyon ve involüsyonunu sağlar. (6,11) Bu yaş grubunda over kistlerinin sebebi genelde bu foliküllerin kalıcı olmasına neden olan “disfonksiyonel” ovulasyondur. (6,11,17) Ovulasyonun gerçekleşmediği bu durumlarda kistler hormonal uyarı altında büyümeye devam edebilirler. Bu tür kistler eğer klinik bulgu vermiyorsa aralıklı pelvik USG ile konservatif olarak izlenebilir. (3,10,15)

Bu hastaların tedavisinde kombine oral kontraseptif tedavisi de denenmiştir. Ancak bu ilaçların ovulasyonu baskılayarak folikül gelişimini engellese de var olan kiste etkisi olmadığı ama yeni kistlerin oluşumunu önleyebildiği

gösterilmiştir. Bu nedenle over kistlerinin tedavisinde oral kontraseptif kullanımı önerilmemektedir. (3,14,17) Yaklaşık 2-3 aylık bir takip süresinde küçülüp kaybolmayan, çapı artan, akut veya kronik karın ağrısı olan, hastalara ise laparoskopik olarak over koruyucu cerrahi girişim yapılmalıdır.

3.4.2. Korpus Luteum Kisti

Menstrual döngünün luteal evresinde salgılanan LH etkisi ile oluşan fonksiyonel kistler uterusu implante olurlar. Gebeliğin gerçekleşmemesi halinde serum progesteron seviyelerindeki düşme sonucunda bu kistlerin kaybolması beklenir. Ancak korpusluteumun kaybolmaması bu kistlerin oluşumuna yol açabilir. (6,14,17)

Bu kistlerin yüzeyinde bulunan luteinize granuloza ve theca hücreleri östrojen ve progesteron salgılar. Çapları 2,5-6 cm arasında değişir ve genelde tek bir kistten oluşurlar. Kist içine kanama veya kist rüptürü pelvik ağrıya yol açabilir. (6,10,15) Hastaların %70'inde adet düzensizliği, %30'unda ise ağrı vardır.

Korpus luteum kistlerinin %90 üzerinde kendiliğinden kaybolmaları nedeniyle 4-6 hafta USG ile konservatif takibi önerilmektedir. (10,15) Korpus luteum kistlerini tedavisinde kombine oral kontraseptiflerde kullanılmış ancak yararı olmadığı görülmüştür. (3) Klinik izlem sırasında torsiyon düşündüren akut bulguların ortaya çıkması veya kistin 2-3 aylık takip sonucunda kaybolmamasında cerrahi girişim önerilmektedir. (10,15,17)

3.4.3. Paraovaryen Kist

Paraovaryen kistler genelde küçüktürler ve klinik olarak bulgu vermezler. Mezosalpink yaprakları arasında yerleşimlidir. Radyolojik görüntüleme yöntemleri ile overin foliküler kistlerinden ayırt edilemezler. Bu kistlerin 3 cm'den büyük olanları torsiyona yol açabileceğinden cerrahi olarak mezosalpinksten eksize edilmelidirler. (18) Eksizyon yapılırken fallop tüplerine ve overlere zarar vermeye özen gösterilmelidir.

3.4.4. Endometriyotik Kist

Geçirilmiş mülleryan kanal anomalisi veya kronik dismenore yakınması olan ergenlerde nadiren endometriyomaya bağlı kompleks "endometriyotik" kistler de görülebilir. Kist içeriğinde koyu, kıvılcaklı-kahverenkli kan vardır ve çapı 0,5 cm'den 15 cm'ye ulaşabilir.

Bunlar hemorajik kistlere çok benzerler, ancak 6-12 haftalık takip sonucu kaybolmazlar. Cerrahi olarak kist eksizyonu, ablasyon, drenaj gibi yöntemler kullanılabilir. (17) Pelvik ağrı ve endometriyozis tanılı hastalarda medikal tedavi olarak nonsteroid antiinflammatuar ilaçlarla beraber oral kontraseptif kullanımı da önerilmektedir. Her iki ilaç prostoglandinleri baskılayarak etki göstermektedir.

4. Over Torsiyonu

Over torsiyonu çocuklarda en sık gözlenen jinekolojik acil durumdur. (3) Overin ve fallop tüplerinin vasküler pedikülün etrafında dönmesiyle arteriyel, venöz ve lenfatik dolaşımın tıkanması olarak tanımlanmaktadır. Klinik belirti ve bulgular spesifik değildir. Tanı ve tedavide gecikme yaşandığında over ve fallop tüplerinin kaybı ile sonuçlanır. (19,20)

Over torsiyonlarının %60'ı aktif üreme çağındaki kadınlarda gözlenmekle beraber, %15'i 18 yaş altındaki kızlarda gerçekleşmektedir. (19,20) Çocuklarda görülme sıklığında yenidoğan ve ergenlik olmak üzere zirve yaptığı iki ayrı dönem vardır. Beş yaşından küçük kız çocuklarının %25'inde overde herhangi bir patoloji olmadan spontan olarak meydana gelebilir. Torsiyonların %51-84'ünde altta yatan over patolojileri bildirilmiştir. (12,20) En sık görülen patolojiler benign kistik teratom, hemorajik ve foliküler over kistleri ve kistadenomdur.

Klinik olarak ani başlayan şiddetli karın ağrısı, bulantı, kusma, subfebril ateş ve hafif beyaz küre yüksekliği görülür. En sık akut apandisit ile karışır ve bazen de malign tümörler torsiyon ile kliniğe başvurabilir. Ayırıcı tanıda gastroenterit, pelvik inflamatuvar hastalık, ektopik gebelik, hemorajik over kisti ve ürolitiazis gibi hastalıklar akılda tutulmalıdır.

Over torsiyonu USG'de tipik olarak; etkilenmiş overin oldukça büyümüş olduğu, septasyon ve debris içerikli kitle şeklinde görülür. Doppler USG'de arteriyel ve venöz kanlanması azalmış ya da hiç görülmeyebilir. Doppler USG'de kanlanmanın görülmesi torsiyonu ekarte ettirmez. Over torsiyon tanısında USG veya Doplar USG inceleme bulguları kesin ayırt edici değildir. Farklı serilerde ameliyat ile kanıtlanmış over torsiyonlarının ancak %23 ile 75'inde USG ile ameliyat öncesi doğru tanı konulabildiği gösterilmiştir. (21) Bu nedenle USG veya Doppler USG de bulgularından bağımsız olarak klinik tabloda torsiyon şüphesi varsa, tanı için daha fazla gecikmeden cerrahi girişim yapılması önerilmektedir. (3,20)

Over torsiyonunun tedavisi cerrahidir. Laparotomi veya laparoskopik olarak yapılabilir. Over ve fallop tüpleri detorsiyone edilir. Ameliyat ile detorsiyone edilen over dolaşımı ileri derecede bozulmuş, nekrotik görünümlü bile olsa, ooferektomi yapılmadan bırakılması önerilmektedir. (Resim-3) Bu overlerin uzun dönemde feritlite potansiyeli taşıdığı gösterilmiştir.

Resim-3: Laparoskopik girişim sırasında over torsiyonu görüntüsü.



Aileye mutlaka altta bir malignite olabileceği ve tekrarlayabileceği konusunda bilgi verilmelidir. Ooferopeksi (overe sütür atılması), tekrarlamaması için etkilenmiş tarafa veya karşı tarafı korumak için yapılabilir. Fakat literatürde etkin olduğu yönünde veriler yoktur. Over torsiyonunun post-operatif dönemde takibinde 4-6 haftada bir olmak üzere USG takibi yapılması önerilir.

5. Over Tümörleri

Çocukluk çağı kanserlerinin %2'sini over tümörleri oluşturmaktadır. 15 yaş altı çocuklarda over tümörü görülme sıklığı 2,6/100.000 olarak bildirilmiştir. Beş yaş altı çocuklarda malign over tümörü nadir olarak görülür. (22)

Over üç germ yaprağından köken alır. Bu nedenle overde farklı embriyolojik, histolojik ve fizyolojik özelliklere sahip tümörler görülür. Çocukluk çağı over tümörleri; germ hücreli, seks kord stromal ve epitelyal hücreli tümörler olarak 3 ana gruba ayrılır. Over tümörlerinin alt grupları ve özellikleri; cerrahi hazırlık, evreleme ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde önemli rol oynar. (22)

Over tümörleri genellikle karın ağrısı, karın şişliği ve ağrısız kitle yakınmasına neden olurlar. Bazen kitlenin perforasyon olması, kanama veya torsiyon nedeniyle hastalarda akut batın bulguları görülmesine sebep olabilir. Tümörün

hormon salgılaması erken puberte, virilizasyon, menstürasyon bozuklukları gibi endokrin sorunlara yol açabilir. (15)

Over kitlelerinin tanısında görüntüleme ve laboratuvar incelemeleri önem taşımaktadır. USG kitlenin boyutu, basit/komplike/solid/kalsifikasyon hakkında bilgi verir. USG’de tespit edilen kalın ve düzensiz kist duvarı, 2 cm’den daha büyük solid yapı, papiller uzanımlar malignite ihtimalinin varlığını gösterebilir. Tümörün ayrıntılı görüntülenmesi, yaygınlığı, metastazları ve pelvik anatomisinin aydınlatılması amacıyla MR ve bilgisayarlı tomografi (BT) yapılması zorunludur. (23)

Over tümörleri, tanı ve takipte kullanılabilecek tümör belirteçleri ve hormonlar salgılamaktadır. (Tablo-1) Bu belirteçler ameliyat öncesi dönemde tanı konulmasına yardımcıdır. Özellikle malignite durumunda takip ve tümör nüksü açısından önemlidir. Bu nedenle bazal değerinin bilinmesi gereklidir.

Tablo-1: Over tümörlerinde tümör belirteçleri

Malign epitelyal tümör	CA-125, CEA
Sertoli-Leydig hücre tümörü (Seks kord stromal tümörü)	AFP
Endodermal sinüs tümörü	AFP, LDH-1
Embriyonel karsinom	AFP, β -hCG
Koriokarsinoma	β -hCG
İmmatür teratom	AFP
Mikst germ hücreli tümör	AFP, β -hCG
Sertoli-Leydig hücreli tümör	Testesteron
Granulosa hücre tümörü (Seks kord stromal tümörü)	İnhibin, MIS
Germinom	PLAP

AFP: alfa-fetoprotein; LDH: laktik dehidrogenaz; β -hCG: beta human koriyonik gonadotropin; PLAP: plasental alkale fosfat; CEA: karsinoembriyonik antijen; MIS: mullerian inhibiting substance.

Yolk saktan kaynaklanan tümörlerde alfa-fetoprotein (AFP) değeri pozitif olarak saptanır. AFP’nin yenidoğan döneminde fizyolojik olarak yüksek olduğu dikkate alınarak değerlendirme yapılmalıdır. Yarılanma ömrünün 5-7 gün olması nedeni ile tedavinin değerlendirilmesinde ve takipte kullanılır. Plasental sinsityotrofoblast hücrelerinden salınan Beta-HCG (β -HCG) bir diğer tümör belirteçidir ve 100 ng/ml üzerinde saptanması patolojik olarak kabul edilir. Yarılanma ömrü 20-30 saattir. Nonspesifik bir tümör belirteci olan laktat

dehidrogenaz'ın yükselmesi patolojik hücre çoğalmasının göstergesidir. Serum kanser antijen 125'in (CA-125) epitelyal over tümörlerinden salgılanır ve 35 U/mL'den yüksek olması patolojiktir. (24)

5.1. Germ Hücreli Tümörler

Germ hücreli tümörler çocukluk ve ergenlikte sıklıkla rastlanan malign over tümörleridir. Primordial germ hücrelerinden farklılaşma derecesi ve hücresel bileşenlere göre çok çeşitli tümörler gelişebilmektedir. Disgerminom, immatür teratom, yolk sak, koriyokarsinom, embriyonal karsinom ve poliembriyom bu grupta yer alan tümörlerdir. (25)

5.1.1. Disgerminom

Disgerminomlar over tümörlerinin %31'ni oluşturur. En sık görülen ve solid, kapsüllü, büyük boyutlara ulaşabilen, lenf nodu metastazı oluşturabilen germ hücreli tümördür. Disgerminomlar LDH, β -HCG, CA-125 gibi belirteçler salgırlar. Aynı zamanda hiperkalsemi gibi paraneoplastik sendromlar eşlik edebilir ve tümörün çıkarılmasından kısa süre sonra bu metabolik dengesizlik düzelir. (15)

5.1.2. Endodermal Sinüs Tümörü

İkinci sıklıkla görülen malign over tümürüdür ve yolk sak tümörü olarak da adlandırılır. Multipotent primitif endoderm içeren primer yolk saktan kaynaklandığı için α -FP yüksekliği karakteristiktir. (26)

5.1.3. Embriyonal Karsinom

Nadir olarak görülen bir over tümürüdür. Poliembriyom alt tipi AFP ve β -HCG salgılayabilir. Bu nedenle puberte prekoks ve menstürasyon bozukluklarına neden olabilir. (26)

5.1.4. Gonadoblastom

Gonadoblastom genellikle disgenetik gonadlardan gelişir. En sık saptanan karyotipler 46XY veya 45X/46XY'dir. Gonadoblastom genel olarak germ hücrelerinden, Sertoli ve granüloza hücreleri benzeri hücrelerden oluşur. Ancak bir bölümünde Leydig hücrelerine benzeyen stromal hücreler de yer alabilir. Tümör androjen salgılaması sebebiyle virilizasyona neden

olabilir. Erken dönemde invazyon yapan bu tümör, karşı gonad dokusu da değerlendirilerek her iki overe de cerrahi uygulanması ile tedavi edilmelidir. (27)

5.1.5. Teratomlar

Üç germ yaprağından köken alan teratomlar çocuklardaki over kitlelerinin önemli bir kısmını oluştururlar. Çocukluk çağında teratom içerisinde malignite gelişmesi nadirdir. Teratomların matür ve immatür olmak üzere iki farklı tipi bulunmaktadır.

Matür teratomlar en sık rastlanan over tümörü olarak bilinirler. Genellikle kistik yapıda olup malignite potansiyelleri yoktur. Fertilitenin korunması gözetilerek over koruyucu cerrahi yapılmalıdır. (28)

İmmatür teratom, immatür nöroepitelyal dokulardan köken alır. (15) (Resim-4,5) Bu tümör geçmişte malign tümörlere uygulanan cerrahi yöntemler ve kemoterapi protokolleriyle tedavi edilirken günümüzde tekrarlama oranının düşük olması nedeniyle hastalar over koruyucu cerrahi uygulanarak takip edilmektedir. (25) Tümör belirteçlerinin yüksekliğinin malignite göstergesi olabileceği akılda tutulmalıdır. (26)

Resim-4: Sağ over kitlesi olan olgusunun MR görüntüsü.



Resim-5: Sağ over kitlesi olan olgunun ameliyat sırasında görünümü.



Germ hücreli tümörlerin cerrahi tedavisi konusunda yapılan çalışmalarda; tümörün Evre I olması durumunda fertilitenin koruyucu cerrahi uygulanırken ileri evre tümörlerde ise tedavinin daha agresif olması gerektiği bildirilmiştir. Kemoterapiye duyarlı tümörler olmaları nedeniyle neoadjuvan ve adjuvan kemoterapinin sağkalım üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. (29)

5.2. Seks Kord Stromal Tümörler

Seks kord stromal tümörler ürogenital çıkıntıda mezenkimal kök hücrelerinden oluşmaktadır. Hormon salgılayan tümörler olması sebebiyle erken çocukluk döneminde feminizan, ergenliğe doğru androjenik etki gösterir. (15)

5.2.1. Granüloza-teka Hücreli Tümörler

Granüloza-teka hücreli tümörler, seks kord stromal tümörler içinde en sık görülen tümör tipidir. Hastaların serum ve idrar östrojen düzeyleri yüksektir. Bu nedenle erken yaşlarda puberte prekoks, ergenlikte ise menstürasyon bozuklukları, galaktore gibi bulgularla karşımıza çıkabilir. (15) Bu tümörler inhibin ve antimüllerian hormon salgılar. Bu tümör belirteçleri takip ve tedaviyi kolaylaştırır. (30)

5.2.2. Sertoli-Leydig Hücreli Tümörler

Tüm over tümörlerinin %0,5'ini oluşturan Sertoli-Leydig hücre tümörleri androjen salgılaması nedeniyle virilizasyona neden olur. Genellikle erken tanı koyulabildiği için hastalığın prognozu iyidir. (26) Hastalarda AFP ve CA-125 yüksekliği görülebilir. Testosteron düzeyi tanı ve takipte kullanılır. Düşük evreli hastaların tedavisinde over koruyucu cerrahi önerilirken iki taraflı ve malign tümör varlığında ise daha agresif cerrahiler ile tedavi uygulanmalıdır. (15)

5.3. Epitelyal Tümörler

Overin yüzey epitelinin köken alan tümörler tüm çocukluk çağı over kitlelerinin %15'ini oluşturur. Bu grupta en sık rastlanan benign müsinöz ve seröz kistadenomlar yer alır. Malign tiplerden kistadenokarsinom malign epitelyal tümördür. Nadiren görülür ve kötü seyirlidir. (26,29)

6. Cerrahi Yaklaşımlar

Overin malign tümörlerinde tedavi yaklaşımı mutlaka pediatrik onkolog ile beraber yapılmalıdır. Malign tümörlere uygulanan cerrahi tedavide amaç tümör dokusunun çevre organlara zarar vermeden çıkarılması, evreleme yapılması ve fertilitenin korunmaya çalışılmasıdır. (23)

Çocuk Onkoloji Grubu (The Children Oncology Group) tarafından oluşturulan rehber göre cerrahi evreleme yapılmalı ve postoperatif dönemde tümör tipi ve evresine göre kemoterapi kararı verilmelidir. (Tablo-2) Bu rehber;

i) karın içi asit veya peritoneal yıkamadan sitolojik inceleme için örnek alınması,

ii) tüm peritoneal yüzeylerin incelenmesi ve patolojik görünümdeki dokulardan örnekleme yapılması,

iii) retroperitoneal lenf düğümlerinin değerlendirilmesi ve gerekli görülürse örnekleme yapılması,

iv) omentum örneklemesi,

v) karşı overden gerekli görülürse örnekleme yapılmasını ve etkilenen overin çıkarılması, basamaklarının uygulanmasını önermektedir. (31)

Tablo 2: Over Tümörlerinde sınıflama (AJCC ve FIGO sınıflaması).

Evre I	Tümör yumurtalık ile sınırlı, karın içi yıkama sıvısında tümör hücresi yok, tümör belirteçleri yarı ömrüne uygun zamanda normale dönmüş
Evre II	Mikroskopik rezidü veya lenf bezinde tümör tutulumu (2 cm) var, karın içi yıkama sıvısında tümör hücresi yok, tümör belirteçleri normal veya yüksek
Evre III	Makroskopik rezidü veya yalnızca biyopsi, lenf bezinde tümör tutulumu (>2 cm) var, komşu organlara (omentum, barsaklar, mesane) yayılım, karın içi yıkama sıvısında tümör hücresi var, tümör belirteçleri normal veya yüksek
Evre IV	Bir veya iki overde tümör ve uzak metastaz

AJCC: The American Joint Committee; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics)

Evre I tümörlerde tek taraflı oofektomi genellikle yeterli olup ileri evrelerde histerektomi + bilateral salpingo-oofektomi yapılmalıdır. Over tümörlerinde en sık kullanılan kemoterapik ajanlar arasında VAC (vinkristin, aktinomisin, siklofosamid), PVB (sisplatin, vinblastin, bleomisin), BEP (bleomisin, etoposid, sisplatin) ve EP (etoposid, platinol) vardır. (32) Bütün bu tedaviler uygulanırken fertilitenin korunabilmesine mutlaka dikkat edilmelidir. Hiç over dokusu kalmamış hastalarda 8-10 yaş civarında östrojen replasmanı yapılmalıdır.

Over tümörlerinin cerrahi tedavisinde laparotomi ve laparoskopik yöntemler kullanılmaktadır. Çocuk hasta grubunda malign over kitlesi bulunan hasta sayısının az olması nedeniyle cerrahi yöntemlerin uzun dönem sonuçları konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte laparoskopik cerrahi her geçen gün daha fazla tercih edilmektedir. (33)

7. Sonuç

Sonuç olarak; fetüs, yenidoğan ve çocukluk çağında görülen over kitlelerinde malignite olasılığı düşüktür. Bu nedenle klinik yaklaşım konservatif tedavidir. Ancak malignite şüphesi varlığında uygulanacak ameliyat öncesinde görüntülemenin yanı sıra tümör belirteçlerinin ve hormon düzeylerinin değerlendirilmesi, cerrahi evrelemenin ve tedavinin rehberlere uygun olarak yapılması önemlidir. Tedavide fertilitenin korunmasına özen gösterilmelidir.

Kaynakça

1. Kwak DW, Sohn YS, Kim SK, Kim IK, ParkYW, Kim YH. Clinical experiences of fetalovarian cyst: diagnosis and consequence. *J Korean Med Sci* 2006;21:690-4.
2. Başaklar AC. *Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları*. Başaklar AC, editör. *Over tümör ve Kistleri*. Ankara: Palme Yayıncılık; 2006. p.2041-59.
3. Perlman SE, Nakajima TN, Hertweck SP. *Clinical protocols in pediatric and adolescent gynecology. Ovarian/Adnexal torsion, Ovarian cysts, Ovarian masses and tumors*. New York, USA: The Parthenon Publishing Group; 2005. p.192-211.
4. Cohen HL, Shapiro MA, Mandel FS, Shapiro ML. Normal ovaries in neonates and infants: A sonographic study of 77 patients 1 day to 24 months old. *Am J Roentgenol* 1993;160:583-6.
5. Healey A. Embryology of the female reproductive tract. In: Mann G, Blair J, Garden A, eds. *Imaging of gynecological disorders in infants and children*. 1st ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. p. 21-30.
6. Brandt ML, Helmraht MA. Ovarian cysts in infants and children. *Semin Pediatr Surg* 2005;14:78-85.
7. Rogers Jr. RM. *Dişi Genital Organları*. Cilt 2. Skandalakis Cerrahi Anatomi. Modern Cerrahinin Embriyolojik ve Anatomik Temelleri. Skandalakis JE. Palme Yayıncılık, Ankara, 2008, s.1475-1538.
8. Laufer MR, Goldstein DP. Benign and malignant ovarian masses. In: Emans SJH, Laufer MR, Goldstein DP, eds. *Pediatric and Adolescent Gynecology*. 5th ed. USA: Williams & Wilkins; 2005. p.685-728.
9. Helmraht MA, Shin CE, Warner BW. Ovarian cysts in the pediatric population. *Semin Pediatr Surg* 1998;7:19-28.
10. Mann G, Byrne AT. Gynaecological disorders in the neonate and young child. In: Mann G, Blair J, Garden A, eds. *Imaging of gynecological disorders in infants and children*. 1st ed. Berlin Heidelberg: Springer- Verlag; 2012. p. 52-64.
11. Trinh TW, Kennedy AM. Fetal ovarian cysts: review of imaging spectrum, differential diagnosis diagnosis, management, and outcome. *RadioGraphics* 2015;35:621-35.
12. Bagolan P, Giorlandino C, Nahom A, Bilancioni E, Trucchi A, Gatti C, et al. The management of fetal ovarian cysts. *J Pediatr Surg* 2002;37:25-30.
13. Zhang M, Jiang W, Li G, Xu C. Ovarian masses in children and adolescents – an analysis of 521 clinical cases. *North American Society for Pediatric and Adolescent Gynecology* 2014;27:e73-7.

14. Strickland JL. Ovarian cysts in neonates, children and adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:459-65.
15. Allmen DV, Fallat ME. Ovarian tumors. In:Coran AG, Adzick NS, Krummel TM, Laberge JM, Shamberger RC, Caldamone AA, eds. *Pediatric Surgery*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2012. p. 529-48.
16. Eskander RN, Bristow RE, Saenz NC, Saenz CC. A Retrospective review of the effect of surgeon speciality on the management of 190 benign and malignant pediatric and adolescent adnexal masses. *North American Society for Pediatric and Adolescent Gynecology* 2011;24:282-5.
17. Lucchetti MC. Ovarian cysts in adolescence. In: Fulghesu AM, ed. *Good practice in pediatric and adolescent gynecology*. 1st ed. Cham: Springer International Publishing; 2018. p.171-81.
18. Raicevic M, Saxena AM. Asynchronous bilateral ovarian torsions in girls –systematic review. *World J Pediatr*, online first, june 2017;1-5.
19. Feng JL, Lei T, Xie HL, Li LJ, Du L. Spectrums and outcomes of adnexal torsion at different ages, *J Ultrasound Med* 2017;00:1-8.
20. Cass DL, Hawkins E, Brandt ML, Chintagumpala M, Bloss RS, Milewicz AL, et al. Surgery for ovarian masses in infants, children, and adolescents: 102 consecutive patients treated in a 15-year period. *J Pediatr Surg* 2001;36:693-9.
21. Servaes S, Zurakowski D, Laufer MR, Feins N, Chow JS. Sonographic findings of ovarian torsion in children. *Pediatr Radiol* 2007;37: 446-51.
22. Peroux E, Franchi Abella S, Sainte-Croix, et al. Ovarian tumors in children and adolescents: A series of 41 cases. *Diagn Interv Imaging* 2015;96:273-282.
23. Oelschläger AME, Gow KW, Morse CB, et al. Management of large ovarian neoplasms in pediatric and adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016;29:88-94.
24. Stankovic Z, Djuricic S, Djukic M, et al. Epithelial ovarian tumors and CA 125 in premenarchal girls. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006;6:597-599. 29.
25. Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Outcomes of pediatric and adolescent girls with malignant ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol* 2015;137:418-422.
26. Von Allmen D. Malignant lesions of the ovary in childhood. *Semin Pediatr Surg* 2005;14:100-105.
27. Coyle D, Kutasy B, Suyin KH, et al. Gonadoblastoma in patients with 45,X/46,XY mosaicism: A 16-year experience. *J Pediatr Urol* 2016;e1-e7.

28. Özcan R, Kuruoğlu S, Dervişoğlu S, et al. Ovary-sparing surgery for teratomas in children. *Pediatr Surg Int* 2012;3:223-237.

29. Baert T, Storme N, Nieuwenhuysen VE, et al. Ovarian cancer in children and adolescents: A rare disease that needs more attention. *Maturitas* 2016;88:3-8.

30. Gerts I, Vergote I, Neven P, et al. The role of inhibin B and antimüllerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:847-855.

31. Madenci AL, Levine BS, Laufer MR, et al. Poor adherence to staging guidelines for children with malignant ovarian tumors *J Pediatr Surg* 2016.

32. Horowitz IR, Cuesta RSDL, Majmudar B. Benign and malignant tumors of the ovary. In: Carpenter SEK, Rock JA, eds. *Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2nd ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p.441-62.

33. Yousef Y, Pucci V, Emil S. The relationship between intraoperative rupture and recurrence of pediatric ovarian neoplasms: Preliminary observations. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016;29:111-116.

BÖLÜM X

PUBERTE PREKOKS

Precocious Puberty

Can AYDIN

(Uzm. Dr) Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi

e-mail: canaydineski19@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2933-180X

1. Giriş:

Puberte; yetişkin vücut kompozisyonunun, genital gelişimin ve üreme kapasitesinin kazanıldığı çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemidir. Son yıllarda çocuklarda beslenmenin iyi olması, bulaşıcı hastalıklardan korunma gibi etkenlerle birlikte büyüme ve gelişme sürecinin hızlandığı ve cinsel gelişimin de erken yaşlara kaydığı görülmüştür. Yirminci yüzyılda belirgin olan bu duruma yüzyılın eğilimi (secular trend) denilmiştir. Pubertenin başlama yaşı son dönemlerde erkene kaymış olsa da, bu durumun fizyolojik bir süreç mi yoksa patolojik bir durum mu olduğu, patolojik ise altta yatan nedenin ne olduğu, tedavi gerekip gerekmediği açısından incelenmesi gereken önemli bir konudur. (1,2)

2. Puberte Fizyolojisi:

Pubertede hipotalamus-hipofiz-gonad (HHG) eksenini aktifleştirir, hipotalamustan gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) pulsatil salınmaya başlayarak ön hipofizden folikül stimülan hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) salınımını artırır. FSH ve LH salınımı ile gonadlar uyarılır, gonadlardan salınan seks steroidlerinin etkisiyle cinse özgü sekonder cinsiyet özellikleri gelişir, aynı zamanda kızlarda ovulasyon, erkeklerde spermatogenez fonksiyonları kazanılır. Yine bu dönemde fiziksel olarak iskelet maturasyonu ve boy uzaması hızlanır, vücut kas yapısı ve yağ dağılımı cinsiyete özgü

şekillenir. Ruhsal anlamda da çocukluktan erişkinliğe doğru bir olgunlaşma gerçekleşir. (3)

HHG eksenini, intrauterin dönemde hipofiz bezinin farklılaşması ve GnRH nöronlarının hipotalamusa migrasyonu ile aktifleşir, önce GnRH daha sonra ise FSH ve LH düzeyleri artmaya başlar. Gestasyonun ortalarında LH ve FSH pik yapar ve sonrasında azalmaya başlar. Yenidoğan döneminde HHG aksını yeniden aktive olarak gonadotropinler yükselmeye başlar ve yaklaşık 2 yaşına kadar aktivitesi devam eder. Bu döneme mini puberte denilir ve gonadal gelişime yardımcı olur. Daha sonra HHG eksenini puberte başlangıcına kadar sessiz hale geçer ve gonadotropinler ölçülemeyecek düzeye geriler. (4,5)

GnRH salgılayan nöronlar eksitator ve inhibitör nörotransmitter-nöropeptidlerin kontrolü altındadır. Gama amino bütirik asit (GABA), GnRH salınımını engelleyen ana nörotransmitter kabul edilir. Puberteye kadar GABA, β -endorfin gibi inhibitör sinyaller, GnRH nöronları üzerinde daha etkin iken, kisspeptin, glutamat, melatonin, nöropeptid Y, glial hücrelerden salınan; EGF, TGF- α gibi aktivator sinyaller daha zayıftır. Puberte ile birlikte inhibitör sinyaller zayıflarken aktivator sinyaller güçlenir ve pulsatil GnRH salınımı uyarılır. GnRH salınımını ve puberteyi başlatan temel uyarıcı Kiss 1 geni ile kodlanan Kisspeptin proteininin, G proteinine bağlı reseptör olan Kiss-R1 reseptörü ile etkileşmesidir. Bu salınım nörokinin B ile dinorfin A ve onların reseptörleri aracılığıyla da modüle edilir. Puberte ile nörokinin B'nin uyarıcı etkisi artarken, dinorfin A'nın inhibisyonu bloke olur. Makorin ring finger 3 (MKRN3) proteini de puberte başlangıcında GnRH salınımını inhibe edici özelliğe sahiptir. Bu nedenle pubertenin başlamasında kilit bir rolü vardır. (6) Puberte başlangıcı; genetik-epigenetik özellikler, coğrafi koşullar, somatik olgunluk, etnik yapı ve endokrin bozucular gibi çok sayıda faktörden etkilenmektedir. Hipotalamustan pulsatil salınan GnRH etkisiyle hipofizden LH ve FSH salınımı artar. Artan LH'nin etkisiyle erkeklerde testislerdeki Leydig hücrelerinden testosteron sentezi uyarılır; FSH ise Sertoli hücrelerini uyararak spermatogenezi başlatır. Kızlarda LH, Teka hücrelerinden progesteron sentezini uyarır, FSH ise Granuloza hücrelerini uyararak östrojen sentezi ve folliküllerin gelişimini sağlar. (7) Adrenal korteksten dihidroksiepiandrosteron (DHEA) ve dihidroksiepiandrosteron-sülfat (DHEA-S) salgısının artırılması ile pubik ve aksiller tüylenme başlar buna pubarş (adrenarş) denir. Pubarş başlatan mekanizmanın ne olduğu tam olarak bilinmemektedir. (8)

3. Puberteye Giriş Zamanı ve Fiziksel Değişimler:

Sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişimi Tanner evrelemesine göre yapılır ve 5 evrede değerlendirilir. (Tablo 1)

Kızlarda meme tomurcuklanması (telarş) pubertenin ilk bulgusudur ve 8-13 yaşları arasında başlar. Meme gelişiminin ortalama başlama yaşı 10'dur. Başlangıçta tek taraflı ve ağrılı olabilir. Meme gelişimini takiben 1-1.5 yıl içinde pubik ve aksiller kıllanma (pubarş), yaklaşık 2.5 yıl sonra da menstrüel siklus başlar (menarş). Nadiren ilk bulgu pubik veya aksiller kıllanma olabilir. Kızlarda puberte evrelemesi meme büyümesine göre yapılır. Büyüme hızı Tanner Evre 2-3 arasında, meme gelişiminden sonraki ilk 1 yılda en yüksek değerine ulaşır. Puberte ile birlikte kemik maturasyonu hızlanır ve kemik yaşı daha hızlı artar. Artan gonadatropinler ve estradiolün etkisi ile vajinal mukoza rengi parlak kırmızıdan donuk pembeye döner, over ve uterus boyutları artar ve kadınlara özgü yağ dağılımı oluşur. Kızlarda puberte yaklaşık 3-4 yılda tamamlanır. (1,9)

Erkeklerde puberte 9-14 yaş arasında başlar ve erkeklerde pubertenin ilk bulgusu FSH etkisi ile sertoli hücre kitlesinde artışa bağlı testis hacminin 4 ml'ye ulaşması veya uzun çapının 2,5 cm'in üzerine çıkmasıdır. Testis boyutlarını değerlendirmek için Prader Orşidometresi kullanılır. Testis büyümesini pubik kıllanma, daha sonra aksiller kıllanma ve penis büyümesi izler. Penis ve skrotum koyulaşmaya başlar. Erkeklerde puberte evresi testis hacmi dikkate alınarak yapılır. Büyüme hızı Tanner Evre 3-4 arasında ve genellikle kızlardan ortalama 2 yıl daha geç en yüksek değerine ulaşır. Puberte ile birlikte kemik maturasyonu hızlanır ve kemik yaşı daha hızlı artar. Genellikle seste kalınlaşma 14, sakal-bıyık gelişimi 14.5 yaşta başlar. Aksiler kıllanma olduktan sonra androjene bağlı vücut bölgelerinde (göğüs, karın ve bacaklar gibi) kıllanma başlar. İlk ejakülasyon genellikle 14 yaş civarı (Tanner evre 3) başlar. Erkek ergenlerin yaklaşık yarısında fizyolojik olarak memelerde büyüme (pubertal jinekomasti) görülebilmektedir ve genellikle 2 yıl içinde kendiliğinden geriler. (1,9,10)

Tablo 1: Tanner Evrelemesi

Evre	Kız		Erkek	
	Meme	Pubik Kılınma	Genital gelişim	Pubik kılınma
1	Meme dokusu yok	Kılınma yok	Testis volümü(TV) 1-3 ml	Kılınma yok
2	Areola altında meme tomurcuğu	Labiumlarda seyrek, hafif pigmente kıllar	TV: 4-9 ml, skrotumda genişleme	Skrotum ve penis kökünde hafif pigmente kıllar
3	Areola çapı artar ve meme dokusu büyür	Mons pubise kadar yayılan, sayı ve kalınlığı artan kıllar	TV:10-14 ml, peniste uzama	Daha kıvrık, sayı ve koyuluğu artan kıllar pubise ilerler
4	Areola ve meme başı ikinci bir kontür oluşturur	Bacak iç yüzlerine yayılım olmayan koyu, sert, kıvrımlı kıllar	TV:15-19 ml, penis boy ve kalınlığı artar, glans belirginleşir	Mons pubiste yaygın kıllar
5	Areola geri çekilir, meme dokusu erişkin boyutlara ulaşır	Uyluk medialine uzanan yetişkin tip kılınma	TV \geq 20 ml, penis ve skrotum erişkin görünümde	Kılınma dağılımı artar, bacak iç yüzüne ilerler

4. Puberte Prekoks:

Puberte prekoks (PP); puberte başlangıç bulgularının normalde görülmesi beklenen yaştan 2-2.5 SD önce yani kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce başlamasıdır. Kızlarda meme gelişimi, erkeklerde testis volümlerinde artış, her iki cinsten pubik veya aksiler kılınmanın başlaması, büyüme hızı, somatik gelişim ve iskelet matürasyonunda artış gözlenir. Tedavi edilmezse epifizlerin erken kapanmasına bağlı olarak çocukluk döneminde yaşlılarına göre uzun olan bu hastaların erişkin boylarının kısa kalmasına neden olur. Ayrıca PP'a neden olan altta yatan nedenin saptanması da (tümör vb.) önemlidir. PP kızlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. (1,11)

5. Puberte Prekoks Etyolojisi:

Puberte prekoks neden olan durumlar; santral (gonadotropin bağımlı, gerçek), periferik (gonadotropin bağımsız, yalancı) puberte prekoks ve normal varyant puberte olarak üç ana başlıkta toplanmaktadır. (Tablo 2)

Tablo 2: Puberte Prekoks Etiyolojisi**Santral Puberte Prekoks:**

- İdiopatik
- Kranial tümörler (astrocitom, ependimom, pinealom, optik gliom)
- Hipotalamik hamartom
- Nörokutanöz sendromlar (tuberoskleroz, nörofibromatosis)
- Kranial lezyon/malformasyonlar (hidrosefali, araknoid kist, septooptik displazi)
- Granülomatoz hastalıklar
- Endokrin bozucular
- Genetik mutasyonlar (KISS1R, MKRN3)
- Sendromlar (Kabuki make-up Sendromu vb.)
- Doğum asfiksisi, serebral palsy

Periferik Puberte Prekoks:

- Konjenital adrenal hiperplazi
- Over folikül kistleri
- McCune Albright Sendromu
- Ailevi testotoksikoz
- Virilizan adrenal/testis tümörleri
- Over tümörleri
- hCG salgılayan tümörler
- Kortizol direnci
- Aromataz eksikliği
- Aromataz fazlalığı

Varyant Puberte:

- Prematür telarş
- Prematür pubarş

5.1. Santral Puberte Prekoks:

Santral puberte prekoksda (SPP); HHG ekseninin erken aktivasyonu ile pulsatil GnRH salınımı başlar ve cinsiyete uygun pubertal belirtiler ortaya çıkar. SPP' da kızların yaklaşık %90'ı idiyopatik iken erkeklerde organik neden olma ihtimali daha fazladır (%50-70). En sık saptanan organik neden hipotalamik hamartomlardır ve genellikle 4 yaşından önce ortaya çıkar. Hamartomların hastalık fenotipi jelastik, fokal veya jeneralize tonik klonik konvülsiyonlar ve bilişsel bozukluk gibi nörolojik anormalliklerle ilişkilidir. Hamartomlar

gibi diğer organik nedenler de genellikle daha erken yaşta başlar, daha hızlı ilerler ve nörolojik bulgular eşlik edebilir. Hamartomlar dışında astrositom, gliom, germ hücreli tümörler, serebral malformasyonlar, ensefalit, hidrosefali, meningomyelozel, nörofibromatosis tip 1 gibi hastalıklarda diğer organik nedenler arasındadır. Uzun süre tedavi edilmemiş hipotiroidide artan tiroid stimülan hormonun (TSH), FSH benzeri etkisi ile SPP gelişebilmektedir. Ayrıca evlat edinilme, çevresel değişiklikler, östrojenik ve antiandrojenik kimyasal gibi endokrin bozucularda SPP nedeni olabilir. Kisspeptini kodlayan KISS1 ve kispeptini kodlayan KISS1R'nin aktivasyonu ve makorin finger protein 3'ü kodlayan MKRN3 geninin inaktivasyonunun da SPP' a neden olduğu gösterilmiştir. (12,13)

5.2. Periferik Puberte Prekoks:

Periferik puberte prekoks (PPP) insan koryonik gonadotropin (hCG) üreten tümörler, fonksiyonel over kistleri, over tümörleri, LH reseptör genindeki aktive edici mutasyonlar, McCune Albright sendromu (MAS), konjenital adrenal hiperplazi (KAH), aromataz fazlalığı gibi durumlarda ortaya çıkabilmektedir. KAH kız çocuklarda heteroseksüel, erkek çocuklarda izoseksüel PPP nedeni olmaktadır. MAS'da Gs proteininin alfa subünitindeki mutasyonlara bağlı olarak (*GNAS1* geni) adenilat siklaz aktivite olur, böylece LH reseptörü fazla çalışır ve PPP meydana gelir. MAS özellikle kız çocuklarda PPP'un önemli nedenlerinden biridir ve erken yaştan itibaren pubertal bulgular başlayabilmektedir. Erkeklerde LH reseptöründe aktive edici mutasyonlara bağlı testislerin otoaktivasyonu gelişir. Bu tablo otozomal dominant kalıtılır, ailevi testotoksikoz adını alır ve PPP' a neden olur. Bu hastalarda testislerde ve peniste büyüme, kemik olgunlaşmasında hızlanma, artmış cinsel davranışlar görülebilmektedir. Testis tümörleri testosteron veya östrojen üreterek PPP'ye yol açabilmektedir. Bu hastalarda testis büyümesi tek taraflıdır. (1,14)

5.3. Normal Varyant Puberte:

5.3.1. Prematür Telarş:

Kızlarda 8 yaşından önce diğer puberte bulguları olmadan izole meme gelişiminin olmasıdır. Özellikle ilk 2 yaş ve 6-8 yaş arasında daha sık görülür. Meme gelişimi tek veya iki taraflı olabilir. Kemik yaşında ilerlilik olmaz, lineer büyüme normaldir ve diğer sekonder seks karakterleri olmaz. Vakaların bir kısmında meme dokusu gerilerken, bir kısmı aynı kalmakta, bir kısmında ise

ilerleme olmaktadır. Bu çocuklar daha sonra puberteye zamanında girerler. Prematür telarşın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte meme dokusunda östrojen düzeylerine artmış reseptör duyarlılığı olabileceği veya overdeki folikül kistlerinden geçici estradiol salınımı olabileceği düşünülmektedir. Kemik yaşı takvim yaşıyla uyumludur. Pelvik US'de iç genital yapılar ve hormonal değerlendirme prepubertaldir. (10)

5.3.2. Prematür Pubarş:

Kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce pubertenin diğer bulguları olmadan pubik veya aksiller kıllanmanın başlamasıdır. DHEA ve DHEA-S gibi adrenal androjenlerin artışına bağlı gelişir. Daha çok 6-8 yaş arasındaki kızlarda, düşük doğum ağırlıklı doğan çocuklarda ve obezlerde görülür. Akne, ter kokusunda artma ve kemik yaşında hafif bir artış görülebilir. Genellikle serum DHEA-S düzeyi 40 mcg/dl üzerindedir. Büyüme hızında artış veya belirgin kemik yaşı ileriliği saptanırsa SPP veya PPP (KAH, adrenal tümör vb.)'tan ayrımı yapılmalıdır. Serum 17-OHP yüksekliği non-klasik KAH açısından uyarıcı olmalıdır. Prematür pubarşlı hastalarda ileride polikistik over sendromu, insülin direnci ve metabolik sendrom gelişme riski fazladır. (8,10)

6. Puberte Prekoks Tanı Ve Değerlendirilmesi

Puberte prekoks bulguları ile başvuran hastalardan detaylı öykü alınmalı, klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirilmelidir.

6.1. Öykü:

Sekonder seks karakterlerinin ne zaman ortaya çıktığı, nasıl ilerlediği, büyüme hızı, ebeveynlerin ve kardeşlerin puberte başlangıç yaşları, perinatal olaylar, nörolojik gelişim basamakları, evlat edinilme, eksojen seks steroidlerine maruziyet sorgulanmalıdır. Serebral palsili kızlarda pubertal bulgular erken başlayabilir ancak menarş gecikebilir. Jelastik nöbetler hipotalamik hamartomları; baş ağrısı, bulantı, kusma ve görme bozukluğu gibi semptomların varlığı ise intrakranial tümörü düşündürür. İzole menarş olan kızlarda yabancı cisim, cinsel istismar veya vajinal enfeksiyon araştırılmalıdır. (15)

6.2. Muayene:

Fizik muayenede antropometrik ölçümler ve puberte evrelemesi yapılmalıdır. Boy uzama hızı, hedef boy ve öngörülen boyun hesaplanması

tedavi gerektirmeyen PP ile hızlı ilerleyen PP'ü ayırmaya yardımcı olur. Pubertal değişikliklerin hızlı ilerlemesi erkeklerde ve 6 yaşın altındaki kızların çoğunda görülür. Uzun süre tedavi almamış hipotiroidili çocuklarda gelişen Van Wyk-Grumbach Sendromunda büyümede gerilik görülebilir. Genital organların inspeksiyonu önemlidir. Östrojenle uyarılmayan vajinal bölge parlak kırmızı renktedir, östrojenize mukoza ise mukuslu pembe renktedir. Hızlı klitoral büyüme, hızlı büyüme, aşırı akne oluşumu, aksiler ve pubik kıllanma varlığı KAH veya androjen üreten tümör düşündürür. Meme gelişiminden sonra kısa sürede menarş olması over kistleri veya MAS'a bağlı hiperöstrojenik durumu gösterir. Erkeklerde SPP'un en erken belirtisi testis volümünün artışıdır. PPP'ta testiste büyüme olmadan peniste büyüme ve pubik kıllanma olur. Ailesel testotoksikozda ve hCG salgılayan tümörlerde testis volümlerinde ılımlı artış olabilir (3-4 ml). Tüm hastalar cafe au lait, nörofibrom gibi cilt lezyonları açısından incelenmelidir. SPP'ta ayrıntılı nörolojik muayene yapılmalıdır. 11 hidrosilaz enzim eksikliğinde hipertansiyon görülebilir. Karın muayenesinde adrenal veya over tümörüne ait kitle palpe edilebilir. (15,16,17)

6.3. Görüntüleme:

SPP'ta kemik yaşı 2 yıldan fazla ilerlemiştir. Kemik yaşı; olgunlaşma derecesine göre hızlı ilerleyen bir varyantı iyi huylu bir varyanttan ayırt etmeye yardımcı olur. (18)

SPP'lu erkek çocuklarda organik bir nedenin olma ihtimalinin yüksek olması nedeniyle 9 yaşından küçük tüm erkeklerde hipofiz MR görüntülemesi yapılmalıdır. Hipofiz bezinde büyüme normal pubertede ve glioma, astrositom gibi SSS patolojilerinde görülebilir. Hamartom genellikle posterior hipotalamusa yapışık sapsız veya sapsız kitle olarak görünür. Tüm erkek çocuklarda ve 6 yaş altındaki kızlarda organik bir neden bulma ihtimali yüksektir. 6-8 yaş arasındaki kızların çoğunda organik neden yoktur (%98) ve MR yapma kararı bireyselleştirilmelidir. Östrojen düzeyi yüksek (>30 pg/mL) olan kızlarda organik lezyon saptama şansı daha fazladır. Pelvik ultrasonografi ile kızlarda over ve uterusun pubertal gelişimi değerlendirilebilir. Uterusun östrojenizasyonunun en erken özelliği uterusun tübüler şeklienden armut şekline değişmesidir. Endometrial kalınlığın 6-8 mm olması menarşın yakın olduğunu gösterir. Pubertal over hacmi genellikle 3 ml'nin üzerindedir. Çapı 4 mm den büyük çok sayıda kist (>6 kist) ve bilateral geniş over hacmi puberte başlangıcı için anlamlıdır. Daha büyük kistler prematür telarş (<3 kist), telarş varyantları (6 kist), hipotiroidizm ve MAS ta görülür. Abdomen ve pelvise ait USG, BT ve MR görüntülemeleri ile adrenal

veya over kaynaklı patolojiler saptanabilir. Overlerin veya adrenal bezlerin tek taraflı veya asimetrik büyümesi tümör ve kistleri gösterir. MAS'da tek taraflı büyük kistler sonucu overler asimetriktir. Testis USG Leydig hücreli tümörler ve adrenal rest tümörleri gibi testiküler tümörleri teşhis etmeye yardımcı olur. MAS da poliostatik fibröz displaziye saptamak için iskelet survey ve kemik taramaları faydalıdır. (1,19,20)

6.4. Laboratuvar:

SPP'ta LH yüksekliği ile birlikte genellikle estradiol ve testosteron düzeyleri ölçülebilir düzeydedir. Bazal LH düzeyi SPP u teşhis etmek için en iyi tarama testidir. FSH ölçümlerinin PP tanısında yeri kısıtlıdır. LH'nin 0,3 mIU/mL den düşük olması prepubertal evreyi göstermede oldukça hassastır, 0,3'ün üstünde olması SPP için anlamlıdır ve düzeyler 0,83-1 mIU/mL üzerinde ise SPP tanısı koydurabilmektedir. SPP düşündürülen bulgular var ancak bazal LH düzeyi düşük ise GnRH yada GnRH analogları kullanılarak stimülasyon testleri yapılmalıdır. Uyarı ile zirve LH düzeyi 5 mIU/mL üzerinde olması SPP tanısı koydurur. PPP'ta estradiol veya testosteron seviyeleri yüksekken gonadotropinlerin baskılı olduğu görülür. Erkeklerde sabahın erken saatlerinde serum testosteronun ölçülmesi tercih edilir. Testosteron seviyeleri tümörlerde çok yüksektir. Estradiol ölçümleri daha az güvenilirdir. 20 pg/ml üzerindeki değerler puberteyi düşündürür. Seviyeler 100 pg/mL nin üzerindeyse over kist ve tümöründen şüphelenilmelidir. Estradiol seviyeleri MAS da oldukça yüksektir. Tiroid fonksiyon testleri hipotiroidiyi dışlamak ve büyümenin yavaş olduğu ya da büyük over kistleri varlığında bakılmalıdır. Adrenal androjenler (DHEA, DHEAS) prematür pubarşta ılımlı artmış ve virilizan adrenal tümörlerde ise çok yüksektir. Serum 17 OH progesteron; 21 hidroksilaz ve 11 hidroksilaz eksikliğini saptamak için kullanılır. Erkeklerde hCG salgılayan tümörlerde hCG'nin LH benzeri yapısı nedeniyle testosteron sentezi artar ve LH düzeyleri yüksek olarak saptanabilir, FSH ise normal veya baskılıdır. (15,21,22)

7. Tedavi:

Prematür telarş ve prematür pubarşlı hastalarda tedavi gerekmez ancak bu hastalar PP'e ilerleme riski nedeniyle 3-6 ay aralıklarla izlenmelidir. (10)

7.1. SPP'ta yönetim:

Boy kısalığı, erken menarş olması veya ciddi psikolojik sorunlara yol açması durumunda medikal tedavi uygulanmalıdır. Yalnızca menarş ertelemek

veya psikolojik stresi azaltmak için tedavi önerilmemektedir. En iyi sonuç 6 yaşın altında tedavi başlana çocuklarda görülür. GnRH analogları (GnRHa) şuan için santral PP için tek etkili tedavidir. GnRHa'nın uygulanması normal fizyolojik pulsatil salınım yerine sürekli hipofiz stimülasyonu sağlar. Uzun vadede gonadotropinler düşer ve takiben seks steroidleri prepubertal düzeye geriler. GnRH analogları leuprolide, triptorelin ve goserelin dir. Çoğu çocukta 4 haftalık enjeksiyonlar pubertal büyümeyi iyi bir şekilde baskılar. Bu ilaçlar belirtilen doz ve zaman aralığında uygulanmalıdır, aksi halde baskılanma yerine stimülasyon olacaktır. Tedavi sonrası ilk dozda çekilme kanaması olabilir. Meme büyümesinin ve testis hacminin artması tedavinin başarısız olduğunu gösterir. Vajinal kanamanın devam etmesi yanlış tanı veya tedavi seçimi olduğunu düşündürür. GnRHa adrenal androjen üretimini etkilemediğinden adrenarş başladıysa ilerleyecektir. Boy, kilo, büyüme hızı, Tanner meme evrelemesi ve testis hacmi her 3-6 aylık izlemlerde yapılmalıdır. Steril abse en sık görülen yan etkidir. Hipoöstrojenizme bağlı baş ağrısı ve sıcak basması gibi komplikasyonlar yaygındır. Tedavi kızlarda takvim yaşı 11, erkeklerde 12 olduğunda sonlandırılır. Menstruasyon genellikle tedavinin kesilmesinden 16-18 ay sonra başlar. Uzun vadeli çalışmalar reproduktif fonksiyonların ve menstruasyonun iyi olacağına işaret eder ancak polikistik over sendromu prevalansı yüksektir. (1,15)

7.2. PPP'ta yönetim:

Tedavi altta yatan nedene yöneliktir. Adrenal, over ve testis tümörlerinde cerrahi tercih edilen tedavi yöntemidir. Fonksiyonel over kistlerinde spontan regresyon bilindiği için takip edilmelidir. Sadece torsiyon veya rüptür olasılığı varsa çıkarılmalıdır. KAH'da glukokortikoid tedavi verilmelidir. PPP'a sekonder SPP geliştirse GnRHa tedavisi önerilir. MAS ve ailesel testotoksikoz gibi otonom seks steroid üretimi olan hastalarda tedavi seks steroid üretimini veya etkilerini azaltmayı böylece büyüme hızlanmasını ve pubertal ilerlemeyi durdurmayı amaçlar. Androjen sentezini veya androjen reseptörlerini bloken eden ilaçlarla aromataz inhibitörleri birlikte kullanılabilir. (23,24)

Kaynakça

1. Howard S. R, de Roux N, Leger J, et al. Puberty and Its Disorders. In Dattani Mehul T. , Brook C. G. D. (Eds.), Brook's Clinical Pediatric Endocrinology 2020,VII Ed., John Wiley & Sons Ltd., Oxford, 235-287.
2. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity:

variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003;24(5):668-93.

3. Elchuri SV, Momen JJ. Disorders of Pubertal Onset. *Prim Care.* 2020;47(2):189-216.

4. Kota AS, Ejaz S. Precocious Puberty. *StatPearls Publishing.* 2022 Jan.

5. Kurtoğlu S, Baştuğ O. Mini puberty and its interpretation. *Turk Pediatri Ars.* 2014;49(3):186-91.

6. Sultan C, Gaspari L, Maimoun L, Kalfa N, Paris F. Disorders of puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;48:62-89.

7. Manotas MC, Gonzalez DM, Cespedes C, Forero C, Rojas Moreno AP. Genetic and Epigenetic Control of Puberty. *Sex Dev.* 2022;16(1):1-10.

8. Witchel SF, Pinto B, Burghard AC, Oberfield SE. Update on adrenarche. *Curr Opin Pediatr.* 2020;32(4):574-581.

9. Emmanuel M, Bokor BR. Tanner Stages. *StatPearls Publishing* 2021 Dec.

10. Yurdakök M. Yurdakök Pediatri-Cilt 4. Türkiye: Güneş Tıp Kitabevleri; 2017:3937-3979.

11. Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics.* 2005;116(6):1323-8.

12. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(3):265-274.

13. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med.* 2013;368(26):2467-75.

14. Méndez-Gallart R, Bautista A, Estevez E, Barreiro J, Evgenieva E. Leydig Cell Testicular Tumour Presenting as Isosexual Precocious Pseudopuberty in a 5 Year-old Boy with No Palpable Testicular Mass. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2010;19(1):19-23.

15. Menon PS, Vijayakumar M. Precocious puberty--perspectives on diagnosis and management. *Indian J Pediatr.* 2014;81(1):76-83.

16. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):415-23.

17. Durbin KL, Diaz-Montes T, Loveless MB. Van Wyk and grumbach syndrome: an unusual case and review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011;24(4):93-6.

18. Cheuiche AV, da Silveira LG, de Paula LCP, Lucena IRS, Silveiro SP. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. *Eur J Pediatr.* 2021;180(10):3073-3087.

19. Lee PA. Puberty and its disorders. In: Lifshitz F.(Ed.) *Pediatric Endocrinology.* 2003, IV Ed., Marcel Dekker New York, 211–38.

20. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group; Antoniazzi F, Berenbaum S, Bourguignon JP, Chrousos GP, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009;123(4):752-62.

21. Bangalore Krishna K., Fuqua J. S., Rogol A. D., et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(6):357-372.

22. Demirbilek H, Alikasifoglu A, Gonc NE, Ozon A, Kandemir N. Assessment of gonadotrophin suppression in girls treated with GnRH analogue for central precocious puberty; validity of single luteinizing hormone measurement after leuprolide acetate injection. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(1):126-30.

23. Schoelwer M, Eugster EA. Treatment of Peripheral Precocious Puberty. *Endocr Dev.* 2016;29:230-9.

24. Almeida MQ, Brito VN, Lins TS, et al. Long-term treatment of familial male-limited precocious puberty (testotoxicosis) with cyproterone acetate or ketoconazole. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(1):93-8.

BÖLÜM XI

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI

Urinary System Stone Disease in Childhood

Güneş IŞIK

(Dr. Öğr. Üyesi) Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi

e-mail: drgunes07@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-8532-9168

1. Patogenez

Üriner sistem taş hastalığı, özellikle son 25 yılda daha belirgin artış göstermekle birlikte, her geçen gün sıklığı artan, global bir sorun olup, nefroloji ve üroloji polikliniklerine sık başvuruya neden olan, morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Sıklığında gözlenen bu artıştan sorumlu tutulan en belirgin faktörler metabolik ve genetik nedenler, beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler, özellikle tuzlu ve protein ağırlıklı beslenme, fastfood tarzında beslenmenin artışı, tersine az miktarda meyve ve sebze tüketimi ve kalsiyumdan zengin gıda alımındaki azalma, global düzeyde obezite artışı, sedanter yaşam, iklim değişikliği gibi çevresel faktörler bu artıştan sorumlu tutulmaktadır. Yine taş oluşumunda iyatrojenik nedenler, idiyopatik ve anatomik nedenler de etkilidir (1-5). Özellikle içinde Türkiye, Suudi Arabistan, Mısır, Pakistan gibi ülkelerin bulunduğu coğrafyada ise üriner sistem taş hastalığı endemik olup, genel popülasyonun %10-20'sini etkilemektedir (6). Diyet alışkanlıkları, özellikle tuz içeriği yüksek beslenme tarzı, altta yatan ek risk faktörü olsun ya da olmasın üriner sistemde taş oluşumunu presipite eder. Tuzlu beslenme, idrarda kalsiyum atılımını artırarak taş oluşum riskini artırır. Oksalattan zengin besinler ise hiperoksalüriye neden olarak yine taş oluşumuna neden olur. Global ısınma, sıcak iklim koşulları, insensible sıvı kayıplarının artışı, yetersiz sıvı alımı ve dehidratasyon ise idrarda non soluble kristal presipitasyonuna neden olur (7,8). İdrar stazına neden olan tüm obstrüktif yapısal üriner sistem anomalileri, idrar

pH' ını etkileyen enfeksiyöz süreçler, altta yatan metabolik risk faktörleri ve ilaç kullanımı idrar kristalizasyonunu ve taş formasyonunu tetikler. Preterm doğum, düşük doğum ağırlığı gibi renal immatürasyon nedenleri, oksalat emilimini artıran kronik barsak hastalıkları, az sıvı alımına neden olan nörolojik hastalıklar, yoğun bakım ünitelerinde yatış ve vitamin D desteği alınması, nefrotoksik ajanlara maruz kalma gibi nedenler taş oluşumuna neden olmaktadır. Epilepsi tedavisinde uygulanan ketojenik diyetler ise yine ürolitiazisi tetikler. Süt tozu ve mamalarda bulunan melamin maddesinin taş oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. İdrarda sitrat atılımının yüksek olması ise taş oluşumunun en potent inhibitörlerindedir. Pediyatrik hastalarda metabolik nedenler %33-95, yapısal üriner anomaliler %8-32, enfeksiyonlar %2-24 oranında bildirilmiştir. Sitrat, magnezyum, pirofosfat gibi maddeler, idrarda kristalizasyonu ve taş formasyonu oluşumunu engellerken, kalsiyum, fosfor, oksalat, ürik asit ve sistin gibi maddelerin idrar konsantrasyonunun artışı, taş oluşumuna neden olur (9).

2. Klinik

Hastalar yaş gruplarına göre değişmekle birlikte, tamamen asemptomatik olabileceği gibi, huzursuzluk, kusma, yan ağrısı, makroskobik veya mikroskobik hematüri gibi semptomlarla başvurabilirler. Görüntüleme yöntemlerinin sık kullanılır hale gelmesi, özellikle küçük yaş grubu olan hastalarda asemptomatik oldukları dönemde tesadüfi saptanma olasılığını artırmaktadır (10-12).

Üriner sistem taş hastalığının çocukluk çağında yaş gruplarına göre klinik bulguları Tablo 1'de görülmektedir (13).

Tablo 1. Üriner sistem taş hastalığı klinik bulguları

Yaş gruplarına göre bulgular	Klinik
Adolesan ve okul çağı çocukları	Şiddetli kolik tarzında yan ağrısı Makroskobik Hematüri Dizüri Mide bulantısı Kusma
Küçük çocuklar(<5 yaş)	Asemptomatik Mikroskobik hematüri Non spesifik karın ağrısı Huzursuzluk Mide bulantısı Kusma İdrar yolu enfeksiyonu bulguları

3. Tanı

Tanı, detaylı medikal öykü, fizik muayene, labaratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile birlikte konur. Hastanın taş oluşumuna neden olabilecek bir hastalığı olup olmadığı, aile öyküsü, diyet alışkanlıkları, alınan tuz miktarı, günlük sıvı alımı, kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. İlaçlardan özellikle topiramat, zonisamid, felbamat gibi nöbet ilaçları, vitamin C, D ve kalsiyum içeren preparatlar, steroid ve antibiyotiklerden özellikle seftriakson kullanımı sorgulanmalıdır (13). Aile öyküsü olan, akraba evliliği anamnezi bulunun ve infantil veya erken süt çocukluğu döneminde taş ile başvuran, eşlik eden böbrek yetmezliği, tübüler fonksiyon bozukluğu, asidoz, rikets, nefrokalsinozis bulguları olan hastalarda genetik çalıştırılması önerilmektedir. Üriner trakt obstrüksiyonu yapan anatomik anormallikler, vezikoüreteral reflü, immobilizasyon, kısa barsak sendromu, inflamatuvar barsak hastalıkları sorgulanmalıdır. Tüm hastalarda kan basıncı ölçümü, büyüme parametreleri, rikets veya kemik deformiteleri not edilmelidir. İdrar incelemesi yapılarak, pH, dansite, glukozüri, proteinüri, hematüri ve piyüri varlığı açısından değerlendirilmelidir. Direkt mikroskopi bakılarak varsa kristal ve şekli açısından değerlendirilmelidir (13). Çocukluk çağında üriner sistem taş hastalığı tanısı koymak için ilk yapılacak tetkik üriner sistem görüntülemesidir. Görüntüleme üriner sistem ultasonografisi ve direkt üriner sistem grafisi kullanılır. Ultrasonografi ile böbrekler, proksimal ve distal üreterler veya mesanedeki taşlar tespit edilir. Kalkülü ultrasonografi ile tespit ederken akustik gölgelenme saptanır, fakat çok küçük taşlarda bu gölgelenme görülmeyebilir. Taşlar non-opak, semi-opak ve radyo-opak olarak ayrılır. Taşların yaklaşık %70'i kalsiyum içerdiği için röntgen (direkt üriner sistem grafisi) ile görüntülenebilir. X ışını ile görüntülenebilen taşlara opak (Ca-fosfat, Ca-oksalat), görüntülenemeyenlere ise radiolusen veya non-opak taşlar (ürik asit, amonyum urat, ksantin, ilaçlara bağlı taşlar) denir. Bazı taşlar ise net bir şekilde görüntülenemeyip, semi-opak (magnezyum-amonyum-fosfat: strüvit, apatit ve sistin) adını alırlar. Bazen taşlar, tüm böbrek pelvisi ve kalikslerini dolduracak vasıfta olup, bu tip taşlar geyik boynuzu şeklinde yani staghorn taşları şeklinde olabilir. Ultrasonografi ile tespit edilemeyen taşlar için bilgisayarlı tomografi kullanılır (14). Çocuklarda metabolik taramalar mutlaka yapılmalıdır. 24 saat idrar toplanabilen hastalardan 24 saatlik idrarda, diğerlerinde ise spot idrarda metabolik taramalar yapılmalıdır. Hastalardan serum ve idrar parametreleri eş zamanlı çalışılmalı, idrarda metabolitler (kalsiyum, oksalat, sitrat, ürik asit, sistin, magnezyum) değerlendirilmeli ve gerekirse ilk

taramada normal olan hastalarda üç kez tekrarlanmalıdır (15). Hiperkalsiüri, hiperoksalüri, hiperürükozüri, sistinüri, hipositatüri taş oluşumuna neden olur. Çocuklarda en sık kalsiyum taşları görülür (%89), kalsiyum oksalat taşları %83, kalsiyum fosfat taşları %61, strüvit taşları %4.4, amonyum asit urat taşları %2.8 sistin taşları %2.3, ürik asit taşları %0.9 ve kalsiyum karbonat taşları %0.4 oranında görülür. Taş düşüren hastalarda taşın kendisi direkt olarak analiz edilmelidir (16).

4. Tedavi

Üriner sistem taşlarının tedavisindeki amaç, taşın ortadan kaldırılması, nükslerin engellenmesi, altta yatan metabolik problemlerin düzeltilmesi, taşa bağlı idrar yolu enfeksiyonlarının önlenmesi, cerrahi gerektiren anatomik sorunların düzeltilmesi, böbrek fonksiyonlarının uzun dönemde korunmasını kapsamaktadır. Düzeltilebilir risk faktörleri ve anormalliklerin ortadan kaldırılması, rekürrenslerin ve taşa bağlı komplikasyonların önlenmesi tedavinin ana hedefleridir (17). Özellikle çocuklarda altta yatan metabolik risk faktörlerinin belirlenmesi tedavinin esasını oluşturmaktadır. Metabolik risk faktörlerinin mevcudiyeti, özellikle küçük yaş grubunda, çok sayıda taş olması ve tekrarlayan üriner sistem taş hastalığı varlığında akılda tutulmalıdır.

Solütlerin idrar konsantrasyonunu azaltması nedeniyle, tüm üriner sistem taş tipleri için ortak tedavi yeterli hidrasyonun sağlanmasıdır. Özellikle sıvı kaybının arttığı, ateş, ishal gibi durumlarda gerekirse intravenöz hidrasyon sağlanmalıdır (18). Diyetle kalsiyum kısıtlaması barsaklardan oksalat emilimini artırıp taş oluşumuna neden olduğu için önerilmemektedir. Hiperkalsiürik hastalarda tuz alımının kısıtlanması, idrarda ürik asit, oksalat, kalsiyum süpersatürasyonunu engellemek için sıvı alımı artırılmalıdır. İnfanlarda idrar çıkışının 750 ml/gün ve üzerinde olması, 5 yaşından küçük çocuklarda 1000 ml/gün idrar çıkışı, 5-10 yaş arası 1500 ml/gün, 10 yaşından büyük çocuklarda ise idrar çıkışının 2000 ml/gün ve üzerinde olması hedeflenir (19). Diyetle sitrat ve potasyum açısından zengin olan meyve ve sebze tüketimi artırılmalıdır. İYE görülen ve taş saptanan çocukların %75'inden fazlasında taş bileşiminin kalsiyum fosfat ya da kalsiyum oksalat olduğu belirlenmiştir (20). Enfeksiyon taşlarına yönelik olarak idrar yolu enfeksiyonu tedavi edilmeli, gerekirse antibiyotik profilaksisi başlanarak enfeksiyonların tekrarı önlenmeli, cerrahi gerektiren taşlar uygun yöntemle çıkarılmalı ve

akut obstrüksiyon varsa düzeltilmelidir. Taş oluşumuna zemin hazırlayan anatomik anomaliler cerrahi olarak düzeltilmelidir. Altta yatan metabolik faktörlere yönelik spesifik medikal tedaviler başlanmalı, taş tipi belirlenirse bunlara uygun farmakolojik tedavi başlanmalıdır (21,22). Hastalardan serum ve idrar parametreleri eş zamanlı çalışılmalı, 24 saatlik idrar toplayabilecek hastalardan 24 saatlik idrarda, diğer hastalardan spot idrarda metabolitler (kalsiyum, oksalat, sitrat, ürik asit, sistin, magnezyum) değerlendirilmeli ve gerekirse üç kez tekrarlanmalıdır (23). Potasyum sitrat tedavisi, kalsiyum, ürik asit, sistin gibi solütlerin kristalizasyonunu, üriner sitrat sekresyonunu artırarak idrarı alkali etmek suretiyle engeller (24). Sistin taşı olan hastalarda, sıvı alımı artırılmalı, idrar pH değeri >7.5 üzerinde tutulmalı, sistini daha kolay çözünebilir bileşiklere dönüştüren D-penisilamin ve tiopronin tedavileri kullanılmalıdır (25). İdiyopatik hiperkalsiürinin tedavisinde ise hastaların sodyum alımı kısıtlanmalı ve diyetlerindeki hayvansal protein miktarı azaltılmalı ve sıvı alımları artırılmalıdır. Tiazid tedavisi ile volüm azalmasına bağlı olarak proksimal tübülde kalsiyum geri emilimi artırılarak idrarla atılan kalsiyum miktarı azalır. Tiazid diüretikler, hiperkalsiürisi olan hastalarda tercih edilir (26). Sistinürisi olan hastalarda, tiopronin ve penisilamin tedavileri ile idrarda sistin çözünürlüğü artırılır. Hiperoksalürisi olan hastalarda, oksalat absorpsiyonu engellenerek, kalsiyum oksalat çökmesi engellenir. Bu hastalarda pridoksin tedavisi verilir. Hipositratüri, hiperürikozürisi olan hastalarda ise idrar alkalinizasyonu ve solübuliteyi artırmak için potasyum sitrat tedavisi verilir. Hastalarda uygulanan medikal tedaviler tablo 2' de özetlenmiştir (13).

Taşların medikal tedavisi dışında, akut obstrüksiyon yapan veya büyük boyutlu taşlar, staghorn tipi taşlar için taş kırma (ESWL) ve cerrahi tedaviler gündeme gelmektedir (13). Obstrüktif tip üreter taşlarında, akut dekompresyonu sağlamak amacıyla üreteral stent yerleştirilir. Yine akut renal kolik ile başvuran hastalarda ağrı kontrolü, asetaminofen, non steroid antiinflamatuvar ilaçlar ile sağlanmalı ve hastanın sıvı ve elektrolit tedavisi düzenlenmeli, varsa idrar yolu enfeksiyonuna yönelik antibiyoterapi verilmelidir. Üriner sistem taşları için cerrahi seçeneklere detaylı olarak bakacak olursak, ESWL (extrakorporeal shock wave litotripsi), üreteroskopi ve litotripsi, perkutanöz nefrolitotomi, veya açık cerrahi sıralanabilir. Cerrahi seçeneğin hangisi olacağı hastaya ve taşın boyutlarına göre karar verilir. Üreteroskopi ve ESWL böbrek ve üreterdeki küçük taşlar için tercih edilirken, büyük taşlar için perkutanöz nefrolitotomi ve piyelolitotomi tercih edilir (27-31).

Tablo 2. Üriner sistem taş hastalığında destek ve medikal tedavi(13)

Metabolik Anormallik	Destek/Medikal tedavi
Hiperkalsüri	Sıvı alımının artırılması Diyette tuz alımının kısıtlanması Vitamin D düzeyinin normalize edilmesi Potasyum sitrat Tiazid diüretikler
Hipositratüri	Diyette sitrat alımının artırılması Sebze ve meyveden zengin diyet Potasyum sitrat ve bikarbonat
Hiperoksalüri	Sıvı alımının artırılması Diyette oksalat alımının kısıtlanması Potasyum sitrat Piridoksin Magnezyum
Hiperürükozuri	Diyette pürin içeren besinlerin alımının kısıtlanması Sıvı alımının artırılması Allopürinol ve bikarbonat
Sistinüri	Sıvı alımının artırılması Diyette tuz alımının kısıtlanması Tiopronin, Penisilamin, Kaptopril

5. İzlem

Çocukluk yaş grubunda üriner sistem taş hastalığı, altta yatan metabolik hastalıklar, genetik faktörler zemininde tekrarlayıcı özellik göstermesi ve kronik böbrek hastalığına yol açması nedeniyle erişkin taş hastalığından ayrı değerlendirilmelidir. Taş hastalığı multidisipliner yaklaşım gerektirir, nefrolog, ürolog, radyolog, diyetisyen, biyokimya ve genetik uzmanının da içinde olduğu bir ekip ile birlikte izlenmelidir. Ürolitiazis olan hastalarda rekürrensi önlemek, morbiditeyi ve kronik böbrek hasarına sekonder gelişecek mortaliteyi azaltmak temel hedeflerdir. Taş hastalığının her geçen gün artması nedeniyle, nutrisyonel, çevresel, genetik, metabolik ve diyetetik nedenleri erken tanımak, tedavi etmek ve koruyucu önlemler almak önemlidir.

Kaynakça

1. Scales CD, Jr. Smith AC, Hanley JM, et al. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012;62:160– 165.

2. Sas DJ, Hulsey TC, Shatat IF, et al. Increasing incidence of kidney stones in children evaluated in the emergency department. *J Pediatr* 2010;157:132–137.
3. DeFoor W, Asplin J, Jackson E, et al. Urinary metabolic evaluations in normal and stone forming children. *J Urol*. 2006;176(4, pt 2):1793-1796.
4. Coward RJ, Peters CJ, Duffy PG, et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. *Arch Dis Child*. 2003;88(11):962-965. 23.
5. Penido MG, Srivastava T, Alon US. Pediatric primary urolithiasis. *J Urol*. 2013;189(4):1493-1497.
6. Lopez M, Hoppe B History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(1):49–59.
7. Milliner, D. S. & Murphy, M. E. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin. Proc.* 1993; 68, 241–248.
8. Baştuğ F, Düşünsel R Pediatric urolithiasis: causative factors, diagnosis and medical management. *Nat Rev Urol* 2012;9:138–146.
9. Karabacak, O. R., Ipek, B., Ozturk, U., Demirel, F., Saltas, H. & Altug, U. Metabolic evaluation in stone disease metabolic differences between the pediatric and adult patients with stone disease. *Urology* 2010; 76, 238–24.
10. Hernandez JD, Jonathan S, Ellison S et al Current trend, evaluation, and management of pediatric nephrolithiasis. *JAMA Pediatric* 2015;169:961–964.
11. Millner DS, Murphy ME Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993; 241–248.
12. Ingimarsson JP, Krambeck AE, Pais VM Jr (2016) Diagnosis and management of nephrolithiasis. *Surg Clin* 96:517–532.
13. T. Joel D. Hernandez, MD; Jonathan S. Ellison, MD; Thomas S. Lendvay, MD. Current Trends, Evaluation, and Management of Pediatric Nephrolithiasis *JAMA Pediatr* 2015 Oct;169(10):964-70.
14. Palmer JS, et al. Diagnosis of pediatric urolithiasis: role of ultrasound and computerized tomography. *J Urol*. 2005;174(4 Pt 1):1413–6.
15. Ennis JL The role of the 24-H urine collection in the management of nephrolithiasis. *Int Surg* 2016;36:633–637.
16. Wood KD, Stanasel IS, Koslov DS, Mufarrij PW, McLorie GA, Assimios DG. Changing stone composition profile of children with nephrolithiasis. *Urology*. 2013;82(1):210–3.
17. Leumann EP, Hoppe B Urolithiasis in childhood. In: Proesmans W (ed) Therapeutic strategies in children with renal disease. *Baillieres Clinical Paediatrics*, 1997;653–674.

18. Akın, Y. Uçar, M. Yücel, S. Current medical treatment in pediatric urolithiasis. *Turkish Journal of Urology*. 2013;39:253-63.

19. Edvardsson VO, Ross SS. Evaluation and management of pediatric stones. In: Grasso M, Goldfarb DS, eds. *Urinary Stones: Medical and Surgical Management*. New York, NY: Wiley Blackwell; 2014:70-80

20. Hoppe, B. Leumann, E. Milliner, D.S. Urolithiasis and nephrocalcinosis in childhood. In: Geary DF, Schaefer F, editors. *Comprehensive pediatric nephrology. Philadelphia: Mosby*. 2008; 499-526.

21. Stechman, M.J. Loh, N.Y. Thakker, R.V. (2009). Genetic causes of hypercalciuric nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24:2321-32.

22. Milliner, D.S. Urolithiasis. In: Avner, E.D. Harmon, WEB. Niaudet, P. Yoshikawa, N (eds): *Pediatric Nephrology*, 6th edition, Berlin Heidelberg, Germany, Springer-Verlag: 2009; 1405-30.

23. Ennis JL The role of the 24-H urine collection in the management of nephrolithiasis. *Int Surg* 2016; 36:633–637.

24. Skolarikos, A. Straub, M. Knoll, T. Sarica, K. Seitz, C. Petrik, A. Türk, C. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *Eur Urol*. 2015;67:750-63.

25. Worcester, E.M. Coe, F.L Nephrolithiasis. *Prim Care*. 2008; 35:369-91.

26. Sirin, A. Emre, S. Alpay, H. Nayir, A. Bilge, I. Tanman, F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. 1995; *Pediatr Nephrol*. 9:549–552.

27. Matlaga BR, Jansen JP, Meckley LM, Byrne TW, Lingeman JE. Treatment of ureteral and renal stones: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Urol*. 2012;188(1): 130-137.

28. Preminger GM, Tiselius H-G, Assimos DG, et al; American Urological Association Education and Research, Inc; European Association of Urology. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. *Eur Urol*. 2007;52(6):1610-1631.

29. Wang H-HS, Huang L, Routh JC, Nelson CP. Shock wave lithotripsy vs ureteroscopy: variation in surgical management of kidney stones at freestanding children's hospitals. *J Urol*. 2012;187 (4):1402-1407.

30. El-Nahas AR, Shokeir AA, Shoma AM, et al. Percutaneous nephrolithotomy versus open surgery for treatment of staghorn stones in pediatric patients. *Can Urol Assoc J*. 2014;8(11-12): E906-E909.

31. James R, Novick AC, Straffon RA, Stewart BH. Anatomic nephrolithotomy for removal of staghorn or branched renal calculi. *Urology*. 1980;15 (2):108-111.

BÖLÜM XII

ATOPIK DERMATİT

Atopic Dermatitis

Uğur ALTAŞ

*(Uzm.Dr.), Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Alerji ve İmmünoloji,
e-mail: druguraltas@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-5871-2033*

1. Giriş

Egzema olarak da bilinen atopik dermatit; en sık görülen kronik inflamatuvar deri hastalığıdır. (1) Atopik dermatit (AD), tekrarlayıcı ve oldukça kaşıntılı bir dermatittir. En sık bebeklik döneminde başlamasına rağmen, yetişkinlerde de oldukça yaygındır. Atopik dermatite kaşıntı ile birlikte; cilt kuruluğu, egzamatöz lezyonlar ve likenifikasyon bulguları da eşlik etmektedir. (2) Atopik dermatitin akut döneminde daha çok egzamatöz lezyonlar var iken, kronik döneme geçildiğinde likenifikasyon lezyonları görülmektedir. (3) Atopik dermatit, diğer döküntülü hastalıklar ile benzerlik gösterse de; lezyonların tipik dağılımı, hastalığın daha erken yaşta başlangıç göstermesi ve diğer alerjik hastalıkların eşlik etmesiyle ayırıcı tanıda diğer döküntülü hastalıklardan ayrımı kolaydır. (4)

Atopik dermatit, cilt hastalıklarına atfedilebilen ölümcül olmayan hastalık yükünün başında gelmektedir. Atopik dermatit, hastaların ve yakınlarının üzerinde önemli bir psikososyal yük oluşturmakta; besin alerjisi, astım, alerjik rinit gelişme risklerini arttırmaktadır. (5, 6) AD'nin ayrıca artmış alerjik kontakt dermatit, el dermatiti ve tahriş edici kontakt dermatit riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir. (1, 7) Genel popülasyonla karşılaştırıldığında AD hastalarında; tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde hafif ama önemli ölçüde artış görülmektedir. (8, 9)

2. Etiyoloji

Atopik dermatit, epidermis ve bağışıklık sisteminde anormalliklere yol açan genetik ve çevresel faktörleri içeren karmaşık bir etiyolojiye sahiptir. Atopik dermatit, “atopik yürüyüş” olarak bilinen, aynı anda veya art arda başlayabilen atopik triadın (atopik dermatit, alerjik rinokonjonktivit ve astım) bir parçasıdır. Atopik triadı olan hastalarda cilt, üst solunum ve alt solunum yollarında kusurlu bir bariyer vardır ve bu da semptomlara yol açmaktadır. (2)

2.1. Genetik

Ebeveynlerden biri atopik ise, çocukta atopik semptom gelişme olasılığı % 50’den daha fazladır. Her iki ebeveynin de atopik bulgular gösterdiği durumda, çocukları da yaklaşık % 80 olasılıkla atopik bulgular göstermektedir. (2) Atopik dermatitteki genetik değişiklikler, epidermal bir protein olan filaggrinin (Filament Aggregating Protein) fonksiyon kaybettirici mutasyonlarını içermektedir. (10) Filaggrin mutasyonları, epidermal bariyer bozukluğuna neden olmakta ve atopik dermatit hastalarının %30 kadarında bulunmaktadır. Bu mutasyon ayrıca atopik dermatit hastalarını iktiyozis vulgaris, alerjik rinit ve keratozis pilarise de yatkın hale getirebilmektedir. (2)

2.2. Çevresel Faktörler

Atopik dermatitin etiolojisinde besin alerjisi de yer alabilmektedir. (11) Besin aşırı duyarlılığı, hastaların %10 ile %30’unda atopik dermatite neden olabilmektedir veya atopik dermatit semptomlarını alevlendirebilmektedir. (2) Besin kaynaklı gelişen atopik dermatit semptomlarının veya alevlenmelerin büyük çoğunluğu; yumurta, süt, yer fıstığı, soya ve buğdaydan kaynaklanmaktadır. (12) Sigara dumanı ve artmış çevre kirliliğinin de AD sıklığında artış yaptığı görülmektedir. (13, 14)

3. Epidemiyoloji

AD’nin dünya genelinde sıklığı gittikçe artmaktadır. AD, gelişmiş ülkelerde ve sosyoekonomik düzeyi yüksek ailelerde daha sık görülmektedir. (5, 15, 16) Genellikle sıklığı yaş ilerledikçe azalmaktadır. (6)

3.1. Dünya Genelindeki Sıklık

Atopik dermatit hastalığının sıklığını araştıran çalışmalarda yaygın olarak Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Allerji Çalışma Grubu Araştırması

(International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC) ve Birleşik Krallık kriterleri (BSCAI) anketleri kullanılmaktadır. (17, 18) ISAAC çalışma grubunun 1994-1996 yılları arasında yürüttüğü epidemiyolojik çalışmada (ISAAC Faz I) dünya geneli atopik dermatit sıklığı %0,2-24,6 arasında bildirilmiştir. (19) Çocuklarda genel ortalama atopik dermatit prevalansı, Avrupa'da %14,2; Orta Amerika'da %18,2 olarak bildirilmiştir. (20)

3.2. Türkiye'deki Sıklık

Yaşam boyu ve bir yıl içerisindeki atopik dermatit sıklığını göstermek için ülkemiz için de çeşitli prevalans verisi sunan çalışmalar yürütülmektedir. Türkiye'de ISAAC çalışma grubunun faz II protokolleri ile yürütülen beş farklı şehirde çok merkezli olarak yürütülen araştırmada, çocuklarda yaşam boyu atopik dermatit gelişme sıklığı %17,1 son bir yıldaki AD sıklığı ise %8,1 olarak bildirilmiştir. (21) ISAAC protokolü ile Türkiye'deki 27 farklı ilde çocuklarda yürütülen büyük örneklemlerle bir çalışmada da atopi varlığı %20,6 olarak bildirilmiştir. (22) Adana'da ISAAC yöntemi ile 1994, 2004, 2014 yıllarında yürütülmüş bir araştırmada 6-14 yaş arası çocuklarda atopik dermatit sıklığı sırayla %5,0, %9,9 ve %7,0 olarak bulunmuştur. (23) AD sıklığını belirlemek için hastanelere olan AD başvurularının incelenmesi de çalışmalarda kullanılan yöntemlerdendir. Ülkemizde dermatoloji kliniklerine başvuran 16 yaş altındaki çocuklarda atopik dermatit sıklığı %4,9-13,1 olarak bildirilmiştir. (24)

4. Patofizyoloji

Atopik dermatit hastalarında; enflamasyona, kaşıntıya ve atopik dermatitin klasik klinik bulgularına yol açan alerjenlere karşı duyarlılığı bozulmuş bir cilt bariyeri vardır. (25) Kusurlu cilt bariyeri, tahriş edici maddelerin ve alerjenlerin cilde nüfuz etmesine ve akut lezyonlarda aşırı aktif Th2 yanıtı (artmış IL-4, IL-5 sitokinleri ile) ve kronik lezyonlarda Th1 yanıtı (IFN-gamma ve IL-12 ile) yoluyla iltihaplanmaya neden olmaktadır. Ayrıca; derideki kaşıntı, keratinositleri TNF-alfa, IL-1 ve IL-6 gibi enflamatuvar sitokinleri salması için uyarmaktadır. (2, 26) Atopik hastaların epidermisindeki azalmış anti-mikrobiyal peptitler (beta-defensinler, katelisinler) atopik dermatit hastalarında büyük oranda görülen *Staphylococcus aureus* kolonizasyonuna katkıda bulunmaktadır. *S. aureus*, atopik dermatit lezyonlarının enflamasyonunu kötüleştirir ve sekonder enfeksiyon ve impetiginizasyona yol açabilir. (25)

5. Klinik Bulgular ve Tanı

5.1. Atopik Dermatitin Belirti ve Bulguları

Atopik dermatit sıklıkla bebeklik döneminde başlangıç göstermektedir. Vücutta şiddetli kaşıntı, ciltte kuruluk ve deride ekzematöz lezyonlar sıklıkla eşlik eden klinik bulgulardır. Atopik dermatit; akut, subakut, kronik olmak üzere farklı evrelerde seyrebilmektedir. Atopik dermatitte görülen lezyonlar akut (ödemli, eritematöz papüller ve plaklar ve/veya veziküller/kabuklanma), subakut (eritem, pullanma, değişken kabuklanma) veya kronik (likenifikasyon ve pullanma içeren kalın plaklar) olarak sınıflandırılmaktadır. Aynı hastaya farklı evrelerdeki lezyonlar eşlik edebilmektedir. Erken bebeklik döneminden itibaren eşlik edebilen ciltte yaygın kuruluk, atopik dermatitte genel olarak görülen klinik özelliklerdendir. (2, 27)

Klasik fizik muayene bulguları yaş grubuna göre değişim göstermektedir. Bebeklerde kafa derisi, yüz ve ekstansör ekstremitelerde veziküller veya kabuklar içerebilen ödematöz papüller ve plaklar gelişim göstermektedir. Nadiren bebeklerde diaper bölgesini etkileyen atopik dermatit lezyonları görülebilmektedir. Atopik dermatitli çocuklarda ise döküntüler baş, boyun ve ekstremiteler fleksör bölgelerinde görülmektedir. Yetişkinlerde ellerde kronik likenleşmiş lezyonlar görülmektedir. (2, 27)

5.2. Atopik Dermatit Tanısı

Atopik dermatit şüphesi olan hastayı değerlendiren hekim; hastanın öyküsünü almalı ve hasta için aşağıdaki özelliklere odaklanmalıdır (2):

- Lezyonların başlangıcı ve dağılımı
- Kaşıntının şiddeti (örn. hastayı geceleri uyandırma durumu)
- Atopik triadın aile ve/veya bireysel öyküsü
- Temas alerjenlerinin varlığı
- Alerjenler (örn. ev tozu akarları), sıcak duş/terleme, sabunlar, kokular, gıda duyarlılığı ve polyester gibi sentetik kumaşlar dahil olmak üzere tetikleyicilerin varlığı.

Atopik dermatit tanısı için klinisyen tarafından fizik muayene ve hasta öyküsünün alınması dışında; çeşitli tanı kriterleri mevcuttur. Hanifin-Rajka Kriterleri ve İngiliz Çalışma Grubu Tanı Kriterleri (UK Tanı Kriterleri) en sık bilinen tanı kriterlerindedir. (24) Hanifin-Rajka Kriterleri 1980 yılında

geliştirilmiş, dört major ve yirmi üç minor kriterden oluşmaktadır. Atopik dermatit tanısı için üç major ve üç minor kriter olması gerekmektedir. (Tablo 1) (27):

Tablo 1: Hanifin-Rajka Kriterleri

Major Kriterler	Minor Kriterler	
1. Kaşıntı	1.Kserozis	14. Orbital koyulaşma
2.Tipik görünümün ve dağılımın görüldüğü cilt lezyonları (ergen ve erişkinlerde ekstremitelerin fleksör; bebeklerde ve küçük çocuklarda ise ekstensör bölümlerinde ve yüzde tutulum)	2.İktiyozis/palmar hiperlinearite/keratozis pilaris	15. Yüzde solukluk veya eritem
3.Kronik ve tekrarlayıcı dermatit	3.Cilt testi pozitifliği	16. Pitriyazis alba
4.Hastanın kendisinde ya da ailesinde atopi öyküsü	4. Serum IgE artışı	17. Ön boyun kıvrımları
	5.Erken yaşta başlangıç	18.Terlemeyle ilişkili kaşıntı
	6.Cilt enfeksiyonlarına yatkınlık	19.Yün ve lipid çözücü intoleransı
	7. Özgül olmayan el-ayak dermatitlerine yatkınlık	20.Perifoliküler belirginleşme
	8. Meme başı dermatiti	21. Gıda intoleransı
	9. Keilitis	22.Çevresel ve emosyonel faktörlerden etkilenme
	10.Yineleyen konjunktivit	23.Beyaz dermografizm
	11.Dennie-Morgan infraorbital kıvrımları	
	12. Keratokonus	
	13.Anterior subkapsüler katarakt	

Diğer bir sık bilinen tanı kriteri olan UK tanı kriteri ise mutlaka olması gereken bir kriter ve beş majör kriterden oluşmaktadır. Tanı için mutlaka olması gereken kriter ve üç majör kriter olmalıdır. (28)

Mutlaka olması gereken kriter:

- 1.Ciltte kaşıntılı dermatoz

Major kriterler:

1. Fleksural bölgede lezyon görülmesi (popliteal fossa, antekubital alan, boyun, ayak bileğinin ön yüzü; 10 yaşın altında özellikle yanaklarda lezyonlar)
2. Astım veya saman nezlesi öyküsü (dört yaşın altındakilerde birinci derece yakınlarının birinde atopi varlığı)
3. Son bir yılda ciltte yaygın kuruluk
4. Görünür fleksural ekzema (dört yaş altında özellikle yanaklarda, alın bölgesinde ve ekstremitelerin lateral yüzeylerinde tutulum)

5. Döküntünün iki yaştan erken başlangıç göstermesi (dört yaş altındakilerde bu kriter kullanılmamaktadır.)

5.3. Ayırıcı Tanı

Atopik dermatitin ayırıcı tanısında aşağıdaki hastalıklar akılda bulundurulmalıdır. (29):

- Alerjik kontakt dermatit
- Liken simpleks
- Liken planus
- Psöriyazis
- Skabies (Uyuz)
- Seboreik dermatit
- İmpetigo

5.4. Hastalığın Klinik Değerlendirmesi

SCORAD “Atopik dermatit ağırlık ölçeği” (Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index), EASI “Ekzema alanı ve ağırlık indeksi” (Eczema Area and Severity Index), POEM: “Hasta odaklı ekzema ölçeği” (Patient-Oriented Dermatitis Measure) gibi hastalık şiddetini ve tedaviye yanıtı ölçmek için çeşitli klinik puanlama sistemleri mevcuttur. (24, 30, 31)

Sıklıkla kullanılan SCORAD; hastaların kaşıntı gibi bulgularının subjektif değerlendirilmesinin yanında, fizik muayene ile belirlenen kızarıklık, kuruluk gibi objektif bulguların ve lezyonların vücuttaki dağılımının değerlendirilmesidir. SCORAD sayısal bir değerlendirme ile puanlanmakta ve atopik dermatit şiddeti; hafif, orta, ağır olarak kategorize edilmektedir. (32, 33)

6. Tedavi

6.1. Genel Önlemler

Duyarlı olunan besinler ve ev tozu akarı, evcil hayvan tüyleri, polen gibi solunumsal alerjenlere maruziyet, atopik dermatitin alevlenmesine neden olabilmektedir. (34) Bu sebeple, AD tanısı olan çocuklarda duyarlı olunan alerjenden kaçınmak için çevresel önlemler alınmalıdır. Oda nemini %40-50 arasında tutmak, yastık ve yorganlarda yün ve kuş tüyü kullanmamak, çarşafı sık sık yıkamak ev tozu akarına karşı uygulanabilecek çevresel önlemlerdendir. (35)

Atopik dermatitte kaşıntı en büyük klinik bulgulardan olduğundan, deriyi tahriş edebilecek ve kaşıntıya sebep olabilecek parfüm, deterjan, sabun, boya

gibi maddelerin kullanımında dikkatli olunmalıdır. İrritan maddelere maruz kalındığı zaman cilt bol su ile mutlaka durulanmalıdır.

6.2. Topikal Tedaviler

Nemlendiriciler, topikal kortikosteroidler ve kalsinörin inhibitörleri AD tedavisinde kullanılan topikal tedavi seçenekleridir. Topikal kortikosteroidlerin ve topikal kalsinörin inhibitörlerinin kombinasyon halinde kullanımını değerlendiren çalışmalar da mevcuttur. Janus kinaz inhibitörleri, fosfodiesteraz-4 inhibitörleri ve benvitimod dahil olmak üzere yeni olan ve gelecekteki kullanım için tartışmalı başka tedavi seçenekleri de mevcuttur.(36)

6.3. Sistemik Tedaviler

Kortikosteroidler, siklosporin, azotioürin, mikofenolat mofetil, metotreksat, alitretinon, apremilast, intravenöz immünglobulin atopik dermatit tedavisinde kullanılabilen sistemik tedavi seçenekleridir.(30) Ayrıca omalizumab gibi biyolojik ajanlar da atopik dermatit tedavisinde kullanılabilir fakat tedavide üstünlükleri konusunda yeterli çalışma yoktur.

6.4. Alerjen İmmünoterapi

Alerjen immünoterapisi, klinik olarak duyarlı olunan alerjene karşı immünolojik bir duyarsızlaşma tedavisidir. Alerjen immünoterapisinde hastalara, spesifik alerjenler kademeli olarak artan dozda uygulanmaktadır ve sonrasında idame dozlarına geçilmektedir.(37) Alerjen immünoterapisinin özellikle ev tozu akarı gibi aeroalerjenlere duyarlı olan atopik dermatit hastalarında fayda gösterdiğine dair çalışmalar mevcuttur.(38)

6.5. Fototerapi

Fototerapi; minimal veya hiç sistemik yan etki olmadan, kutanöz inflamasyonu etkili bir şekilde azaltan orta ile şiddetli atopik dermatit için ikinci basamak bir tedavi seçeneğidir. İlk basamaktaki topikal tedavilere dirençli olan kronik AD'leri olan ilkökul çocukları, ergenler ve yetişkinler fototerapi tedavisinden yararlanabilmektedirler.(39)

7. Prognoz ve Komplikasyonlar

7.1. Prognoz

Atopik dermatitin seyri; şiddeti, alevlenmeleri ve kalıcılık göstermesi açısından oldukça değişkendir. Çocuklukta başlayan vakaların çoğunda,

semptomlar yıllarca devam etmektedir.(40) Çalışmaların birinde 2-17 yaş arası çocukların %80'inden fazlasında kalıcı atopik dermatit görülmüştür; yani çocukların büyük oranında devam eden semptomlar ve/veya ilaç kullanımı vardır.(41) Doğumdan 7 yaşına kadar çocukların verilerinin takip edildiği, çok merkezli bir Alman doğum kohortuna göre; erken başlangıçlı AD'li çocukların %43'ünün 3 yaşına kadar remisyonda olduğu, %38'inin aralıklı AD'ye ve %19'unun her yıl hastalık semptomlarına sahip olduğu saptanmıştır.(42)

7.2. *Komplikasyonlar*

Atopik dermatitin (AD) komplikasyonları hem deri hem de deri dışında görülebilen komplikasyonları içermektedir. Deri komplikasyonları, AD'li çocuklarda bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, ürtiker, kaposi variselliform erupsiyonu gibi komplikasyonlardır. Deri dışı komplikasyonlar ise, yalnızca astım ve saman nezlesi gibi klasik atopik komorbiditeleri değil, aynı zamanda oküler problemleri, uyku bozukluğunu ve mental sağlık durumlarını da içermektedir. AD hastasında eşlik edebilecek komorbid durumları bilmek, klinisyenin gerekli durumlarda hastalığın tedavisi ve yönetimi için diğer branşlar ile birlikte çalışmasını sağlamaktadır. (43)

8. Sonuç

Atopik dermatit sıklığı gittikçe artan, genellikle çocukluk çağında görülen bir hastalıktır. Astım, alerjik rinit gibi diğer alerjik hastalıklarla da birliktelik gösterebilen atopik dermatit çocuklarda önemli bir hastalık yükü oluşturmaktadır. Klinisyenlerin atopik dermatitin klinik belirtilerine, ayırıcı tanısına ve hastalığa eşlik edebilen diğer klinik tanılara hakim olmaları, atopik dermatitin tedavisi ve yönetimi açısından olumlu sonuçlar doğuracaktır.

Kaynakça

1. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, et al. Major comorbidities of atopic dermatitis: beyond allergic disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(6):821-838.
2. Kolb L, Ferrer-Bruker SJ. Atopic Dermatitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
3. Leung DY, Tharp M, Boguniewicz M. Atopic Dermatitis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF (eds). *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine*, 5th ed. Newyork:Mc Graw Hill,128:1464-1480,1999.
4. Jaffe R. Atopic dermatitis. *Primary Care.* 2000;27(2):503-13.

5. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387:1109-22.
6. Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):161-83.
7. Leonard A, Guttman-Yassky E. The unique molecular signatures of contact dermatitis and implications for treatment. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(1):1-8.
8. Thyssen JP, Hamann CR, Linneberg A, et al. Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide. *Allergy*. 2018;73(1):214-20.
9. Egeberg A, Andersen YM, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP. Prevalence of comorbidity and associated risk factors in adults with atopic dermatitis. *Allergy*. 2017;72(5):783-91.
10. Novak N, Leung DYM. Role of Barrier Dysfunction and Immune Response in Atopic Dermatitis [Internet]. Third Edit. Vol. 2, *Pediatric Allergy: Principles and Practice: Third Edition*. Elsevier Inc.; 2016.438-447.e3 p.
11. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1071-8.
12. Bergmann MM, Caubet J-C, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(1):22-8.
13. Suárez-Varela MM, García-Marcos L, Kogan M, et al. Parents' smoking habit and prevalence of atopic eczema in 6-7 and 13-14 year-old schoolchildren in Spain. ISAAC Phase III. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36(6):336-42.
14. Wang IJ, Chen SL, Lu TP, Chuang E, Chen PC. Prenatal smoke exposure, DNA methylation, and childhood atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(5):535-43.
15. Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, et al. Japanese guideline for atopic dermatitis 2014. *Allergol Int*. 2014;63(3):377-98.
16. Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, Van Schayck C, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990–2010: a systematic review of epidemiological studies. *PloS one*. 2012;7(7):e39803.
17. Weiland S, Björkstén B, Brunekreef B, Cookson W, Von Mutius E, Strachan D. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J*. 2004;24(3):406-12.

18. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, et al. The U.K. working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1994;131(3):383-396..

19. Williams H, Robertson C, Stewart A, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(1):125-38.

20. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73(7):1393-1414.

21. Civelek E, Sahiner U, Yüksel H, et al. Prevalence, burden, and risk factors of atopic eczema in schoolchildren aged 10-11 years: a national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(4):270-7.

22. Türktaş I, Selçuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalence of asthma-associated symptoms in Turkish children. *T Turk J Pediatr.* 2001;43(1):1-11.

23. Doğruel D, Bingöl G, Altıntaş DU, Seydaoğlu G, Erkan A, Yılmaz M. The trend of change of allergic diseases over the years: three repeated surveys from 1994 to 2014. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;173(3):178-82.

24. Aksu K, Arga M, Asilsoy S, ve ark. Atopik dermatit tanı ve tedavisine yaklaşım. *Asthma Allergy Immunol* 2018; 16(2).

25. Kim BE, Leung DYM. Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(3):207-215.

26. Kezic S, O'Regan GM, Lutter R, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with enhanced expression of IL-1 cytokines in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis and in a murine model of filaggrin deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):1031-9. e1.

27. Ertam, İ, Su Ö, Alper S, ve ark. Türkiye atopik dermatit tanı ve tedavi kılavuzu-2018. *Türkderm: Türk Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi= Turkderm: Turkish Archives of Dermatology and Venereology.* 2018;52(1), 6-23.

28. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh).* 1980;92:44-47.

29. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. Validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. U.K. Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis Working Party. *Br J Dermatol.* 1996;135(1):12-17.

30. Turner JD, Schwartz RA. Atopic dermatitis. A clinical challenge. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica Adriat.* 2006; 15(2):59-68.

31. Slater NA, Morrell DS. Systemic therapy of childhood atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2015;33(3):289-99.

32. Schram M, Spuls PI, Leeftang M, Lindeboom R, Bos J, Schmitt J. EASI,(objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy.* 2012;67(1):99-106.

33. Oranje AP. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: SCORAD Index, objective SCORAD, patient-oriented SCORAD and Three-Item Severity score. *Pathogenesis and Management of Atopic Dermatitis.* 41: Karger Publishers; 2011. p. 149-55.

34. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol.* 2007;157(4):645-648.

35. Eichenfield LF, Boguniewicz M, Simpson EL, et al. Translating atopic dermatitis management guidelines into practice for primary care providers. *Pediatrics.* 2015;136(3):554-65.

36. Oszukowska M, Michalak I, Gutfreund K, et al. Role of primary and secondary prevention in atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015;32(6):409-420.

37. Mayba JN, Gooderham MJ. Review of atopic dermatitis and topical therapies. *J Cutan Med Surg.* 2017;21(3):227-36.

38. Taketomi EA, Miranda JS, da Cunha-Júnior JP, de Oliveira Silva DA. Allergen-specific immunotherapy follow-up by measuring allergen-specific IgG as an objective parameter. *Immunotherapy-Myths, Reality, Ideas, Future.* 2017:382-401.

39. Yepes-Nuñez JJ, Guyatt GH, Gómez-Escobar LG, et al. Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(1):147-158.

40. Rodenbeck DL, Silverberg JI, Silverberg NB. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2016;34(5):607-13.

41. Chovatiya R, Silverberg JI. Evaluating the Longitudinal Course of Atopic Dermatitis: Implications for Clinical Practice. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(4):459-468.

42. Margolis JS, Abuabara K, Bilker W, Hoffstad O, Margolis DJ. Persistence of mild to moderate atopic dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2014;150(6):593-600.

43. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):925-31.

44. Yarbrough KB, Simpson EL. *Harper's Textbook of Pediatric Dermatology. Atopic dermatitis: Complications.* 4 ed. [Wiley-Blackwell; 2019:245-52.

BÖLÜM XIII

GELENEKSEL VE BİTKİSEL ÜRÜNLERİN PEDIATRİDE KULLANIMI

The Use of Traditional and Herbal Products in Pediatrics

Şule GÖKÇE

(Doç. Dr.), Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
e-mail: sule.gokce@ege.edu.tr
ORCID: 0000-0003-3392-4990

1. Giriş

Geleneksel ve bitkisel destek ürünleri, geçmişten günümüze kadar hayatımızda yer almış, bebek, çocuk ve yetişkin hastalıklarının tedavisinde de çok uzun yıllardır bitkilerden yararlanılmıştır. Arkeolojik çalışmalar sonucunda görülmüş ki ilk çağlarda insanlar besin elde etmek ve hastalıklarını gidermek için öncelikle bitkilerden faydalanmışlardır. Eski dönem hekimlerin birikimleri ile yararlı olabileceğini düşündüğü bazı yöntemler ile tedavi etme uygulamaları *Geleneksel Tıp* olarak adlandırılmaktadır. Günümüzde halen kullanılmakta olan kanıta dayalı, karşılaştırmalı, faydalı olduğu saptanmış ve yararı ölçümlenebilen tıp yöntemleri ise *Modern Tıp* olarak tanımlanmaktadır. *Alternatif tıp* ise tedavilerde yer alabileceği belirtilen, ancak etkileri bilimsel metotlarla desteklenmemiş geleneksel veya güncel tıbbi uygulamalar olarak adlandırılmaktadır. *Tamamlayıcı Tıp* ise modern tıp ve alternatif tıp uygulamalarının iç içe geçtiği uygulamalardır.

Tamamlayıcı alternatif tıp uygulamaları günümüzde birçok hastalığın tedavisinde olarak kullanılmakta ve geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır (1,2). Tamamlayıcı alternatif tıp uygulamalarının güvenilirlik ve etkisini incelemek ve bu uygulamaların güvenli bir şekilde kullanıma girmesi amacıyla birçok merkez kurulmuştur. Tamamlayıcı tıp uygulamalarında en fazla bitkiler

değerlendirilmiştir. Modern tıpta da kullanılan ilaçların bir çoğu bitkilerden elde edilmektedir (3). Bitkisel ilaç olarak da kullanıma girmiş olan birçok bitkisel destek ürünü bebek ve çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonu, iştahsızlık gastrointestinal rahatsızlıklar (konstipasyon ve kolik tedavisinde), uyku bozuklukları, idrar yolu enfeksiyonları ve deri hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (4). Dünyada BDÜ kullanım yaygınlığı konusunda en son veriler COVID-19 pandemisinin yarattığı etki ile birlikte ciddi bir artışı işaret etmekte; hatta bu viral etkeni önlediğine dair çalışmalar gündeme gelmektedir. Türkiye’de ise doktor önerisi olmadan ailelerin üçte birinin durumlarda bitkisel tedavi kullandığı saptanmıştır.

2. Bitkisel Destek Ürünleri

2.1. *Pelargonium sidoides*

Bitkisel Destek Ürünleri (BDÜ) birçok hastalığın tedavisinde destek amacıyla kullanılan geleneksel ilaçlardır. Doğada yer alan birçok bitkinin iyileştirici etkileri Yunanlı Hekim Hipokrat (M.Ö 468-377) tarafından gözlenmiş ve kitap haline getirilmiştir. Söğüt bitkisinin tıbbi kullanımı aslında 6000 yıl önce olmuştur, ancak ilk sentetik ilaç “aspirin” şeklinde kullanımı 1897 yılında olmuştur (5). Bunun gibi birçok bitki, çeşitli hastalıklar için denemiş ve tıbbi uygulamaya girmiştir. Bu bitkilerden sık kullanılan ve araştırmaları günümüzde de devam edenlerden biri *Pelargonium sidoides* bitkisinin köküdür. Güney Afrika’ya özgü geleneksel şifalı bitki olarak bilinen *Pelargonium sidoides* süs sardunyalı ile aynı familyadandır. Yüzyıllardır yerel halk tarafından solunum yolu ve gastrointestinal enfeksiyonlar için ilaç olarak kullanılmıştır. Charles Henry Stevens isimli tüberkülozlu bir hasta bu bitkinin kökünü kullanarak iyileşmiş ve köklerini İngiltere’ye götürmüştür. Daha sonraki yıllarda *Pelargonium sidoides* kökünün tanımlanması ile de üretimi giderek yaygınlaşmış ve üst solunum yolu enfeksiyonlarının destek tedavisinde kullanıma girmiştir. Çocuklarda soğuk algınlığı sırasında öksürüğü ve balgam üretimini azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (6). *Pelargonium sidoides* (Sardunya) özütünde yer alan farmakolojik aktif bileşenler örn. proantosiyanidinler; galik asit, galocatechin, catechin, diğer polifenoller gibi tanenler ve kumarinler antimikrobiyal ve immünomodülatör aktivite göstermektedir. Antimikrobiyal etkilerini doğal öldürücü hücre aktivitesindeki artış ile interferonun uyarılması sonucunda tümör nekroz faktör ve nitrik oksitlerin salınımı ile göstermektedir. Diğer biyolojik aktiviteleri ise fagositozu arttırmak ve bakterilerin epitel

adezyonunu azaltmaktır (7). Bu özellikleri sayesinde hem üst hem alt solunum yolu enfeksiyonlarında kullanılabilceği belirtilmektedir. Fakat oluşabilecek allerjik reaksiyonlar ve hepatotoksisite riski nedeniyle kullanımının hekim gözetiminde olması önerilmektedir. Ayrıca hafif burun ve diş eti kanamasına ve gastrointestinal yan etkilere de yol açabilmektedir. Antikoagülan/antiplatelet tedavisi gören hastalarda güvenli kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmadığından kullanımı önerilmemektedir. Karaciğer ve böbrek rahatsızlıkları olan hastalarda da kullanılmamalıdır (8).

2.2. *Echinacea Purpurea*

Daha çok solunum yolu problemlerinde kullanılmış olan bitkilerden sık kullanılan ve üzerinde çalışma yapılan bir diğer bitki ise *Ekinezya (Echinacea Purpurea)*' dir. *Ekinezya* papatyagiller ailesindedir ve üst solunum yolu enfeksiyonları için önleyici ve iyileştirici ajan olarak kullanılmıştır. Makrofaj aktivasyonu ve sitokin ekspresyonunu artırarak immünoaktivite yolu ile etki yaptığı belirtilmekle birlikte farmakokinetiği ve etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ticari olarak bulunabilen çoğu ekinezya ürünleri *Echinacea purpurea* ve *E. angustifolia* olmak üzere iki türden üretilmektedir. *Echinacea purpurea* polisakaritler ve glikoproteinler gibi hidrofilitik türevler açısından zengindir ve bitki tozları meyve suları ile stabilize edilerek üretime sunulmaktadır. *Echinacea angustifolia* ise bir sulu-etanolik kök materyali ekstratıdır (*E. angustifolia* ve/veya *E. purpurea*), alfaamidler gibi lipofilitik türevler açısından zengindir. Klinik olarak üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri başlar başlamaz *Ekinezya* kullanılmasının soğuk algınlığı ve/veya influenza şiddetini ve sürecini azaltabildiğine dair çalışmalar olsa da yapılmış plasebo kontrollü çalışmalarda etkisinin olmadığı, bazı olgularda da yan etkiler gözlemlendiği bildirilmiştir (9). Yaşları 2-11 arasında değişen ve üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan 407 çocuğa günde iki kez *Ekinezya (Echinacea purpurea)* şurubu verilerek çift körlü randomize kontrollü bir çalışmada skorlarda gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır (10). Başka bir çalışmada, 12-80 yaş grubu ÜSYE bulguları yeni başlamış hastalar ilaç verilmeyen grup, *Ekinezya* verilen grup ve plasebo verilen grup olacak şekilde 3 grupta değerlendirilmiş; *Ekinezya* alan grup ile diğer iki grup arasında hastalık süresi ve şiddeti açısından fark olmadığı, nazal IL-8/nötrofil sayılarının benzer olduğu saptanmıştır (11). Küçük hasta gruplarında pozitif yönde etkileri olduğu söylene de *Ekinezya* nın çocukluk yaş grubunda üst solunum yolu enfeksiyonunda yeri yoktur. Çocuklarda en sık karşılaşılan yan etkinin deride döküntü ve kızarıklık olduğu bildirilmiştir (12).

2.3. *Ginseng*

Üst solunum yolu enfeksiyonlarında semptomlar için kullanılan bir diğer bitki ise *Ginseng* (*Panax quinquefolius*)'dur. Araliaceae bitki ailesi grubundandır ve *Panax* (*P. quinquefolius* ve *P. trifolius* L.) olmak üzere Kuzey Amerika'ya özgü iki türü vardır. Kore veya Asya ginsengi gibi türleri de olan bitki yerli topluluklarda uzun süre bir ilaç ajanı olarak kullanılmıştır. Iroquois Kızılderilileri, *Ginseng*'i mide, boğaz ağrısı ve paraziter hastalıkların tedavilerinin yanı sıra önleyici etkileri için de kullanmışlardır. Bitkinin analjezik, antikonvülsif ve antikolik etkileri de vardır (13). Çocukluk çağında *Ginseng*'in değerlendirildiği çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Yapılan bir çalışmada, *Ginseng*'in standart dozlarının iyi tolere edildiği ve pediatrik üst solunum yolu enfeksiyonu tedavisine destek amaçlı kullanılabileceği belirtilmiştir (14). Ancak, diğer bir çalışmada Amerikan *Ginseng* kökü ekstratı içeren preparat kullanımının 3-12 yaş arasındaki çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonu için semptomların süresi açısından plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (15).

2.4. *Sinameki*

Barsak motilitesi üzerine etkileri nedeniyle kullanılan bitkilerden *Sinameki* (*Cassia Angustifolia*), sennosides A ve sennosides B olmak üzere iki farklı etken madde içerir. Tüketildiğinde adı geçen iki madde herhangi bir değişime uğramadan kolona ulaşarak, bakteriyel flora tarafından sindirilerek hem sekresyon hem de motiliteye olumlu etkisi ile işlev göstermektedir (16). Çocuk çağında fonksiyonel konstipasyon için güvenli bir tedavi seçeneği olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca *Sinamekinin* üç aydan daha uzun süre kullanılmasının da konstipasyon rekürrensini önlediği bildirilmektedir. Fakat çocuklarda konstipasyon tedavisinde kullanılması için daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır (17). *Sinamekinin* bilinçsiz kullanılması kronik diyare nedenli sıvı ve elektrolit kaybına yol açtığı, kullanımı sonrası dışkının cilt ile uzun süre temasının da dermatite yol açabileceği gibi yan etkileri de bildirilmiştir. Yanlışlıkla alımının da çocuklarda koma, hepatomiyeloensefalopatiye yol açtığı bu nedenle tedavi amaçlı da kullanımının tartışmalı olduğu belirtilmektedir (18).

2.5. *Ginkgo biloba*

Dikkat eksikliği ile ilişkili hiperaktivite tedavisinde *Ginkgo biloba* (*Mabet Ağacı*) ağacı yapraklarında yer alan ginkgolides molekülleri için çalışmalar

sürmektedir. Bitkinin trombosit çökmesinde azalma, kardiyak kasılma fonksiyonunda artış ve koroner kan akışında artışa neden olarak santral vasküler kan akışını hızlandırıp dikkat eksikliği ile ilişkili hiperaktiviteyi azaltabildiği bildirilmektedir. Çocuk ve adölesanlarda yapılan randomize-kontrollü çift körlü bir çalışmada bir gruba metilfenidat (20-30mg/gün) ve *Ginkgo biloba* (80-120mg/gün) diğer gruba ise metilfenidat ve plasebo verildiğinde ve karşılaştırıldığında *Ginkgo biloba* tedavisinin daha etkili olduğu gözlenmiştir (19). *Ginkgo biloba* kullanımının metilfenidat ile karşılaştırılabilecek bir faydası olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (20). Otizmde kullanımına dair yapılan bir diğer çalışmada ise Risperidona eklenen *Ginkgo Bilobanın* plasebo eklenen grup ile tedavi gözlem skalalarında herhangi bir farklılık gözlenmediği saptanmıştır (21). Almanya'dan yapılan başka bir çalışmada ise *Ginkgo Bilobanın* dikkate eksikliği hiperaktivite olan çocuklar için yararlı bir alternatif tedavi olabileceğini ancak daha fazla çalışmaya gerek olduğu bildirilmektedir (22).

2.6. *Hedera Helix*

Özellikle alt solunum yolu problemlerinde içerdiği saponinsin (özellikle alfa hederin) beta reseptör endositozu sonucunda indirek beta 2 semptomimetik etki ile bronşiyal astım akut bronşit ve kronik öksürük tedavisinde *Sarmaşık Yaprağı Özütü (Hedera Helix)* kullanılmaktadır (23). Yaşları 2-86 arasında 590 hastada çift körlü randomize çalışma sarmaşık yaprağı soft ekstratının ve sarmaşık yaprağı ekstratının akut bronşit tedavisinde şiddet ölçüğü skorunda benzer azalma göstermiştir (24). Yapılan başka bir çalışmada 268 çocuk 14 gün süreyle sarmaşık yaprağı şurubu veya damlasının tedavi sırasında etkili ve güvenli olduğu belirtilmiştir (25). Kronik prodüktif öksürük tedavisinde sarmaşık yaprağının kurutulmuş formunun çocuklarda etkin olduğunu ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir (26). Çalışmalarda yan etki açısından çok belirgin bir patoloji de gözlenmemiştir.

2.7. *Sarı Kantaron*

Serotonin salgılanmasındaki dengesizliğin yarattığı duygu durum bozuklukları ve depresyon için *Sarı Kantaron/St. John's Wort (Hypericum Perforatum)*'un serotoninin, norepinefrinin ve dopaminin yeniden alımını önleyerek antidepresan aktiviteye katkıda bulunduğu; ayrıca uykusuzluk, anksiyete ve çabuk öfkelenmenin tedavisinde de kullanılabilceği bildirilmektedir. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan pediatrik hastalarda bir etkisi yoktur (27).

2.8. *İnfanfil kolik ve bitkisel ürünler*

İnfanfil kolik tedavisinde bitkisel ürünler yıllardır kullanılmakta ve olumlu etkilerinin olabileceği bildirilmektedir. Özellikle *rezene*, *papatya /Chamomile (Matrica Chamomilla)*, mine çiçeği, meyan kökü, kakule, limon yağı, tarçın, dereotu, zencefil, nane, civanperçemi, karanfil, ıhlamur, kedi nanesi ve sinameki gibi bitkiler sıklıkla kullanılmaktadır. Fakat bitkisel çayların doz ve içeriklerinin standardize olmaması, beslenmeyi etkilemeleri ve içerdikleri alkol gibi bazı toksik maddelere bağlı ciddi yan etkileri nedeniyle kullanımları kesinlikle önerilmemektedir. Yapılan çalışmalarda da kolik tedavisinde hiçbir yararları olmadığı da kanıtlanmıştır (28).

2.9. *Sarımsak*

Sarımsak (Allium Sativum) yüzyıllardır profilaktik ve teropatik amaçlı kullanılmaktadır. İçeriğinde bulunan organosülfür bileşenler ve antioksidan etkisi ile çocuklarda sulu ekstratının parazit tedavisine kullanılmıştır (29). Uzun etkili sarımsak tabletlerin akut solunum yolu enfeksiyonlarına dair yapılan çalışmalarda sarımsağın yan etkisi gözlenmeden önlediği saptanmıştır (30). Üst solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde ve önlenmesinde metaanaliz çalışmalarda kanıtların yetersiz olduğu fakat sarımsağın ÜSYE oluşumunu önleyebileceği ancak bu bulgunun doğrulanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu ileri sürülmüştür (31). Çocukluk çağında geniş seri ve yeterli kanıtlara dayanan çalışmalar olmaması nedeni klinikte kullanımı halen tartışmalıdır.

2.10. *Rezene*

Rezene (Foeniculum vulgare) antik Mısırlılardan bu yana özellikle çocuklarda gaz giderici etkisi ve barsak motilite düzenlemesi nedeniyle çay formunda kullanılmaktadır. Ayrıca kolit, mide ağrısı, bronşit, kalp yetmezliği, romatizmal hastalıklar ve dismenorede de rezenenin yararlı olabileceğine belirtilmiştir (32). *Foeniculum vulgare* % 60-80 rezene yağı (anethole), %10-30 fenchon, flavonoid, kumarin ve ve glikozitler den oluşur. Anethole östrojenik, antitrombotik ve vazorelaksanttır. Rezene meyvesi ve yağı geleneksel olarak gaz için kullanılsa da üst solunum yolu enfeksiyonunu gidermek için de kullanılmaktadır. Avrupa Gıda Güvenliği Topluluğu (EFSA) 4 yaşın altında kullanılmamasını önermektedir (33).

2.11. Kedi otu

Kedi otu (Valerian officinalis), valeranik asit içeriği ile merkezi sinir sisteminde GABA'nın yıkılmasını engelleyerek yatıştırıcı antispazmik özelliği ile huzursuzluk, anksiyete, uykusuzluk ve DEHB'nun tedavisinde kullanılmaktadır. Badin Haddad ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında on iki yaşından küçük kedi otu ve melisa otu karışımı verilen 900 çocukta huzursuzluk ve dissomniya gibi rahatsızlıkların iyileştiği, uyku kalitesinde belirgin düzelmeler saptandığı bildirilmiştir (34). Dikkat eksikliği ve hiperaktivite (DEHA) nedeniyle izlenen hastaların tedavisinde kedi otu gibi *Melissa officinalis* ailesini çok ciddi bir yan etki gözlemeden güvenli olabileceği ve kullanımının birey bazında değerlendirilebileceği belirtilmiştir (35). Huzursuzluk, konsantrasyon zorlukları ve dürtüsellik olan ancak DEHA tanısı kriterlerini tam karşılamayan ilkökul çocukları için *Valerian* ve limon balsamı kombine tedavinin okulda ve evde semptomları belirgin azalttığı gözlenmiştir (36). Avrupa Bilimsel Fitoterapi Birliği tarafından (ABFB), 3-12 yaş arasındaki çocuklarda kedi otu kullanılabilirliği belirtilmiştir (37).

2.12. Yaban mersini

Yaban mersini/Cranberry (Vaccinium macrocarpon) ekstratı veya suyu çocuklarda idrar yolu enfeksiyonunu önlenmesinde kullanılmıştır (38). Spesifik olarak içeriğindeki A tipi proantosiyanidinler *E. coli*'nin P-fimbriyalarının üroepitelial hücrelere bağlanmasını önler, ayrıca ürogenital bölgede bakterilerin biyofilm bariyer oluşumunu inhibe ettiği düşünülmektedir. Bitki gastrointestinal bölge florasını bozmadan üriner sistem enfeksiyonlarına karşı koruyucu ve tedavi edici etkilere sahiptir ve antibakteriyel direnç gelişimine herhangi bir etkisi bulunmamıştır (39). Randomize kontrollü bir çalışmada yaban mersini suyu tüketimi ile %65'lik bir idrar yolu enfeksiyonu riskinde azalma gösterdiği için çocukluk çağında ateşli olmayan idrar yolu enfeksiyonundan korunmada etkili olabileceği vurgulanmıştır (40). Fakat toplam 44 çalışmanın değerlendirildiği metaanaliz sonuçlarına göre plasebo, su veya tedavi ile karşılaştırıldığında, bitkinin genel olarak semptomatik İYE oluşumunu önemli ölçüde azaltmadığı saptanmıştır (41). Başka bir başka çalışmada ise, seksen dört kız çocuğuna altı ay boyunca yabanmersini suyu verilmiş ve yaban mersini suyu verilen grupta idrar yolu enfeksiyonu azalmıştır (42). Fakat güvenli kullanım dozu ve süresi ile ilgili net bir veri olmadığından İYE tedavi ve profilaksisinde rutinde kullanımı konusunda görüş birliğine varılmamıştır (43).

2.13. Mürver Suplemanları

İnsan influenza virüslerinin replikasyonunu inhibe ederek bazı ülkelerde salgınlar sırasında kullanılan *Mürver Suplemanları (Elderberry)* içeriğindeki glikosid sambunigrin toksik etkisinin olması ve kurşun/siyanür zehirlenmesine de neden olabilmesi nedeniyle çocukluk çağında kesinlikle yeri yoktur (44). Panama salgını sırasında bir tarım topluluğunda yaşayan bir grup birey üzerinde plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada tam iyileşme kaydedilmiştir. Test edilen tüm influenza virüsü suşlarında in vitro ekstrenin in vitro etkinliği, klinik sonuçları, düşük maliyeti ve yan etkilerin olmaması göz önüne alındığında, bu preparat influenza A ve B için güvenli tedavi olanağı sunabilir.

3. Sonuç

Görüldüğü gibi birçok bitki çeşitli hastalıklarda denenmiştir. Klinik çalışmalar çoğunlukla yetişkinler ile yapıldığı için çocuklarda vücut ağırlıklarının az olması ve metabolize edebilecek karaciğer enzimleri yeterli olmadığı için kullanmaları gereken dozlar kesin ve net olarak belirlenmemektedir ve kullanımlarıyla ilgili tartışmalar devam etmektedir. Bu durum da hekimlerin tedavi düzenleme konusundaki sorumluluk ve riskini arttırmaktadır. Yarar oranı açısından uygun dozlar eğitilmiş sağlık profesyoneli tarafından belirlenmeli ve uygulanma sırasında gelişebilecek yan etkiler açısından ailenin bilgilendirilmesi bu gibi hukuki sorumlulukları konusunda hekimleri rahatlatacaktır. Bu tip BDÜ'nin olası enzim ve diğer ilaç etkileşim durumlarının yaratabileceği ciddi advers olaylar, yan etkileri ve faydalarını açıklayan bilimsel verilerin eksiklikleri nedeniyle sağlık alanında kullanımlarına çok dikkat edilmeli, plasebo-kontrollü çalışmalar ile yarar-risk analizleri netleştirilmeli ve bilinçsizce kullanımları önlenmelidir.

Kaynakça

1. Ernst E. Prevalence of use of complementary/alternative medicine: a systematic review. Bull World Health Organ 2000; 78: 252-257.
2. National Institute of Health. Panel on definition and description. Defining and describing complementary and alternative medicine. CAM Research Methodology Conference. April.
3. Dokken D, Sydnor-Greenberg N. Exploring complementary and alternative medicine in pediatrics: parents and professionals working together for new understanding. Pediatr Nurs 2000; 26: 1-15.

4. Asase, A, Kadera, M. L. (). Herbal medicines for child healthcare from Ghana. *Journal of Herbal Medicine*, 2014; 4(1): 24-36.
5. Carmona, F, Soares Pereira, A. M. Herbal medicines: Old and new concepts, truths and misunderstandings. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 2013; 23(2): 379-385.
6. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2): CD001107.
7. Stephanie Maxine Ross, MH, HT, CNC Holist. The Efficacy of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) in the Treatment of Acute Bronchitis in Adults and Children. *Nurs Pract* 2012; 26(5): 283–285.
8. Teschke R, Frenzel C, Wolff A, Herzog J, Glass X, Schulze J, et al. Initially purported hepatotoxicity by *Pelargonium sidoides*: the dilemma of pharmacovigilance and proposals for improvement. *Annals of Hepatology* 2012;11(4):500–12)
9. Kaye, A. D, Baluch, A, Kaye, A. M. Mineral, Vitamin, and Herbal Supplements. A2 - Fleisher, Lee A. *Anesthesia and Uncommon Diseases* 2012 (Sixth Edition). (pp. 470-487). Philadelphia: W.B. Saunders; 2012
10. Pearcy A, Benko R, Safranek S. How should we treat URIs in children? *Evidence Based Practice* 2012; 15(7): 01-02.
11. Bruce Barrett, Roger Brown, Dave Rakel, et al. Echinacea for treating the common cold: A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 2010; 153(12): 769–777.
12. Karsch-Völk, M, Barrett, B, Linde K. Echinacea for preventing and treating the common cold. *JAMA* 2015; 313(6): 618-619.
13. Moerman, Moerman, D. *Native American Ethnobotany*. Portland, OR: Timbre Press, Inc; 1998.
14. Vohra S, Johnston BC, Laycock KL, et al. Safety and tolerability of North American ginseng extract in the treatment of pediatric upper respiratory tract infection: a phase II randomized, controlled trial of 2 dosing schedules. *Pediatrics*. 2008; 122(2): 402-10.
15. Savers, S. American Ginseng. *Panax quinquefolius* L: A Review of Clinical Therapeutics by the American Herbal Pharmacopeia®. *Alternative and Complementary Therapies*, 2015; 21(3): 138-142.
16. Rama Reddy, N. R, Mehta, R. H, et al. Next Generation Sequencing and Transcriptome Analysis Predicts Biosynthetic Pathway of Sennosides from *Senna* (*Cassia angustifolia* Vahl.), a Non-Model 45 Plant with Potent Laxative Properties. *PLoS One* 2015; 10(6): e0129422.

17. Noras, M. R, Yousefi M, Kiani M. A. Complementary and Alternative Medicine (CAM) Use in Pediatric Disease: A Short Review. *International Journal of Pediatrics* 2013; 1(2): 45-49.

18. Vashishtha VM, Kumar A, John TJ, Nayak NC. Cassia occidentalis poisoning as the probable cause of hepatomyoencephalopathy in children in western Uttar Pradesh. *Indian J Med Res* 2007; 125: 756-762.

19. Shakibaei F, Radmanesh M, Salari E, Mahaki B. Ginkgo biloba in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. A randomized, placebo-controlled, trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2015; 21(2): 61-67.

20. Sarris J, Kean, J, Schweitzer I, Lake J. Complementary medicines (herbal and nutritional products) in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a systematic review of the evidence. *Complementary Therapies in Medicine*, 2011; 19(4): 216-227.

21. Elmira Hasanzadeh, Mohammad-Reza Mohammadi, Ahmad Ghanizadeh, et al. A Double-Blind Placebo Controlled Trial of Ginkgo biloba Added to Risperidone in Patients with Autistic Disorders. *Child Psychiatry & Human Development* 2012; 43 (5): 674–682.

22. Henrik Uebel-von Sandersleben, Aribert Rothenberger, , Björn Albrecht, et al. . Ginkgo biloba Extract EGb 761® in Children with ADHD Preliminary Findings of an Open Multilevel Dose-Finding Study. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 2014; 42: 337-347.

23. S. Fazio, J.Pousob, D.Dolinskyc, et al. Tolerance, safetyandefficacyof Hedera helixl extrac in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: A prospective,open, multicentre postmarketing study in 9657 patients. *Phytomedicine* 2009; 16(1): 17-24.

24. Cwientzek U, Ottillinger B, Arenberger P. Acute bronchitis therapy with ivy leaves extracts in a two-arm study. A double-blind, randomised study vs. an other ivy leaves extract. *Phytomedicine* 2011; 18(13): 1105-1109.

25. Schmidt M, Thomsen M, Schmidt U. Suitability of ivy extract for the treatment of paediatric cough. *Phytotherapy Research* 2012; 26(12): 1942-1947.

26. Schönknecht K, Fal AM, Mastalerz-Migas A, et al. Efficacy of dry extract of ivy leaves in the treatment of productive cough *Wiad Lek* 2017; 70(6): 1026-1033..

27. Searight HR, Robertson K, Smith T, et al. Complementary and alternative therapies for pediatric attention deficit hyperactivity disorder: A descriptive review. *ISRN psychiatry* 2012; 26: 804127.

28. Critch JN. Infantile colic: Is there a role for dietary interventions? *Paediatr Child Health* 2011; 16: 47-49.

29. Marquardt P, Kaft K, Nieber K. Clinical trials with herbal medicinal products in children: a literature analysis. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2015; 165(11-12): 236-242.

30. Andrianova IV, Sobenin IA, Sereda EV, et al. Effect of long-acting garlic tablets “allicor” on the incidence of acute respiratory viral infections in children 2003;75(3):53-6. *Ter Arkh.* 2003; 75(3): 53-6.

31. Lissiman E, Bhasale AL, Cohen M. Garlic for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 14(3): CD006206

32. Tognolini M, Ballabeni V, Bertoni S, et al. Protective effect of *Foeniculum vulgare* essential oil and anethole in an experimental model of thrombosis. *Pharmacol Res* 2007; 56: 254-60.

33. EFSA Scientific Cooperation (ESCO) Working Group on Botanicals and Botanical Preparations; Advice on the EFSA guidance document for the safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as food supplements, based on real case studies on request of EFSA. (2009). *EFSA Journal*, 7(9):280., (104 pp). doi:doi:10.2903/j.efsa.2009.280. Available Online: www.efsa.europa.eu

34. Badin E, Haddad C, Shatkin, J. P. Insomnia: the Sleeping Giant of Pediatric Public Health. *Current Psychiatry Reports* 2016; 18(5): 1-8.

35. Dennis Anhejera, Romy Lauchea, Dania Schumanna, et al. Herbal medicines in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review *Complementary Therapies in Medicine* 2017; 30: 14-23.

36. Jürgen Gromball, Frank Beschorner, Christian Wantzen, et al. Hyperactivity, concentration difficulties and impulsiveness improved during seven weeks’ treatment with valerian root and lemon balm extracts in primary school children. *Phytomedicine* 2014; 21(8-9):1098-103.

37. Pellow J, Solomon E. M, Barnard C. N. Complementary and alternative medical therapies for children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Altern Med Rev* 2011; 16(4): 323-337.

38. Goldman, R. D. Cranberry juice for urinary tract infection in children. *Canadian Family Physician* 2012; 58(4): 398-401.

39. Nowack R. Cranberry juice—a well-characterized folk remedy against bacterial urinary tract infection. *Wien Med Wochenschr.* 2007; 157: 325-330

40. Afshar K, Stothers L, Scott, H, et al. Cranberry Juice for the Prevention of Pediatric Urinary Tract Infection: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Urology* 2012; 188(4): 1584-1587.

41. Ruth G Jepson, Gabrielle Williams, Jonathan C Craig. Cranberries for preventing urinary tract infections *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 17; 10:CD001321.

42. Gardner, E. The health properties of cranberry juice. *Nutrition Bulletin*, 2014; 39(2): 223-230.

43. Durham S. H, Stamm P. L, Eiland L. S. Cranberry Products for the Prophylaxis of Urinary Tract Infections in Pediatric Patients. *Annals of Pharmacotherapy*, 2015; 49(12): 1349-1356.

44. Gutierrez E, Silbert-Flagg J, Vohra S. Management of Natural Health Products in Pediatrics: A Provider-Focused Quality Improvement Project. *Journal of Pediatric Health Care* 2015; 29(2): 137-144.