PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DÖNEM 4 PEDİATRİ KİTABI

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANA BİLİM DALI

TIP FAKÜLTESİ DÖNEM 4

PEDİATRİ KİTABI

Editörler

Prof. Dr. Ebru ARIK YILMAZ

Prof. Dr. Selda Ayça ALTINCIK

Prof. Dr. Özmert M. A. ÖZDEMİR

Denizli, 2025

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıp Fakültesi Dönem 4 Öğrenci Pediatri Kitabı

İlk basım 2023, Denizli

Editörler: Prof. Dr. Ebru ARIK YILMAZ, Prof. Dr. Selda Ayça ALTINCIK,
Prof. Dr. Özmert M. A. ÖZDEMİR

Pamukkale Üniversitesi Yayınları, e yayın no: 27

e-ISBN: 978-625-6364-08-0

e Yayın Tarihi: 05.09.2025 (2. Baskı)

Bu kitabın tüm yayın hakları Pamukkale Üniversitesi Rektörlüğü'ne aittir. Yazılı izin alınmadan kitap içerisindeki yazılar kısmen veya tamamen çoğaltılamaz, kaynak olarak gösterilmeden alıntı yapılamaz. Bu kitap içerisindeki Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümünde yer alan hasta fotoğrafları Pamukkale Üniversitesi Çocuk Alerji İmmünoloji Arşivine ait olup izinsiz kullanılamaz.

Önsöz

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları alanındaki temel bilgileri kapsayan ve Tıp Fakültesi öğrencilerine yönelik zengin içerikli, erişilebilir ve güvenilir bir kaynak olarak hazırlanan bu kitabın ilk basımını 2023 yılında büyük bir heyecanla gerçekleştirmiştik. İkinci baskıda ise yeni bölümler eklenerek ve önceki bazı bölümler yenilenerek siz kıymetli öğrencilerimize sunuldu.

Bu kitap Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerinin ve uzmanlarının özverili çalışmaları ve desteği ile oluşturulmuştur. Amacımız, dahili tıp bilimlerinin içinde oldukça önemli bir yere sahip olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları konusunda hekimliğe yönelik temel oluşturabilecek, kanıta dayalı tanı, tedavi ve takiplerinin yapılabilmesine katkı sağlayabilecek, tıp fakültesi eğitimi sırasında başvurulabilecek bir kaynak oluşturmaktır. Bu amaçla kitabın başta Tıp Fakültesi Dönem 4 ve Dönem 6 öğrencilerimiz olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık öğrencileri açısından da faydalı olabileceğini umuyoruz.

Kitabın oluşum süresinde değerli katkıları ve emekleri nedeniyle Pamukkale Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalının öğretim üyelerine ve yan dal uzmanlık öğrencilerimize çok teşekkür ederiz.

Öğrencilerimize sevgilerimizle,

Prof. Dr. Ebru ARIK YILMAZ **Prof. Dr. Selda Ayça ALTINCIK**

Prof. Dr. Özmert M. A. ÖZDEMİR

Yazarlar Listesi

Prof. Dr. Özmert M.A. Özdemir
Neonatoloji Bilim Dalı
Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Ebru Arık Yılmaz
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Selda Ayça Altıncık
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Olcay Güngör
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Dolunay Gürses
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Selçuk Yüksel
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Dicle Şener Okur
Çoçuk Enfeksiyon Bilim Dalı

Doç. Dr. Gürbüz Akçay
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Doç. Dr. İlknur Girişgen
Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı

Doç. Dr. Münevver Yılmaz
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Tuğba Gürsoy Koca
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Tülay Becerir
Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı

Doç. Dr. Serkan Türkuçar
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Ü. Beste Kıpçak Yüzbaşı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Ü. Ece Koyuncu
Neonataloji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Ü. Eda Eşe
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Dr. Öğr. Ü. Selin Yakarışık
Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı

Dr. Öğr. Ü. Ümüt Altuğ
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Uzm. Dr. Cebbar Yıldırımçakar
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Emine Sayın
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Gülay Sönmez Demir
Neonatoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Merve Oğuz
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Miraç Burak Kabukçuoğlu
Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı

Uzm. Dr. Musa Turgut
Neonatoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Mustafa Beykan İstanbullu
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Nuran Özçiftçi Ertuğral
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Saadet Nilay Tığrak
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Semra AYDURAN
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Yücel PEKAL
Neonatoloji Bilim Dalı

İçindekiler

1. Yenidoğan ve Sorunları.....1

3. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Yoğun Bakım 145

4. Çocukluk Çağı Onkolojik Hastalıkları ……200

5. Çocukluk Çağı Kardiyolojik Hastalıkları.....212

6. Çocukluk Çağı Alerji ve İmmünoloji Hastalıkları.....288

7. Çocukluk Çağı Gastrointestinal Sistem Hastalıkları.....402

8. Çocukluk Çağı Böbrek Hastalıkları.....433

9. Çocukluk Çağı Endokrin Hastalıkları 485

10. Çocukluk Çağı Nörolojik Hastalıklar 540

11. Çocukluk Çağı Romatolojik Hastalıklar.....608

12. Çocuk Hasta Güvenliği……628

YENİDOĞAN
VE
SORUNLARI

ANNE SÜTÜ

Dr. Öğr. Ü. Ece Koyuncu
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı

Tarihçe

İnsanlık 2 milyondan beri bebeklerini emzirerek beslemektedir. İlkel toplumlarda emzirmeye dişlerin çoğu çıkana kadar devam edilmiştir. Antik çağlara ait çalışmalarda doğumdan sonra bebeğin hayatta kalıp, büyümesi ve gelişmesi için anne sütü verilmesi gerektiği vurgulanır. Tarım toplumunda bebekler önce anne sütü ile daha sonra da hayvan sütü ve lapa ile beslenmişlerdir. Sanayi toplumuna geçildiğinde ise kısa süreli emzirme ile birlikte pastörize sütler ve formül mamalar yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bununla birlikte hijyen yetersizliği, D vitamini eksikliğine bağlı rikets, büyüme ve gelişme geriliği gibi sorunlar ortaya çıkmıştır. Amerikan Pediatri Akademisi'nin 1978 yılında anne sütünün önemini kabul etmesiyle annelerin bebeklerini emzirmeleri teşvik edilmiştir.

Ülkemizde emzirme oranları

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2018 verilerine göre ülkemizde ilk 6 ayda sadece anne sütü ile beslenme oranı %40,7 olup, 2 yaşına kadar emzirme oranları ise %33,5 olarak saptanmıştır. Anne sütü ile beslenme oranları son 15 yılda artış göstermesine rağmen halen olması gerekenin çok altındadır.

Emzirmenin yararları

Anne sütü bebek, anne, aile ve ülke ekonomisi için yararlara sahiptir. Bebek için besleyicidir, sindirimi kolaydır, verimlidir, enfeksiyonlara karşı korur. Anne sütü bebeği otitis media, diyare, pnömoni ve diğer enfeksiyöz hastalıklardan korur. Anne sütü ile beslenen bebeklerde diş çürükleri, yaşamın ilerleyen dönemlerinde tip 1 ve tip 2 diyabet, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, çölyak hastalığı gibi kronik hastalıklar ve çocukluk çağı lösemisi daha az görülür. Koroner kalp hastalığı riskleri daha düşüktür. Astım ve alerjiler anne sütü almış olan çocuklarda daha az görülür. Ayrıca emzirme, çocuklarda aşırı kilolu veya obez olma riskini azaltarak ileri dönemde de sağlığı da iyileştirme potansiyeline sahiptir. Yaşamın ilk 6 ayında sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde okul çağında daha yüksek IQ puanları gösterilmiştir. Kognitif fonksiyonlarının daha iyi, konuşma problemlerinin daha az olduğu görülmüştür. Anne sütü ile beslenen prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin grup B streptokok enfeksiyonu, nekrotizan enterokolit sıklığının azaldığı, yoğun bakım ünitesinde yatış süresinin

kısaldığı, prematüre retinopatisinin sıklık ve şiddetinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca bu bebeklerin nörogelişimsel skorları daha yüksek saptanmıştır

Emzirmenin anne sağlığına da olumlu etkileri bulunmaktadır. Emzirme annede postpartum kanamayı azaltır, laktasyonel amenoreye neden olur. Yağ depolanmasını azaltır, kilo kontrolü sağlar. Anneyi meme ve over kanserinden korur, tip 2 diyabeti, kardiyovasküler hastalıkları, osteoporoz ve kalça kırığını azaltır. Duygusal tatmin sağlar, anne-bebek bağlanmasını artırır. Ucuzdur, hazırlama sorunu yoktur. Sadece anne sütü ile besleme gebelikten korur.

Emzirmenin aile ve ülke ekonomisine de olumlu katkısı vardır. Düşük maliyetlidir aile bütçesine ek yük getirmez. 2018 yılında İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisinde yayınlanan bir makalede ilk 1 ayda mama ile beslenen bir bebeğin 1 aylık mama ücreti asgari ücretin %12,4 ü 6. Ayda ise %23,1 i dir. BM in 2016 sürdürülebilir kalkınma hedeflerinin esas parçası olarak kabul edilmiştir. Emzirmede %10'luk artış ile çocuk hastalıklarının neden olduğu tedavi giderlerinde ABD'de 312 milyon dolar, İngiltere'de 7,8 milyon dolar, Çin'de 30 milyon dolar azalma beklenmektedir.

Anne sütünün içeriği

Anne sütü enerji, protein, yağ, karbonhidrat, vitamin, mineral ve eser elementler, enzim hormon, büyüme faktörleri, bağışıklık maddelerini içeren eşsiz bir besindir.

Olgun, term sütün ortalama makrobesin bileşimi protein, yağ ve laktozdan oluşur. Enerji içeriği 65 ila 70 kcal/dL arasında değişir ve yüksek oranda yağ içeriği ile korelasyon gösterir. Anne sütünde %70 oranında whey, %30 oranında kazein proteini bulunur. Kazein sindirimi zor bir proteindir. Whey proteinin ise sindirimi daha kolaydır. Anne sütünde whey/kazein oranının yüksek olması nedeni ile sindirimi kolaydır. Anne sütündeki ana whey proteini α-laktalbümindir. Ayrıca laktoferrin, salgısal immünoglobulin A (IgA) ve lizozim konak savunmasında görevli whey proteinleridir ve bebeği infeksiyonlara karşı korur.

Anne sütü ile beslenme optimal aminoasit birikimini ve ideal protein yapısını oluşturur. Anne sütünün protein seviyeleri doğum zamanına bakılmaksızın hayatın ilk 4-6 haftası içinde azalır. Anne sütü protein içeriği anne diyetinden etkilenmez ancak anne vücut kitle indeksinde artış ile artar ve çok süt üreten annelerde azalır.

Yağ, anne sütünün en değişken makroöğesidir ve bebeğin ana enerji kaynağıdır. Yağ içeriği yüksek oranda palmitik ve oleik asittir. Emzirmenin sonunda gelen son süt; başında gelen ilk süte göre yağ içeriği bakımından, 2 ila 3 kat daha zengindir ve doygunluk hissinin oluşmasında önemlidir.

Anne sütünün temel şeker içeriği disakkarit laktozdur. Sütte bulunan makrobesinlerden en az değişken olan laktozdur. Anne sütünde bulunan diğer önemli bir karbonhidrat oligosakkaritlerdir. Ancak oligosakkartiler besleyici olmayan biyoaktif faktörler arasındadır.

Anne sütü bebek beslenmesi için ideal standart sağlar. Bununla birlikte anne sütünün vitamin ve mikrobesin (A, B1, B2, B6, B12, D vitaminleri ve iyot gibi) içeriği annenin diyeti ve vücut depolarından etkilenir. Mevcut kılavuzlar, anne sütüyle beslenen bebeklerin doğum sonrası D vitamini takviyesini desteklemektedir. Annenin diyetinden bağımsız olarak, K vitamini de anne sütünde son derece düşüktür. Bu nedenle yenidoğanın hemorajik hastalığından korunmak için doğum sonrası K vitamini enjeksiyonu önerilmektedir.

Anne sütündeki biyoaktif bileşenler meme epiteli, anne sütünde taşınan hücreler ve anne serumu gibi çeşitli kaynaklardan gelir.

1. Büyüme Faktörleri

a) Epidermal büyüme faktörü (EGF) -bağırsak mukozasının olgunlaşma ve onarımında kritik öneme sahiptir. Kolostrumda olgun süte göre 2000 kat daha yüksektir. Prematüre sütünde term sütüne göre daha yüksek oranda bulunur.
b) Nöronal büyüme faktörleri - Enteral sinir sisteminin büyüme ve gelişmesinde etkilidir.
c) İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1, IGF-II, IGF bağlayıcı protein ve IGF spesifik proteazlar - Doku büyümesi için önemli
d) Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) – Anjiyogenez VEGF ve antagonistlerinin ekspresyonu ile düzenlenir.
e) Eritropoietin (EPO) – kırmızı kan hücreleri gelişiminde primer sorumlu hormon, bağırsak gelişiminde etkili
f) Kalsitonin ve somatostatin – büyümeyi düzenleyen hormonlar
g) Adiponektin ve diğer hormonlar – metabolizma ve vücut kompozisyonunun düzenlenmesinde etkili

2. İmmünolojik faktörler

Hücreler – Anne sütünde lenfositler, T hücreler, makrofajlar ve kök hücreler gibi farklı hücreler bulunur. Bu hücreler enfeksiyonlara karşı koruma sağlar ve bağışıklık sisteminin gelişimini teşvik eder. İnsan meme kök hücreleri kendini yenileyebilir, endoderm, mezoderm, ektoderme farklılaşabilir ancak tümöre dönüşmezler. Kan dolaşımıyla uzak organlara giderek nöron, kardiyomiyosit, osteoblast, kondrosit, adipozit, hepatosit, pankreas beta hücrelerine dönüşebilirler. Doku tamir ve yenilenmesinde görev alabilirler, SSS hasarında hücre replasman tedavisinde kullanılabilirler.

Sitokinler ve kemokinler – Anne sütü ile taşınan sitokinler inflamasyonu artıranlar, enfeksiyona karşı savunmada yer alanlar ve inflamasyonu azaltanlar olarak üç gruba ayrılabilir. Bu sitokinler bağırsak bariyerini geçerek bağışıklık aktivitesini etkileyen hücreler ile iletişim kurarlar.

Kazanılmış ve doğal bağışıklık Bebekler kazanılmış bağışıklıkları olgunlaşmamış olarak doğarlar ve patojenlere karşı savunma maternal antikorlara dayanır. Salgısal (s) IgA anne sütündeki baskın antikordur. Ayrıca Laktoferrin, laktaderin, safra asidi uyarıcı lipaz, müsinler, alfa laktalbumin gibi bir dizi molekül de enfeksiyonlara karşı koruma sağlar. Bu moleküller kolostrumda daha fazla olup laktasyonun ilerleyen zamanında azalır. İnsan α-laktalbumin meme bezi hücrelerinden salgılanan, protein ve yağ asiti içeren bir komplekstir. Anne sütünde en çok bulunan oleik asit ile bağlanarak kompleks bir yapı olan «human α-lactalbumin made lethal to tumor cells» (HAMLET) oluşturur. HAMLET hücre çekirdeği, DNA, histon bölgesi, proteozomlar, lizozomal membran, alfa aktinin ve mitokondrideki ATP sentazı etkileyerek, tümör hücresini apopitozla öldürür.

Oligosakkaritler Anne sütünde yararlı mikroorganizmaların büyümesini destekleyen prebiyotik moleküllerdir. Patojen mikroorganizmalar için solubl "aldatıcı" reseptör gibi davranarak bağırsak duvarına tutunmalarını engellerler. Oligosakkaritler anne sütü kolonizasyon bileşimini ve barsak bakteri kolonizasyonunu etkiler.

Probiyotikler Eskiden anne sütünün steril olduğu düşünülse de artık mikrobiyal kolonizasyonu olduğu anlaşılmıştır. Anne sütündeki oligosakkaridler ve probiyotikler, bifidobakteri ve laktobasillerden zengin bir bağırsak florası oluştururlar. Bu da epitel bütünlüğünün korunarak bağırsak geçirgenliğinin azaltılması, patojenlerin uzaklaştırılması ve sIgA aktivitesinin oluşmasında etkilidir. Anne sütü probiyotikleri oligosakkaritleri kullanarak, kolonda organik asitler oluştururlar, asit pH'da patojen bakteriler yaşaması engellenir.

Anne sütü tüm bu protein ve hücre içeriği ile bebek için bir aşı görevi görür. İnflamasyonu, atopiyi, otoimmüniteyi azaltarak, bağışıklık sistemini yaşam boyu kalıcı olacak şekilde etkiler.

Anne sütü mikroRNA (miRNA) dan zengindir. Plazmaya göre (308 μg/L), anne sütünde bol miktarda (47,240 μg/L) bulunur. miRNA 19-25 nukleotitten oluşan, proteine dönüşmeyen kısa fonksiyonel RNA'lardır. Birden fazla gene bağlanarak, protein kodlayan genlerin fonksiyonlarını etkiler. İntestinal epitel hücrelerinden kana geçer, doku ve organlara dağılır. Hücreler arası haberleşme, hücre büyüme ve farklılaşması, sinir sisteminde düzenleyici etki, kardiyosvaküler mortalite ve morbitide üzerine etkilidir.

Yenidoğanın pineal bezi postnatal 3-4. aya kadar ritmik melatonin salgılayamaz. Anne sütü sirkadiyen ritim gösterir. Gündüz sütü, yüksek miktarda kortizol ve aktivite arttırıcı amino asitler içerir. Bunlar uyarılabilirliği, beslenme davranışını ve katobolik süreci tetikler. Gece sütü yüksek miktarda melatonin, triptofan gibi uykuyu tetikleyen amino asitler içerir. Sindirim rahatlar ve hücre yenilenmesi desteklenmiş olur. Anne sütü alan bebeklerin mama ile beslenenlere göre daha düzenli ve kaliteli uyudukları gösterilmiştir.

Emzirme süresi

Emzirmeye doğumdan sonra ilk bir saat içinde başlanmalıdır. İlk 6 ay sadece anne sütü ile beslenme ve emzirmeye 2 yaş ve sonrasına kadar devam edilmesi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF) tarafından önerilmektedir. Bebekler için beslenme şekli en uygun olan kendi annesi tarafından emzirilmesidir. Bunu kendi annesinin sağılmış sütü ile beslenme (kaşık, bardak, biberon ile verilerek), donör anne sütü ve formüllerin kullanımı izler.

Sezaryen doğum, sütün gelmemesi, bebeğin iyi emmemesi veya çok ağlaması gibi çoğunlukla düzeltilebilir nedenler, bebeklere formula desteğinin kolayca verilebilmesine sebep olmaktadır. Erken taburculuk da, emzirmenin tam yeterli hale gelmeden taburculuğa ve annenin evdeki yakınlarının da önerisi ile kolayca erken ek gıdaya başlamasına yol açmaktadır. Emzirmenin uygun başlaması, sürdürülmesi ve anne sütünün desteklenmesi ile ilgili 11 adım esaslarına dayanan "Bebek Dostu Hastane" uygulamasının benimsenmesi şarttır.

Başarılı emzirme için 11 adım

1. Yazılı bir emzirme politikasının hazırlanması
2. Sağlık personelinin eğitimi
3. Hamilelerin emzirme konusunda bilgilendirilmesi
4. İlk bir saat anneyle bebeğin ten temasının sağlanması
5. Emzirme ve sütün salgılanmasını nasıl sürdürecekleri gösterilmeli
6. Yenidoğanlara anne sütünden başka yiyecek, içecek önerilmemeli
7. Anne ile bebeğin 24 saat beraber kalmaları sağlanmalı
8. Bebek her istedikçe emzirilmeli
9. Yalancı meme veya emzik kullanılmamalı
10. Anne destek grupları oluşturulmalı
11. Bebek formüllerinin pazarlanması ile ilgili yasa benimsenmeli

Emzirmenin başlanması ve sürdürülmesi için 32. gebelik haftasından itibaren gebelere anne sütü ve emzirme ile ilgili eğitimler verilmelidir. Annenin memeye ait problemleri tedavi edilmelidir. Gerekli durumlar dışında emzirmeye ara verilmemelidir.

Emzirme başarısı için anne sütünün sağılması, saklanması ve hazırlanması ile ilgili uygun bilgilenme önemlidir. Anne sütündeki bazı besinler, antioksidan, antibakteriyel, prebiyotik, probiyotik ve bağışıklığı güçlendirici özellikleri depolama ile değişebilse de saklanan sütün güvenilir olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Doğrudan emzirme mümkün olmadığında depolanmış anne sütü beslenme için altın standarttır. Her anneye taburculuk öncesi elle süt sağma eğitimi verilmelidir. Sağılmış süt oda ısısında 3 saat, buzdolabında +4 derecede 3 gün, derin dondurucuda -18 derece ve altında 3 ay boyunca saklanabilir.

Anne ve bebeğe ait, bazı sağlık sorunlarının varlığında anne sütünün verilmemesi gerekebilir.

Bebeğe ait nedenler:

1. Galaktozemi-laktozsuz formül ile beslenme gerekir.
2. Fenilketonüri-fenil alanin içermeyen özel formül ile beslenme gerekir.
3. Akçaağaç şurubu hastalığı (MSUD)-lösin, izolösin ve valin içermeyen özel formüller ile beslenme gerekir.

Anneye ait nedenler

1. HIV enfeksiyonu varlığında emzirme kalıcı olarak kesilir

2. Emzirmeye ara verilmesi gereken geçici durumlar

   a) Herpes simpleks virus-Tip 1 (HSV-1) memesi üzerindeki lezyonlarla teması önlemek için aktif lezyonlar iyileşene kadar emzirmeye ara verilir
   b) Aktif H1N1 enfeksiyonu durumunda emzirmeye ara verilebilir; ancak sağılmış süt başka bir kişi tarafından bebeğe verilebilir
   c) Tüberkülozda en az 2 hafta antitüberküloz tedavi kullanana dek (bulaştırıcılık geçene kadar) emzirilmez ancak sağılmış süt verilebilir.
   d) Annenin bebeğe bakamayacak durumda olduğu ağır hastalıkları
   e) Annenin kullandığı ilaçlar:
      i) Radyoaktif iyot-131kullanması durumunda ilaç alımından 2 ay sonra emzirmeye başlanabilir
      ii. Annenin kullandığı psikoterapötik ilaçlar, anti-epileptikler, opioidler,

iii. Sitotoksik kemoterapi tedavisi sırasında emzirmeye ara verilir

iv. Topikal iyot veya iyodofor ilaçlar bebekte tiroid fonksiyonlarını etkileyebilir

Kaynaklar

1. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Türk Neonatoloji Derneği Saglıklı Term Bebegin Beslenmesi Rehberi 2018 Güncellemesi
2. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition, nutrients and bioactive factors. Pediatr Clin N Am 2013; 60: 49-74
3. Infant and young child feeding: model chapter for textbooks for medical students and allied health professionals Geneva, World Health Organization, WHO (2009)
4. Stem cells in human breast milk Ninkia N, Kukharsky MS,· Hewitt MV, et al Human Cell (2019) 32:223–230
5. Alsaweed M, Lai CT, Hartmann PE, et al Human milk cells contain numerous miRNAs that may change with milk removal and regulate multiple physiological processes. Int J Mol Sci 2016 Jun; 17(6): 956
6. HAMLET, a tumoricidal molecular complex from human milk Svanborg C, Aits S, Brest P, et al BMC Proc. 2009; 3(Suppl 5): S11. Published online 2009 24.
7. WAPM Working Group on Nutrition: potential chronobiotic role of human milk in sleep regulation Sertac Arslanoglu , Enrico Bertino, Margherita Nicocia, Guido E Moro J Perinat Med. 2012;40(1):1-8.

YENİDOĞANDA HİPERBİLİRUBİNEMİ

Uzm. Dr. Musa Turgut, Prof. Dr. Özmert M.A. Özdemir
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı

Giriş

Yenidoğan döneminde indirekt hiperbilirubinemiye bağlı sarılıklı bebeklere sıklıkla rastlanılmaktadır. Sağlıklı term bebekler ile geç preterm bebeklerin çoğunda saptanan sarılık, genellikle kendiliğinden düzelmektedir. ‘‘Fizyolojik sarılık’’ terimi serum total bilirubin (STB) düzeyi sarılık nomogramlarına göre normal sınırlar içinde kalan sarılık tanımı için kullanılmaktadır. Sarılıklı bebeklerde en sık uygulanan tedavi yöntemi fototerapi (FT) olup, doğru endikasyon koymadan FT uygulamak antioksidan sistemleri iyi gelişmemiş, özellikle prematüre bebeklerde pek çok olumsuz sonuçlara neden olabilmekte, hatta bilirubinin oksidanlara bağlı hücre yıkımındaki koruyuculuğunu azaltabilmektedir. Diğer yandan ciddi hiperbilirubinemi saptanan bebekler, zamanında ve uygun şekilde tedavi edilmezler ise bilirubin yüksekliği akut ve/veya geç dönemde önemli ve ciddi nörolojik hasarlanmalara neden olabilmektedir.

Bu sebeple indirekt hiperbilirubilinemili yenidoğanlar dikkatli değerlendirilmeli ve sarılığın sağaltımındaki amacın bilirubinin beyni hasarlandıracak seviyelere erişmesini engellemek olduğu unutulmamalıdır. Burada, tıp fakültesi öğrencilerine yönelik sarılıklı yenidoğanda bilirubin metabolizması, indirekt ve direkt hiperbilirubinemi etiyolojisi, tanı ve tedavisi ile ilişkili güncel literatür bilgileri genel bir bakış açısı ve özet olarak verilmeye çalışılmış olup detaylı bilgilerin ekte sunulan kaynaklardan okunması önerilmiştir.

Bilirubin Metabolizması

Bilirubin, hemoglobinin (Hb) oksijen taşıyan bölümü olan hem’in katabolizması sonucu ortaya çıkan son üründür. Bilirubinin %85’i eritrosit yıkımından, %15’i ise myoglobin, sitokrom, katalaz, siklooksijenaz, guanil siklaz, nitrik oksit sentaz ve peroksidaz gibi diğer hemoproteinlerin yıkımından oluşur.

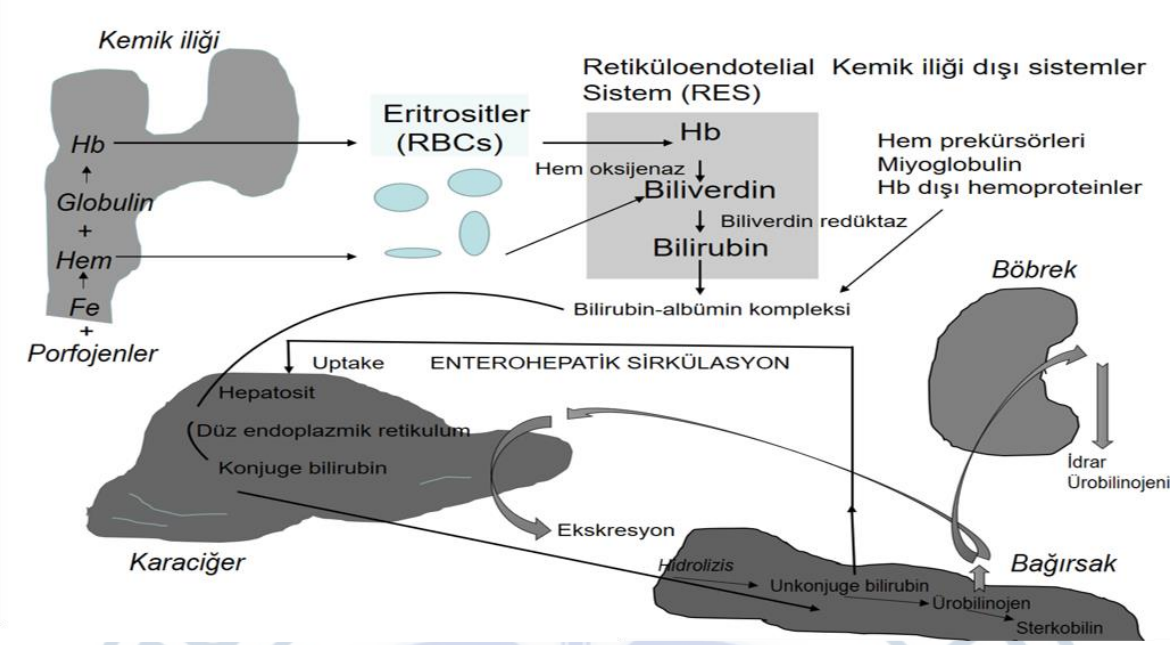
Hemoglobinden, önce globulin ayrılır. Hem halkasından bir C (karbon) atomu CO (karbonmonoksit) olarak ayrılır. Ortaya çıkan demir tekrar kullanıma girer. Hem, sırasıyla hemoksijenaz ve biliverdin redüktaz ile tepkimeye girerek indirekt bilirubine dönüşür (Şekil 1).



Şekil 1. Hem'den bilirubin oluşum basamakları

Hemoksijenaz karaciğer, dalak ve makrofajlarda yani retiküloendoteliyal (RES) sistemde bulunur. Kalay ve çinko metalloporfirinler hem oksijenazı inhibe ederler. Buradan hareketle hiperbilirubineminin tedavisinde metalloporfirinler kullanılmıştır, ancak sadece hemoksijenaz değil başkaca pek çok vücut için yararlı enzimleri de etkilediği, yarardan çok zararının olabileceği nedeniyle tedavi için kullanımı önerilmemektedir.

Bilirubin zarlardan geçebilir. Bu şekilde intrauterin dönemde plasentadan geçerek atılır. Ancak bebek doğduktan sonra yüksek konsantrasyonda kan-beyin bariyerini geçerek kernikterusa neden olur. Bilirubin, albümine bağlanarak bu zararlı etkisinden korunulmuş olur. Albümine bağlandıktan sonra karaciğere gelir, hepatosite geçmeden önce albüminden ayrılır, taşıyıcılar (organik anyon transpoter protein = OATP) aracılığıyla hepatosite (sitoplazmaya) girer, sitoplazmada glutatyon-S-transferaz A (B ligandin=Y protein) ve az miktarda Z protein ile düz endoplazmik retikulum (ER)'a taşınır ve burada üridin difosfat glukronil transferaz (UDPGT) ile konjuge edilip safra ile atılır. Bağırsakta bakterilerce ürobilinojen ve sterkobiline çevrilir (Şekil 2). Bağırsaklarda konjuge bilirubinin bir kısmının enzimatik ya da non-enzimatik olarak unkonjuge forma çevrilmesi ve bunun da bağırsak villuslarından emilerek tekrar dolaşıma katılmasına enterohepatik sirkülasyon denilmektedir.



Şekil 2. Bilirubin sentezi, taşınması ve metabolizmasının yolları
Fanaroff & Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, 10th ed, 2015 kaynağından uyarlanmıştır.

Fetal Bilirubin

Gebeliğin <30 hafta (17-30 hafta) bebeklerde UDPGT aktivitesi çok düşüktür, yetişkin enzim aktivitesinin %0,1'i kadardır. Zamanında doğmuş bir yenidoğanın UDPGT aktivitesi %1 iken postnatal 6 ile 12 hafta arasında erişkin düzeyine ulaşır. Beta glukronidaz aktivitesinin fazla olması nedeniyle enterohepatik sirkülasyon fazladır. Hepatik bilirubin "uptake" aktivitesi azdır. İndirekt bilirubin plasentadan konsantrasyon farklılığına ve albümin bağlanma farklılığına göre "bidirectional diffüsion" ile kolayca anne dolaşımına taşınır. Direkt bilirubin ise plasentadan oldukça zor geçebilir. Fetal biliverdin plasentadan temizlenemez.

Doğum Sonrası Bilirubin Neden Artar?

Eritrosit ömrü erişkine göre yenidoğanlarda daha kısadır (70-90 gün). PaO_2 basıncı arttığı için yüksek Hb düzeyine ihtiyaç yoktur. Enterohepatik dolaşım artmıştır (az beslenme, beta-glukuronidaz aktivitesi, bakteri kolonizasyonu), barsağa geçen bilirubinin %25'i geri emilmektedir. Ayrıca, yenidoğanda ligandin veya Y proteini (hepatosit içinde bilirubini düz ER'ye taşıyan protein) düzeyleri erişkinden daha düşüktür. UDPGT enzimi aktivitesi de yenidoğan döneminde düşüktür. Tüm bu nedenlerden dolayı yenidoğan döneminde sarılık sık gözükmektedir.

Yenidoğanlarda ciddi hiperbilirubinemi gelişmesi için risk faktörleri Tablo 1'de, hiperbilirubinemili yenidoğanların nörotoksisite gelişmesi için risk faktörleri ise Tablo'2 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Yenidoğanlarda Ciddi Hiperbilirubinemi Gelişmesi için Risk Faktörleri

Prematüre (risk 40 haftanın altındaki her ek hafta ile artar)
Hemolitik bozukluklar (örn.; Neonatal alloimmün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, diğer kalıtsal hemolitik durumlar)
Erken başlangıçlı sarılık (doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde)
Yenidoğan sarılığı tedavisine ihtiyaç duyan ebeveyn veya kardeş
Kalıtsal bir hemolitik bozukluğu düşündüren aile öyküsü (örn.;G6PD eksikliği, kalıtsal sferositoz, kalıtsal stomatositoz)
Sefal hematom veya internal hemoraji
Makrozomik diabetik anne bebeği
Down Sendromu
Yetersiz anne sütü ile beslenme

Tablo 2. Hiperbilirubinemili Yenidoğanlarda Nörotoksisite Risk Faktörleri

Gebelik yaşı <38 hafta ve bu risk prematürite derecesi ile artmaktadır.
Albümin <3,0 g/dL*
Yenidoğanın alloimmün hemolitik hastalıkları (yani, pozitif DAT)**
Önceki 24 saatte önemli klinik instabilite
G6PD eksikliği veya diğer hemolitik durumlar
Sepsis

*****Term ve geç preterm yenidoğanlarda albümin düzeylerinin rutin olarak kontrol edilmesi gerekli değildir. ******Negatif bir direk Coombs testi, özellikle ABO uyumsuzluğu durumunda yenidoğan alloimmün hemolitik hastalıkları tanısını dışlamaz. Hemoliz için klinik endişe varsa daha ileri araştırmalar yapılmalıdır.

Bilirubin Toksisitesi

Yüksek konsantrasyonda, konjuge olmamış bilirubin başta sinir hücreleri olmak üzere birçok değişik hücrede metabolik fonksiyonları etkileyebilmektedir. Kan-beyin bariyer bütünlüğünü bozan bazı klinik durumlarda (preterm ve hasta bebekler, hipoksi, sepsis, menenjit, intrakranial kanama, asidoz vb.), bilirubinin beyine geçişi ve dolayısıyla toksisite riskini daha da arttırmaktadır.

Bilirubin albümine 1/1 oranında bağlanır. Her 1 gram albümin 8,2 mg bilirubin bağlar. Plazma albümini 3 gr olan bir bebek yaklaşık 25 mg bilirubin bağlar. Sülfisakzazol, seftriakson,

rifampisin, aspirin, hipoksi, hiperosmolarite, hiperkarbi, asidoz, serbest yağ asitleri bilirubin ile albumine bağlanmada yarışır.

Patofizyolojisi

Serbest bilirubin sinir uçlarında toplanarak; membran potansiyellerinde ve işitsel beyin sapı iletisinde azalmaya neden olur. Hücresel elemanlara bağlanarak; madde transportunda, nörotransmitter sentezinde ve mitokondriyal fonksiyonlarda bozulmaya neden olur. Bilirubinin nöronlara retrograd alımı; nöron fonksiyon bozukluğu, nöronlarda piknoz ile glioz ve nöron ölümüyle sonuçlanır.

Bilirubinin Santral Sinir Sistemi Etkileri

Günümüzde bilirubinin santral sinir sistemi etkileri yani bilirubin ensefalopatisi ile ilişkili değişiklikleri tanımlamada bilirubinin indüklediği nörolojik disfonksiyon (*Bilirubin-Induced Neurologic Dysfunction*, BİND) teriminin kullanılması önerilmektedir. Bu BİND terimi hafif ve belirsiz nörolojik bozukluklardan (izole işitsel nöropati, hareket bozuklukları, distoni, bilişsel bozukluklar, hafif zeka geriliği), akut bilirubin ensefalopatisi ve post-ikterik sekelleri (nöromotor/işitsel) de içine alan geniş bir spektrum gösterir. Burada özellikle Akut Bilirubin Ensefalopatisi ve Kernikterus'tan bahsedilecektir.

Akut Bilirubin Ensefalopatisi

Amerikan Pediatri Akademisi "akut bilirubin ensefalopatisi" teriminin doğumdan sonraki ilk haftada görülen bilirubin toksisitesinin akut belirtilerini tanımlamak için kullanmaktadır. Nörolojik hasarlanma için belirli bir total serum bilirubin (TSB) değeri bildirilmese de hemoliz, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, prematürelik, asidoz, sepsis, letarji, albümin düşüklüğü gibi durumlarda nörolojik hasarlanma riski artmaktadır.

Erken dönemde bilirubin nörotoksisitesi geçici ve geri dönüşümlü olabilir. Total serum bilirubin değeri 10-20 mg/dL olan bebeklerde erken dönemde beliren BAER (Brainstem Auditory Evoked Response) odiyometrik işitme testi anormal bulgularının (III, IV ve V latens dalgalarında uzama) uygun tedavi sonrası TSB'nin düşmesi ile düzeldiği belirtilmektedir.

Ayrıca yine erken dönemde yüksek bilirubin düzeyleriyle beyin manyetik rezonans (MRI) bulgularında (globus pallidus, putamen ve hipokampal bölgelerde sinyal değişiklikleri) beliren anormal bulguların uygun tedaviyle tümüyle kaybolabildiği bildirilmektedir. Yani bilirubin yüksekliği santral sinir sisteminde bazı anormal bulgulara neden olabilmekte ancak erken ve uygun tedaviyle bu bulgular düzelebilmektedir, ancak geç kalınırsa o zaman ciddi ve

kalıcı nörolojik hasarlanmalara neden olabilmekte, kalıcı olan nörolojik hasarlanma ise kernikterus olarak adlandırılmaktadır.

Kernikterus

Kernikterus teriminin bilirubin toksisitesinin kronik ve kalıcı klinik sekellerini tanımlamak için kullanılması önerilmiştir. Bilirubine bağlı nörotoksisite sonucunda ortaya çıkan kalıcı nörolojik hasarla karakterize klinik tabloya kernikterus denir. Eğer akut bilirubin ensefalopatisi erken dönemde tanınmaz ya da tedavi edilmez ise kalıcı nörolojik hasarlanmaya (Kernikterus) gidebilir.

Patolojik olarak, bazal gangliyon, hipokampus, subtalamik nükleus ve serebellumda sarıya boyanma ve nekroz vardır. Kan beyi bariyerinin bozulması riski (preterm ve hasta bebekler, konvülziyon, sepsis, menenjit, hipertansiyon, intrakranial kanama vb.) artırır. Kernikteruslu term bebeklerde mortalite %50 iken, pretermlerde daha yüksektir.

Kronik bilirubin ensefalopatisinin özgün bulguları erken dönemde değil daha geç dönemde bulgu vermektedir, ancak klasik dörtlü bulgusu olarak; ekstrapiramidal bozukluklar (Koreatetoid serebral palsi), sensorinöronal işitme kaybı, bakış anormallikleri ve diş minesi hipoplazisi bildirilmektedir.

Kernikterus üç evreye ayrılabilir:

Evre 1 (1-2 gün) Sarılık belirgin, letarji, hipotoni ve beslenme yetersiz. Birkaç gün sürer.

Evre 2 (3-7 gün) Hipertoni, opüstotonüs, tiz sesle ağlama ve ateş yükselmesi. Beyin sapı işitsel potansiyeller alınamaz. Bir hafta sürer.

Evre 3 (>7 gün) Hipertoni daha hafif hal alır, gerilemeye başlar, koreoatetoz, işitme-görme bozuklukları, beslenme bozuklukları belirgindir. Konvülziyon görülebilir. Kernikterusa gidişatın göstergesidir.

Fizyolojik Sarılık

UDPGT aktivitesinde azalma, enterohepatik sirkülasyonun artma ve bilirubinin hepatik "uptake" inde azalma (ligandin proteinlerinde azlık) gibi nedenler yenidoğanda fizyolojik sarılığın oluşumuna sebep olur. Fizyolojik–patolojik sarılık tanımlaması için bebeğin gebelik haftası, postnatal yaşı, riskleri bilinmeli ve TSB saat olarak bilirubin nomogramında değerlendirilmelidir.

Term yenidoğanda fizyolojik sarılık, kordon kanındaki total bilirubin konsantrasyonunun yaklaşık 2 mg/dL'den ortalama pik değeri olan 5-6 mg/dL'ye ilerleyici bir artışla karakterize edilir. Çoğu total bilirubin seviyesi 72-96 saatte zirve yapar ve 10-14 mg/dL ulaşır. Bunu, total bilirubinin yaşamın 5. gününde yaklaşık 3 mg/dL'ye hızlı bir düşüşü izler.

Preterm yenidoğanlarda fizyolojik sarılık term yenidoğanlara göre daha şiddetlidir. Geç preterm bebeklerde, ortalama pik total bilirubin konsantrasyonları yaşamın 5. gününde 10-12 mg/dL'ye ulaşabilir. 10-12 mg/dL kadar düşük ortalama pik indirekt bilirubin konsantrasyonları bazı yüksek riskli, düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda akut bilirubin ensefalopatisi ile ilişkili olabileceğinden, prematüre yenidoğanlarda tüm görünür sarılık dereceleri çok iyi değerlendirilmeli, yakından takip edilmeli ve eksiksiz olarak araştırılmalıdır. Yoğun bakım odasında bakılan immatür prematüre bebeklerin fizyolojik zirve total bilirubin seviyesi net olarak bilinmemektedir.

Post-term bebeklerde (≥42 hafta) term yenidoğanlara göre daha düşük düzeyde fizyolojik sarılık olması beklenir ve en yüksek total bilirubin konsantrasyonları 2,5 mg/dL'nin altındadır.

I- Yenidoğanda İndirekt Hiperbilirubinemi Nedenleri

Bilirubin yapımında artış, bilirubinin enterohepatik sirkülasyonunda artış ve bilirubin klerensinde azalma başlıkları altında Tablo 3'te indirekt hiperbilirubinemi nedenleri sunulmuştur.

İmmün Hemolitik Anemiler

Rh immünizasyonu (Eritroblastosis fetalis)

Rh (-) annenin Rh (+) fetusa gebe kalması sonucu, fetusun eritrosit (0,1 mL) antijenine karşı annede oluşan antikorların [Rh sistemi içinde (Anti-D, Anti-c, Anti-C, Anti-e, Anti-E ve Anti-Cw gibi) ve Rh sistemi dışında (Kell, Duffy, Kidd, Xg, Lewis ve MNS gibi)] transplasental olarak fetusa geçişi ile duyarlanmanın gelişmesidir.

Fetomaternal transfüzyon ilk trimesterde %7, ikinci trimesterde %16, üçüncü trimesterde %29 ve peripartum %50 oranında gerçekleşme ihtimali vardır. Etkilenen bebeklerin %50'sinde tedavi gerekmezken %25-30'unda fototerapi veya kan değişimi, %20-25'inde ise hidrops fetalis gelişebilir. Eğer fetal hematokrit <%30 ise intrauterin kan transfüzyonu yapılması önerilmektedir. Ağır fetal alloimmünizasyonda gebeliğin erken döneminde intrauterin transfüzyon öncesi (<21 hafta) intravenöz immünglobulin G (İVİG) verilenlerde (fetal RES

makrofajlarındaki Fc reseptörlerini bloke ederek) fetal sağ kalımın %36 oranında arttırılabileceği rapor edilmiştir. Rh uyuşmazlığını önlemek için Rh negatif anneye 28. gebelik haftasında ve postnatal ilk 72 saat içinde anti-D immüngolobulin (300 µg) önerilmektedir

Tablo 3. İndirekt Hiperbilirubinemi Nedenleri

Bilirübin yapımında artış
Hemolitik hastalıklar • İmmün mekanizmalar (Rh, ABO, diğer kan grup uyuşmazlığı) • Kalıtsal nedenler (eritrosit membran defektleri, enzim eksiklikleri) • Hemoglobinopatiler (α-Talasemi, β-Talasemi) • Unstabil hemoglobinler (Kongenital Heinz body hemolitik anemi)
Bilirübin yapımında artışla ilgili diğer nedenler • Sepsis • DİK • Kanın ekstravazasyonu (hemoraji, hematom) • Polisitemi • Diabetik annenin makrozomik bebeği
Bilirübinin enterohepatik sirkülasyonunda artış • Anne sütü sarılığı • Pilor stenozu (azalmış klerensde rol alır) • İnce veya kalın barsak tıkanıklığı veya ileus
Klerensde azalma
Prematürite
G6PD eksikliği
Yenidoğanın metabolik eksikliği • Crigler Najgar sendromu • Gilbert sendromu • Tirozinemi • Galaktozemi • Hipermetioninemi
Metabolik • Hipotiroidizm • Hipopitütarizm

ABO uyuşmazlığı

Anne O grubu, bebek A ya da B kan grubu olup, annede doğal olarak bulunan anti-A ve/veya anti-B antikorların fetusa geçmesi ile etkilenimin olmasıdır. İlk bebekte de %88 oranında etkilenme olabilir. A ve B antijenleri tüm vücut dokularında bulunması, plasental A ve B antijenlerince maternal Ab (antikorların) nötralize edilmesi ve Anti-A ve anti-B'nin zayıf işlerliği nedeniyle Rh uyuşmazlığına göre ABO uyuşmazlığı daha hafif seyirlidir.

ABO ve Rh Uyuşmazlığı Aynı Anda Olursa Ne Olur?

Tüm vücut dokularında A ve B antijenlerinin bulunması nedeniyle fetomaternal transfüzyon olmadan da '0 kan grubu' annede doğal olarak anti-A ve anti-B antikorları plazmada bulunur, bu nedenle fetomaternal transfüzyon durumunda fetal eritrositler hızlıca elimine olacak, ayrıca annedeki antikorlar transplasental geçiş sırasında dokulardaki antijenler

tarafından da yakalanacağı için ABO ile birlikte Rh immünizasyonu varsa duyarlanma %16'dan %1-2'ye düşecektir, yani daha az etkilenim olacaktır.

Direk Coombs Testi Negatif Alloimmün Hemolitik Hastalık Olabilir mi?

Negatif bir direk Coombs testi, özellikle ABO uyumsuzluğu varlığında (yenidoğan eritrositlerindeki A ve B antijenlerinin yeterli sayıda olmaması, daha az antijenik gelişmişlik ve antijenik bölgelerinin birbirinden uzak olması nedeniyle reaktif maddeyle aglütinasyonun zor olması test negatifliğine neden olabilir) yenidoğanın alloimmün hemolitik hastalık tanısını dışlatmaz. Hemoliz için klinik endişe varsa daha ileri tekniklerle ABO uyumsuzluğu araştırması yapılmalıdır.

Eritrosit Membran Defektleri ve Enzim Eksiklikleri

Eritrosit membran defektleri (herediter sferositoz, eliptositoz, piropiokilositoz, sitomatositoz) ve enzim eksiklikleri (G6PD, pirüvat kinaz, hekzokinaz, glikoz fosfat izomeraz, fosforüktokinaz gibi) direkt coombs testi negatif, indirekt hiperbilirubin hakimiyetinde hemoliz bulguları varsa akla gelmelidir.

Neonatal Sepsis

Neonatal eritrositler hücre zedelenmesine hassastır ve oksidatif stres ile Heinz body formasyonu oluşur. Oksidanlar ile HO (hemoksijenaz) indüklenebilir. Bilirübin koruyucu bir antioksidandır ve infeksiyonun başlaması ile birlikte düzeyi tüketime bağlı azalır, ancak koruyucu mekanizması gereği bilirübin düzeyinde artışa neden olabilir. Karaciğer tutulumu (bakteriyel, viral, fungal veya protozoal) sonucu, hepatit, karaciğer işlev bozukluğu nedeniyle de bilirubin artışı olabilir.

Diabetik Annenin Makrozomik Bebeği

Diabetik anne bebeğinde kronik fetal hipoksemiye bağlı eritropoetin düzeyi artar, artmış eritropoezise neden olur. Bu yüksek üretim inefektiftir ve polistemiyle sonuçlanır. Ayrıca diabetik anne sütü normale göre 3 kat fazla beta-glukronidaz aktivitesi içerir ki bu da konjuge bilirubini unkonjuge forma çevirmekte ve enterohepatik sirkülasyonu arttırmaktadır. Hem inefektif polisteminin olması hem de beta-glukronidaz aktivitesinin yüksek olması diyabetik anne bebeklerinde indirekt hiperbilirubinemi gelişimi için risk faktörleridir.

Anne Sütü Sarılığı

Serum bilirubininin 12 mg/dL'nin üstüne çıkması anne sütü ile beslenen bebeklerin %13'ünde mama ile beslenenlerin ise %4'ünde görülmüş, bu durum anne sütü sarılığına dikkat çekmiştir.

Erken anne sütü sarılığı (Anne sütü yetersizliği sarılığı)

Postnatal ilk hafta içinde (ilk birkaç gün) görülür. Maternal ya da bebeğe ait problemler (yetersiz emme tekniği, süt yetersizliği, vs) yenidoğanın iyi beslenememesi ile sonuçlanır. Yenidoğan hipokalorik, dehidrate kalır ve bilirubinin enterohepatik sirkülasyon artar, bu da yenidoğanda hiperbilirubinemiye neden olur. Burada asıl sorun bebeğin yeterince anne sütüyle beslenememesidir, yani açlıktır. Bu durum sıklıkla ilk gebeliklerde ve erken yaş annelik durumunda görülmekte, bu bebeklerin annelerine iyi bir emzirme eğitimi ve desteği verilirse ve bebekler annesini iyi emerse sarılık sorunu gözlenmez.

Geç anne sütü sarılığı (içerik ve kompozisyon değişimi)

Genellikle hiperbilirubinemi postnatal üçüncü günden sonra ortaya (%10-30'u 2-6 hafta) çıkar, ikinci haftada pik yapar, TSB 5-10 mg/dl çıkar ve üç aya kadar sürebilir, ardından tedrici azalarak düşer.

İnvitro şartlarda; UDPGT'nin kompatatif inhibitörü olan anne sütündeki pregnane-3-alfa, 20-beta-diol (progesteron metaboliti) ve anne sütünün yüksek oranda non-esterifiye uzun zincirli yağ asitlerinin hepatik UDPGT'ı inhibe etmesi geç anne sütü sarılığının nedeni olarak suçlanmaktadır. Bazı annelerin sütlerinde beta-glukronidaz aktivitesi de yüksektir ve bu durum da enterohepatik sirkülasyon artışıyla sarılığa neden olur.

TA7 UDPGT gen promotor varyasyonu ile uzamış anne sütü sarılığı arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir. Özetle geç anne sütü sarılığında anne sütündeki bazı maddelerin UDPGT enzim aktivitesini azaltması ya da enterohepatik sirkülasyonun artışı nedeniyledir, ancak ne olursa olsun anne sütü yenidoğan gelişimi için oldukça önemli olduğundan kan değişim sınırına gelmedikçe anne sütü kesilmez ve emzirilmeye devam edilmelidir.

Pilor Stenozu

Kusma ile birlikte yaşamın 2-3. haftalarında %10-25 olguda indirekt hiperbilirubinemide artış olduğu görülmüştür. Hepatik UDPGT aktivitesinde azalma, intestinal hormonlarla enzim inhibisyonu ve UDPGT TA7 promotor gen varyasyonu bu duruma neden olabileceği yönünde

düşünceler vardır. Duedenal ve jejunal tıkanıklıklar da gastrointestinal bilirubin reabsorsiyonunda artışla yani enterphepatik sirkülasyonda artışla indirekt hiperbilirubinemi gelişebilmektedir.

G6PD Eksikliği

Glikoz metabolizmasında Pentoz-fosfat yolunun ilk enzimidir; G6P'dan 6-fosfoglukanolakton ve bu esnada NADP'den NADPH oluşur. NADPH ise glutatyon oluşumu için çok önemli bir antioksidandır. X'e bağlı ressesif kalıtımla geçen, en sık gözüken eritrositer enzim eksikliğidir.

Heterozigot bayanlarda X kromozomunda delesyona bağlı görülebilir. Type A+, Type B+, Type A-, Mediterranean Type, Canton Type gibi farklı genetik varyantları vardır. G6PD eksikliği ve UDPGT gen TA7 promotor polimorfizmi olanlarda TSB yüksekliği daha belirgindir. Özellikle ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz ülkelerinde sık görülür.

Crigler-Najgar Sendromu Tip I

Otozomal resesif kalıtılır. UDPGT enzimi yoktur. Doğumdan sonra birkaç gün içerisinde ağır indirekt hiperbilirubinemi yüksekliği görülür. Hemoliz olmaksızın ilk hafta sonunda TSB >20 mg/dL ise hem ayırıcı tanılarda aklımıza gelmelidir hem de nörolojik etkilenimler açısından dikkatli olunmalıdır.

Perkütan karaciğer biyopsisinden mikroassay ile UDPGT aktivitesi ölçümü veya oral menthol alımı sonrası idrar menthol glukronid ölçümüyle tanı konulabilir. Pratik olarak tip I ile tip II ayrımında, hastanın serum bilirubinini tehlikeli aralığının altında tutmak için düzenli fototerapi gerekiyorsa, hasta tip I olarak kabul edilmelidir.

Tedavide amaç kernikterusu önlemek, bunun için kan değişimi ve fototerapi yapılabilir. Kesin tedavi karaciğer transplantasyonudur.

Crigler-Najgar Sendromu Tip II

Crigler-Najgar (CN) Tip I'den daha sık ve benigntir. Otozomal resesif ve dominant kalıtım özelliği gösterebilir. UDPGT aktivitesi vardır ancak düşüktür. Kısa süreli kullanılan fenobarbitale yanıt vardır (Tip I ile ayırımında çok önemli). Tip II hastalığı olanların çoğunda, fenobarbital uygulaması sonrasında muhtemelen rezidüel UGT1A1 aktivitesini indüklenir ve serum bilirubin konsantrasyonu %25'ten daha fazla azaltılabilir.

Her iki tip CN sendromunda da UGT1A1 gen exonunda mutasyon varlığından söz edilmektedir.

Gilbert Sendromu

Toplumun %6'sını etkileyen, indirekt hiperbilirubinemi ile karakterize, otozomal dominant ve ressesif kalıtım gösteren bening bir hastalıktır. Hepatik "uptake" ve UDPGT aktivitesinde azalma temel patolojidir. Yenidoğan döneminde genellikle bulgu vermez. CN Sendromları ve Gilbert Sendromu aralarındaki farklar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Crigler-Najgar (CN) Sendromları ve Gilbert Sendromu Özellikleri

Özellik	**CN Tip I**	**CN Tip I**	**Gilbert Send.**
Kalıtım	OR	OR/OD	OD/OR
UDPGT aktivitesi	Yok	<%10	%50
Total Serum Bilirubin	>20 mg/dL	5-15 mg/dL	3-5 mg/dL
Kernikterus	Yüksek risk	Değişken risk	Risk yok

Galaktozemi

Klasik galaktozemi otozomal ressesif geçişli, galaktoz-1-fosfat üridiltransferaz (GALT) eksikliğidir. İnsidansı 1/100.000'dir. Hepatomegali, hipoglisemi, katarakt, kolestaz, kusma ve büyüme geriliği ile karakterizedir.

Diğer galaktoz metabolizma bozuklukları galaktokinaz ve üridin difosfat galaktoz-4-epimeraz eksiklikleridir.

Yenidoğan Metabolik Hastalıkları

Galaktozemide ilk hafta içinde indirekt bilirubinemi artışı ile başlar ancak 2. haftadan itibaren karaciğer hasarlanması ile direkt hiperbilirubinemi formuna döner. Tirozinemi ve hipermetionemide de yenidoğan karaciğer tutulumuna bağlı başlangıçta indirekt hiperbilirubinemi olabilir, ancak daha sonra kolestatik sarılık gelişir.

Transient Neonatal Familyal Hiperbilirubinemi (Lucey-Driscoll Sendromu)

Yaşamın ilk 48 saatinde annesi ≥20 mg/dl TSB düzeyine maruz kalmış yenidoğanlarda görülür. Exchange transfüzyon yapılmayanların çoğunda kernikterus gelişir. Hemoliz yoktur ve bebek sağlıklı görünür. Anne ve bebekte saptanamayan yüksek düzeyde UDPGT inhibitör varlığından bahsedilmektedir ve postnatal 14 günde TSB düzeyleri normale döner.

Hipotiroidi

Konjenital hipotiroidide UDPGT enzim yetersizliği olup, haftalarca devam edebilir ve %10 olguda indirekt bilirubinde aşırı artma ve uzamış sarılık görülür. Hepatik "uptake" de bozulma, hepatik bağlayıcı proteinlerde azalma ve tiroid hormonlarının UDPGT protein ekspresyonunu değiştirebilmesinin sebep olduğu düşünülmektedir.

Hipopitütarizm

Konjenital hipopitütarizm ile birlikte uzamış sarılık (direkt ya da indirekt bilirubin yüksekliği) tanımlanmıştır.

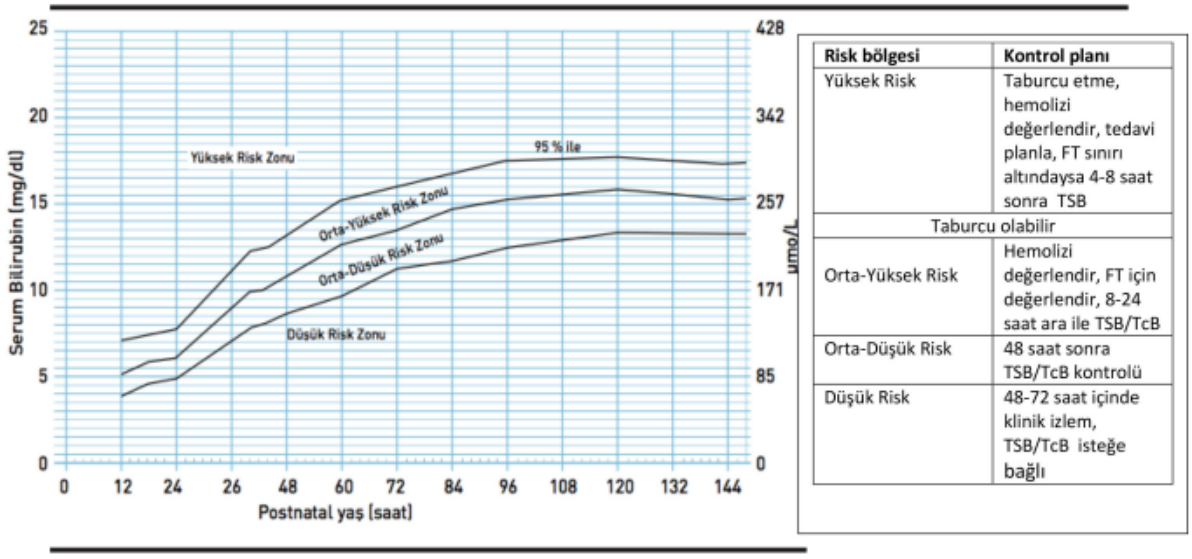
Yenidoğan Sarılığında Tedavide Temel Yaklaşım

Önleme

Bebeklerin sarılık riskini azaltmak amacıyla tüm yenidoğanlara postnatal ilk altmış dakikada içinde emzirmenin başlatılması ve emzirmenin günde 8-12 keze çıkılması önerilmektedir. Tüm bebeklerde şiddetli sarılık oluşma riski açısından yatışı sırasında takip edilmelidir ve taburculuktan önce risk faktörleri gözden geçirilmelidir.

Risk Zonunun Belirlenmesi

Postnatal yaş ve total serum bilirubin değerlerine göre bebeklerin risk durumu belirlenmelidir. Bebeklerde iki farklı zamanda bilirubin düzeyi alınarak bu değerler risk nomogramı (Şekil 3) üzerine işaretlenerek bilirubinin yükselme hızı değerlendirilir. Bu nomogramda bilirubin düzeyi üst persantil eğrilerine doğru yükseliyorsa hastada hemoliz düşünülür ve hasta hemoliz açısından takip ve tetkik edilir. Eğer bebeğin taburculuk zamanı gelmişse risk zonuna göre tekrar sarılık kontrol günü de belirlenmelidir.



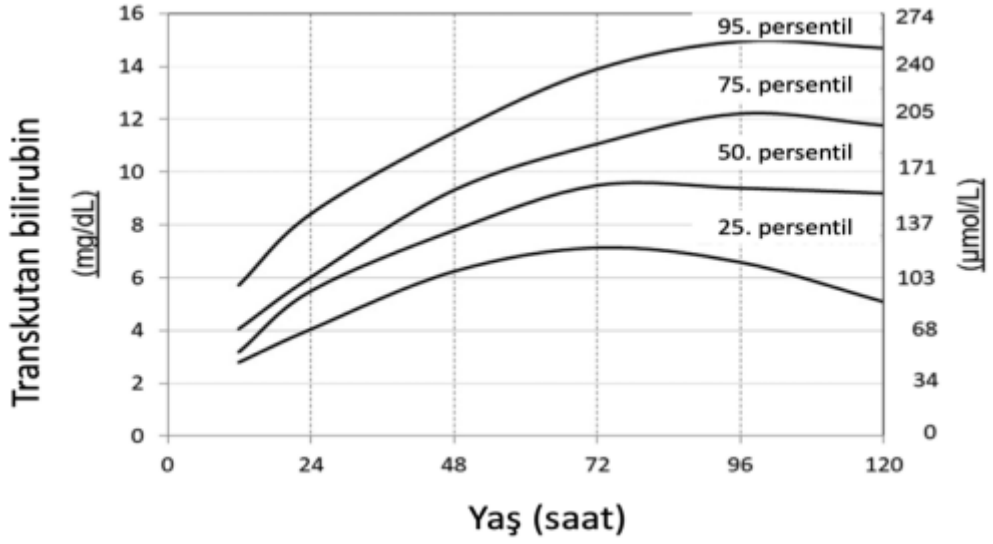
Risk bölgesi	Kontrol planı
Yüksek Risk	Taburcu etme, hemolizi değerlendir, tedavi planla, FT sınırı altındaysa 4-8 saat sonra TSB
Taburcu olabilir	
Orta-Yüksek Risk	Hemolizi değerlendir, FT için değerlendir, 8-24 saat ara ile TSB/TcB
Orta-Düşük Risk	48 saat sonra TSB/TcB kontrolü
Düşük Risk	48-72 saat içinde klinik izlem, TSB/TcB isteğe bağlı

Şekil 3. Postnatal yaş ve total bilirubin değerlerine göre risk durumu nomogramı (18 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Bilirubin Ölçüm Yönteminin Seçilmesi

Sarılıklı yenidoğanlarda bilirubin seviyelerinin tespitinde altın standart TSB'nin ölçülmesidir. Ancak doğumdan sonra 24 saati geçmiş, doğum haftası ≥35. gebelik hafta olan yenidoğanlarda transkutanöz bilirubin (TcB) ölçümü de yararlıdır.

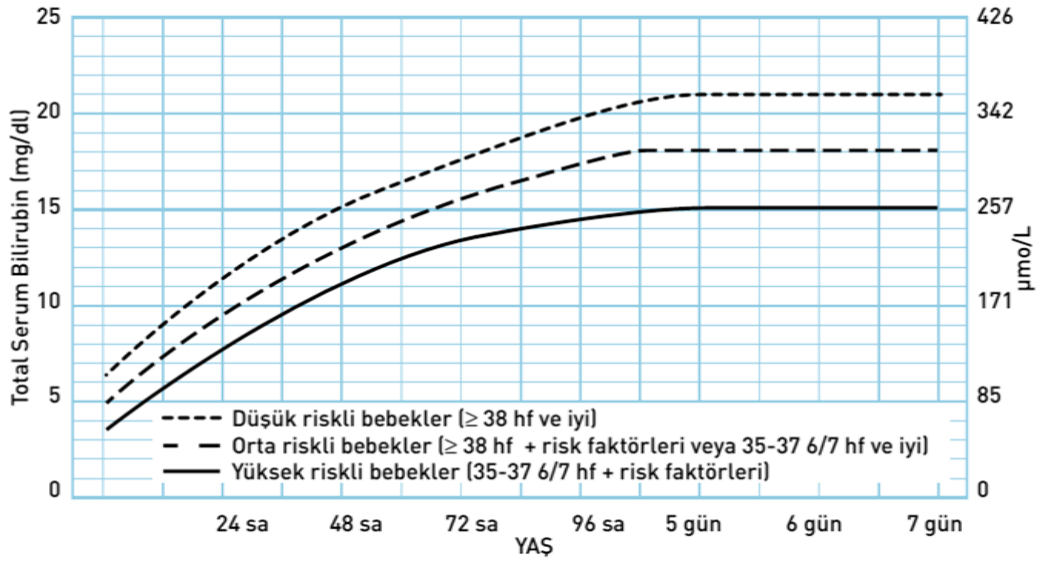
Yenidoğan <35 haftanın altında, postnatal ilk 24 saat içerisinde, TcB ≥250 micromol/L (14.6 mg/dL), klinik iyi değilse, fototerapi altında ya da almışsa, transkutanöz bilirubin nomogramında (Şekil 4) TcB değeri >75. persantil ve tedavi kararı verilirken kesinlikle TSB ölçülmelidir.



Şekil 4. Gebelik yaşı ≥35 gebelik haftasından büyük, anne sütü ile beslenen, sağlıklı yenidoğanların postnatal bilirubin düzeylerinin doğal seyrini gösteren transkutan bilirubin nomogramı. Farklı 12 ülkede yapılan 20 nomogramdan elde edilmiştir. (18 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Fototerapi

Tedavi kararı TSB seviyesi, yükseliş hızı, yenidoğanın gestasyonel yaşı, doğum kilosu, doğum sonrası yaşı ve bilirubinin nörotoksisite yönünden taşıdığı muhtemel risk faktörlerinin varlığına göre verilir, nomogramlardaki eşik değerlere geçtiğinde fototerapi uygulanır. Türkiye'de fototerapi eşik sevileri için gestasyonel haftası ≥35 olan bebeklerde Şekil 5, 35 haftanın altındakiler içinse Tablo 5'in kullanılması önerilmektedir.



Şekil 5. ≥35 hafta yenidoğanlarda postnatal haftaya göre fototerapi nomogramı. Risk etkenleri: İzoimmün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, aşikar letarji, ısının insitabilitesi, enfeksiyon, albümin değerinin 3 gr/dl altında olması (tetkik edilmişse). Bütün risk etkenleri dışlanmadıkça yenidoğan riskli kabul edilir ve bir alt eğriden değerlendirilir. Tedavi kararı total bilirubin seviyesine göre verilir. (18 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Bebek ve fototerapi cihazı arasında 35-40 cm mesafe bırakılmalıdır. Bilirubin seviyeleri kan değişimi (KD) sınırına 3 mg/dl ve daha yakınsa yoğun FT ve devamlı olarak uygulanır, değilse standart fototerapi verilir ve bebeğin emmesi için 3-4 saatte bir maksimum yarım saat beslenme ve/veya bakım için ara verilebilir. Güneş ışığı güvenilir bir tedavi uygulaması kesinlikle değildir, tedavide önerilmez. Anne sütü alan yenidoğana su veya şekerli su içirilmesi bilirubin seviyelerini kesinlikle azaltmaz ve önerilmez.

Tablo 5. <35 hafta bebeklerde gebelik haftasına göre fototerapi ve kan değişim sınırları (7 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Doğum Haftası	*24 saat*	*48 saat*	*72 saat*
23	4 (8)**	6 (10)	8 (13)
24	4 (8)	6 (11)	8 (14)
25	4 (8)	6 (11)	9 (15)
26	5 (8)	7 (12)	9 (15)
27	5 (8)	7 (12)	10 (16)
28	5 (9)	7 (12)	10 (16)
29	5 (9)	8 (13)	11 (17)
30	6 (9)	9 (13)	11 (17)
31	6 (9)	9 (13)	12 (18)
32	6 (9)	9 (14)	13 (19)
33	6 (9)	9 (15)	13 (19)
34	6 (10)	10 (15)	14 (20)

**Birinci sayı fototerapi sınırını, parantez içerisindeki sayı kan değişimi sınırını belirtmektedir (mg/dL). Postnatal yaşı 72 saatin üzerinde olan bebeklerde fototerapi başlama eşiği gebelik haftasına göre şu formül ile hesaplanır: Total bilirubin (mg/dL) = (Gebelik haftası × 0,6) – 6

Fototerapi Etkisi

Fototerapi esas olarak bilirubinin belli dalga boyundaki ışığı (fotonu) ciltten soğurmasına ve bunun neticesinde oluşan fotokimyasal reaksiyon ile bilirubinin karaciğerde enzimatik sürece gerek kalmadan suda erir formla birlikte safra ve idrarla atılabilen metabolitlerine dönüşmesine neden olur. Genellikle 460±10 nm dalga boyundaki mavi LED (light-emitted diode) fototerapilerin kullanılması önerilmektedir. Bilirubin başlıca iki yolla konfigurasyonel (geometrik) izomerizasyon (labil, Z --- E veya Cis --- Trans izomerizasyonu, yarı ömrü 13 saat ve saatte %1,5 ekskresyon oranı) ve yapısal izomerizasyon (stabil, lumirubin, yarı ömrü 1,9 saat ve saatte %1,2 ekskresyon oranı) ile suda erir ve safra ile atılabilir metabolitlerine dönüşür. Bir de fotooksidasyon ürünü oluşmakta, ancak bu form son derece yetersiz olup (%0,1-%1) idrar ile atılım sağlanmaktadır. Fototerapinin etkinliği bebeğin ışığa maruziyet süresi, ışığa maruz kalınan vücut yüzey alanı, bilirubinin ekskresyon oranı, ışığın spektral radyansı, sarılığın sebebi ve fototerapi başlangıç TSB düzeyine göre değişmektedir. Bebek ile fototerapi cihazı

arasındaki mesafe kısaldıkça ışığın (ortalama spektral radyans=µW/cm2/nm) gücü artmakta, ortalama spektral radyans arttıkça serum bilirubinin dönüşüm oranı yani kandan temizlenmesi o oranda artmaktadır.

Hangi Tip Fototerapi Daha Etkindir?

Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde fototerapi (15-40 µW/cm2/nm) başlanmasından sonraki ilk 24 saat içinde bilirubin düşüş (mg/dl) oranlarının değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada, en etkin düşüşün mavi LED FT ile sağlandığı görülmüştür. Serum total bilirubin düşüş oranları sırasıyla mavi LED FT (2,2 mg/dl)> Halojenli spotlights (1,7 mg/dl)> Fluorescent lights (1,3 mg/dl)> Fiberoptic blankets (0,8 mg/dl) olarak rapor edilmiştir. Serum total bilirubin değeri kan değişim (KD) sınırında ise bebeğin bulunduğu yatağın alüminyum folyo ya da beyaz bir materyal ile kaplanmasının da FT etkinliğini arttırdığı belirtilmektedir.

Kime Standart Fototerapi, Kime Yoğun Fototerapi Uygulamalıyız?

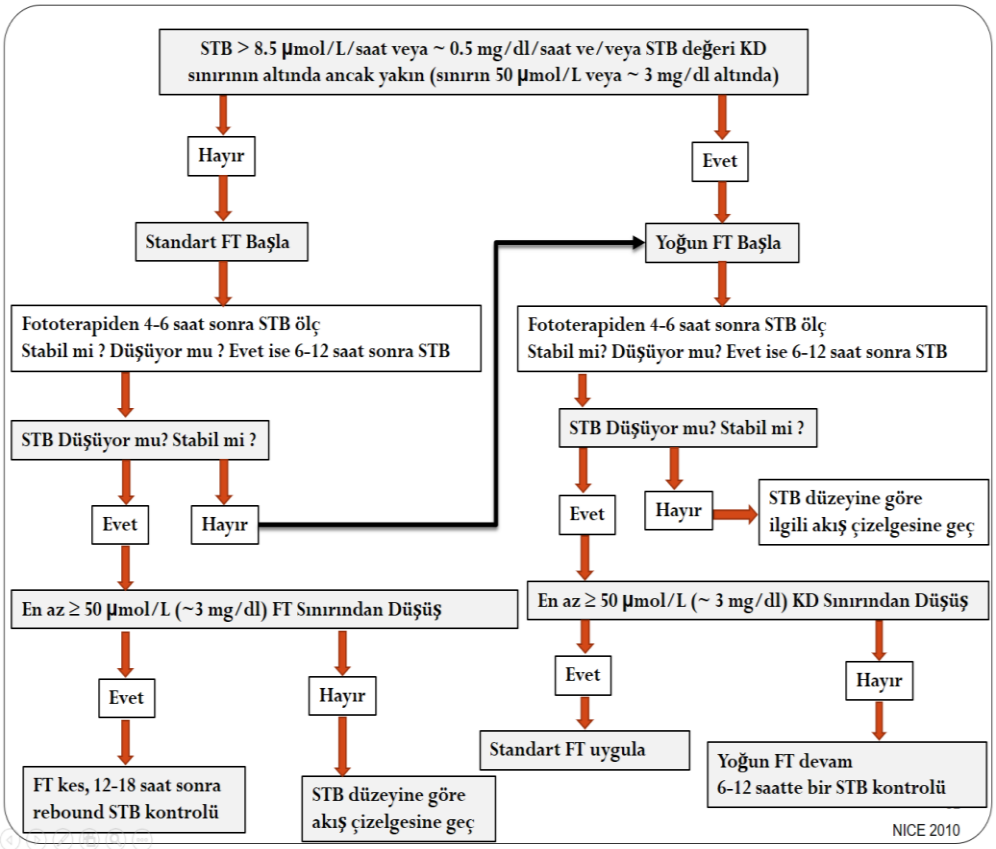
Standart FT için genellikle 10 µW/cm2/nm, yoğun FT için ≥30 µW/cm2/nm spektral radyans gücü olan cihazlar önerilmektedir. Bir bebekte STB düzeyi FT sınırında veya üstündeyse, STB düzeyi saatlik artış hızı <0,5 mg/dl, kan değişim sınırından yaklaşık 2,9 mg/dl daha düşükse veya 6 saatlik fototerapi tedavisi sonrası yaklaşık 2 mg/dl azalma olmuş ise standart FT uygulanması önerilir. Eğer bebekte TSB düzeyi sabit ya da artıyorsa (>0,5 mg/dl/saat), kan değişim sınırına yaklaşık 2,9 mg/dl ve daha yakınsa ve standart FT'ye yanıt alınamıyorsa yoğun FT uygulaması önerilmektedir (Şekil 6).

Fototerapi Alan Bebekte İzlem

Fototerapiye başlamadan önceki TSB ≥25 mg/dL ise 2-3 saatte, TSB 20-25 mg/dL ise 3-4 saatte, TSB <20 mg/dL ise 4-6 saatte bir tekrar TSB ölçümü yapılmalıdır. TSB düzeyi kontrollerde etkin şekilde (saatte 0,5 mg/dl'nin üstünde azaldığında) düşüyorsa 8-12 saat sonra kontrol planlanmalıdır.

Total serum bilirubini term ve risk faktörü olmayan bebekte 13-14 mg/dL'nin altına düştüğünde veya fototerapi başlama sınırının 2-3 mg/dl altına düştüğünde fototerapi kesilir.

Etiyolojiye bağlı olarak (Hemoliz, direkt Coombs pozitifliği, gebelik yaşı <37 hafta, ilk 3 günde FT alan bebeklerde FT kesildikten sonra) 12-24 saat sonra 'rebound' TSB kontrolü yapılmalıdır. Ancak bunun için bebeğin hastanede kalması gerekmez.



Şekil 6. Fototerapi Alan Bebekte İzlem (19 no'lu kaynaktan alınmıştır).

Fototerapi Yan Etkileri

Kısa Dönem Etkileri İnsensibl sıvı kaybı artışı, gaita kıvamında yumuşama, ciltte geri dönüşlü döküntüler, preterm bebeklerde hipokalsemi oluşabilir. Fototerapi Cry1 gen ekspresyonunu artırıp, plazma melatonin düzeylerini düşürürek gece gündüz sirkadiyan ritmini bozabilir, sık ağlama ve jitterinese yol açabilir. Retina hasarına neden olabilir.

Yoğun kullanımda; oksidatif stresi, lipid peroksidasyonunu arttırır ve riboflavin eksikliğini tetikleyebilir. Özellikle <1500 gr bebeklerde yoğun fototerapi ile PDA insidansını arttırabilir. Gebelik yaşı <28 hafta altı bebeklerde agresif fototerapinin mortaliteyi dahi arttırabileceği bildirilmiştir. Konjenital porfirisi olan veya fotosensitizan ilaçlar kullanan bebeklerde fototerapi kullanımı kontraendikedir.

Bronz bebek sendromu: Cilt ve idrar renginde koyu gri-kahverengi renk değişikliği ile seyreden bir durumdur. Fotoizomerlerine bağlı bronz renkli pigmentlerin birikmesi sonucu, genelde FT uygulanan kolestatik sarılığı (direkt bilirubin >2 mg/dL) olan bebeklerde görülür. Zararsızdır ve FT kesildikten sonra normale döner. Hem direkt hem de indirekt hiperbilirubinemisi olan hastalarda FT kontrendike değildir. Ancak direkt bilirubin total

bilirubinin %50'sinden fazlasını oluşturuyorsa uzman görüşü alınmalıdır. Direkt bilirubin albumine bağlanmak için indirekt bilirubin ile yarışacağından serbest bilirubin artışına ve nörotoksisite gelişimine katkıda bulunabilir.

Uzun Dönem Yan Etkileri Fototerapi uygulanmış bebeklerdeki bu uzun dönem etkiler netlik kazanmamıştır.

Nöbet: Düşük bir şekilde risk artışına neden olduğu bildirilse de fototerapiye mi bağlı yoksa hiperbilirubinemi etkisi mi olduğu açık değildir.

Alerjik hastalıklar: Fototerapinin immün sistem ve Th2/Th1 dengesini etkileyerek astım, allerjik rinit ve konjunktivit riskini artırdığına dair veriler öne sürülmüştür.

Çocukluk çağı kanserleri: Fototerapi ve çocukluk çağı kanserleri arasında direkt bir ilişki varlığını kanıtlamak kolay değildir. Yine de kısıtlı sayıda yayınlarda fototerapinin bebeklik döneminde kanser riskini hafifçe yükseltebileceği bildirilmiştir.

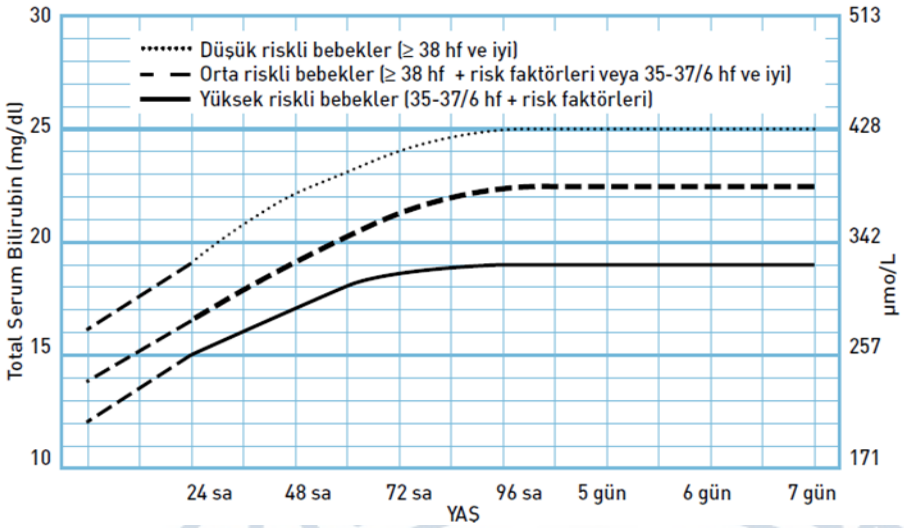
Cilt lezyonları: Melanositik nevus sayısını artırdığı, atipik nevus oluşumuna yol açtığı bildiren çalışmalar mevcuttur.

Kan Değişimi

Bu işlemdeki hedef, bilirubinin indüklediği nörolojik hasarlanma riskini engellemek veya düşürmek ve kernikterus gelişimini önlemektir.

Endikasyonları

Yoğun FT ve gerekli hallerde İVİG tedavisine rağmen; postnatal yaş ve risk faktörlerine göre TSB düzeyi önerilen kan değişim eşik değerlerine (Şekil 7 ve Tablo 5'deki sınırlara göre) ulaşmışsa ya da TSB düzeyi kan değişim sınırının >5 mg/dL veya bebekte akut bilirubin ensefalopati bulguları (BIND skorundan puan almışsa) varsa acil kan değişimi yapılmalıdır.



Şekil 7. ≥35 hafta yenidoğanlarda postnatal yaşa göre kan değişimi nomogramı. Risk etmenleri varlığında bir alt eğri kullanılır. Risk etkenleri: İzoimmün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, aşikar letarji, ısının insitabilitesi, enfeksiyon, albumin değerinin 3 gr/dl altında olması (tetkik edilmişse). Bütün risk etkenleri dışlanmadıkça yenidoğan riskli kabul edilir ve bir alt eğriden değerlendirilir. Tedavi kararı total bilirubin seviyesine göre verilir. (18 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Kan Değişimi Hazırlığı

Umbilikal ven kateteri takılmalıdır. Bebek ve anne kan grubuna uygun olmalı. Genellikle kan bankası tarafından eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma hematokrit düzeyi %50-60 olacak şekilde karıştırılır. ABO uyuşmazlığı varsa O eritrosit + AB plazma (plazma yerine SF ya da albumin), subgrup uyuşmazlığında uyuşmazlığa neden olan antijen bakımında negatif kan, uyuşmazlık yoksa bebeğin kan grubu ile kan değişimi yapılır. Verilmesi planlanan uygun kan ışınlanıp, filtrelenir ve ısıtılır. Çift hacimle kan değişimi yapılır (80-100 ml/kg). İşlem sırasında rutin kalsiyum infüzyonu önerilmez.

Çapraz karşılaştırma (Crossmatch), acil durumlarda (doğum odasında hızlıca transfüzyon) veya intrauterin transfüzyonda anne kanı ile diğer durumlarda bebeğin kanı ile yapılmalıdır. Kan grubu uyuşmazlığında kan değişimi için kullanılacak kan grupları tabloda verilmiştir.

Tablo 6. Bilirubinin indüklediği nörolojik disfonksiyon (BİND) skorlaması.

Klinik bulgular	Skor
Mental durum	
Normal	0
Uykulu ancak uyandırılabilir, beslenme azalmış	1
Letarjik, emme zayıf, irritabl	2
Semikoma/koma, beslenemiyor, nöbet	3
Kas tonusu	
Normal	0
Hafif / orta hipotoni	1
Hafif / orta hipertoni, hipotoni ile dönüşümlü	2
Retrokolis ve opistotonus	3
Ağlama paterni	
Normal	0
Uyandırıldığında tiz sesle ağlama	1
Tiz sesle ağlama ve sakinleştirilmesi zor	2
Sakinleştirilemeyen ağlama veya ağlamama	3
Total BİND skoru	

1-3 puan: Minimal ensefalopati, 4-6 puan: Progresif fakat reversible ensefalopati, 7-9 puan: İleri, sıklıkla irreversible ensefalopati belirtileri (Tedaviyle ciddiyeti azaltılabilir.)

Kan Değişimi İşlemi

Kan değişimi tecrübeli kişilerce, steril şekilde (önlük, bone, steril eldiven ve maske giyilerek), ısı kaybının engellenmesi için açık yatakta işlem gerçekleştirilir. Resüsitasyon malzemeleri hazır tutulur. Monitorizasyon sağlanarak yapılır. İşlem öncesi, sırasında ve sonrasında yoğun fototerapiye devam edilir. Kan değişimi sonrası 2 saat içinde TSB düzeyi bakılır.

Kan değişimi öncesi tam kan sayımı, periferik yayma, direkt Coombs testi, total/direkt bilirubin, kalsiyum, kan şekeri, G6PD, TSH, T4, topuk tarama testleri ve gerekli görülürse ileri metabolik tarama testleri alınmalıdır.

Kan değişimi sonrasında ise TSB kontrol edilmeli, 4 saat sonra tekrar TSB, hemogram, kalsiyum ve kan şekeri düzeyleri ölçülmelidir.

Kan değişim süresi 1-2 saattir. Bir seferde alınıp verilecek kan miktarı en fazla 5 mL/kg'dır. Kan basıncında ve dolayısıyla intrakraniyal basınçta dalgalanmaların engellenmesi için kan değişim hızı dakikada 2 mL/kg'ın üzerine çıkılmaz.

Tablo 7. Kan Değişiminde Kullanılacak ABO Eritrosit Süspansiyonu ve Plazma Grupları.

Bebek kan grubu	Anne kan grubu	İlk seçilecek eritrosit süspansiyonu/tam kan	İkinci seçilecek eritrosit süspansiyonu	Plazma
A	O	O		A, AB
A	A	A	O	A, AB
A	B	O		A, AB
A	AB	A /tam kan	O	A, AB
B	O	O		B, AB
B	A	O		B, AB
B	B	B	O	B, AB
B	AB	B/tam kan	O	B, AB
O	O	O/tam kan		O, A, B, AB
O	A	O/tam kan		O, A, B, AB
O	B	O/tam kan		O, A, B, AB
AB	A	A	O	AB
AB	B	B	O	AB
AB	AB	AB/tam kan	A, B, O	AB
A, B, O, AB	?	O		AB

Kan Değişimi Komplikasyonları

Ölüm, sağlıklı bebeklerde işleme bağlı %1'den az iken hasta bebeklerde bu oran daha yüksektir. Apne, bradikardi, aritmi, hipotansiyon, hipertansiyon, hipokalsemi, hipo/hiperglisemi, hiperkalemi, trombositopeni (değişim sonrası değişim öncesi değerlerin yaklaşık %50'sine düşebilir), nötropeni, koagülopati, disemine intravasküler koagülasyon, metabolik asidoz, vasküler spazm, tromboz, emboli, portal ven trombozu, beslenme intoleransı, iskemik hasar, nekrotizan enterokolit, omfalit, sepsis ve graft versus host hastalığı kan değişimi sırasında veya sonrasında komplikasyon olarak görülebilir.

Farmakolojik Tedaviler

Hiperbilirubinemi tedavisinde farmakolojik tedavi yöntemleri kullanılmaz. Direkt Coombs testi (+), Rh veya ABO uyuşmazlığı olan bebeklerde yoğun fototerapiye rağmen yükselen serum bilirubin düzeyi veya kan değişimi sınırına yakın (2-3 mg/dL) bilirubin düzeyi varlığında standart İVİG (0,5-1 gr/kg 2 saatte) verilebilir ve gerekirse 12 saat sonra tekrarlanabilir.

II- Yenidoğan Döneminde Direkt Hiperbilirubinemi

Serum direkt hiperbilirubinemi (DHB) >1,5 mg/dL veya TSB değerinin %10-15 üzerinde direkt bilirubin değeri veya direkt bilirubin yüksekliği artma eğiliminde ve sebat ediyorsa araştırılmalıdır.

Etiyoloji

Direkt hiperbilirubinemi etiyolojisi yenidoğan döneminde çok geniştir, extrahepatik/obstrüktif (en yaygın olarak biliyer atrezi, diğerleri koledok/safra kisti, koyulaşmış safra sendromu, safra taşları, kitle) ve intrahepatik/nonobstrüktif (idiyopatik, enfeksiyöz, metabolik, genetik, otoimmün, toksik) olmak üzere iki grupta incelenebilir. Biliyer atrezi, sespsis, ürosepsis/pyelonefrit, hipotiroidi, galaktozemi, tirozinemi acil tanı gerektiren yenidoğan kolestaz nedenlerindendir. Yenidoğanda direkt hiperbilirubineminin etiyolojik nedenlerinin %60-80'den idiopatik neonatal hepatit ve biliyer atrezi sorumludur.

İdiyopatik Neonatal Hepatit/Neonatal Dev Hücreli Hepatit

Doğumdan postnatal 4. aya kadar herhangi bir hepatit nedenine bağlanamayan, klinik ve laboratuar olarak diğer olası metabolik ve enfeksiyöz nedenler dışlandıktan sonra tanısı konulabilir. Preterm bebeklerin safra kanallarının immatüritesine bağlı olarak da gelişebilir.

Patolojisinde hepatosit hasarı, nekroz, enflamasyon, multinükleer dev hücreler görülür. Ailevi ise iyileşme şansı <%30 iken sporadik vakalarda çeşitli serilerde %65-83 düzelme bildirilmiştir.

Bu hastalarda beslenme sorunları ve hipoglisemi görülebilir. Tedavisi genel olarak destekleyici tedavileri içerir. Kolestaz dozunda yağda eriyen vitaminler (A,D,E,K) ve yeterli kalori desteği verilmelidir. Ursodeoksikolik asit uygulanabilir.

Biliyer Atrezi

Safra kanallarının ilerleyici, obstrüktif bir hastalığıdır ve acil operasyon yapılmazsa ölümcül seyreder. Üç tipi vardır: 1. tipinde izole biliyer atrezi vardır, ek anomali eşlik etmez, biliyer atrezili bebeklerin %70-85'i bu tiptedir. 2. tipinde lateralite kusurlarının eşlik ettiği biliyer atrezi %10-15 oranında görülür. Situs inversus, aspleni veya polispleni, malrotasyon, kesikli vena kafa inferior, konjenital kalp hastalıkları gibi anomalilerle birliktedirler. 3. tipinde konjenital malformasyonların eşlik ettiği biliyer atrezi ise %5-10 olguda gözlenir. Bağırsak atrezisi, imperfore anüs, böbrek anomalileri ve kardiyak anomalilerle birliktelik gösterirler.

Biliyer atrezi tipinden bağımsız olarak, her durumda histolojisi ve intraoperatif kolanjiyogramı karakteristiktir. Histoloji tipik olarak iltihaplanma, portal yol fibrozu, kolestaz ve safra kanalı proliferasyonunu gösterir; kolanjiyogram ise ekstrahepatik safra kanallarının açıklığının kaybını gösterir.

Akolik/kil renginde dışkı ve koyu renkli idrarla kolestaz olmasında biliyer atreziden şüphelenilmelidir.

Radyolojik görüntüleme (hepatobiliyer USG ve sintigrafi), karaciğer biyopsisi ve özellikle intraoperatif kolanjiogram tanıda önemlidir.

Tedavi cerrahidir. Biliyer atrezi, intraoperatif kolanjiyogram ile doğrulanırsa, derhal bir Kasai prosedürü (hepatoportoenterostomi) gerçekleştirilmesi önerilmektedir.

İntrahepatik Biliyer Kolestaz Nedenleri

İntrahepatik safra yollarını etkileyen nedenler histolojik bulgulardan ziyade idiopatik, genetik, metabolik, enfeksiyöz, otoimmün, toksik gibi nedenlere göre kategorize edilir. Tedavi altta yatan nedene yöneliktir.

Yenidoğan dönemindeki direkt hiperbilirubinemi etiyolojileri Tablo 8' de görülmektedir.

Direkt Hiperbilirubinemi Laboratuvar

Direkt hiperbilirubinemi tespit edilmiş bir yenidoğanda kolestaza neden olabilecek durumları (total parenteral beslenme, prematürelik, ilaçlar, sepsis vs.) göz önünde bulundurulmalı ve acil müdahale gerektirecek etiyolojiler (sepsis, biliyer atrezi, galaktozemi, hipotiroidi, tirozemi) hızlıca tetkik edilmelidir.

Tablo 9'da yenidoğan döneminde direkt hiperbilirubinemi saptanması durumunda alınabilecek tetkikler listelenmiştir.

Tedavi

Direkt hiperbilirubinemide tedavi altta yatan etiyolojik nedene göre planlanmalıdır.

Tablo 8. Yenidoğan Döneminde Direkt Hiperbilirubinemi Nedenleri

Bilirubin atılımındaki Duktal Bozukluklar

Ekstrahepatik biliyer atrezi

- İzole
- Trizonemi 18
- Polispleni-heterotaksi sendromları

İntrahepatik biliyer atrezi (Non-sendromik safra kanallarının azlığı)

Ekstrahepatik Stenoz ve Koledok Kisti

Alagille Sendromu (Arteriohepatik displazi)

Safra Tıkacı Sendromu

Safra yolları kistik hastalıkları

Karaciğer ve Safra Yolu Tümörleri

Lenfödem ile İlişkili İntrahepatik Atrezi

Ekstrahepatik Stenoz ve Koledok Kisti

Safra Tıkacı Sendromu

Safra yolları kistik hastalıkları

Karaciğer ve Safra Yolu Tümörleri

Lenfödem ile İlişkili İntrahepatik Atrezi

Periduktal Lenfadenopati

Bilirubin atılımındaki Hepatoselüler Bozukluklar

Birincil Hepatit

Neonatal idiyopatik hepatit (dev hücreli hepatit)

Tanımlanmış enfeksiyöz ajanların neden olduğu hepatit

- Hepatit B
- Kızamıkçık
- Sitomegalovirüs
- Toksoplazma organizmaları
- Coxsackie virüsü
- Ekovirüsler 14 ve 19
- Herpes simplex ve varicella-zoster virüsleri
- Sifiliz
- Listeria organizmaları
- Tüberküloz basili

"Toksik Hepatit"

Sistemik enfeksiyon hastalıkları

- Escherichia coli (sepsis veya idrar yolu)
- Pnömokok organizmaları
- Proteus organizmaları
- Salmonella organizmaları
- İdiyopatik ishal

İntestinal obstrüksiyon

Parenteral beslenme

İskemik nekroz

Hematolojik hastalıklar

Eritroblastosis fetalis (şiddetli formlar)

Konjenital eritropoietik porfiri

Metabolik bozukluklar

α1-Antitripsin eksikliği

Galaktozemi

Tirozinemi

Fruktozemi

Glikojen depo hastalığı tip IV

Lipid depo hastalıkları

- Niemann-Pick hastalığı
- Gaucher hastalığı
- Wolman hastalığı

Serebrohepatorenal sendrom (Zellweger sendromu)

Trizomi 18

Kistik fibrozis

Progresif ailesel intrahepatik kolestaz (PFIC)

Hemokromatozis

İdiyopatik hipopitüitarizm

Tablo 9. Yenidoğan Direkt Hiperbilirubinemisinde Laboratuar Testleri

Karaciğer fonksiyon testleri • Total bilirubin ve direkt bilirubin, toplam serum proteini ve serum protein elektroforezi • AST, ALT, alkalin fosfataz (ve 5'-nükleotidaz, eğer alkalin fosfataz yükselirse), ve γ-glutamil transpeptidaz • Kolesterol • Varsa, serum ve idrar safra asidi konsantrasyonları • α1-Antitripsin • Teknesyum-99m iminodiasetik asit taraması • α-Fetoprotein	**Enfeksiyöz Hastalık Testleri** • Kordon kanı IgM'leri • VDRL; FTA-ABS; kızamıkçık için tamamlayıcı sabitleme titreleri, sitomegalovirüs ve herpesvirüs; ve Sabin-Feldman toksoplazmoz için boya testi titresi • Hem bebekte hem de annede HBsAg • Burun, farinks, kan, dışkı, idrar ve Beyin omurilik sıvısı kültürleri
Hematolojik Testler • Tam kan sayımı, yayma ve retikülosit sayımı • Direkt Coombs testi ve G6PD düzeyi • Trombosit sayımı • Protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı	**İdrar Testleri** • Rutin idrar tahlili, protein ve redüktan madde tahlilleri • İdrar kültürü • Bilirubin ve ürobilinojen • Amino asit taraması
	Galaktozemi ve Hipotiroidizm için Yenidoğan Taraması
	Karaciğer biyopsisi • Işık mikroskobu • Spesifik enzim tahlili (belirtilmişse)
	Radyolojik ve Ultrason Çalışmaları (eğer belirtilmişse)

Kaynaklar

1- Kaplan M, Wong RJ, Burgıs JC, et al. Neonatal Jaundice and Liver Diseases. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff & Martin's Neonatal- Perinatal-Medicine: Diseases of the Fetus and Infant. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020;1788-1834.

2- Özdemir ÖMA. Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi tanı ve tedavisi. Pamukkale Tıp Dergisi. 2020;13:463-475.

3- UpToDate. Unconjugated hyperbilirubinemia in the newborn: Pathogenesis and etiology. https://www.uptodate.com/contents/unconjugated-hyperbilirubinemia-in-neonates-etiology-and-pathogenesis. Erişim tarihi: 12/06/2023.

4- Çoban A, Kaynak Türkmen M, Gürsoy T. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi 2014. Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi tanı ve tedavisi.

5- Perlman JM, Volpe JJ. Bilirubin. In: Volpe JJ, ed. Volpe's Neurology of the Newborn. 6th ed. Philadelphia: Elsevier 2018;730-762.

6- American Academy of Pediatrics, Clinical Practice Guideline, Subcommittee on Hyperbiliribunemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics. 2004;114:297-316.

7- National Institute of Child Health and Clinical Excellence: Jaundice in newborn babies under 28 days. https://www.nice.org.uk/guidance/cg98. Erişim tarihi: 10.08.2023

8- Maisels MJ. Physiologic jaundice. In: Macdonald MG, Mullet MD, Seshia MMK (eds) Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn. 6th Edition. Philedelphia Lippincott Saunders 2005: 768-846.

9- Voto LS, Mather ER, Zapaterio JL. High-dose gammaglobulin (IVIG) followed by intrauterine transfusions (IUTs): a new alternative for the treatment of severe fetal hemolytic disease. J Peinat Med 1997;25:85-88.

10- Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. Pediatrics. 1999;103:6–14.

11- Kaplan M, Maisels MJ. Natural history of early neonatal bilirubinemia: a global perspective. J Perinatol 2021; 41: 873-878.

12- Çoban A, Kaynak Türkmen M, Gürsoy T. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi 2022 Güncellemesi. Yenidoğanda İndirekt Hiperbilirubinemi Tanı ve Tedavisi.

13- De Luca D, Picone S, Fabiano A, et al. Images in neonatal medicine. Bronze baby syndrome: pictorial description of a rare condition. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2010; 95: F325.

14- Hochwald O, Borenstein-Levin L, Dinur G, et al. Is there a “direct” answer: should we perform exchange transfusion for neonatal predominantly conjugated hyperbilirubinemia? Clin Pediatr (Phila). 2021; 60: 221-225.

15- Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, et al. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. J Perinatol. 2012; 32: 660-664.

16- Gomella TL, Eyal FG, Mohammed FB. Çeviri editörleri: Kışla FM, Dilli D. Gomella Neonatoloji: Tedavi, girişimsel işlemler, sık karşılaşılan sorunlar, hastalıklar ve ilaçlar. 8. Baskı. İstanbul Tıp Kitapevleri 2021:537-540.

17- Kaplan M, Wong RJ, Burgıs JC, et al. Neonatal Jaundice and Liver Diseases. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff & Martin's Neonatal- Perinatal-Medicine: Diseases of the Fetus and Infant. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020;1834-1839.

18- Çoban A, Kaynak Türkmen M, Gürsoy T. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi 2022 Güncellemesi. Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi tanı ve tedavisi.

19- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Neonatal jauindice. Londan: RCOG Press, 2010.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
1992
TIP FAKÜLTESİ

DOĞUMSAL METABOLİK HASTALIKLAR ve YENİDOĞAN TOPUK KANI TARAMASI

Uzm. Dr. Yücel PEKAL, Prof. Dr. Özmert M.A. ÖZDEMİR
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı

Neonatal Tarama

Neonatal taramalar, bazı metabolik ve genetik hastalıkları belirti vermeden daha erken dönemde teşhis ve tedavi etmek, morbidite ve mortaliteyi önlemek, yaşam kalitesini ve süresini ve sonraki gebelikler için prenatal tanı ihtimalini arttırmak amacı ile yürütülen toplum sağlığı hizmetleridir. Neonatal tarama; yenidoğan döneminde nispeten sık görülen hastalıklara, klinik tanı koymanın güç olduğu erken dönemde, ucuz ve kolay uygulanabilir olan, uygun duyarlılık ve özgüllüğe sahip yöntemlerle uygulanmaktadır.

Gelişmiş ülkelere oranla ülkemizde akraba evliliği (%22) ve doğum oranlarının yüksek olması sonucu doğumsal metabolizma hastalıkları ve genetik geçişli hastalıklara sık rastlanmaktadır.

Bu kapsamda Ulusal Yenidoğan Tarama (UYT) Programları kapsamında bazı taramalar geliştirilmiştir;

*Yenidoğan topuk kanı taraması [fenilketonüri (FKU), hipotirodi, biyotidinaz eksikliği, kistik fibrosis (KF), konjenital adrenal hiperplazi (KAH), spinal müsküler atrofi (SMA)]
*İşitme taraması
*Kritik konjenital kalp hastalığı (KKKH) taraması
*Gelişimsel kalça displazisi (GKD) taraması
*Kırmızı refle ile göz taraması gibi

Yenidoğan Tarama Programı kapsamında yenidoğanların belirli hastalıklar açısından taranması, hastalıkların oluşturabileceği zeka geriliği, beyin hasarı gibi geri dönüşümü olmayan zararların engellenmesi; bebeklerde bu hastalıklar nedeniyle oluşacak sorunları önlemeye yönelik uygun tedavi başlanması ve böylece hastaların belirli bir zeka seviyesine ulaşmalarının sağlanması, akraba evliliklerinin azaltılmasına yönelik toplum bilincinin artırılması ve hastalıkların ülkeye getirdiği ekonomik maliyetinin de azaltılması gibi hedefler amaçlanmaktadır.

Fenilketonüri tarama programı ülkemizde 1987 yılında başlamış olup 1993 yılında tüm Türkiye'ye yaygınlaştırılmıştır. Ulusal Yenidoğan Tarama Programı olarak fenilketonüri taramasına konjenital hipotiroidi taraması 25.12.2006 tarihinde eklenerek yaygın şekilde

uygulanmasına geçilmiştir. Biyotinidaz eksikliği Ekim 2008'de, kistik fibrozis ise Ocak 2015'te taraması programına eklenmiştir. Daha sonra 2017 yılında konjenital adrenal hiperplazisi (KAH) için pilot taraması (Konya, Kayseri, Samsun, Adana) başlatılmış, 2018 yılında KAH taraması 14 ilde, 2019 yılında 22 ilde, 2020 yılında 41 ilde yaygınlaşmış, 2022 yılında ise 81 ilde yaygınlaştırılmıştır. Son olarak 2022 itibariyle spinal müsküler atrofi (SMA) ulusal topuk kanı tarama paneline eklenmiştir.

İl genelindeki tüm sağlık birimlerinde Yenidoğan Tarama Programı için alınacak topuk kanları, öncelikle İl Sağlık Müdürlüğünde toplanır ve daha sonra Ankara ve İstanbul Tarama Laboratuvarlarına gönderilir. Bu laboratuvarlarda her bir hastalık için kan sonuçları Yenidoğan Tarama Programı Web Uygulaması üzerinden illere iletilir. Tarama testi sonucu şüpheli olan bebekler acil olarak ilgili kliniklere örnek tekrarı ve/veya ileri tetkik ve tedavi için yönlendirilmektedir.

Burada tıp fakültesi öğrencilerine yönelik yenidoğan topuk kanı tarama programı kapsamındaki hastalıklara ve yenidoğanlarda görülen bazı önemli metabolik hastalıklara genel ve oldukça özet bir bakış açısıyla genel bilgiler verilmeye çalışılmış, daha detaylı bilgiler edinilmesi için metin sonunda verilen kaynaklardan veya ilgili güncel literatürlerden faydalanılması önerilmiştir.

Fenilketonüri

Bu kalıtsal metabolik hastalıkta bir protein yapıtaşı olan fenilalanin metabolize edilemeyerek kanda birikir. Bu birikim geri dönüşümsüz olarak beyin hasarına yol açar. Erken tanınarak tedavi edilmediğinde ağır zeka geriliği kaçınılmazdır. Ülkemiz ne yazık ki hastalığın sık görüldüğü ülkelerden olup doğan her 4500 bebekten birinin fenilketonüri (PKU) ile doğma riski bulunmaktadır. Her yıl yaklaşık 200 yeni PKU olgusunun topluma katılacağı tahmin edilmektedir. Otozomal resesif kalıtılan bu hastalığın taşıyıcı sıklığı da ülkemizde yüksektir. Her 100 kişiden dördünün bu hastalığı taşıyor olması tahmin edilmektedir. Ağır zihinsel geriliği olan PKU'lu hastalarda konvülsiyonlar, agresif davranışlar, otistik davranış bozuklukları, dermatit şeklindeki cilt lezyonları gözlenebilir. Vakaların %60'ında ise anne veya babaya göre daha açık saç-göz-ten rengi görülmektedir.

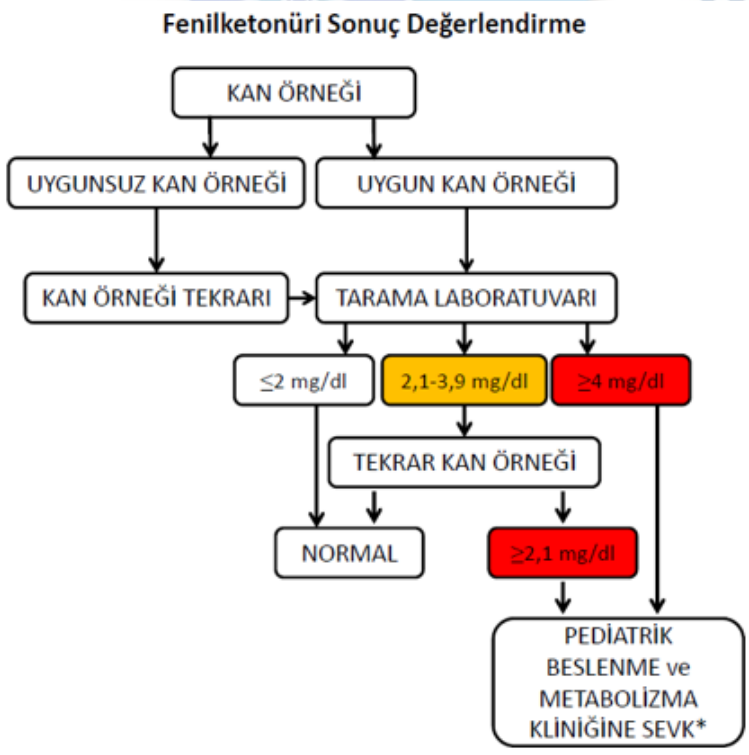
Kan ve diğer vücut sıvılarında fenilalanin ve metabolitlerinin artması ile karakterize, otozomal resesif geçişli (kromozom 12q24.1) doğumsal bir bozukluktur; Klasik fenilketonüri (PKU) fenilalanin hidroksilaz (PAH) enzim eksikliği (%98), Non-PKU hiperfenilalanininemi ise tetrahidrobiyopterin (BH4) metabolizması defekti (%2) sonucu gelişir. Non-genetik hiperfenilalaninemi (transient hiperfenilalaninemi) sıklıkla prematüre doğan bebeklerde ve yüksek protein alımı olan yenidoğanlarda görülebilen bir durumdur.

Tanı

Yenidoğan döneminde tarama testi pozitifliği ile şüphe duyulur. En kullanışlı yenidoğan tarama metodu Tandem-mass spektrometresidir. Yüksek fenilalanin düzeyi ile birlikte düşük veya düşük-normal tirozin düzeyi PKU tanısını koydurur. Daha sonrasında ise; klinik bulgular + serum fenilalanin yüksekliği ile tanı doğrulanır. Tanıyı doğrulamak için mutlak enzim analizine gerek yoktur.

Moleküler analiz PAH geninde mutasyon analizi; İki patolojik mutasyon (homozigot veya kompaund heterezigot) belirlenerek tanıyı doğrulamak için, taşıyıcılığı belirlemek ve prenatal tanı için kullanılabilinir.

Fenilketonüri taraması için topuk kanının genellikle bebek anne sütüyle beslendikten sonra (48-72 saat sonra) alınması tarama sonucunun güvenilirliği açısından daha uygun olmaktadır. Alınan topuk kanından florometrik yöntemle kan fenilalanin düzeyi aşağıdaki şekilde verilen şemadaki gibi değerlendirmeye alınmaktadır (Şekil-1).



Şekil 1. Topuk kanı fenilketonüri sonuç değerlendirme (4 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Tedavi

Bu hastalarda tedavi multidisiplineer olmalıdır (Beslenme uzmanı, psikolog, sosyal hizmetler uzmanı, metabolizma ve pediatri uzmanı). Temel tedavi yaklaşımı fenilalaninden kısıtlı diyet verilmesidir. Fenilalaninden kısıtlı diyet en kısa sürede (Fenilalanin> 6mg/dl ise 1

hafta içinde) başlanmalıdır. Bunun için özel mamalar var protein içeriği %75 fenilalaninden yoksun, glikomakropeptid (GMPs) içeren ve *large neutral amino acids* (LNAAs)'lerle güçlendirilmiştir. Optimal etki için yaşam boyu diyet tedavisine uymak önemlidir.

Tetrahydrobiopterin (BH4), hiperfenilalaninemi, mild/moderate PKU hastalarda alternatif bir tedavi olarak diyet kısıtlamasına ek olarak önerilmektedir.

PHA düzeyi; <10 mg/dl ise %79-83 yanıt, 10-20 ng/dl ise %49-60 yanıt, >20 mg/dl ise %7-10 yanıt verir.

Sapropterin BH4'ün sentetik aktif bir formu BH4 tedavisine yanıt veren PKU hastalarında diyet kısıtlamasına ek tedavi olarak önerilmekte (2007 tarihinde FDA onayı var), çocuklarda 10 mg/kg günlük tek doz şeklinde başlanıp 20 mg/kg/güne çıkılabileceği (kan PHA düzeyi takibi gerekir), kan PHA düzeylerini %30-44 oranında azalttığı (PHA'nın TRY'e metabolize olmasında artış) belirtilmektedir.

Phenylalanine ammonia lyase (PAL) prokaryot Anabaena Variabilis (Av)'den polietilen glikol (PEG) ile konjuge edilerek (immünojenitesini azaltmak için) elde edilen ve fenilalanini trans-sinamik aside parçalayan bakteriyel bir enzim derivesidir. Trans-sinamik asit ve son ürünü olan benzoik asit glisinle birleştirilerek idrarla atılır. Diyet uyumu kötü ve PHA >10 mg/dl yetişkinlerde günlük subkutan enjeksiyonla kullanılır. Yüksek dozlarda daha etkin, ancak ciddi yan etki (enjeksiyona ait, sersemlik, generalize rash, kas-iskelet ve kollejen doku bozukluğu ve PEG'e karşı otoantikor tespiti=immünojenite) riski yüksektir.

Long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs) PHA kısıtlı diyetle LCPUFA ve DHA eksikliği ve buna bağlı nörogelişimsel bozukluk riski nedeniyle bu hastalara LCPUFAs eklendiğinde visüel ve motor fonksiyonlarda düzelme olduğu belirtilmektedir.

Large neutral amino acids (LNAAs) (arginine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, threonine, tryptophan, tyrosine, and valine) alternatif bir seçenektir. 250-500 mg/kg/gün verilen LNAAs ile barsaktan PHA emiliminin ve beyne girişinin azaldığı belirtilmektetir. Takviye gıdalara eklendiğinde PHA düzeylerinde %40 azalma yaptığı görülmüştür. Ancak, çocukluk çağında ve gebelerde şimdilik kullanımı önerilmemektedir.

Kan fenilalanin düzeyi takip önerisi; Yaşamın ilk yılında haftalık, 1-12 yaş 2 kez/ay, >12 yaş ayda bir kez fenilalanin düzeyi bakılması önerilmektedir. 12 yaşına kadar kan PHA 2-6 mg/dl, 12 yaş kan PHA 2-15 mg/dl olmalıdır, ancak 2-10 mg/dl daha iyidir.

Tetrahidrobiyopterin (BH4) Eksikliği

Hiperfenilalaninemi olgularının %2'sinden sorumludur. Fenilalanin, tirozin ve triptofan hidroksilaz enzimlerinin esansiyel ko-faktörüdür. Hiperfenilalaninemili hastalarda mutlaka BH4 eksikliği dışlanmalıdır. BH4, guanosine triphosphate'dan [guanosine triphosphate

cyclohydrolase 1 (GTPCH), 6-pyruvoyl-tetrahydrobiopterin synthase (PTPS) ve sepiapterin reductase (SR)] sentezlenir. Eksikliğinde dihydropteridine reductase (DHPR) ve pterin-4-carbinolamine dehydratase (PCD) enzim işlevleri bozulur. Çoğu otozomal resesif kalıtılır (DHPR, PCD, GTPCH, PTPS ve SR genlerinin kodlanmasında mutasyon görülür). Hastalarda HPA ile birlikte nörotransmitter (dopamin, epinefrin, nor-epinefrin ve serotonin) yapımında azalmaya bağlı bebeklik döneminde progresif nörolojik bozuklukluk görülür, tedavi edilmezse hastalar 1 yaşından önce kaybedilir. Klinik olarak Konvülsiyon, anormal postür ve tonüs, hipertermi, hipersalivasyon, yutma güçlüğü, irritabilite ve gelişme geriliği görülür. Tanısı kan, idrar veya BOS'da artmış biopterin veya neopterin düzeylerinin saptanmasıyla konur. Hipefenilalaninemili her yenidoğandan mutlaka BH4 eksikliği tayini için kuru kan örneği DHPR aktivitesi ve kuru idrar örneği biopterin/neopterin konsantrasyonu bakılması önerilmektedir. Tedavide diyet tedavisine ek olarak BH4 tedavisi (2-10 mg/kg/gün), nörotransmitter düşükse L-dopa ve serotonin eklenir. DHPR eksikliğinde ise folinik asit eklenir.

Maternal PKU

Gebelikte yüksek PHA düzeyi fetal embriyopatiye böylece ağır fetüs etkilenmelere neden olabilir. IUGR, mental retardasyon, mikrosefali ve kardiyak malformasyonlara yol açabilir. Eğer maternal PHA ≥ 20 mg/dl ise mikrosefali ve mental retardasyon %73-92, konjenital kalp hast. %12 oranında görülebilir. Fenilalanin embriyopatisini önlemek için, prekonsepsiyonel (en az 3 ay önce) maternal PHA düzeyi <6mg/dl, gebelik süresince ise 2-6 mg/dl arasında tutulmalı, serum PHA düzeyi en az haftada bir bakılmalı, plazma tirozin düzeyi de kontrol edilmeli (0.9-1.8 mg/dl) ve düşükse takviye edilmelidir.

Yenidoğanda Konjenital Hipotiroidi

Konjenital hipotiroidi (KH) tiroid hormon eksikliği ile tanımlanan ve yenidoğan bebeklerde en sık görülen endokrin sorundur. Kalıcı veya geçici olabilir (Şekil 2). Son yıllarda dünya genelinde 2000-3000 canlı doğumda bir bildirilmekte olup iyot eksikliği bölgelerinde geçici KH olguları nedeniyle 700-800 canlı doğumda bire kadar çıkmaktadır. Kalıcı primer KH nedenleri içinde en sık görüleni disgenezi (%85) olup bu grupta en sık karşılaşılan dilaltı ektopik tiroiddir. Dishormonogenez, santral hipotiroidi ve hipotiroidinin periferik formları daha nadir görülür. Geçici KH'nin en sık nedenleri iyot eksikliği veya iyot maruziyetidir. Ülkemizde geçici hipotiroidi sıklığı yüksek olup (1/752-1/1236) başlıca nedeni iyot eksikliğidir. Bununla birlikte iyot eksikliği ya da fazlalığı sadece KH'ye değil geçici "TSH yüksekliği"ne de (T4 normal iken TSH yüksek) yol açtığını unutmamak gerekir. Ülkemizde ulusal tarama verilerinde

KH sıklığının 2012'den sonra 1/400 gibi yüksek olmasının nedeni geçici "TSH yüksekliklerinin" hipotiroidi tanısı ile tedavi edilmesinden kaynaklanıyor olabilir.

KALICI KONJENİTAL HİPOTİROİDİ (KH)	
Primer KH	Disgenezi (aplazi, hipoplazi,ektopik tiroid, hemiagenezi*)
	Dishormonogenez (NİS [SLC5A5] defekti, TPO eksikliği, hidrojen peroksid jenerasyon bozukluğu [DUOX2, DUOXA2 gen mutasyonları], TG eksikliği)
Santral KH	İzole (TSHB, TRH, TRH reseptör, IGSF1, TBL1X gen mutasyonları,)
	MHHE (HESX1, LHX3, LHX4, POU1F1, PROP1 gen mutasyonları)
Periferal KH	Tiroid hormon transport bozukluğu (MCT8 eksikliği-Allan-Herndon-Dudley sendromu)
	Tiroid hormon metabolizma bozuklukları (Deiyodinaz eksikliği, DEHAL1 [SECISBP2] gen mutasyonları)3
	Tiroid hormon reseptör mutasyonları
GEÇİCİ KONJENİTAL HİPOTİROİDİ	
	Anne ya da bebekte iyot eksikliği,
	Anne ya da bebekte aşırı miktarda iyoda maruziyet
	Annenin kullandığı antitiroid ilaçlar,
	Anneden geçen TSHR blokan antikorlar,
	Heterozigot formda DUOX2 ve DUOXA2 mutasyonları
	Konjenital hepatik hemanjiyom

Şekil 2. Konjenital hipotiroidi nedenleri (5 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Erken tanı konulamayan veya yeterli tedavi ile düzeltilmeyen ağır konjenital hipotiroidi, kalıcı zeka ve motor geriliğe yol açar. Ayrıca psikiyatrik bozukluklar, spastisite, yürüme ve koordinasyon bozuklukları ortaya çıkabilir. Öte yandan KH'li olguların %90'dan fazlası yenidoğan döneminde klinik bulgu vermez. Bu durum tiroid bezindeki bozukluğun derecesi ve kalan tiroid işlevi, deiyodinaz adaptasyonu ve gebeliğin sonunda anneden geçen tiroksine bağlıdır. Klinik belirti vermeyen bebeklerde erken tanı ve tedavi yenidoğan taramalarına dayanmaktadır. Yenidoğan döneminde belirti veren bebeklerde en sık aktivite azlığı, çok uyuma, beslenme güçlükleri, kabızlık ve uzamış sarılık fark edilir. Fizik incelemede ise kaba, miksödematöz yüz görünümü, kalın sesle ağlama, fontanel açıklığının geniş olması, dil büyüklüğü, karında bombelik, göbek fıtığı ve hipotoni saptanabilir. Ayrıca KH'ye %8,4 oranında çeşitli anomaliler eşlik edebilir; kalp anomalileri ve nadir görülen bazı sendromlar

(Pendred sendromunda sensörinöral işitme kaybı; tiroid transkripsiyon faktörü 2 [TTF2-FOXE1] mutasyonlarında yarık damak, koanal atrezi, hipoplastik bifid epiglottis, dikensi saçlar (Bamforth-Lazarus sendromu); tiroid transkripsiyon faktörü 1 [TTF1-NKX2.1] mutasyonlarında yenidoğan uzmanlarını ilgilendiren önemli bulgular- RDS, hipotoni, ataksi, mikrosefali, koreatetoz, global gelişim geriliği) bildirilmiştir.

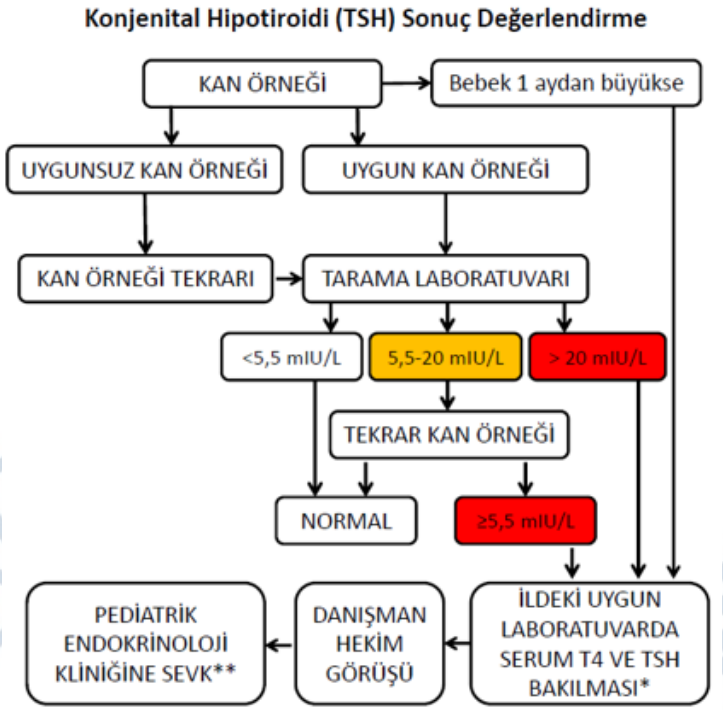
Yenidoğanda KH taraması, erken tanı ve uygun tedavi ile ağır KH'li çocuklarda bilişsel gelişimin normal ilerlemesine olanak sağlar. Ağır KH'de tiroid hormonlarının normale döndürülmesine dek geçen süre (günler) ilerideki gelişimsel sonucu etkilemektedir. Daha hafif formlarda tiroid hormon tedavisinin yenidoğan dönemini geçmeden başlanabilmesi yeterlidir. Hafif ya da subklinik hipotiroidide çarpıcı gelişimsel olumsuzluk ortaya çıkmadığı görülmüştür. Taramada birincil amaç primer KH'li vakaları saptamak olup 2006 Aralık ayından bu yana ulusal ölçekli yürütülen yenidoğan taraması ile primer KH'yi yakalamaya yönelik en duyarlı yöntem olan kapiller tam kanda TSH ölçümü ile yürütülmektedir. Kapiller tam kan TSH düzeyi eşik değerinin üstünde saptanan olgular serumda tiroid hormon ölçümü için çağrılmaktadır. Geçici KH ya da tiroid hormon bozukluklarının sık görüldüğü bazı özel popülasyonlarda (prematüre, düşük ve çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar, yoğun bakım ünitelerinde yatan hasta pretermler, çoğul gebelikler, özellikle aynı cinsiyette olanlar, topuk kanı yaşamın ilk 24 saatinde alınmış bebekler) ilaç kullanımı, hipotalamus-hipofiz ekseninin yeterince olgunlaşmamış olması, ağır hastalık, feto-fetal transfüzyon vb. nedenlerle TSH yükselmeyebilir ve bu durumda taramada hastalar kaçırılabilir. Bu tür durumlarda postnatal 15 günlükken veya ilk testten 2 hafta sonra tarama için ikinci bir örnek alınması önerilir. İkinci değerlendirmede hipotiroidi saptansa bile bu durum genellikle geçici olup 3 yaşından sonra tedavi kesilerek kalıcı/ geçici ayırımı yapılmalıdır.

Konjenital hipotiroidi taramasından çağrılan veya yenidoğan döneminde klinik olarak hipotiroidi şüphesi olan bebeklerde fizik muayene (belirtilen klinik bulgular ve sendromik bulguların belirlenmesi amacıyla) yapılmalı ve serum tiroid hormon düzeyleri ölçülmelidir. İlk değerlendirmede genellikle tiroksin (sT4 ya da TT4) ve TSH düzeyi bakılması yeterlidir. Konjenital hipotiroidi, tiroid hormon düşüklüğü ile tanımlanır. Taramadan çağrılan bebeklerde KH tanısı serum T4 (sT4 ya da TT4) düzeyinin yaşına göre düşük olmasına dayanır ve böyle bir durumda tiroid hormon tedavisi hemen başlanmalıdır. Etiyolojiye yönelik incelemeler tedaviyi geciktirmemelidir. Son zamanlarda serum TSH düzeyi 20 mIU/L'nin üzerinde ise sT4 düzeyi normal olsa bile tedavinin başlanması önerilmektedir. Ülkemizde iyot eksikliği ve geçici TSH yüksekliklerinin sık olduğu düşünüldüğünde mümkünse çocuk endokrinolojisi uzmanına yönlendirilmesi, bu imkan yoksa tedavi başlanması önerilebilir. Sağlıklı yenidoğanlarda 21.

günden sonra serum sT4 düzeyi yaşa göre normal sınırlarda iken TSH 6-20 mIU/L arasında ise (TSH yüksekliği-hipertirotropinemi) son kılavuzlara göre iki seçenek önerilmektedir: 1. tanıyı kesinleştirmek için görüntüleme dahil ek incelemeler yapılabilir; 2. Aile ile konuşarak ileride tedavi kesilip değerlendirmek üzere tedavi başlanabilir veya bir tedavi vermeden 2 hafta sonra yeniden T4-TSH ölçümüne gidilebilir. Ülkemizde geçici TSH yüksekliğinin sık görülmesi, sT4'ü normal olan bu grubun gelişimsel yönden olumsuz etkilenmesi beklenmediğinden, gereksiz tedaviden kaçınma açısından yeniden test etme ya da değerlendirmenin çocuk endokrinolojisi uzmanlarına bırakılması önerilir. Bu olguları önlemede iyot içeren çözeltilerin yenidoğan popülasyonunda kullanımından kaçınılması iyoda maruziyetten kaynaklanan TSH yükseklikleri önleyebilir.

Tanı alan bebeklerde tedaviyi geciktirmemek koşuluyla etiyolojik incelemeye yönelik testler (örneğin tiroid görüntülemesi, tiroglobulin, anne ve/veya bebek idrarında iyot düzeyi gibi) yapılabilir. Bu incelemeler etiyolojiyi aydınlatmaya, geçici-kalıcı ayırımına ve hormon düzeyleri kesin hipotiroidi tanısı koymaya yeterli olmayan olgularda (örneğin TSH yüksekliği) tanıya yardımcı olabilir. Bu konuyla ilgili kılavuzlarda TSH yüksekliği saptanan bebeklere hem sintigrafi hem USG önerilse de ülkemizde geçici TSH yüksekliği sık görüldüğünden bu yaklaşım maliyeti ciddi ölçüde artıracak, çok sayıda sağlıklı bebeğin radyoaktif incelemeye tabi tutulmasına neden olacaktır. Yenidoğanda tiroid USG'si çözünürlüğü yüksek cihaz ve yenidoğan probu gerektirmektedir. Gözlemciye bağımlı yöntem olması nedeni ile yanıltıcı sonuçlar verebilir. Bu nedenle görüntüleme, çocuk endokrin uzmanları ile seçilmiş vakalarda kullanılmalı ve tedaviyi geciktirmemelidir. Sintigrafi çekilecekse tedaviden sonra 7 gün içinde gerçekleştirilmelidir. Ultrason ise sonraki aylarda optimal koşullarda yapılabilir. Görüntülemede bez yerinde saptanan olgularda 3 yaşından sonra tanının gözden geçirilmesi gerekecektir. Etiyolojiye yönelik incelemeler olanaklı ise çocuk endokrinologları ile birlikte değerlendirilmelidir.

Konjenital hipotiroidi taramasıyla ilgili günümüzde uygulanan yaklaşım Şekil 3'de verilmiştir.



Şekil 3. Konjenital hipotiroidi topuk kanı tarama değerlendirmesi (6 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Konjenital Hipotiroidi Tedavisi

Konjenital hipotiroidi tedavisinde L-tiroksin (L-T4) kullanılmalı; mümkün olan en kısa sürede, tanı doğrulandıktan hemen sonra, yaşamın ilk 2 haftasını geçmeden başlanmalıdır. Başlangıç dozu olarak 10-15 mcg/kg/gün önerilmekle birlikte hipotiroidi ağır ise yüksek doz, hafif olgularda daha düşük dozların kullanılabileceği belirtilmiştir. Hastalık şiddeti serukm sT4 düzeyine göre değerlendirilerek başlangıç dozu hafif hastalıkta 5-8, orta derecede 8-10, ağır hastalıkta 10-15 mcg/kg/gün olarak belirlenmesi önerilir. Başlangıç dozu yüksek olan hastalar bir hafta içinde sT4 (veya TT4) ve TSH düzeyi ölçülerek doz düzenlemesi yapılmalı, T4 düzeyi normal aralığın üst yarısında tutulmalıdır. L-T4 sabah ya da akşam, beslenmeden önce ya da beslenme sırasında uygulanabilir; ancak her gün aynı şekilde uygulanmalıdır. Soya, demir, kalsiyumla birlikte uygulanmamalıdır. Tablet formu kullanılmalıdır. Sıvı formda kullanılacaksa lisanslı çözeltiler seçilmelidir. Özellikle süt çocukluğu döneminde referans ilaçlar jenerik ilaçlara tercih edilmelidir.

İlk kontrol ilk dozdan 1-2 hafta sonra ve TSH düzeyleri normale gelinceye dek 2 haftada bir; bundan sonra yaşamın ilk yılında 1-3 ayda bir, 3 yaşına dek 2-4 ayda bir yapılmalıdır. İzlemde hormon düzeylerinde anormallik saptanırsa daha sık (4-6 haftada bir), ilaç dozunda değişiklik yapıldığında 2 hafta sonra sT4 (veya TT4) ve TSH düzeyi ölçülmelidir. Tiroid hormon ölçümü için kan örneği, son dozdan en az 4 saat sonra alınmalıdır. TSH düzeyi yaşa

göre normal sınırlar içinde (0,05 mIU/L'nin altına inmeden), T4 düzeyi yaşa göre normal referans aralığının üst yarısında tutulmalıdır. Çocukluk çağı boyunca fazla dozdan kaçınarak yeterli dozda tedavi son derece önemlidir. Aşırı tedavinin gelişimsel bozukluklara yol açabildiği ortaya konmuştur. Erken süt çocukluğu döneminde etiyolojiyi aydınlatmaya yönelik inceleme yapılamamış, prematürite/hastalık zemininde tedavi başlanmış, görüntülemede tiroid bezi yerinde saptanan bebeklerde özellikle 3 yaştan sonra etiyolojiyi aydınlatmak amacıyla değerlendirme yapılmalıdır. Kesin tanı için L-T4 tedavisi 4-6 hafta süreyle kesilerek tiroid hormon düzeyleri tekrarlanır, hipotiroidi doğrulanırsa etiyolojik incelemeler tamamlanabilir. Kesin tanı yerine kalıcı–geçici ayırımı yapılmaya çalışılıyor ise ilaç dozu 2-3 hafta süreyle %30 azaltılarak da değerlendirme yapılabilir.

Biyotinidaz Eksikliği

Biyotin, insan metabolizmasında bulunan dört karboksilaz; piruvat karboksilaz, propiyonil CoA karboksilaz, 3-metil krotonil CoA karboksilaz, asetil CoA karboksilaz enziminin kofaktörü olarak görev alan, suda eriyen, sentezlenemeyen ve dışarıdan besinlerle alınması gereken elzem bir vitamindir. Serbest biyotin karboksilaz enzimlerini aktifleştirerek amino asit katabolizması, glukoneogenez, Krebs siklusu ve yağ asidi sentezinin devamlılığını sağlar.

Biyotinidaz enzim düzeyine göre enzim aktivitesi normalin <%10 olan hastalar belirgin biyotinidaz eksikliği (BE), normalin %10-30'u olan hastalar ise kısmi BE olarak değerlendirilir. Hastalarda BTD gen mutasyonu ile tanı doğrulanır. Dünya genelinde 200'den fazla mutasyon bildirilmiştir. Ülkeden ülkeye BTD mutasyonları değişse de Türkiye'de en sık bildirilen mutasyonlar: p.R157H, p.D444H ve c.98_104delinsTCC mutasyonlarıdır. Dünya genelinde BE sıklığı 1/40.000-1/60.000 canlı doğum olarak bildirilirken Ülkemiz, yüksek akraba evliliğinin de katkısıyla, dünyada BE'nin en sık görüldüğü ülkelerden biri olup sıklık 1/7116 olarak bildirilmiştir.

Belirgin BE olanlarda genellikle 2-5 ay civarında belirir. Bulgular sıklıkla santral sinir sistemi (SSS) tutulumu ile ilişkilidir; nöbet (ilk bulgu olabilir, sıklıkla miyoklonik tipte), hipotoni, nöromotor gelişme geriliği ve ileri yaşlarda ataksi, stridor, hiperventilasyon atakları ve apne gibi solunum sorunları sık olup bunlar da nörolojik kaynaklı olabilir. Ekzematöz cilt lezyonları, seboreik dermatit, alopesi gibi cilt lezyonları sıklıkla gelişir. Klinik bulgulardan düşük biyotin seviyesi, organik asitler, laktik asit ve amonyak gibi toksik maddelerin birikimi sorumlu tutulmaktadır.

Tedavi edilmez ise; Sinirsel tipte işitme kaybı, konjuktivit ve optik atrofiye bağlı görme problemleri, ketoasidoz, laktik asidoz ve/veya hiperamonemi gelişebileceği, hatta koma ve

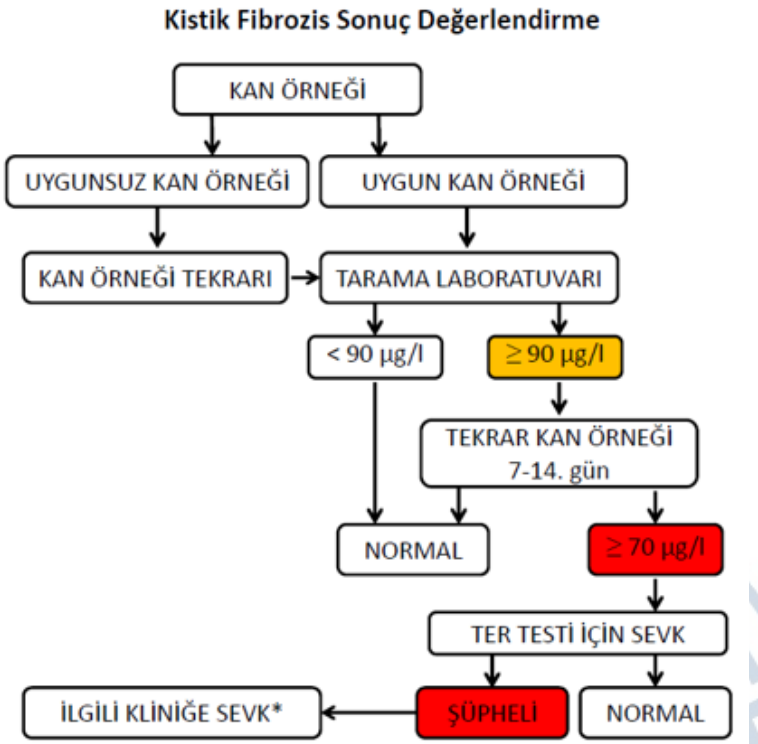
ölümle seyredebileceği bildirilmiştir. BE olgularının çoğu bulgusu farmakolojik dozda (5-20 mg/gün) biyotin tedavisi ile tamamen düzelebilmektedir Nöbetler ve ataksi saatler-günler içerisinde, cilt bulguları ise birkaç hafta içerisinde tamamen düzelir. Nöromotor geriliği olan hastalarda da düzelme gözlenebileceği, ancak işitme kaybı ve görme problemlerinin biyotin tedavisine rağmen geri dönüşsüz olabileceği bildirilmektedir. Ülkemizde biyotinidaz eksikliğine yönelik topuk kanı kolorimetrik değerlendirmesi Şekil 4'te verilmiştir.



Şekil 4. Topuk kanı biyotinidaz eksikliği değerlendirmesi (8 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Kistik Fibrozis

Kistik fibrozis (KF) otozomal resesif kalıtılan, birden çok organ sisteminin etkilendiği metabolik bir hastalıktır. Klasik KF; tekrarlayan enfeksiyon ve inflamasyon nedeniyle akciğerde bronşiektaziler, ekzokrin pankreas yetmezliği, malnütrisyon ve büyüme geriliği ile karakterizedir. Klinik olarak yenidoğan döneminde intestinal atrezi, mekonyum ileusu, uzamış sarılık, distal intestinal obstrüksiyon sendromu, büyüme geriliği, malnütrisyon, psödo-bartter sendromu veya KF kardeş öyküsü ile gelebilir. Doğumdan sonra 48-72 saatte alınan topuk kanı örneğinden immun reaktif tripsinojen (duyarlılık yüksek «~%80» ama özgüllük düşüktür) ölçümü yapılarak tarama yapılmaktadır (Şekil 5).



Şekil 5. Topuk kanı kistik fibrozis sonuç değerlendirme şeması (10 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Topuk kanı taraması pozitif olan yenidoğanlarda tanı için ter testi yapılması önerilmektedir. Ter testi, konduktivite (iletkenlik) ve pilokarpin iyontoforez yöntemleriyle yapılabilmektedir. Ter testi yöntemine göre sonuçlar aşağıda gösterildiği gibi değerlendirilmektedi (Şekil 6), ancak ter testine etki eden durumlar da olabilmektedir.

Ter Testi Yöntemi	Negatif (KF riski düşük)	Ara Değer (Test tekrarı gerekir)	Pozitif (KF tanısını destekler)
Konduktivite (iletkenlik)	<50 mmol/L	50-89 mmol/L	≥90 mmol/L
Pilokarpin iyontoforez	<30 mmol/L	30-59 mmol/L	≥60 mmol/L

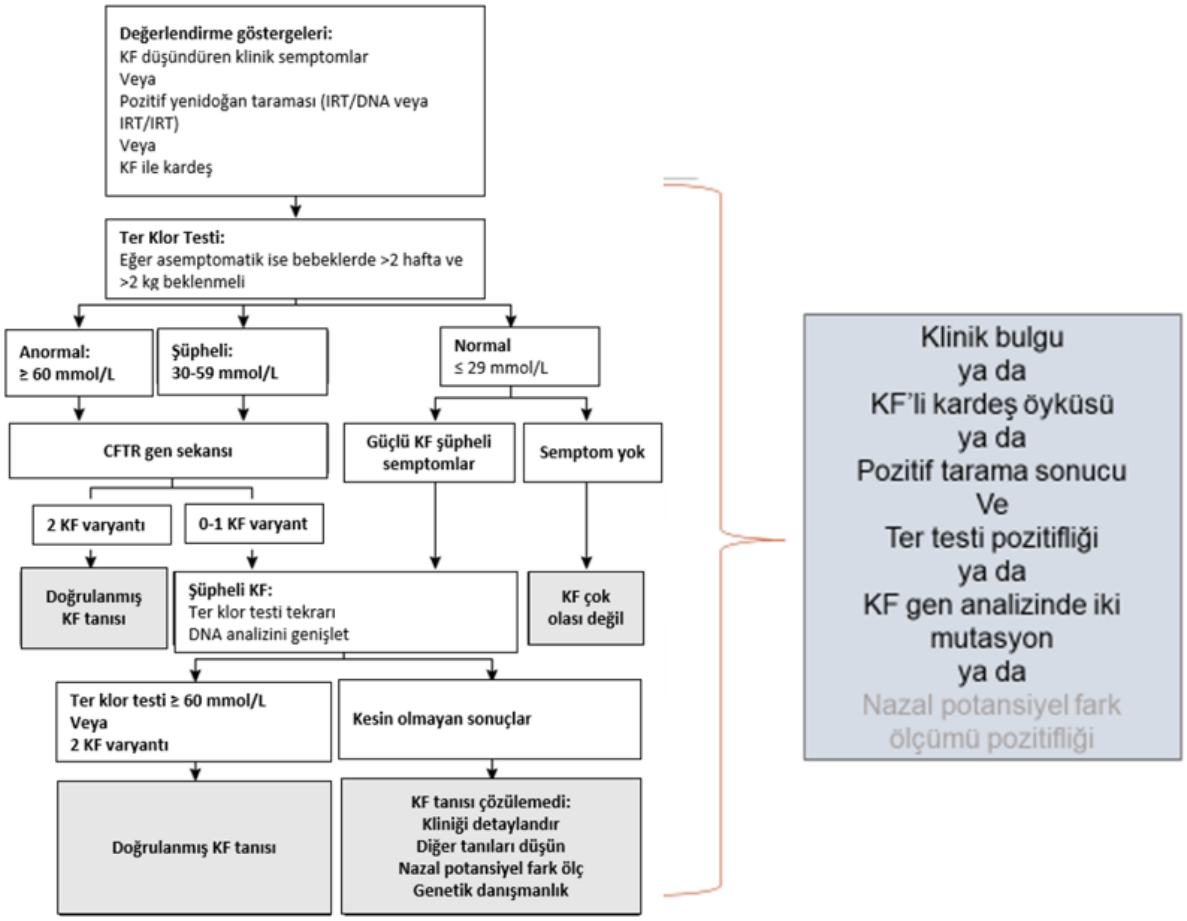
Şekil 6. Ter Testi Değerlendirmesi (11 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Terde Klor Konsantrasyonunu Değiştirebilen Klinik Durumlar

Dehidratasyon, terlemenin yavaş olması, ter örneğinin dilüsyonu, nefrojenik Dİ, adrenal yetmezlik, psödohipoaldosteronizm, Na/Cl infüzyonu, steroidler, prostoglandinler, malnütrisyon, hipoproteinemi, hipogamaglobulinemi, hipotiroidi, otonom disfonksiyon, metabolik hastalık ve sendromları (fukosidoz, glikojen depo hastalıkları tip 1,

mukopolisakkaridoz tip 1, mauriac sendromu, kleinfelter sendromu), cilt patolojileri (egzema, yanıklar, ektodermal displazi).

KF tanısı konulurken Şekil 7'de gösterildiği gibi bir algoritm izlenmesi önerilmektedir. Bu algoritmaya göre kistik fibrozisin klinik bulguları olanlar ya da KF tarama sonucu pozitif saptananlar ya da KF'li kardeş öyküsü olanlar KF tanısı için terde klor testi ile değerlendirilmeli eğer terde klor testi pozitifliği ya da kistik fibrozis gen analizinde iki mutasyon saptanmışsa ya da nazal potansiyel fark ölçümü ile pozitiflik saptanmış ise KF tanısı konulmaktadır (Şekil 7).



Şekil 7. Kistik fibrozis tanısı algoritmi (11 ve 13 no'lu kaynaklardan alınmıştır)

Kistik Fibrozis Tedavi

KF tanılı hastaların takipleri KF merkezlerince sürdürülür ve ömür boyudur. Geneltedavi yaklaşımı; pankreatik enzim replasmanı, yağda eriyen vitamin desteği, oral tuz desteği, akciğer bakımı için fizyoterapi, inhaler mukolitikler ve yüksek enerjili diyeti içermektedir.

Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH)

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), çocuklarda primer adrenal yetersizliğin en sık nedeni olup, 21-hidroksilaz eksikliği en sık KAH tipidir ve tüm dünyada vakaların %90-95'ini oluşturur. Klasik 21-hidroksilaz olan bebeklere erken tanı konamaz ise yaşamın ilk birkaç haftasında adrenal kriz, dehidratasyon ve elektrolit dengesizliği ile ani olarak kaybedilebilir.

Konjenital adrenal hiperplazide eksik olan enzime göre değişen derecelerde glukokortikoid veya mineralokortikoid eksikliği ortaya çıkar ve androjenlerin artışına bağlı olarak değişen derecelerde ambigus genitalya görünümü olur. Konjenital adrenal hiperplaziye neden olan enzim eksiklikleri şöyle özetlenebilir.

21 hidroksilaz eksikliği, vakaların %90-95'inden sorumludur. Basit virilizan ve tuz kaybettirici olmak üzere iki formu vardır. CYP21 gen defekti vardır.

11 Hidroksilaz eksikliği, vakaların %5-8'inden sorumludur. CYP11B1gen defekti vardır

17 hidroksilaz/17,20 Liyaz eksikliğinde kortizol sentezlenemez. Buna karşılık yüksek miktarda kortikosteron vardır. CYP17 geninde 50'den fazla mutasyon tanımlanmıştır.

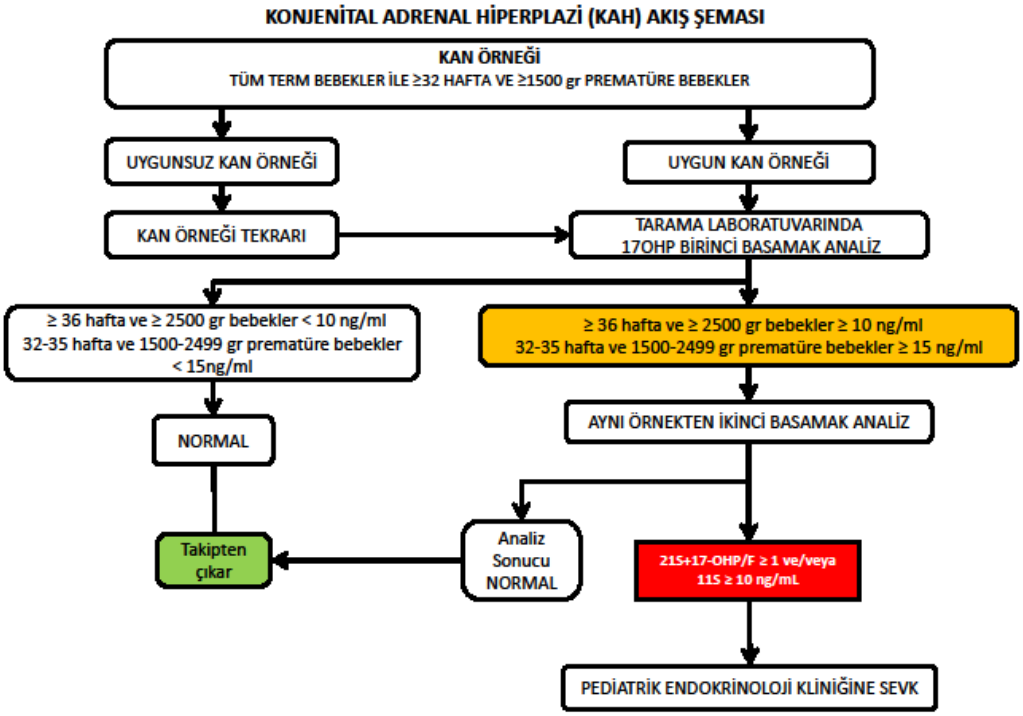
3 β hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 eksikliği, bu enzimin iki tipi vardır. Tip 1 plasenta ve deride ekspresse edilir. Tip 2 ise adrenal bez ve gonadlarda bulunur. Tip 1 ve 2 genleri 1p13.1 lokalizasyonundadır.

Lipoid konjenital adrenal hiperplazi kolestrolün iç mitokondrial membrana taşınmasındaki bozukluktan kaynaklanır. Adrenokortikal hücrelerin sitoplazmasında lipid depolanır. Vakaların çoğunda steroidogenic acute regulatory proteini (StAR) kodlayan gende otozomal resesif mutasyona bağlıdır. Gen lokusu 8p11.2'dir.

Sitokrom P450 oksiredüktaz (POR) eksikliği, steroidogenezisin nadir görülen otozomal resesif bir hastalığıdır. Kortizol eksikliğinden daha az şiddetli ancak anomalilere neden olan formları vardır.

Konjenital adrenal hiperplazi nedeniyle ortaya çıkan mineralokortikoid eksikliği şiddetli tuz kaybı, hiponatremi, hiperkalemi, hipovolemi ve kilo kaybı ile karşımıza çıkar. Mineralokortikoid eksikliğinin klinik bulgularının ortaya çıkışı aldosteron eksikliği sonucunda veya renal mineralokortikoid reseptörlere 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) gibi diğer steroidlerin bağlanması sonucu ortaya çıkabilir. İlk haftada azalmış glomerüler filtrasyon hızı sodyum kaybının fazla olmasını engeller ancak sonrasında tuz kaybı şiddetlenir. Glukokortikoid eksikliğine bağlı hipotansiyon, şok ve hipoglisemi ortaya çıkar. ACTH yüksekliği nedeniyle pigmentasyon artışı olur.

Günümüzde KAH'a bağlı adrenal yetersizlik nedeniyle ortaya çıkabilecek ani ölümleri azaltmak; bu hastalığın yol açabileceği morbiditeleri engellemek ve bu hastalığın ekonomik yükünü düşürmek için yenidoğan döneminde tarama yapılması önerilmektedir (Şekil 8). Ancak, bu taramada yalancı pozitiflik (doğumda strese bağlı 17-OHP yüksek olup 24-48 saatte normale gelir, prematürelerde adrenal işlev immatüritesine bağlı 17-OHP daha yüksektir "doğum ağırlığı ve GH ile ters orantılıdır", anne ve bebek stres altında ise 17-OHP düzeyleri yüksek saptanır "RDS, hidrops fetalis, intrakraniyal kanama, sepsis, asfiksi, majör cerrahi, ciddi konj. kalp hastalığı gibi", laboratuvar yöntemi "DELFIA ile 17-OH daha yüksek ölçülebilir", diğer KAH tipleri "21-OH dışında 17-OHP yüksekliği; 11β-OH, 3β-HSD ve P450 oksiredüktaz eksikliği" gibi) ve/veya yalancı negatiflik (erken kan örneği alınması "iki günden önce kan alınması basit virilizan vakalar atlanabilir", prematüre bebeklerde adrenal işlev immatüritesi "3β-HSD aktivite düşüklüğü", fetusun annedeki aşırı kortizole maruziyeti "maternal kortizolün ~%10'u fetal dolaşıma geçer", antenatal steroid tedavisi, hafif 21-OHE tipleri "enzim aktivite derecesine göre 17-OHP düzeyleri değişebilir", kız ve erkek çocuklarda taramada 17-OHP sonuçları hafifçe farklıdır "kızlarda vakayı yakalama oranı biraz düşük ve yalancı negatiflik oranı yüksek bulunmuştur" gibi) etkisi olabilen durumlar gözlenebilir.



Şekil 8. Yenidoğan bebeklerde KAH tarama algoritmi (15 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Tedavi

Klasik KAH tedavisi, adrenal ve tuz kaybı krizini önlemek ve adrenal androjen salınımını tetikleyen aşırı kortikotropin düzeylerini azaltmak için hem glukokortikoid hem de gerekirse mineralokortikoid hormonlarının yerine konulmasını içermektedir, ancak bu tedaviler ve izlem pediatrik endokrinoloji bölümü ile birlikte işin uzmanlarınca koordineli şekilde yapılmalıdır.

Spinal Musküler Atrofi

Spinal musküler atrofi (SMA), kraniyal sinir motor çekirdekleri ve omurilik ön boynuz motor nöron hücrelerinin geri dönüşümsüz kaybı ile ortaya çıkan kas atrofisi ile karakterize bir grup genetik hastalıktır. En sık görülen formu otozomal resesif olarak kalıtılan ve kromozom 5q13 bölgesindeki 'Survival of Motor Neuron 1' (SMN1) geninde meydana gelen homozigot delesyon veya patojenik varyasyonlardan kaynaklanır.

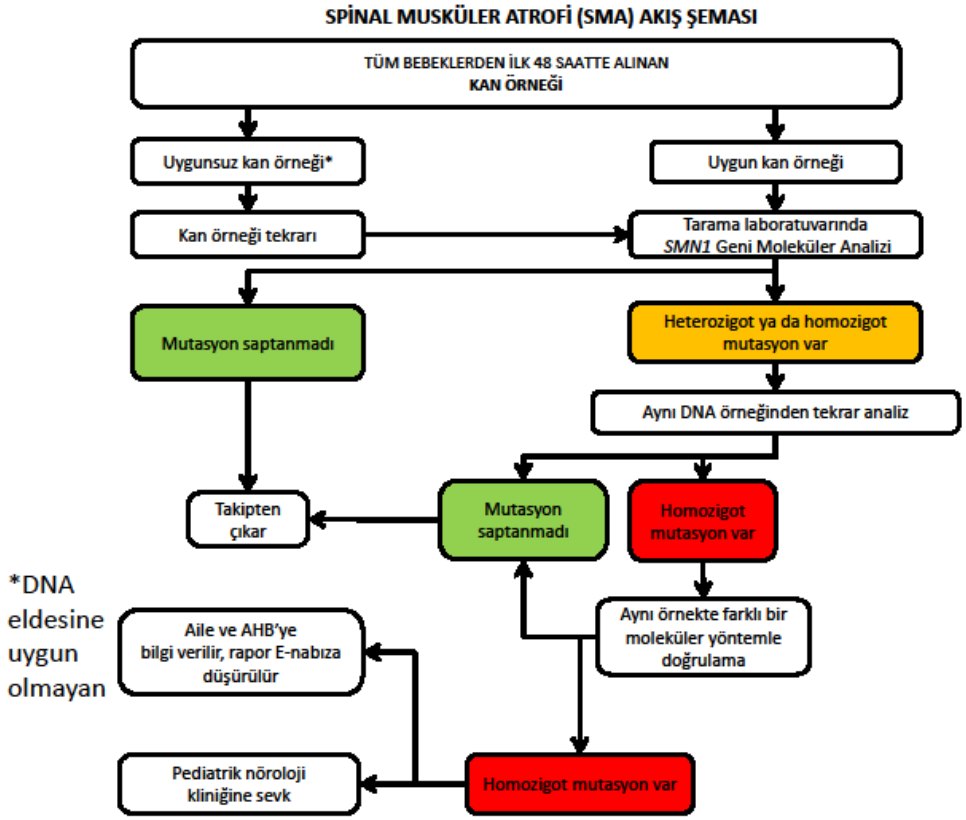
Klinik olarak; belirgin hipotoni, jeneralize güçsüzlük (alt ekstremitelerde daha belirgin, simetrik ve proksimal tutulum), derin tendon refleksleri (DTR) alınamaz veya belirgin azalmıştır ve kas kitlesinde incelme olup; güçsüzlük genellikle ekstremite kasları, aksiyel, interkostal ve bulber kaslardadır.

Öykü ve klinik bulgularla birlikte kesin tanı, SMN1 moleküler genetik analizinde patojenik mutasyonun gösrterilmesi ile konur. SMA ilerleyici bir hastalık olup tedaviye ne kadar erken başlanırsa hastalığın prognozu o kadar iyi olacağından, neonatal taramalar erken tanı ve tedavi için oldukça önemlidir. SMA, 09.05.2022 tarihinde Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından tarama paneline 6. hastalık olarak eklenmiştir (Şekil 9).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde tedavi görmekte olanlar dahil, tüm yenidoğanlardan ilk numunenin 0-2 gün içinde alınmalıdır.

SMA taramasında gen analizi moleküler yöntemlerle yapılacağından, bebeğin beslenme şekli (anne sütü, mama, total parenteral nütrisyon), aldığı ilaçlar, kan trasfüzyonu sonuçları etkilememektedir.

Topuk kanı alınırken, örneklerin kontamine olmamasına özen gösterilmeli, mutlaka maske ve pudrasız eldiven kullanılmalı, örnekler birbirlerine temas etmeyecek şekilde, düz bir zeminde, doğrudan ısı ve güneş ışığına maruz kalmadan, 3-4 saat kurumaya bırakılmalıdır.



Şekil 9. Yenidoğanda SMA tarama akış şeması (18 no'lu kaynaktan alınmıştır)

SMA Tedavi

FDA'dan 2016 yılında onay alan Nusinersen (Spinraza) Antisense oligonükleotid, SMN2 geni aracılı SMN protein artışı yaparak etkili olur. İntratekal uygulanan ilaç 1, 15, 29, 58, 180, 300, 420, 540, 659, 778. günlerde uygulanır. Maliyet ilk yıl için 625.000-750.000 $, sonraki yıllar için 375.000 $/yıl olarak hesaplanmıştır.

FDA'dan 2019 yılında onay alan AVXS-101 (Zolgensma), Adeno associated virüs 9, SMN1 geninden SMN protein sentezi yaparak etkili olur. İV olarak tek doz uygulanır. Zolgensma dünyanın en pahalı ilacı olup, maliyeti 2,1 milyon $'dır.

FDA'dan 2019 yılında onay alan Risdiplam (Evrydi), Piridazine türevi, SMN2 geni aracılı SMN protein artışı yaparak etkili olur. Oral (günlük) verilir. Maliyeti, 340,000 $ /yıl.

Klinik araştırmalar, SMA hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçların hastalık bulguları başlamadan uygulanması halinde etkili olduğunu; hastalık bulguları başladıktan sonra uygulanan tedaviden tam bir yarar beklenilmediği belirtilmektedir.

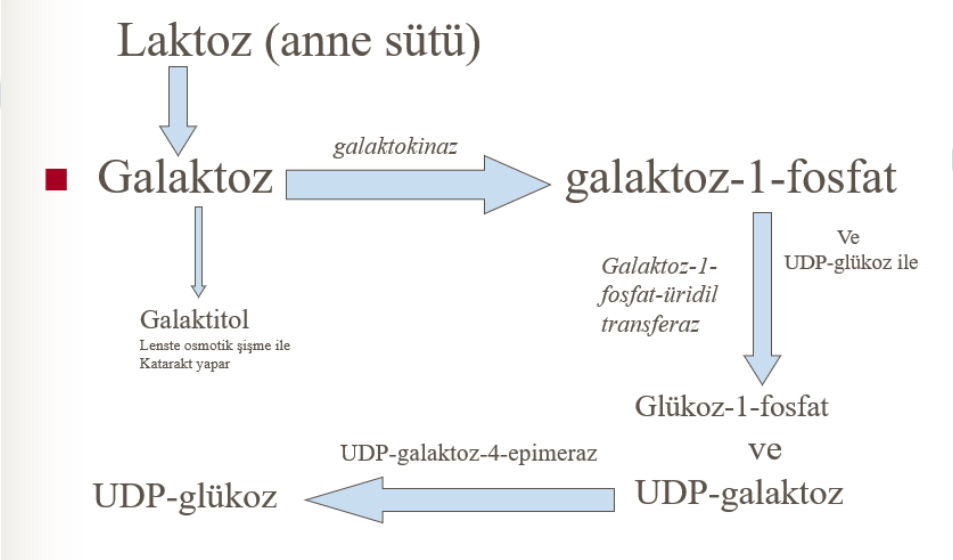
Galaktoz Metabolizması ile İlgili Hastalıklar

Üç enzimden birinin yetersiz aktivitesinin neden olduğu galaktoz metabolizmasının değişmesi, kan galaktoz konsantrasyonunun yükselmesine (galaktozemi) neden olur. Galaktoz-

1-fosfat üridil transferazın (GALT) tam eksikliğinden kaynaklanan klasik galaktozemi, en yaygın ve şiddetli tiptir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu, enfeksiyonlara yatkınlık, gelişme geriliği ve katarakt gibi erken belirti ve semptomlar erken teşhis ve tedavi ile önlenebilir veya iyileştirilebilir, ancak hastalarda hala kronik ve ilerleyici nöropsikiyatrik bozukluklar olabilir. Teşhis, kırmızı kan hücrelerinde (RBC'ler) enzim aktivitesinin ölçülmesini ve genetik test yapılmasını gerektirir.

Klasik galaktozemi, yaklaşık 60.000 canlı doğumun 1'inde görülür. Bununla birlikte, bildirilen galaktozemi insidansı coğrafi olarak Avrupa'da 30.000 ila 40.000'de 1'den, Japonya'da milyonda bire değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tahmini insidans 53.000'de 1'dir.

Galaktoz, öncelikle insan ve sığır sütü ve süt ürünlerinde disakkarit laktozun bir parçası olarak bulunan bir şekerdir. Laktoz, bağırsak enzimi laktaz tarafından glikoz ve galaktoza hidrolize edilir. Galaktoz daha sonra bir enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere glikoza dönüştürülür (Şekil 10). Domates, brüksel lahanası, muz ve elma gibi bazı meyve ve sebzelerde de serbest galaktoz bulunur. Yetersiz enzim aktivitesi veya bozulmuş karaciğer fonksiyonunun neden olduğu değişen galaktoz metabolizması, kan galaktoz konsantrasyonunun yükselmesine ve galaktozemi olarak bilinen duruma neden olur. Bozulmuş galaktoz metabolizmasının, bilişsel ve diğer sorunlara katkıda bulunabilecek epigenetik mekanizmalar yoluyla gen ekspresyonunu değiştirdiği görülmektedir.



Şekil 10. Galaktozun metabolik yolu

Galaktozemi, her biri ayrı bir fenotipe sahip üç farklı enzimin eksikliğinden kaynaklanabilir:

•Galaktokinaz eksikliği (katarakt, 1/150000)

•Galaktoz-1-fosfat-üridil transferaz (GALT) eksikliği (klasik galaktozemi, 1/60000)

•Epimeraz eksikliği

Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz (GALT) eksikliği – Galaktozeminin en yaygın ve şiddetli formu, galaktoz-1-fosfatı (galaktoz-1-P) üridin difosfat galaktoza (UDPgalaktoz) dönüştüren enzim GALT eksikliğinden kaynaklanır.

GALT aktivitesinin tam eksikliği klasik galaktozemi olarak bilinir ve genellikle "galaktozemi" izole terimiyle anılır. Tedavi edilmeyen hastalarda tipik olarak gelişme geriliği, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu ve sepsis vardır. Hem tedavi edilen hem de tedavi edilmeyen hastalarda katarakt, anormal nörogelişim ve erken yumurtalık yetmezliği olabilir. Bu komplikasyonların altında yatan patojenik mekanizmalar belirsizdir.

Galaktokinaz (GALK) eksikliği – GALK, galaktoz metabolizması yolundaki ilk enzimdir ve galaktozu galaktoz-1-P'ye dönüştürür. GALK eksikliğinin tek sonucu katarakt gelişimidir. Bu lokalize kusurun altında yatan patojenik mekanizmalar belirsizdir.

Üridin difosfat (UDP) galaktoz 4-epimeraz (GALE) eksikliği – UDP GALE, UDPgalaktozu UDPglikoza dönüştürür. GALE (veya epimeraz) eksikliği olan hastaların çoğunda, kusur kırmızı kan hücrelerinde (RBC'ler) lokalizedir. Bu sınırlı kusurun altında yatan patojenik mekanizmalar belirsizdir. Bu bireyler tipik olarak normal büyüme ve gelişmeye sahipken hem RBC'lerde hem de diğer tüm dokularda genel GALE eksikliği olan hastalarda klasik galaktozemiye benzer semptomlar görülür.

Klasik galaktozemide; sarılık, hepatomegali, splenomegali, hepatit, siroz, böbreklerde tübüler ve parankimal bozukluklar, gelişme geriliği, sepsis (E.coli), kusma, katarakt gibi bulgular vardır ve tanı idrarda redüktan madde, şeker kromatografisi, enzim tayini ile konur. Zamanında tanınmaz ise siroz, katarakt, konvülsiyon, mental retardasyon ve hatta ölüm olabilir. Tedavide başlıca yöntem laktozsuz diyet ve mümkün olan en kısa sürede başlanılması önerilmektedir.

Früktoz Metabolizma Bozuklukları

Sebze ve meyve gibi yiyecekler içerdikleri sükroz, früktoz ve sorbitol ile diyetteki karbonhidrata katkıda bulunurlar. Sükrozun hidrolizi sonucu ortaya çıkan früktozun büyük kısmı ince bağırsaklardan değişime uğramadan emilerek karaciğere gelirken, bir kısmı glükoza, bir kısmı da yağ dokusu, kas ve böbreklerde metabolize edilir (Şekil 11).



Şekil 11. Früktoz Metabolizması

Herediter Früktoz İntoleransı (Früktoz-1-Fosfat Aldolaz B Eksikliği)

Otozomal resesif kaltılır. Enzim eksikliği sonucu karaciğer, böbrek korteksi ve ince barsak etkilenir. Bulgular, süt çocuğunda diyete meyve ve sebzeler eklendiğinde başlar. Akut semptomlar; terleme, tremor, baş dönmesi, takipne, bulantı, kusma, letarji, konvülsiyon, apati, oligüri, anüri, şok ve koma şeklindedir.

Kronik semptomlar ise kusma, beslenme bozukluğu, ağlama, huzursuzluk ve irritabilite, tremor, sıçrama, apati, kanama, hematemez, melena, ishal, gelişme geriliği, rikets, sarılık, hepatosplenomegali, asit ve ödemdir.

Hipoglisemi, hipofosfatemi, hipoproteinemi, karaciğer fonksiyon bozukluğu, anemi, trombositopeni, metabolik asidoz, hiperürisemi, hipermagnesemi, fruktozüri, glukozüri, fosfatüri, bikarbonatüri, aminoasitüri, proteinüri, idrar pH' ında artma şeklinde labaratuvar bulguları vardır.

Tedavisinde hipoglisemi (iv glükoz) ve asidoz ataklarını düzeltmek, aç kalmasını önlemek ve diyette früktoz ve sükrozu azaltma esasına dayanır.

Maple Syrup Urine Hastalığı

Otozomal resesif geçişlidir. Dallı zincirli amino asitlerin dekarboksilasyonu (dehidrogenaz) bozuktur. Lösin, izolösin ve valin ile alfa-ketoasitleri artar. Klinikte akçaağaç şurubu kokusu, ketozis, asidozis, hipoglisemi ve konvülziyon görülür.

Organik Asidemi (Metilmalonik Asidemi, İzovalerik Asidemi, Propionik Asidemi)

Oldukça fazla organik asit defekleri vardır ancak organik asidemilerde görülen ortak klinik bulgular; asidoz, ketozis, hiperamonemi ve hipoglisemidir.

Üre Siklus Defektleri

X'e bağlı geçişli ornitin transkarbamilaz eksikliği dışında tümü otozomal resesif geçişlidir. Klinik hiperamonemiye bağlı gelişir.

Klinik bulgu olarak, akut fatal seyirli neonatal ve geç bulgu veren hafif şekilleri vardır. Doğumdan birkaç gün sonra özellikle protein içeren beslenmeyi takiben bebekte klinik bozulma başlar. Emmeme, kusma, takipne, letarji, konvülsiyon ile komaya girer. Hızla kötüleşen hastada kardiyovasküler kollaps, solunum güçlüğü ve böbrek yetmezliği gelişir.

Tedavi olarak acilen amonyak düzeyi düşürülmelidir (kan değişimi, periton diyalizi ve hemodiyaliz ile). İntravenöz arginin, Na-benzoat, Na-fenilasetat veya Na-fenilbütirat tedavileri verilir. Uzun süreli tedavide protein kısıtlanması, oral Na-benzoat, Na-fenilasetat vb. verilir.

Kaynaklar:

1. Gomella T.L, Eyal F.G, Bany-Mohammed F. Gomella's Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. 8th ed. New York, Mc Graw Hill. 2020:915-937.
2. Konczal LL, Zinn AB. Inborn errors of metabolism. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC., eds. Fanaroff and Martins Neonatal-Perinatal Medicine, 11th ed. Philadelphia, Elsevier. 2020:1706-1785.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı web sayfası (01.08.2022) https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/yenidogan_tarama_programi.html
4. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanları/FKU_Akis_Semasi.pdf
5. Kurtoğlu S, Özön A, Tekin N, Şıklar Z, Gülcan H, Kara C, Taştekin A, Demir K, Evliyaoğlu O, Koç E. Türk Neonatoloji Derneği, Gebelikte Tiroid Hastalıklarının Yenidoğana Etkileri ve TSH Yüksekliği Olan Bebeğe Yaklaşım Rehberi 2019
6. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar/KHT_Akis_Semasi.pdf
7. Kıykım E, Aktuğlu Zeybek AÇ. Biyotinidaz eksikliği. Ergin H, editör. Yenidoğan Taramaları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri 2022:15-19.

8. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar/BIO_Akis_Semasi.pdf
9. Güzelkaş İ, Özçelik HU. Kistik fibrozis. Ergin H, editör. Yenidoğan Taramaları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri 2022:20-25.
10. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar/KF_Akis_Semasi.pdf
11. Çakır EP, Aslan AT. Kistik fibroziste tanı kriterleri ve tanımlamalar. Aslan AT, Şişmanlar Eyüboğlu T, editörler. Kistik Fibrozis. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri 2021:18-23.
12. Emiralioğlu N, Yalçın E. Kistik fibroziste tanı yöntemleri. Aslan AT, Şişmanlar Eyüboğlu T, editörler. Kistik Fibrozis. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri 2021:24-29.
13. https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-clinical-manifestations-and diagnosis (May 02, 2022)
14. Baş F, Çelenk Çoban A. Konjenital adrenal hiperplazi. Ergin H, editör. Yenidoğan Taramaları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri 2022:34-42.
15. Yiğit Ş, Tarım Ö. Türk Neonatoloji Derneği, Yenidoğanda Adrenal Yetmezlik Tanı ve Tedavi Rehberi, 2019.
16. Güngör O, Ergin H. Spinal musküler atrofi. Ergin H, editör. Yenidoğan Taramaları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri 2022:43-49.
17. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar/SMA_Tasiyici_Tarama_Saha_Rehberi.pdf (Erişim tarihi: 25/05/2022)
18. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/SMA_Taramasi_Akis_Semasi.pdf
19. Demirkol M. Aminoasit metabolizması bozuklukları. In: Neyzi O, Ertuğrul T (eds). Pediyatri. Nobel Tıp Kitap Evi 2010:787-817.
20. Zinn AB. Inborn errors of metabolim. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015:1553-1615.

YENİDOĞANDA HİPOGLİSEMİ VE DİYABETİK ANNE BEBEĞİ

Uzm. Dr. Yücel PEKAL, Prof. Dr. Özmert M.A. ÖZDEMİR
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı

Hipoglisemi, yenidoğanın en önemli ve en sık görülen metabolik sorunlarından biridir. Yenidoğanlarda enerji gereksinimi diğer yaş gruplarına göre daha fazladır. Enerji üretiminde rol oynayan enzim ve substratların yetersiz olması nedeniyle de hipoglisemiye yatkındırlar.

Sağlıklı yenidoğanlarda, yaşamın ilk saatlerinde, sürekli beslenmeden aralıklı beslenmeye geçiş ve adaptasyon mekanizmalarının aktivasyonu sürecinde kan glukozunda düşme gözlenir. Kan glukozundaki bu düşüş fizyolojiktir, sıklıkla postnatal 2. saatte en düşük düzeylerine ulaşır, erken beslenme ve endojen kaynakların devreye girmesiyle kompanse edilebilir. Ancak beslenmenin sağlanamaması, adaptasyonda gecikme veya kalıcı hipoglisemiye neden olan durumlarda, glukoz düzeyleri daha çok düşebilir, düşüklük daha uzun süre devam edebilir ve uygun yaklaşım sağlanamazsa persiste eden hipoglisemi santral sinir sistemi üzerine zararlı etkilere sebep olabilir.

Bu nedenle, yenidoğan izlemi yapılan her ünitede, hipoglisemi riski olan, persiste ve/veya kalıcı hipoglisemili bebekler için, kanıtlara dayalı bir yaklaşım ve tedavi protokolü olması bu bebeklerin izlemi ve tedavisi açısından oldukça önemlidir. Burada tıp fakültesi öğrencilerine yönelik hipoglisemik yenidoğan ve diyabetik anne bebeğine yaklaşım özet ve genel bir bakış açısıyla verilmeye çalışılmış, detaylı bilgilerin ekte verilen kaynaklardan ve güncel literatürden okunması önerilmiştir.

Fetal Kan Glukozunun İdamesi

İntrauterin yaşamda kan glukozu maternal kan düzeyi ile ve umblikal kord aracılığıyla anne tarafından sağlanır. Fetüs nütrientler açısından tamamen annesine bağımlıdır. Glukoz, plasentadan kolaylaştırılmış difüzyonla geçer. Plazmadaki glukoz düzeyi, annenin plazma glukozunun %70-80'i kadardır. Term bebeklerde ortalama glukoz kullanımı yaklaşık 4-6 mg/kg/dk'dır. Erken gebelik haftalarındaki fetüste ve preterm bebeklerde ise 8-9 mg/kg/dk'dır. Annede şiddetli açlık gelişmedikçe glukoneogenez ve glikojenoliz inaktiftir. Diyabetik annelerde (maternal glukoz düzeyi yüksek) olduğu gibi, fetal glukoz geçişi kullanılan miktardan fazla olunca, bu glukoz fetusta glikojen ve trigliserid olarak depolanır.

Fetal insülin ve glukagon plasentayı geçemez. Fetüsteki insülin düzeyi doğuma yaklaştıkça artmaktadır. Ancak glukagon düzeyi düşük seyreder. Fetal dönemde yüksek insülin/glukagon oranı lipolizi baskılayıp, glikojen depolanmasına neden olur. Glikojen

depoları son trimesterde yeterli düzeye ulaşır. Fetal dönemde insülin glukoz metabolizmasından çok büyümede önemlidir. Fetüs için gerekli enerjinin %80'i glukoz, %20'si laktat, amino asit, keton, yağ asiti gibi metabolitlerden elde edilir.

Posnatal Kan Glukozunun İdamesi

Doğumla birlikte bebeğin beslenmesi ile enerji kaynağı da değişir. Postnatal kan glukozunun yeterli düzeylerde devam ettirilmesinde erken dönemde anne sütü ile beslenme oldukça önemli bir faktördür.

Doğum Sonrası Glukoz Metabolizmasındaki Değişiklikler Nelerdir?

Umblikal kord kesilince; nutrientlerin geçişi durur. Epinefrin, norepinefrin artar, glukagon da artar. İnsülin ise azalır. Karaciğerde glikojenoliz ve glukoneogenez de artar.

Doğum sonrası glukoz homeostazisin sağlanması için, insülinin baskılanması, glukagon ve epinefrinin artarak glikojenden glukoz salınımı ve glukoneogenez için enzimlerin uyarılması gerekir. Aktive olan glukoneogenez ile laktat, gliserol ve aminoasitlerden glukoz sentezi sonucu kandaki glukoz düzeyi sabit tutulmaya çalışılır.

Erken enteral beslenme ile glikojenoliz ve glukoneogeneze ihtiyaç kalmamaktadır. Ancak beslenme sağlanamaz ise glikojenoliz başlar. Ancak bu durum term bebeklerde saatler içinde depoların tükenmesiyle sonuçlanırken, prematüre doğanlarda depolar tümüyle yetersiz olmakta ve hipoglisemiye daha yatkın bulunmaktadırlar.

Geçici Hipoglisemi (Geçiş Hipoglisemisi)

Yenidoğanda göbek kordonunun klemplenmesiyle birlikte anneden bebeğe geçen transplasental glukoz geçişi kesilir ancak, artmış insülin düzeyleri baskılanamaz. Bu durum, yenidoğanlarda insülin salınımının baskılanması için gereken glukoz düzeyinin daha düşük olması ile ilgilidir. İnsülin salınımı devam ederek yaşamın ilk saatlerinde kan glukozunun daha da düşmesine neden olur. Kan glukozu, doğum sonrası ilk 2 saatte en düşük düzeyine (25-30mg/dl) ulaşır. Normal düzeye ulaşması ise 2-3 gün alabilirç Bu durum 'yenidoğanın geçici hipoglisemisi' olarak adlandırılır. Baskılanmamış insülinin, keton cisimcikleri oluşumunu engellemesi nedeniyle, yenidoğanın geçici hipoglisemisi bir çeşit hipoketotik hipoglisemidir. Geçici hipoglisemi, sağlıklı ve beslenen term yenidoğanlarda endojen kaynaklar ile kompanse edilebilir. Semptom olmadıkça term yenidoğanlarda rutin hipolisemi taraması gerekmez.

Yenidoğanın geçici hipoglisemisi genellikle ilk 48 saat içinde gözlenir ve ileri tetkik gerektirmez. Bu durumun ileri tetkik ve tedavi gerektiren geçici olmayan hipoglisemiden ayırt edilmesi gerekir. Pediyatrik Endokrin Topluluğu, doğumdan sonra ilk 48 saat içinde sadece kan glukoz düzeyinin korunmasını, etiyolojik araştırmanın daha sonra yapılmasını önermektedir.

Hipogliseminin Önemi

Hipoglisemi yenidoğanın en sık metabolik sorunudur ve uzun sürmesi veya sık tekrarlaması durumunda serebral zedelenmeye neden olabileceği için de önemli bir sorundur.

Beyin, metabolik gereksinimlerini karşılamak için primer olarak glukoz kullanır. Bu nedenle beyin metabolizması glukoz vazgeçilmez bir yakıttır. Hipogliseminin yol açtığı hücre zedelenmesinde, hücrenin enerji karakteristiklerinde değişiklikler, NMDA reseptörlerinin aktivasyonu, serbest radikal üretiminin artması ve apopitoz olmak üzere birçok mekanizma rol oynar ve ciddi hipoglisemi uzun süreli gelişimsel sorunlarla birliktedir

Yenidoğanlar 4-6mg/kg/dak glukoz sentez ederler. Oluşan glukozu en çok kullanan organ beyindir. Uzun süren açlıkta beyin keton cisimlerini kullanmaya başlar!

Hipogliseminin başlangıcında, alternatif kaynaklar kullanılabilirse, semptomun gözlenmediği evreye 'uygun metabolik adaptasyon ve biyokimyasal hipoglisemi evresi' denilir. Hipoglisemi devam ederse, alternatif kaynaklar tükenir. Metabolik adaptasyonun bozulduğu bu evrede klinik olarak letarji ve irritabilite ortaya çıkar. Bu evrede müdahale edilir ise kalıcı hasar olmaz. Ancak, hipogliseminin devam etmesi durumunda koma veya konvülsiyon gibi ciddi klinik bulgular gözlenir. Bu durum, metabolik adaptasyonun olmadığını ve nörolojik zedelenme olasılığının yüksek olduğunu gösterir.

Risk faktörü veya semptomlu tüm yenidoğanların kan glukozları kontrol edilmelidir. Risk faktörlerinin bilinerek semptomların erken dönemde farkedilmesi, erken ve uygun müdahale ile zararın önlenmesi için şarttır. Risk faktörleri anneye ait nedenler ve bebeğe ait nedenler olmak üzere ikiye ayrılır. Anneye ait nedenler; pregestasyonel veya gestasyonel diyabet, preeklampsi/eklampsi, gebelikle ilişkili hipertansiyon, ilaç tedavisidir (β-blokerler, oral hipoglisemik ajanlar, β-agonist tokolitikler, geç antepartum ve intrapartum dekstroz). Hipoglisemi riski için bebeğe ait nedenler ise; prematürite, gebelik yaşına göre büyük veya küçük olma, postmatürite, intrauterin büyüme kısıtlılığı, perinatal asfi ksi, mekonyum aspirasyon sendromu, enfeksiyon, polisitemi, hipotermi, bazı ilaçlar (i.v indometazin), immün hemolitik hastalık (Rh uyuşmazlığı), konjenital kalp hastalıkları, endokrin bozukluklar, hipoglisemili kardeş öyküsü, iyi beslenememedir.

Hipoglisemi riskini arttıran fizik inceleme bulgularında ise; makrozomi, hemihipertrofi, makroglossi ve omfalosel olması Beckwith-Wiedemann Sendromunu; kuşkulu genital yapı, hiponatremi ve hiperpotasemi birlikteliği konjenital adrenal hiperplaziyi; hepatomegali olması glikojen depo hastalıklarını; orta hat defekti ve mikropenis varlığı ise izole büyüme hormon eksikliğini düşündürmelidir.

Hipoglisemi Semptomları

Hipoglisemik yenidoğanlar genellikle asemptomatiktir. Ancak bazı yenidoğanlar daha yüksek glukoz düzeyinde semptom gösterebilirler. Ayrıca, semptomların nonspesifik olması, hipoglisemi ile ilişki kurulmasını güçleştirir.

Semptomların çoğu otonom sistemle ilişkili iken, irritabilite; letarji; hipotoni; ensefalopati ve konvülsiyonlar nöroglikopeni ile ilişkilidir ve daha önce belirtildiği gibi bu semptomlar metabolik adaptasyonun olmadığını zedelenme olasılığının yüksek olduğunu gösterir.

Hipoglisemi semptomları;

- Letarji
- İrritabilite
- "Jitteriness"
- Ensefalopati, konvülsiyon, hipotoni
- Zayıf emme
- Takipne
- Apne
- Bradikardi
- Siyanoz
- Solukluk
- Hipotermi
- Tiz sesle ağlama
- Anormal göz hareketleri

Glukoz Ölçüm Yöntemleri

Riskli bebeklerde hipoglisemi taraması için yatak başı peroksidaz yöntemi ile glukoz ölçümü kullanılır. Ucuz ve pratik olan bu yöntem özellikle düşük glukoz konsantrasyonlarında güvenilir değildir. Bu nedenle, sınıra yakın glukoz değerlerinde tanı laboratuvar ölçümü ile kesinleştirilmelidir. Ancak hipoglisemi tedavi düzeyinde ise, laboratuvar sonucu beklemeden tedavi hemen başlanmalıdır.

Hipogliseminin tanımlanmasında, hekzokinaz yöntemi altın standarttır ve kapiller kanla yapılan ölçümün doğrulanması için kullanılmaktadır. İşlem süresinin uzun olması nedeniyle, tarama yöntemi olarak uygulanabilir değildir. Kan gazı cihazı ile yapılan (oksidaz yöntemi) ölçüm daha hızlı sonuç verebilirse de bu yöntem için bebeğin oksijenizasyonu tam olmalıdır.

Tam kanda glukoz düzeyi, plazma glukoz düzeylerine göre %10-15 kadar daha düşüktür. Bu nedenle hipoglisemi tanı ve tedavisine karar verirken plazma glukoz düzeyi

kullanılmalıdır. Tam kan oda ısısında beklemişse, eritrositlerin glukozu kullanmasına bağlı olarak glukoz düzeyi azalır. Glukozdaki düşüş hızı genellikle 5-6 mg/dL/saat olarak kabul edilir. Ancak bu hızın 20 mg/dL/saat'e kadar çıkabileceği bildirilmiştir. Bunu önlemek için, kan örneğini florid içeren tüplere almalı veya hemen çalışılamayacaksa buzda saklanmalıdır.

Hipoglisemi Tanımı

İlk kez 1986 yılında Srinivason ve ark. anne sütü ile beslenen, term bebeklerde doğum sonrası ilk 4 saatte %95 güvenlik aralığında plazma glukoz>40mg/dl, ilk 24 saatte >45/mg/dl olarak bildirmişlerdir. Gestasyon yaşına bakmaksızın yaşamın ilk 24 saatinde <45 mg/dl, yaşamın ilk 48 saatinde <50 mg/dl, yaşamın >48 saat ise <60 mg/dl ise 'hipoglisemi' olarak tanımlanmaktadır.

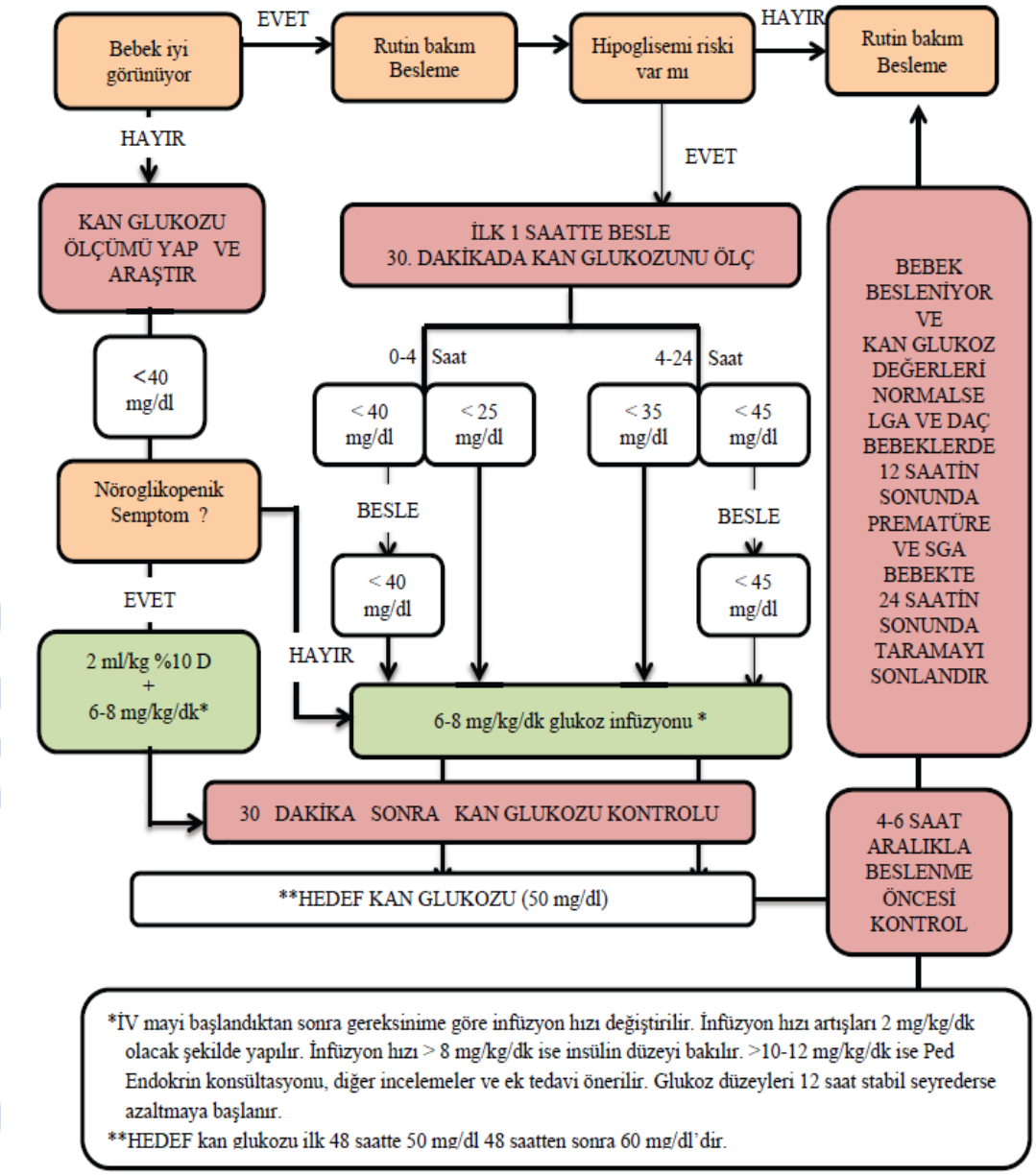
Amerikan Pediatri Akademisi'nin protokolüne göre, ilk 24 saatteki girişimsel eşik değer, bebeğin semptomatik olması durumunda 40 mg/dL iken, asemptomatik olduğunda ilk 4 saatte 25-40 mg/dL, 4-24 saat aralığında ise 35-45 mg/dL olarak kabul edilmektedir.

Tedavide hedef kan şekerini ilk 48 saatte >50 mg/dl sonrasında ise 60/mg/dl'nin üstünde tutmaktır.

Hipoglisemide İleri İnceleme

Dirençli hipoglisemi; Kan glukozunun hedef değerlerin üstünde sürdürülebilmesi için yüksek glukoz infüzyonu gerektiren hipoglisemidir. Glukoz gereksinimi 8 mg/kg/dk'nın üzerinde ise insülin düzeyi bakılmalıdır. Gereksinim 10 mg/kg/dk'nın üstünde ise ayırıcı tanı açısından diğer incelemelerin yapılması önerilmektedir (Şekil 1).

Uzamış Hipoglisemi; Hipogliseminin 48 saatten sonra da devam etmesidir. Uzamış hipoglisemi geçici veya kalıcı olabilir. Geçici hipoglisemi uzun süre devam edebilirse de sonrasında tamamen düzelir. Kalıcı hipoglisemide ise konjenital hiperinsülinizm vakalarında olduğu gibi kendiliğinden düzelmeyen, i.v glukoz infüzyonu ve ileri tedavi yaklaşımları gerektiren bir hipoglisemi vardır. (Şekil 1).

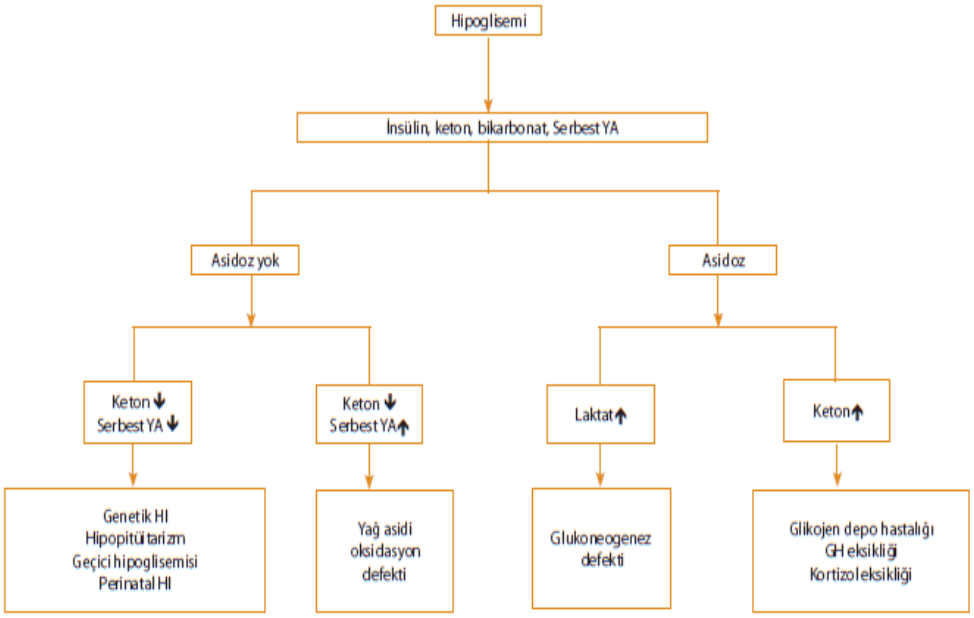


Şekil 1. Hipoglisemi riski olan yenidoğanlarda ilk 24 saatte tarama ve yönetim (1 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Sendromik Hipoglisemi; Hipoglisemiye eşlik eden dismorfik bulgular varsa sendromik hipoglisemiler düşünülmelidir. Bunlar;

- Beckwith Wiedemann Sendromu,
- Costello Sendromu,
- Timothy Sendromu,
- Kabuki make-up Sendromu,
- Ondine Sendromu

Metabolik Hastalıklara Bağlı Hipoglisemi; karbohidrat, amino asit, yağ asiti metabolizma bozuklukları (Şekil-2)



Şekil 2. Metabolik hastalık bakımından hipoglisemide tanısal yaklaşım (1 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Diyabetik Anne Bebeği

Diyabetli annelerin, gebelik boyunca kan şekerleri regüle gitmez ve maternal hiperglisemiye bebek maruz kalırsa bazı komplikasyonlarla karşı karışıya kalabiliriz. Maternal hiperglisemi, fetal pankreasta beta hücrelerinde hiperplaziye neden olur. Beta hücre hiperplazi sonucu fetüsde insülin düzeyinde artışla sonuçlanır. Fetal hayatta fazla insüline maruz kalınca bazı komplikasyonlar görülür; makrozomi, kardiyomegali, hepatomegali, yağ dokusunda artış gibi. Tek etkilenmeyen organ fetusun beyin dokusudur. Ayrıca fetal hiperinsülinemi nedeniyle metabolik hız artar ve bunun sonucunda fetal hipoksi ve metabolik asidoz gelişir. Hipoksinin sonucunda eritropoeitn artar, fetüste polistemi ve sürfaktan slınımı bozulur. Sekonder surfaktan yetmezliği ortaya çıkar ve doğum sonrası diyabetik anne bebeklerinde respiratuar distres sendromu (RDS) riski artar.

Diyabetik anne bebeklerinde klinik olarak; makrozomi, doğum travması riskinde artış (omuz distozisi %50-86), mekonyum aspirasyon sendromu, persistan pulmoner hipertansiyon, C/S artış, hipoglisemi (%25-50), hipokalsemi (%50, postnatal ilk 48-72. saatlerde, PTH'a yanıt yetersizliği, kalsitonin ve D-vit metabolizmasında değişiklik), hipomagnezemi (PTH salımı azalır), indirekt hiperbilirubinemi (%20-25) (polistemi nedeniyle), hiperviskozite, renal ven trombozu, fetal ölüm riskinde artış, RDS, kardiyomiyopati (interventriküler septumda kalınlaşma, kardiyak kas kitlesinde artma), konjestif kalp yetmezliği (intrapartum asfiksi, hipoglisemi, hipokalsemi) gibi durumlar görülür.

Diyabetik Anne Bebeğinde Plasentadan Sadece Glukoz mu Fazla Geçer?

Diyabetik anne bebeğindeki değişikliklerden özellikle glukoz transportu sorumlu olmakla birlikte lipidlerin ve amino asitlerin de plasentadan fazla miktarda geçtiği gösterilmiştir. Bu nedenle konjenital anomalilerin normal popülasyona göre 3-5 kat fazla görülür. Kardiyak anomali (en sık anomalilerdir); büyük damarlarda transpozisyon, VSD, kaudal agenezi/displazi sendromu (sakrum veya alt vertebra agenezisi ile birlikte femur hipoplazi/agenezisi); Sakral disgenezi, karakteristik ama patognomonik değil, diyabetiklerde olmayanlara göre 300-400 kat daha sıktır. Nöral tüp defektleri (2. sıklıkta), gastrointestinal atrezi, küçük sol kolon, tembel kolon ve üriner sistem malformasyonları da görülebilen diğer anomalilerdir.

Neonatal Hipogliseminin Tedavisi

Asemptomatik hipoglisemide erken enteral besleme ve akın kan şekeri takibi yapmak yeterlidir. Semptomatik ise intravenöz (iv) glukoz infüzyonu başlamak gerekir. Semptomatik bebeklerde öncelikle mini bolus (200 mg/kg = 2 ml/kg %10 Dx iv (1 ml/ 1dk) dekstroz infüzyonu yapılır ve takibinde hemen glukoz infüzyonu 6-8 mg/kg/dk %10 Dx ile iv idameye başlanır. Kan şekeri takibine alınan bebekte plazma glukozu, genel olarak postnatal ilk 2 günde ≥50 mg/dl, iki günden sonra ise 60 mg/dl ve üzerinde tutulmaya çalışılır (30 dk sonra glukoz kontrolü). Hipoglisemi devam ederse; bolus tekrarlanabilir ve 2-4 saatte bir glukoz infüzyon hızı 1-2 mg/kg/dk artırılarak kan şekeri takibine devam edilir. Plazma glukoz düzeyi 50-70 mg/dl arasında stabilleşince ve en az 2-3 ölçüm kan şekeri stabil seyretmişse ve yüksek infüzyon hızı varsa 1-2 mg/kg/dk glükoz infüzyon hızı azaltılmaya başlanır, baştaki idame glükoz hızına geldiğinde kan şekeri de stabil ise yavaş yavaş enteral beslenmeye geçilir, enteral beslenme ile birlikte iv infüzyon hızı azaltılarak kesilir.

Hipoglisemik yenidoğanlarda kan glukozunun yükseltilmesinde glukoz infüzyonuna ek olarak farmakolojik tedavi de gerekirse kullanılabilir. Yenidoğan hipoglisemisinde farmakolojik tedavi, hipogliseminin yüksek glukoz infüzyon hızı gerektirmesi veya uzaması halinde gereklidir. Bu durumlarda etiyolojik neden araştırılmalı ve tedavi kararı Pediyatrik Endokrinoloji bölümü ile iş birliği halinde alınmalıdır. Hipoglisemi tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmaları, dozları ve yan etkileri Şekil 3'de yer almaktadır.

Glukokortikoidler karaciğerde glukoneogenezi artırır ve insülin duyarlılığını azaltır. Yenidoğan hipoglisemisinde hidrokortizon tedavisi, yalnızca adrenal yetmezlik ve bu yetmezliğe bağlı hipoglisemi ile sınırlıdır. Glukagon karaciğerde depo glikojeni glukoza çevirir. Hiperinsülinizmli olgularda kan glukozunu kısa sürede (10-15 dk) ve kısa süreli (1 saat) olarak yükseltir. Glukagon verilmesi sonrası kan glukoz düzeyinin 30 mg/dl'den daha fazla

artış göstermesi glisemik yanıtı gösterir ve bu durum hiperinsülinizm tanısını desteklemekte de kullanılır.

Yenidoğan hipoglisemisinde hipogliseminin en sık nedeni hiperinsülinizmdir ve dirençli veya uzamış hipoglisemide, öncelikle hiperinsülinizm varlığı araştırılmalı ve eşlik ediyorsa hiperinsülinizme yönelik tedavi başlanmalıdır. Diazoksit ve uzun etkili somatostatin analoğu olan oktreotid, pankreatik insülin sekresyonunu azaltır ve hiperinsülinemik hipoglisemi tedavisinde tercih edilen ilaçlardır. Diazoksit ilk basamak tedavide tercih edilirken oktreotid ikinci basamak tedavide önerilmektedir. Kullanılacak ilaçların seçiminde olduğu gibi dozları, devam süresi ve kesilme zamanı da Pediyatrik Endokrinoloji bölümü ile iş birliği halinde yapılmalıdır.

İlaç adı	Etkisi	Doz	Tercih	Yan etki
Glukagon (mcg/kg)	Glikojenoliz	200	Hiperinsülinemi tanısı	Hiponatremi Trombosit ↓
Diazoksid (mg/kg)	İnsülin	5-20	Hiperinsülinizm tedavisinde ilk basamak	Sıvı yükü ↑ Hirsutizm Bulantı, kusma
Oktreotid (mcg/kg)	İnsülin	5-10	Hiperinsülinizm Tedavisi	Büyüme Geriliği
Hidrokortizon (mg/kg)	Periferik glukoz Glukoneogenez	5-15	Adrenal yetmezlik Sınırlı (1-2 gün) kullanım	Hipertansiyon Büyümede yavaşlama

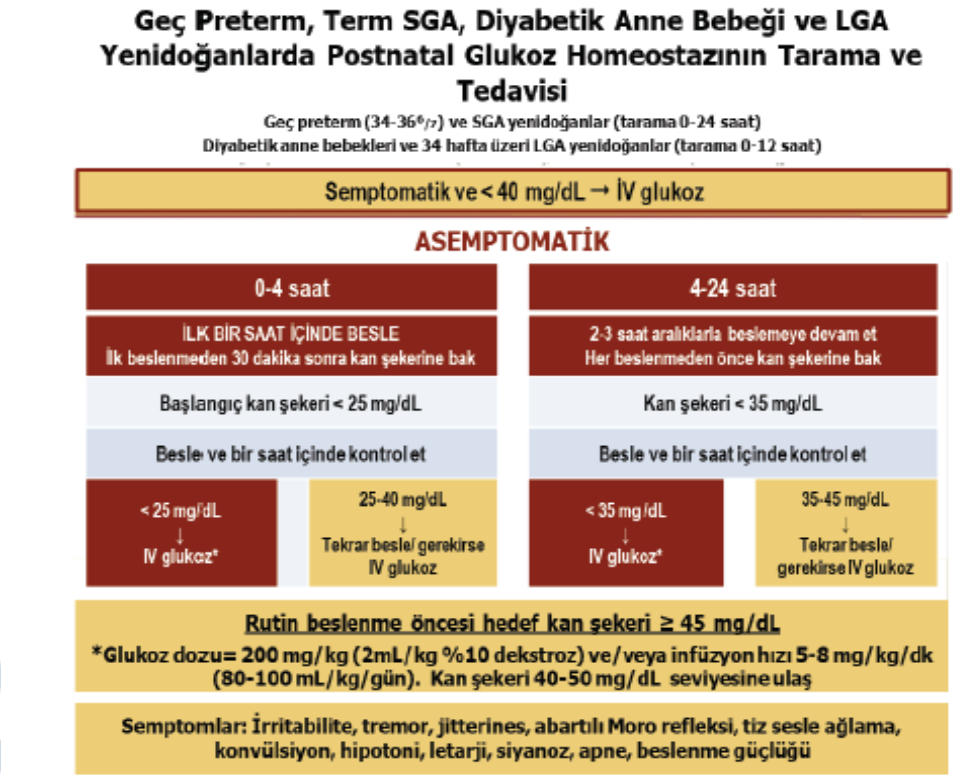
Şekil 3. Dirençli veya uzamış hipoglisemide ek tedavide kullanılan ilaçlar (1 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Tedavi ve glukoz infüzyonlarına rağmen uzamış ve dirençli hiperglisemilerde son seçenek pankreatektomidir (Total veya Subtotal (%85-90 pankreatektomi)). Bu hastaların büyük bir kısmında operasyon sonrası insülin bağımlı diyabet gelişmektedir.

Prognoz

Geçici asemptomatik hipoglisemilerde prognoz iyidir. Semptomatik, sık tekrarlayan ve uzun süren hipoglisemilerde uzun dönemde nörolojik hasarlanma riski var; Konvülsiyonla birlikte ise risk daha yüksektir. Kraniyal MRG ile kontrollerde en sık etkilenme oksipital lob ve parieto-oksipital korteksdedir. Orta düzeyde (plazma glukoz <46,8 mg/dl) hipoglisemi saptanan (3-30 gün) pretermlerde (<1850 gr ve ~30.5 hft) düzeltilmiş yaşı 18. ayda Bayley mental ve motor gelişim skorları ile değerlendirildiğinde skorlarda azalma olduğu rapor edilmiştir.

Amerikan Pediyatri Akademisi'nin (AAP) hipoglisemi riski olan (geç preterm, term SGA, diyabetik anne bebeği, 34 hafta üzeri LGA yenidoğanlarda) bebeklere ilk 24 saatteki yaklaşım protokolü aşağıdaki gibidir (Şekil-4).



Şekil 4. İlk 24 saatte hipoglisemik geç preterm, term SGA, diyabetik anne bebeği ve LGA yenidoğana yaklaşım (1 ve 4 no'lu kaynaklardan alınmıştır)

Özetle hipoglisemi yenidoğan döneminde özellikle yenidoğan ünitelerinde sıklıkla karşılaşılan bir durum olup, erken tanı, takip ve tedavisi prognoz açısından oldukça önemlidir.

Kaynaklar:

1. Aliefendioğlu D, Çoban A, Hatipoğlu N, Ecevit A, Arısoy AE, Mutlu GY, Baş F, Bideci A, Özek E, editörler. Türk Neonatoloji Derneği, Yenidoğanda Hipoglisemi Rehberi, 2019
2. Gomella T.L, Eyal F.G, Bany-Mohammed F. Eds. Gomella's Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. 8th ed. New York, Mc Graw Hill, 2020:587-602.
3. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 11th ed. Philadelphia, Elsewier, 2020:1584-1610.
4. Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. Pediatrics 2011;127:575-579.

PREMATÜRE VE YÜKSEK RİSKLİ BEBEKLERİN İZLEMİ

Uzm. Dr. Yücel Pekal, Dr. Öğr. Ü. Ece Koyuncu
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı

Yüksek riskli bebek terimi, neonatal morbidite ve mortalite açısından daha büyük risk taşıyan bebekleri tanımlar. Perinatal ve neonatal dönem bakımında gelişmelerle beraber yüksek riskli yenidoğanların yaşam oranı artmıştır. Ancak bununla birlikte morbidite ve kronik hastalık görülme sıklığı da artmıştır. Bu bebeklerin doğum öncesi sahip olduğu risk faktörleri ve yenidoğan döneminde yaşadığı sorunlar uzun dönemde nörolojik ve gelişimsel gerilik ve problemleri için risklerini artırmaktadır. Bir bebeğin yüksek riskli olmasına birçok faktör katkıda bulunabilir. Yüksek riskli bebekler erken doğmuş bebekler, özel sağlık bakımı ihtiyacı olan veya teknolojiye bağımlı bebekler, ailevi sorunlar nedeniyle risk altındaki bebekler ve erken ölümü beklenen bebekler olmak üzere 4 ana gruba ayrılır.

Yüksek riskli bebek izlem protokolleri ile izlemi yapan hekimlerin bilgi sahibi olması ve standart bir yaklaşımın sağlanması hedeflenmektedir. Yüksek riskli bebeklerin izleminde hangi basamakta hangi hizmetlerin verileceğinin belirlenmesi, gereken desteğin erken dönemde verilmesini mümkün kılacaktır.

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerin'de (YYBÜ) taburcu olduktan sonra da ek bakım ihtiyacının sona ermediğini ve birçok yüksek riskli bebeğin hastaneden taburcu olduktan sonra da ek kaynaklardan ve takipten yararlandığını unutmamak önemlidir. Yüksek riskli bebekler için risk etmenlerinin alt gruplar halinde kategorizasyon standart değildir. Farklı çalışmalarda farklı şeklide kategoriler bulunmaktadır. Risk grupları merkezlerin deneyim, uzmanlaşmış ekip ve donanım durumuna göre revize edilebilir. Tablo 1'de türk neonatoloji derneği tarafından düzenlenen risk kategorilerileri gösterilmiştir.

Tablo 1. Yenidoğanda risk kategorileri (1 no'lu kaynaktan alınmıştır)

	Yüksek risk (Düzey 3-4)	**Orta risk (Düzey 2)**	**Hafif risk (Düzey 1)**
Gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı	1000 g, <29 hf SGA ve LGA bebekler Fetal malnutre bebekler	1000-1500 g, 29 – 34 hf, Çoğul doğumlar	YYBÜ'de yatan >1500 g, >34 hf Geç preterm Erken term
Santral sinir sistemi	Evre 3-4 İKK Ventrikülomegali Kistik periventriküler lökomalazi (PVL) Hidrosefali Perinatal asfiksi* Konvulziyon Serebral infarkt Taburculukta anormal nörolojik muayene	Evre 2 İKK Evre 2 HİE Doğumda resüsitasyon gereksinim	Evre 1 İKK Evre 1 HİE
Solunum sistemi	Uzun süreli (>7 gün) MV, HFV Pnömotoraks Ciddi apne Bronkopulmoner displazi (BPD)	MV desteği (<7 gün) NIV uygulamas	
Kardiyovasküler Sistem	EKMO-iNO uygulaması PPHN İnotrop gereken şok Ciddi tromboz	Kateter uygulaması Umbilikal ve periferik yollu santral kateter	
Enfeksiyöz durumlar	Ağır sepsis Menenjit Nozokomiyal enfeksiyon HIV-pozitif anne bebeği İntrauterin infeksiyonlar	Kültür kanıtlı sepsis	Klinik sepsis
Cerrahi sorunlar	Diyafragma hernisi Trakeo-özefageal fistül Duodenal atrezi Cerrahi NEK Cerrahi ligasyonlu PDA Lazer uygulanan ROP Kardiyak cerrahi hastalıklar Shunt opere hidrosefali	Medikal tedavi gerektiren NEK ve PDA	Diğer cerrahi girişimler (inguinal, umbilikal herni vs)
Diğer	Uzamış hipoglisemi Uzamış hipokalsemi İkizden-ikize transfüzyon Kan değişimi gereken sarılık Bilirubin ensefalopatisi Major konjenital malformasyon Metabolik/genetik hastalıklar Madde kullanan anne bebeği	Hipoglisemi (25 mg/dl, >3 gün süreyle) Ciddi sarılık Kısmi kan değişimi Düşük sosyoekonomik düzey, genç anne, psikolojik sorunlu, prenatal bakım alamayan, evli olmayan, fazla partnerli anne	Geçici hipoglisemi ve hipokalsemi Fototerapi gereken sarılık

Yüksek riskli bir bebeğin hastaneden taburcu edilmeye hazır olması için çok sayıda kriterin karşılanması gerekir. Bebeğin tüm önemli tıbbi sorunlar çözülmüşse ve ev ortamı yeterliyse, prematüre bebekler ağırlıkları 1.800-2.000 grama yaklaştığında ve postmenstrüel >34-35 haftalık olduklarında ve diğer tüm kriterler karşılandığında taburcu edilebilirler. Ebeveyn eğitimi, yakın takip ve sağlık hizmeti sunucusuna erişilebilirlik, erken taburcu protokolleri için şarttır. İdeal olarak, bebeğe bakım sağlayacak kişi eve taburcu edilmeden önce hastanede bir süre hemşirelik gözetimi ve yardımı ile bebek bakımı sağlama şansına sahip olmalıdır.

Bebeğin taburculuğa hazır olması için

- Taburculuktan en az 12 saat önceye kadar vital bulguları stabil olmalı (solunum hızı 60/dk nın altında, kalp hızı 100-160/dk aralığında, aksiller vücut ısısı 36,5-37,4 aralığında)
- Yeterli kilo alımı olmalı (günlük kilo alımı <2 kg bebekte 15 g/kg, >2 kg bebekte 15-20 g/kg),
- Oda ısısında açık yatakta ve giysi ile termoregülasyonunu sağlamış olduğu görülmeli
- Kardiyal ve solunumsal bir sorun olmadan yeterli ve uygun şekilde besleniyor olmalı
- Apne ve bradikardisi olmadan solunum kontrolü yeterli olmalı (teofilin/kafein tedavisi kesildikten sonraki 5-8 günde apne ve bradikardi olmamış olmalı),
- Uygun aşılaması sağlanmış olmalı
- Uygun metabolik tarama testleri gerçekleştirilmiş olmalı
- İşitme taraması ve başlangıç retina muayenesi yapılmış olmalı
- Nörolojik, gelişimsel ve nörodavranışsal durumu tespit edilerek aileye bilgilendirilmiş olmalı
- Beslenme ile ilgili riskleri belirlenmiş ve bireysel ev bakım planı hazırlanmış olmalıdır.
- Nörolojik, gelişimsel ve nörodavranışsal durumu tespit edilerek aileye bilgilendirilmiş olmalı
- Beslenme ile ilgili riskleri belirlenmiş ve bireysel ev bakım planı hazırlanmış olmalıdır.

Riskli Bebekleri Kimler İzlemeli?

1. Düşük riskli bebekler: Pediatri uzmanı/birinci basamak sağlık hizmeti sunucuları

2. Orta riskli bebekler: Yenidoğan uzmanı/pediatri uzmanı ile birlikte ekip izlemi gerekir. Bu ekipte çocuk gelişim uzmanı, radyolog; oftalmolog, odyolog; pediatrik klinik psikolog, sosyal hizmet uzmanı; diyetisyen bulunabilir.

3. Yüksek riskli bebekler: Yenidoğan uzmanı ve gelişimsel pediatri uzmanının dahil olduğu bir ekip izlemi gerekir. Orta riskli bebek izlem ekibine ilaveten; pediatrik nöroloji uzmanı, genetik uzmanı; pediyatrik konuşma terapisti, pediatrik endokrinoloji uzmanı; ilgili cerrah (çocuk cerrahı, beyin cerrahı, ortopedist, vs); pediatrik kardiyoloji uzmanı, fizyoterapist; yüksek riskli bebeklerde deneyimli beslenme uzmanı, özel eğitim uzmanı bulunabilir.

Yüksek riskli bebeklerin ilk kontrolü yenidoğan yoğun bakım ünitesinden taburcu edildikten sonra ilk 1 hafta-10 gün içinde yapılmalıdır. Elde edilen bulgularla ilgili aile bilgilendirilmelidir. Değerlendirme düzeltilmiş yaşa göre yapılmalıdır. Düzeltilmiş yaş hesaplanırken postkonsepsiyonel 40. hafta temel alınmalıdır. Örnek olarak 29. gebelik haftasında doğan ve postnatal 22 haftalık olan bir bebeğin düzeltilmiş yaşı; postkonsepsiyonel yaş (29 + 22 = 51 hafta) – 40 hafta = 11 haftadır.

İleri zamanda ortaya çıkabilecek akut bir hastalığın değerlendirilmesi açısından önemli olacağından tüm bulgular ayrıntılı olarak kaydedilmelidir. Üç yaşından sonra kronolojik yaş kullanılabilir, düzeltilmiş yaşın kullanılmasına gerek yoktur. Kilo alımı yetersiz baş çevresi büyüme hızı az, postmenstruel 40. haftada büyüme eğrilerinde 3 persentilin altında kalan, kronik hastalıkları (BPD gibi) olan bebekler stabil olup yeterli büyüme görülene kadar haftalık, 15 günlük aralıklarla izlenebilir. Riskli yenidoğan bebekler için ilk kontrolün taburculuk sonrası ilk hafta 10 gün içinde, ikinci kontrolün düzeltilmiş yaş 40 hafta olduğunda veya 1. ayda, ondan sonraki ilk 3 ay içinde ayda bir defa (sorun varsa haftada bir- 15 günde bir), 6. ay, 9. ay, 12. ve 18. ay; kronolojik yaş: 3 yaş, 5/6 yaş ve 12 yaşta yapılması önerilir.

I- Büyümenin İzlemi

Doğumda ağırlık, boy ve baş çevresi gebelik yaşına göre değerlendirilir. Doğum ağırlığı <10. Persentil olanlar gebelik yaşına göre küçük (SGA), doğum ağırlığı >90 persentil olanlar gebelik yaşına göre büyük (LGA), doğum ağırlığı 10-90 persentil arasında olanlar gebelik yaşına uygun (AGA) olarak tanımlandırılır. Preterm bebekler terme ulaşana kadar intrauterin büyüme eğrileriyle izlenir. Fetal büyümenin değerlendirilmesi için 22. gebelik haftasından 50. haftaya kadar kız ve erkek cinsiyetleri için büyüme eğrilerinin yer aldığı Fenton Büyüme Eğrisi tercih edilebilir**.**

Yaşamın ilk günlerinde ekstrasellüler sıvının diürezle kaybına bağlı olarak fizyolojik ağırlık kaybı gerçekleşir. Term bebeklerde %5, doğum ağırlığı 2000gr olan bebeklerde %5-10, doğum ağırlığı 1000 gr altında olan bebeklerde ise %10-15 kilo kaybı ilk haftada görülebilir. Doğum ağırlığına ulaşma hızları ise term bebeklerde 1 hafta, doğum ağırlığı 2000 gr olan bebeklerde

10.günde, doğum ağırlığı 1000 gr altında olan bebeklerde 2-3 haftadadır. Postnatal büyüme hızları ise aşağıda tablo-2 verildiği gibidir.

Tablo 2. Postnatal Büyüme Hızları (1 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Term (ay)	**Ağırlık(gr/gün)**	**Boy (cm/hafta)**	**Baş çevresi (cm/hafta)**
1-3	30	0.75-1.0	0.5-0.75
4-12	20	0.5—0.75	0.5—0.75
Preterm	20-30	1.0	1.0

Prematüre bebeğin büyümesi izleminde düzeltilmiş yaş kullanılır. Ağırlık izleminde 24 ay, baş çevresi izleminde ise 18 ay boyunca düzeltilmiş yaşın kullanılması önerilir. Prematüre bebeklerde önce ilk 6 ayda baş çevresi, sonra 2-3 yaşta ağırlık, daha sonra 3-7 yaşta boy yaşıtlarına göre büyümeyi yakalar. Optimal büyümede amaçlanan preterm bebeklerin zamanında doğan sağlıklı bebeklerin ağırlık, boy ve baş çevresi ölçümlerine (-2SD üstüne) ulaşmalarıdır.

II- Taburculuk Sonrası Beslenme İzlemi

Küçük prematüre bebeklerin hayatın ilk günlerinde ortaya çıkan solunum problemleri, sindirim sistemi immatüritesi gibi sorunlar sebebiyle yeterli enteral beslenme sağlanamaz. Özellikle doğum haftası <32 hafta olan ve doğum ağırlığı <1500 gram olan bebeklerin enfeksiyonlar, hipotansiyon, asidoz, hipoksi gibi nedenlerle enerji ihtiyaçları artmıştır. Enteral beslenemeyen bu bebeklere parenteral beslenme ile protein ve kalori verilmeye çalışılır. Ancak maalesef preterm bebeklerde postnatal dönemde intrauterin büyüme hızında kilo almaları mümkün olmamaktadır.

Erken dönemde protein ve enerji ihtiyacının karşılanmaması durumunda bu bebeklerde postnatal malnütrisyona neden olmaktadır. Özellikle beyin büyümesinin kritik olduğu bu dönemde malnütrüsyon düzeltilemezse nörogelişim üzerine olumsuz etkileri ortaya çıkabilir. Malnütrisyonun düzeltilmesi ve önlenmesinde enteral beslenme çok önemlidir, anne sütü mümkün olan en kısa zamanda başlanıp tedrici olarak artırılmalıdır. Prematüre bebeklerin 18 aylıkken psikomotor gelişimleri incelendiğinde anne sütü alan bebeklerin prematüre maması alan bebeklere göre gelişimlerinin daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Anne sütü desteklenmezse büyüme geriliği, protein eksikliği, mineralizasyon eksikliği, hiponatremi ve çinko eksikliği gelişmektedir. Desteklenmiş anne sütü ile büyüme paramatereleri, protein alım göstergeleri ve kemik mineralizasyonu olumlu etkilenir. Günlük verilen anne sütü 80-100 ml/kg ulaştığında doğum ağırlığı 1500 gr ın altında olan bebeklere anne sütü destekleyicileri başlanır. Desteklenmiş anne sütünün protein içeriği 1 g/dl, yağ içeriği 0.6 g/dl ve karbonhidrat içeriği de 1 g/dl artar, kalsiyum içeriği 90 mg/dl, fosfor içeriği 45 mg/dl olur. Günlük 140-160 ml/kg desteklenmiş anne sütü ile beslenme bebeğe 3.6-4.1 g/kg/gün protein ve 110-130 kcal/kg/gün kalori sağlar.

Taburculukta postmenstrüel yaşa göre ağırlıkları 10. Persentilin altında olan bebekler anne sütü ile besleniyorlarsa anne sütü destekleyicileri ile desteklenmeleri önerilir. Mama ile besleniyorlarsa özel taburculuk sonrası formül veya prematüre maması ile beslenmeleri önerilir. Özelikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin büyük çoğunluğu taburcu olurken 10 persantilin altına düşerler. Bunun nedeni postnatal dönemde çeşitli klinik sorunların varlığının yanı sıra yetersiz kalori ve besin alımıdır. Enerji, protein, kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum ve demir eksikliğinin önlenebilmesi için anne sütünün güçlendirilmesi veya prematüre maması uygundur.

Zenginleştirilmiş anne sütü (ZAS) ne zaman bırakılabilir?

Büyüme parametreleri düzeltilmiş yaşa göre 50. persantili yakalayan, biyokimyasal göstergeleri normal (BUN>10 mg/dl) olan bebekler sadece anne sütüyle devam edilebilir.

Taburculuk sonrası kontrol muayenelerinin en önemli kısmını özelliklerine yukarıda değinilen beslenme izlemi oluşturur. Beslenme ve büyüme iç içe geçmiştir. Beslenem kontrollerinde 24 saatlik alım değerlendirilmedir. Ebeveynler ile beslenme pratiği, tekniği tartışılmalıdır. İlk birkaç ay bebek büyüme için en az 110 kcal/kg almalıdır, bazı bebekler için daha fazla kalori gerekebilir. Bu, alınan anne sütü miktarını artırarak (200 ml/kg/gün) ya da uygun mama eklenerek yapılabilir. Taburculuk sonrası formüller ve prematüre formüllerinin kalsiyum ve fosfor içeriği yüksektir bu nedenle bu mamalar ile beslenen bebekler hiperkalsemi ve hiperfosfatemi açısından takip edilmelidir.

Term bebeklerde ilk üç ay içinde büyüme hedefleri 0.5-0.75 cm/hafta baş çevresi artışı, 30 g/gün ağırlık artışı ve haftada 0.75-1 cm boy uzaması olmasıdır. 3-12 ay arasında ise 0.25-0.5 cm/hafta baş çevresi artışı, 20 g/gün kilo alması ve 0.5-0.75 cm/hafta boy uzaması bebeğin iyi beslendiğinin göstergeleridir. Prematüre bebeklerde hedef 20-30 g/gün ağırlık artışı, baş çevresi ve boyda ortalama 1 cm/hafta artış olmasıdır. Ayrıca bazı biyokimyasal testler ile

beslenmenin yeterliliği izlenebilir. Prematüre bebekde yetersiz beslenme için uyarı işaretleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Prematürenin taburculuk sonrası dönemde beslenme ile ilgili uyarı işaretleri (1 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Büyüme göstergeleri ve biyokimyasal göstergeler	Uyarıcı sınır değerleri*
Tartı alımı	<15-20 g/kg/gün
Boy artışı	<1 cm/hf
Baş çevresi artışı	<1 cm/hf
Fosfor	< 4.5 mg/dl
Alkalen fosfataz	>450 IU/L
BUN	<10 mg/dL
Prealbumin	<10 mg/dL
Sodyum	<133 mmol/L
Ferritin	<50 mcg/L
25 (OH) Vitamin D	<50 nmol/L (20 ng/dl)

Katı gıdalara geçiş düzeltilmiş 6 aylık olunca denenmelidir. Bazen bu zamanlama bebeğin büyüme ve gelişmesine göre ayarlanabilir. Ek gıda başlama kararı alırken bebeğin yaşı ile birlikte nöromotor gelişimi de dikkate alınmalıdır. Baş kontrolü iyi, kaşığa yönelen, diliyle itme veya öğürme refleksi kaybolmuş ve yemeğe ilgi gösteren bebeğe bu süreden daha erken verilebilir, 4 aydan erken başlamaktan kaçınmalıdır.

D vitamininin ÇDDA bebeklerde yaşamın ilk haftalarında 200-400 IU/gün D vitamini başlanması, ağırlığı >1500 grama ulaştığında ve tam enteral beslenmeye geçildiğinde 400 IU/gün çıkılması önerilmektedir. Avrupa rehberleri ise 800-1000 IU/gün D vitamini alımını önermektedir.

Anne sütü ile beslenen ve doğum tartısı 1500-2500 g olanlar bebeklerde 2 mg/kg/gün dozunda proflaktik demir başlanması ve en az 6-12 ay sürdürülmesi önerilmektedir. Ülkemizde anne sütü destekleyicilerinde demir takviyesi bulunmaması nedeni ile aynı öneri desteklenmiş anne sütü alan bebekler için de geçerlidir. Doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan bebeklere 2-3 mg/kg/gün dozunda demir postnatal 2-6. Haftada başlanması önerilmetedir. Ancak bu bebekler sık kan transfüzyonu aldıkları için demir proflaksisine başlamadan önce ferritin düzeylerine bakılması, düzey yüksek değilse önerilen dozlarda demire başlanması hedeflenmektedir. Serum ferritin <60 mcg/dl ise demir desteğinin 3-6 mg/ kg/gün dozunda verilmesi önerilmektedir. Serum ferritin >300 mcg/dl ise demir başlanması geciktirilir. İzlemde hemoglobin ve ferritin düzeylerine taburculukta, 2. ve 6. ayda bakılmalıdır.

Bebek sadece mama ile besleniyorsa demir ile zenginleştirilmiş mamalar tercih edilmelidir. Bu bebeklerde genellikle demir desteğine ihtiyaç olmamakla birlikte ferritin düzeyi ile izlem önerilir. Demir desteğine en erken 2. haftada, ideali olarak 6-8 haftada 2-3 mg/kg/gün dozunda başlanmalı ve 12-15 aya kadar desteğe devam edilmelidir.

Prematüre bebeklerde multivitamin ve mineral desteği ile ilgili kesin öneriler bulunmamakla birlikte ÇDDA bebeklere postnatal 6. aya ağırlığı 2000 gr olana kadar multivitamin desteği verilebilir.

III- Nörolojik ve Gelişimsel İzlem

Perinatal bakımda ana amaç sadece bebeği yaşatmak değil aynı zamanda ilerleyen yaşamında ortaya çıkacak nörogelişimsel patoloji bulgularını ve düzeltmeye yönelik uygulamalara başlamaktır. Son yıllarda yaşam şansı giderek artan yüksek riskli yenidoğanların geleceklerine dair bilgi uzun dönem izlemler ile ortaya konabilmektedir. Nörogelişimsel bozukluk riskinin yüksek olduğu durumlar aşağıda gösterilmiştir.

1. Doğum ağırlığı ve gebelik haftası azaldıkça ve özellikle erkek cinsiyette risk artar
2. Santral sinir sistemi bozuklukları (periventriküler ve intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi, konvulziyon, hidrosefali)
3. Çoğul gebelik
4. Korioamnionit
5. Nekrotizan enterokolit
6. Kronik akciğer hastalığı
7. Çoklu organ yetersizliğinin eşlik ettiği sepsis ve/veya menenjit/ventrikülit
8. Uzun süreli postnatal glukokortikoid kullanımı
9. Yetersiz büyüme
10. Konjenital anomaliler
11. Prematüre retinopatisi
12. Hipoksik iskemik ensefolapati
13. Tekrarlanan ağrılı girişimler
14. Genel anestetik maddelere tekrarlanan maruziyet

15. Kan değişimi ihtiyacı olan hiperbilirübinemi

16. Tekrarlayan apne ve bradikardi

17. Taburculukta anormal nörolojik bulgular olması

18. Canlandırma uygulanması

19. 7 günden uzun süren mekanik ventilasyon ve/veya HFO ihtiyacı

20. Uzamış oksijen ihtiyacı

21. Total parenteral nutrisyon

22. PDA, NEK, shunt gibi cerrahi girişimler

23. Ailenin kötü sosyoekonomik durumu (yaşadığı kötü çevre, kalabalık ev ortamı, düşük parental eğitim düzeyi, kötü sosyoekonomik düzey)

24. erken yaşta anne olma, annenin alkol sigara uyuşturucu gibi madde kullanımı, depresyonu

Riskli bebeklerin önemli ve büyük bölümünü oluşturan prematüre bebeklerde nörolojik ve gelişimsel izleminde dikkat edilecek konular şunlardır: Değerlendirmede 2-3 yaşına kadar düzeltilmiş yaş kullanılmalıdır. Major bozuklukların saptanabileceği en erken sürecin düzeltilmiş 18-24 ay arası olacaktır. Bu süreçten daha önce endişe verecek ağır ifadelerde ve aşırı umut vadeden söylemlerde bulunulmamalıdır. Prematüre bebeklerin gelişiminin matür bebekler gibi düzenli olmayacağı iyi bilinmelidir. Tek bir izole bozukluk daha sonraki dönemlerde düzelebilir. Hastanede uzun süreli yatış ve ortaya çıkan medikal sorunlar prematüre bebeklerde hipotonisiteye nedeni olabilir ve bu durumun zamanla düzelebilir. Riskli bebek izlemi multidisipliner bir takım ile gerçekleştirilmelidir. Bu takımın başında izlemi hekim bulunmalı ve tüm üyeler birbirleri ile iletişimde olmalıdır.

Nörolojik değerlendirme: Gelişimsel değerlendirme ve standart nörolojik muayene her yaşta yapılmalıdır. Nörolojik değerlendirmenin temel parçası nörolojik muayenedir. Nörolojik muayenede tonus, refleksler, kaba motor fonksiyonlar, serebellar fonksiyonlar, kranial sinirler ve dil gelişimi değerlendirilir. Muayeneye uyum iletişim kurabilme de muayenin bir parçasıdır. Bebeğin postürü ve hareket kabiliyeti de nörolojik gelişim ile ilgili önemli fikir verir.

Görüntüleme yöntemleri: Yüksek riskli bebeklerin santral sinir sistemi gelişimsel bozuklukları ultrasonografi (USG), konvansiyonel ve difüzyon ağırlıklı MR ve BT tetkikleri ile değerlendirilebilir. 32 haftadan önce doğan ve 1500 g altındaki bebeklerde rutin kranial USG yapılması önerilmektedir. USG taburculuktan sonraki dönemde de en sık kullanılan yöntemdir. Evre 3-4 ventikül içi kanama, kistik PVL ve ventrikülomegali gibi ağır lezyonları MR ile benzer özgüllükte saptayabilir. Ancak posterior fossa, serebellar patolojiler ve diffüz beyaz anormalliklerini değerlendirmek için MR tercih edilir. Görüntüleme yöntemlerinin herbirinin kısıtlılıkları vardır. USG yapan kişiye bağlı farklı sonuçlar verebilir, BT bebeğin radyasyona maruz kalmasına neden olur, MR çekiömi için sedasyon gerekir ve pahalı bir yöntemdir.

Kaba motor becerilerin değerlendirilmesi: Değerlendirmede en sık kullanılan test Bayley ölçeğidir. Serebral palsisi olan çocuklarda kaba motor fonksiyonları sınıflama sistemi (GMFCS) ile motor fonksiyon bozukluğu değerlendirilebilir.

Gelişimsel değerlendirme: Çeşitli gelişimsel skalalar olmakla birlikte sıklıkla kullanılanlar; gelişim saptama kartları (Development observation card, DOC) "Trivandrum developmental screening chart" (TDSC) ve "Denver Developmental Screening Test" Bayley Mental Gelişim İndeksi (MDI) ve ve Bayley Psikomotor Gelişim İndeksi (PDI) testleridir. DOC aileler tarafından kullanıbilir. Sosyal gülümse 2. ayda gelişeceği bebeğin 4. ayda baş kontrolünü sağlayacağı, 8. ayda desteksiz oturacağı, 12. ayda desteksiz ayakta durabileceği bu kartlarda görülür. Ülkemizde Denver gelişimsel tarama testinin Türk çocuklarına uyarlanmış şekli olan Ankara Gelişimsel Tarama Envanteri (AGTE) de kullanılmaktadır.

Zekâ: Preterm bebeklerde bilişsel işlevleri değerlendiren az sayıda çalışmada IQ'nun genellikle term kontrollerine göre yaklaşık yarım SD altında olduğu rapor edilmiştir. Zekâ testleri 3 yaşından sonra değerlendirilebilir. Değerlendirmede 6-18 yaş arasında Weschler's intelligence scale-revised (WISC-R) kullanılabilir.

Dil ve konuşma: Konuşma ve dil gelişimini optimize etmek için işitme bozukluğunun erken tespiti hayati önem taşır. Etkin iletişim için anlama ve akıcı bir dil gerekir. Prof. Dr. İlgi Ertem tarafından geliştirilen Gelişimsel İzleme ve Destekleme Rehberi (GİDR) de değerlendirmede kullanılabilir. Konuşma ve dil becerisi 1-2 yaş arasında "Language Evaluation Scale Trivandrum" (LEST) kullanılarak değerlendirilebilir. McArthur testi ≥1 yaş bebeklerde kullanılır ebeveynlerin gözlemine dayanır. 6 yaşından büyük çocuklarda Klinik Değerlendirme Testi-III kullanılabilir.

Kognitif durum ve fonksiyonel beceriler: Değerlendirmede özellikle okul çağında en sık "Weschler's intelligence scale-revised" (WISC-R) skalası kullanılır. Nörolojik ve gelişimsel sorunları olan çocuklarda fonksiyonel becerilerin değerlendirilmesi hastalardaki sorunun ağırlığının değerlendirilmesinde ve yönlendirmede önemli katkı sağlar.

IV. İşitme İzlemi

İşitme kaybı en sık doğumsal bozukluktur, insidansı 1000 canlı doğumda 1-3 olarak bildirilmiştir. İşitme kaybı dil gelişiminde gecikmeye, öğrenme problemlerine, davranışsal ve psikososyal bozukluklara neden olur. İşitme kaybı olan bebekler erken tespit edilir ve bu bebeklere 6. Aydan önce gerekli müdaheleler yapılırsa konuşma ve dil gelişiminde yaşıtlarından geri kalmaları önlenebilir

İşitme için tarama testi postnatal ilk 72 saat içinde veya bebek hastaneden taburcu olmadan veya taburcu olurken yapılmalıdır. Postnatal 1 ay içinde tarama testlerini tamamlanmalıdır. İşitme kaybı şüphesi olan bebeklerin ileri tetkikleri 3. ayda tamamlanmalıdır. İşitme kaybı tanısı olan bebekler en geç 6. ayda tedavi ve rehabilitasyona başlamış olmalıdır.

Uluslararası rehberlerde en son önerilen ve ülkemizde de uygulanan işitme izlem protokolü:

1 Tüm bebekler için hastaneden taburcu olmadan aABR testi yapılır

2) Tarama testlerini geçemeyen tüm bebeklere en geç 3 ay içinde odyolojik değerlendirme ve tedavi gereken bebeklerde 6 ay içinde tedavi başlanması önemlidir.

3) İşitme kaybı açısından bir veya daha fazla risk faktörü olan bebekler başlangıç tarama testlerinden geçmiş olsalar dahi 24-30 aydan önce odyolojik açıdan tekrar değerlendirilir.

4) İşitme kaybı tanısı alan bebeklerin görme fonksiyonu açısından da değerlendirilmesi gerekir ve bu bebeklere genetik danışmanlık verilir.

5) Altı ay civarında işitme cihazı ile amplifikasyon veya bir yaş civarında kohlear implantasyon uygulaması ile işitme sağlanır. Bu aşamadan sonra işitmeyi, dil ve konuşmayı öğrenmek amacı ile özel eğitim programları uygulanır.

İşitme kaybı için risk faktörleri:

1. Ailede çocukluk çağında işitme kaybı öyküsü olması
2. Annenin madde bağımlılığı, gebelikte kullanılan ototoksik ilaçlar, takipsiz gebelik gibi perinatal faktörler

3. Perinatal enfeksiyonlar (TORCH, sfiliz vb)
4. Postnatal geçirilen enfeksiyonlar sepsis/menenjit,
5. Perinatal asfiksi, zor doğum
6. Doğum ağırlığı ≤ 1500 gr olmak,
7. Diabetik anne bebeği
8. Hipotiroidizm
9. Kan değişimi gerektiren hiperbilirubinemi
10. Ototoksik ilaç kullanımı
11. Yenidoğan yoğunbakım ünitesinde ≥ 5 gün kalmış olmak
12. Mekanik ventilasyon tedavisi ≥ 5 gün almış olmak
13. Persistan pulmoner hipertansiyon, EKMO tedavisi almış olmak
14. Nörodejeneratif hastalıklar
15. Kraniyofasiyal anomaliler, kulak anomalileri
16. İşitme kaybı ile birlikte giden sendromlar, genetik hastalıklar
17. Travma

IV- Oftalmolojik İzlem

Prematüre retinopatisi (PR) immatür retinanın gelişimsel vasküler proliferatif hastalığıdır. Çocukluk çağında görme kaybının en önemli nedenlerinden birisidir. PR gelişimi için en önemli risk faktörleri düşük doğum ağırlığı ve erken gebelik haftasıdır. Doğum ağırlıüğı 1000 gr altında olan ve gestasyon haftası 29 haftadan küçük olan bebeklerde PR sıklığı belirgin olarak artar. Bir diğer önemli risk faktörü oksijen tedavisidir. Oksijen tedavisi alma süresi arttıkça PR riski artar ancak oksijen tedavisi almayan bebeklerde de PR görülebilir.

Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği Önerileri prematüre retinopatisi taraması ile ilgili önerileri 2021 de revize edilmiştir. Gebelik yaşı <34 haftadan veya doğum ağırlığı ≤1700 gram doğan tüm bebekler, gebelik yaşı ≥34 hafta ve doğum ağırlığı >1700 gram olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış veya "klinisyenin ROP gelişimi açısından riskli gördüğü prematüre bebeklerin PR açısından taranması önerilmiştir. İlk oftalmolojik muayene gebelik yaşı < 27 hafta olan bebeklerde postmenstrüel 31. haftada, ≥27 hafta olan bebeklerde ise postnatal 4. haftada yapılmalıdır.

V- Bağışıklama

Prematüre bebekler doğum ağırlıklarına ve gebelik yaşlarından bağımsız olarak zamanında doğmuş bebeklerle aynı zamanda, aynı programa göre aşılanmalıdır. Bu durumun iki istisnası vardır hepatit B ve BCG aşıları.

Prematüre bebeklerde de aşılar tam doz uygulanır, aşı dozları bölünmez.

Aşılama prematüre bebeklerde takvim yaşlarına göre yapılır. Klinik olarak stabil olan ve kilo alımı iyi olan bebeklerde aşılamaya takvim yaşı 60 gün olunca başlanır. Steroid tedavisi almakta olan hastalarda da bu aşılar uygulanabilir.

Aynı anda veya günde birden fazla enjeksiyon yapmamak için cansız aşılar ile aşılama 2-3 güne yayılabilir.

Parenteral yolla uygulanan canlı aşılar (Kızamık-kabakulak-kızamıkçık (KKK) ve suçiçeği) aynı anda birlikte uygulanabilir. Eğer aynı anda uygulanmayacak ise, iki uygulama arasında en az 4 hafta olamlıdır. KKK ve suçiçeği gibi parenteral yolla uygulanan aşılarla oral polio aşısı, iki inaktif aşı ya da bir inaktif bir canlı iki aşı birlikte uygulanabilir, arasında 1 aylık süre olmasına gerekli değildir.

BCG aşısı: Bebek 34. Gestasyon haftasından sonra doğdu ise BCG aşısı kronolojik yaşa göre yapılır. Gestasyon haftası <34 hafta olan prematüre bebekler doğumdan sonra postkonsepsiyonel 34 haftayı doldurmuş, takvim yaşı en az 2 ay olmuş ve ağırlığı 2000 grama ulaşmış ise BCG aşısı uygulanabilir

DaBT-IPV-Hib aşıları: Kronolojik yaşı 60 gün olan prematüre bebekler klinik olarak stabil olan ve kilo alımı iyiyse tam doz difteri ve tetanoz toksoidi, aselüler pertusis (DTaP), konjuge hemofilus influenza tip b (Hib), inaktif polio (IPV), konjuge pnömokok (KPA) aşıları yapılır.

Kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği aşıları: 12. ayda yapılır.

İnfluenza aşısı: Gebeliğin artmış riski ve yenidoğanın korunması açısından ikinci veya üçüncü trimesterde influenza mevsimine göre gebelere bir doz influenza aşısı önerilir. Ayrıca orta ve yüksek risk grubundaki bebeklerde postnatal 6. aydan sonra grip aşısı bir ay ara ile 2 doz yapılır. Grip mevsimi başında 6 aydan küçük olan yüksek riskli bebeklerin aynı evde yaşayan bireylerine grip aşısı önerilir.

Rotavirüs aşısı: Prematüreler, postnatal ilk 1 yılda viral gastroenterit ilişkili hospitalizasyonlar için risk altındadır. Rotavirüs aşısı ülkemizde rutin aşılama şemasında yoktur ancak aile önerilebilir. Oral yolla verilen canlı bir aşıdır. Klinik olarak stabil prematüre bebeklerin rotavirüs aşılama takvimi term bebekler ile aynıdır. İlk dozu postnatal 6 hafta (42 gün) ile14 hafta 6 gün (104 gün) aralığında uygulanmalıdır. Bebeğin takvim yaşı 8 ayı doldurmadan da aşılanma tamamlanmalıdır.

Respiratuar Sinsisyal Virüs (RSV) profilaksisi: Özellikle BPD gelişmiş olan bebeklerin yarısı hayatın ilk 1 yılında pnömoni RSV enfeksiyonu gibi akciğer kaynaklı nedenlerle tekrar hastaneye yatmaktadır. RSV sezonunda, bu hastalara ilk 2 yıl Palivizumab profilaksisi uygulanmalıdır. Palivizumab uygulaması ulusal RSV politikasına göre yapılır. Tüm canlı veya cansız aşıların yapılması için kontrendikasyon oluşturmaz.

Türk Neonatoloji Derneği RSV proflaksisi önerileri:

1. Gebelik yaşı 29 haftanın (28 hafta +6/7 gün) altında doğmuş olan ve RSV sezonu başında 1 yaşından küçük olan tüm bebeklere;
2. RSV sezonu başlangıcından önceki son 6 ay içinde kronik akciğer hastalığı için bir tedavi (ek oksijen, bronkodilatatör, diüretik veya kortikosteroid gibi) gereksinimi olan, 2 yaşın altındaki çocuklara;
3. RSV sezonu başlangıcında 1 yaşından küçük, siyanotik doğuştan kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği tedavisi gerektiren asiyanotik doğuştan kalp hastalığı olan bebekler, opere olmasına rağmen konjestif kalp yetersizliği tedavisi almaya devam eden bebekler, önemli pulmoner hipertansiyonlu bebekler ve hemodinamik bozukluk nedeniyle tedavi alması gereken kardiyomiyopatili bebeklere palivizumab uygulanır.
4. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde aynı anda en az 3 olguda RSV enfeksiyonu gösterilmesi durumunda serviste yatan, gebelik yaşları 29 haftanın (28 hafta +6/7 gün) altında doğmuş diğer tüm prematüre bebeklere ve kronik akciğer hastalığı olan 29 hafta ve üzerindeki tüm prematüre bebeklere proflaktik olarak palivizumab verilebilir.

Palivizumab RSV sezonu boyunca (Ekim-Mart ayları arasında) 1 ay aralarla bir hasta için en fazla 5 doz uygulanmalıdır.

VI- Diğer Sorunlar

Kapiller hemanjiomlar: Prematürelerde sık görülür, ilk yılda büyüyüp derinleşebilir sonraki birkaç yılda kaybolurlar

Tansiyon takibi: Özellikle BPD gelişen ve umbilikal arter kateteri takılanlarda önemlidir. Bu bebekler hipertansiyon açısından risk altındadır.

Ön fontanel: Düzeltilmiş 6-19 ay arasında kapanır.

İnmemiş testis: Testisler mutlaka muayene edilmeli, inmemiş testis varlığında bir yaşından önce konsülte edilmelidir.

Oksijen: Bronkopulmoner displazili bebekler evde oksijen alıyorsa satürasyonu %95 ya da üzerinde tutmalıdır. Hipoksi sonucu pulmoner hipertansiyon gelişebilir, kor pulmonaleye neden olabilir, havayolu basıncında artışa neden olabilir, kilo alımını bozabilir ve mortaliteye neden olabilir. Bronkopulmoner displazili bebeklerin metabolik gereksinimleri de arttığından yeterli kalori sağlamak önemlidir**.**

Apne: En az 20 saniye süren veya daha kısa sürmesine rağmen bradikardi, siyanoz, solukluk ya da belirgin hipotoninin eşlik ettiği ani solunum tutulmasıdır. Bazı bebeklerde apne uzun sürebilmekte ve eve kafein ya da kardiyopulmoner monitorizasyon ile taburcu edilebilmektedir. Bu durumda aileye cihaz kullanımı ve kardiyorespiratuar canlandırma ile ilgili eğitim verilmelidir.

Ani bebek ölümü sendromu: Bir yaş altındaki bebeklerde klinik öykünün değerlendirilmesi, ölüm yeri incelemesi ve tam otopsi ile açıklanamayan ölüm “Ani Bebek Ölüm Sendromu - Sudden Infant Death Syndrome (ABÖSSIDS) olarak tanımlanır. Düşük doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş en önemli risk faktörleridir. Sırt üstü yatma pozisyonu ile sıklığı %50 düşmüştür.

Herni: Prematürelerde hem inguinal hem umblikal herniler sıktır. Umbilikal herniler 2 yaşta geriler, inguinal herniler spontan gerilemez, 2000 gr’a ulaşınca opere edilebilirler.

Diş: Prematüreler ve kritik hastalık geçiren term bebekler diş minesinin hipoplazisi, diş çürüğü, dişlerin çıkmasında gecikme, renk, yerleşme bozukluğu açısından risk altındadır. Bu nedenle bu bebeklere takvim yaşı 6 aylıkken topikal flor desteği, 1 yaşında diş hekimi muayenesi önerilmektedir.

Prematüre osteopenisi: Sıklıkla aşırı prematüreler, BPD ve nekrotizan enterokolit gibi kronik hastalığı olan prematüre bebeklerde görülür. Klinik olarak sıklıkla asemptomatiktir. Serum kalsiyum, fosfor düşüklüğü, alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği varlığında prematüre osteopenisinden şüphelenilmelidir. Yeterli kemik birikimi için kalsiyum 60-90 mg/kg/gün (100-160 mg/kg/güne kadar artırılabilir) fosfat 60-90 mg/kg/gün ve D vitamini (400-1000 iÜ) verilir. Ayrıca ekstremite ve eklemlere fleksiyon ekstansiyon egzersizleri yaptırılması da kemik mineral içeriğini artırmaktadır.

Araba koltuğu: Ülkemizde ve dünyanın birçok ülkesinde yeni doğanlar ve süt çocukları için güvenli araba koltuğu ya da yatağı kullanımı önerilmektedir ve bazı ülkelerde zorunludur. Prematüreler, matür ancak hipotonik olan, kardiyak cerrahi geçiren, mikrognatisi olan bebeklere taburculuk öncesi araba koltuğu testi yapılmalıdır. Araba koltuğuna oturtularak 90-120 dakika süresince apne, bradikardi veya oksijen desatürasyonu açısından izlenir. Test süresince apne, desaturasyon ve bradikardi veya solunum paterninde bozulma saptanırsa test başarısız kabul edilir.

Riskli bebeklerin izleminin multidisipliner bir yaklaşımla takım kurgusu ile gerçekleşecektir. İzlem ekibi ve hekim bu konu hakkında bilgili donanımlı ve iletişim içinde olmalıdır. Bebeklerin ihtiyaçlarına göre bireyselleştirilmiş yaklaşımlar ile yüksek riskli bebeklerin yaşam kalitesi artacaktır.

Kaynaklar

1. Acunaş B. Baş AY. Usluyüksek S. Türk neonatoloji derneği riskli bebek izlem rehberi 2018 güncellemesi
2. American academy of pediatrics committee on fetus and newborn. Hospital discharge of the high-risk neonate. Pediatrics. 2008; 122:1119
3. Demauro SB. Hıntz SR Risk Assessment and neurodevelopmental outcomes Avery's dıseases of the newborn, Eds. Eleventh Edıtıon Washington: Gleason CA, Sawyer T 287-307
4. American academy on pediatric dentistry clinical affairs committeeınfant oral health subcommittee, american academy on pediatric dentistry council on clinical affairs. Guideline on infant oral health care. Pediatr Dent 2008-2009;30:90

YENİDOĞANDA KONVÜLSİYON

Uzm. Dr. Gülay Sönmez Demir, Prof. Dr. Özmert M.A. Özdemir
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı

Giriş

Doğumdan 44. konsepsiyonel haftaya kadar olan süreçte görülen konvülsiyonlara yenidoğan konvülsiyonları denir. Konvülsiyon, nöbet veya havale olarak da adlandırılır. Yaşamda en sık konvülsiyon yenidoğan döneminde, en çok ilk haftada görülür. Yenidoğan nöbetlerinin insidansının 1,5/1000 ila 5/1000 arasında olduğu düşünülmektedir. Gestasyon yaşı azaldıkça görülme sıklığı artmaktadır. Term yenidoğanlarda sıklık %0,1–0,35 (≈%0,5) iken, preterm yenidoğanlarda %22'ye, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sıklık %25'e kadar çıkabilmektedir.

Burada tıp fakültesi öğrencilerine yenidoğan konvülsiyonu etiyolojisi, tanı ve tedavisine genel yaklaşım özet biçimde güncel literatür bilgileriyle verilmeye çalışılmış, daha detaylı bilgilerin ise ekte sunulan kaynaklardan okunması önerilmiştir.

Etiyopatogenez

Nöronlardaki elektriksel potansiyel adenozin trifosfat (ATP) kullanan sodyum-potasyum pompası (Na-K pompası) ile dengede tutulur. Sodyum (Na^+) iyonunun nöron hücresine girmesi depolarizasyon, nörondan dışarıya potasyum (K^+) atılması ve hücre membranı boyunca negatif elektriksel potansiyelin oluşması repolarizasyon olarak adlandırılır. Konvülsiyon, beyindeki nöronların aşırı, senkronize elektriksel bir boşalımdır yani depolarizasyonudur. Hipoksi, iskemi, hipoglisemi gibi enerji üretimini bozan durumlar Na-K pompa çalışmasını olumsuz etkilemektedir. Eksitatör nörotransmitter (glutamat) ve inhibitör nörotransmitter [gama aminobütirik asit (GABA)] arasındaki dengenin eksitatör grup lehine yüksek olması ve inhibitör nörotransmitterlerin yenidoğan döneminde rölatif olarak azlığı [glutamik asit dekarboksilaz baskılandığında GABA düzeyi düşer, pridoksin (B_6 vitamini) bu enzimin kritik kofaktörüdür] depolarizasyonu kolaylaştırmaktadır.

En sık neden hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) olmakla beraber, intrakranial kanamalar (İKK), serebral infarkt, santral sinir sistemi (SSS) konjenital malformasyonları, SSS enfeksiyonları, akut metabolik bozukluklar gibi çok çeşitli faktörlere bağlı yenidoğanda nöbetler görülebilir (Tablo 1). İlk üç günde perinatal asfiksi ve metabolik sorunlar, daha sonra metabolik hastalık ve enfeksiyoz nedenler ön plandadır.

Tablo 1. Neonatal konvülsiyon nedenleri

✓ **Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) (% 30-50)** ✓ **İntrakranial kanamalar (İKK) (%7-17)** o İntraventriküler o İntraserebral o Subdural o Subaraknoid ✓ **Serebral infarkt** (%6-17) ✓ **SSS konjenital malformasyonları** (%3-17) o Holoprosensefali o Lisensefali, vb. ✓ **SSS enfeksiyonları (%2-14)** o Menenjit o Ensefalit o İntrauterin enfeksiyonlar ✓ Kromozom anomalileri ✓ Kernikterus	✓ **Akut metabolik bozukluk (%5)** o Hipoglisemi (%0,1-5) o Hipokalsemi (%4-22) o Hipomagnezemi o Hipo-hipernatremi ✓ Nörodejeneratif hastalıklar o Tuberoskleroz o İnkentinentia pigmenti, vb. ✓ Benign (idiopatik) neonatal konvülsiyon (5. gün nöbetleri) ✓ Benign ailevi yenidoğan konvülsiyonu ✓ İlaç kesilmesi (barbitürat, alkol, kokain, eroin, metadon, SSRI gibi) ✓ İntoksikasyonlar (lokal anestetik vb) ✓ Hipertansiyon ✓ Nedeni belirlenemeyenler ~%2-5

Yenidoğan döneminde konvülsiyon, nörolojik bir hastalığın en önemli klinik bulgusudur. Serebral kortikal organizasyonun, sinaptogenezin, interhemisferik bağlatılardaki miyelinizasyonun yetersiz olması nedeni ile yenidoğan nöbetleri klinik olarak ve elektroensefalogram (EEG) bulguları ile büyük çocuklardan ve yetişkinlerden oldukça farklıdır. Bu nedenle generalize tonik-klonik nöbetler veya nöbetin progresyonu yenidoğan döneminde pek görülmez ve elektriksel aktivite yüzeyel EEG elektrodlarına yansımayabilir. Klinikte daha çok oral-bukkal-lingual ve okülomotor hareketler ve apne gibi otonomik disfonksiyon bulguları görülür. Özellikle uzun süren ve tekrarlayan nöbet sırasında; serebral metabolizma ve kan akımı artarak, serebral glükoz, oksijen ve ATP düzeyleri azalır, eksitatör aminoasit (glutamat) ve karbondioksit düzeyi artar. Kan beyin bariyeri bozularak bazı biyokimyasal ve moleküler yolaklar bozulur. Bu durum serebral DNA sentezi ve protein sentezini etkileyerek nöronal hasarlanmaya (nöronal migrasyon, miyelinizasyon, sinaptogenesis bozukluğu, vb.) neden olmaktadır.

Klinik Bulgular ve Nöbet Tipleri

Klinik olarak yenidoğan nöbetleri çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir. Tablo 2 klinik nöbetleri tanımlamak için kullanılan farklı terimleri özetlemektedir.

1. **Subtle nöbet:** En sık görülen tiptir, belli belirsiz davranışsal değişiklikler ya da hareketlerdir, ekstremitelerde tonik ya da klonik hareketler yoktur. Subtle nöbetlerin fizyolojik yenidoğan hareketlerinden ayırt edilmesi ve EEG ile tanı konulması zor

olabilir. Nöbetin otonomik belirtileri taşikardi, bradikardi veya apneyi içerir. Term yenidoğanda, açıklanamayan apne, nöbet için ilk bulgu olabileceğinden iyi araştırılmalı, prematürelerde taşikardi ile birlikte apne varsa aksi ispatlanana kadar konvulsiv apne gibi değerlendirilmelidir.

2. **Klonik Nöbet:** Vücudun bir kısmında (yüz, kol, bacak, solunum veya farengeal kaslar) daha yavaş ekstansör bir hareketi takiben hızlı fleksiyon fazı bulunan ritmik kas hareketleridir. Tremor ve jitternesden ayırt edilmelidirler. Myoklonik nöbetlerle karıştırıla bilinir, ayırımda EEG önemlidir. Fokal ve multifokal klonik nöbetler sıklıkla serebro-vasküler olaylar sonucu gelişen serebral hasarlanmanın bir bulgusu olarak gelişebilir.
    a. ***Fokal Klonik Nöbet:*** Bu nöbetler intraserebral kanama veya serebrovasküler olaylar sonrasında vücudun bir kısmına ya da bir ekstremiteye lokalize klonik nöbetlerdir. Yavaş klonik hareketler (1-3atım/sn) tek bir ekstremite ya da yüzün bir kısmında başlar ve bilinç kaybı olmaksızın aynı vücut parçasının diğer kısımlarına yayılır. Daha hızlı klonik hareketler (3-4atım/sn) el ve ayak parmakları kas gruplarında görülebilir.
    b. ***Multifokal Klonik Nöbet:*** Gezici klonik hareketler bir ekstremiteden diğerine geçer. Bazen de bir uzuvdan diğerine ya da bir kısımdan diğerine ani geçişler olur. EEG bulguları klonik nöbet geçiren kısmın karşı tarafında görülür. Myoklonik nöbetle sık karışır, EEG ayırımda önemlidir.
3. **Tonik Nöbet:** Generalize vücudun tonik kasılması veya alt ve üst ekstremitelerde tonik ekstansiyon (hiperekstansiyon) ile karakterizedir. Nadir nöbet türleridir. Bazen distonik hareketlerle karışabilir (bazen de aynı hastada hem tonik hareket hem de distonik hareket birlikte olabilir). EEG'de sıklıkla epileptiform bulgular tespit edilir.
4. **Miyoklonik Nöbet:** Hızlı, izole jerk tarzında nöbetlerdir. Generalize, multifokal ya da fokal görülebilirler. Kollarda, ayaklarda ya da her ikisinde de senkronize jerk tarzında hareketlerdir. Yenidoğanlarda klinikte nöbet olarak değerlendirmek zordur çünkü sağlıklı preterm bebeklerde "nöbet veya serebral etkilenme olmaksızın" sıklıkla myoklonik hareketler görülebilir. Nöbet ayırıcı tanısı için EEG değerlendirilmesi oldukça önemlidir, ancak EEG ile nöbet birlikteliği nadirdir. Bilinç durumunda bozukluk ile birlikte miyoklonik nöbet varlığı metabolik sendromlar için bir uyarındır, ancak yapısal ve genetik araştırma da gerekebilir. Miyoklonik nöbetler infantil spazma dönüşebilir, prognoz kötüdür. Benign neonatal uyku miyoklonisinden de ayırt edilmelidir, bu ayırımda ise nörolojik muayene yanında EEG ile değerlendirmek oldukça önemlidir. Benign neonatal uyku miyoklonisinde nörolojik muayene ve EEG normaldir.

Tablo 2. Yenidoğanda görülen klinik nöbetler

NÖBET	KLİNİK	EEG
Subtle	- Oküler: tonik göz sapması, sürekli açılma, fiksasyon veya göz kırpma şeklinde hızlı kasılma - Ağız-yüz-dil hareketleri (çiğneme, dil itme, dudak şapırdatma) - Kollarda yüzme hareketleri - Ayaklarda pedal çevirme hareketleri - Paroksismal gülüşler - Otonomik değişiklikler (taşikardi, bradikardi, apne)	Nadir
Klonik • Fokal Klonik • Multifokal Klonik	- Kas gruplarının ritmik hareketleri - Harekete hızlı kasılma ve yavaş gevşeme bileşenleri - Frekans tipik olarak saniyede 1–3 sarsıntı	Sık
Tonik	- Eksenel ve/veya apendiküler kas gruplarının sürekli fleksiyonu veya ekstansiyonu	Fokal: sık Jeneralize: nadir
Miyoklonik	- Ekstremitelerin tek veya çoklu hızlı sarsıntıları	Değişken

Nöbet Benzeri Durumlar:

Yenidoğan konvülsiyonları yine bu dönemde görülen nöbet benzeri durumlar ile karışabilmektedir, burada ayırımda öykü, fizik muayene ve EEG yine oldukça önem kazanmaktadır.

Benign Nokturnal Miyoklonus: Aktif uyku (REM) sırasında (erken dönemde) bir ekstremitede (dirsek, el bileği ve parmaklarda) görülen sıklıkla fleksiyon tarzında ani jerk benzeri hareketlerdir. Stimulus ile oluşmaz, uyanınca geçer, eşlik eden nörolojik bozukluk yoktur ve EEG normaldir.

Jitterines veya Tremor: Klonik nöbetle karışır, ekstansiyon ve fleksiyon fazı eşittir. Dokunma, koku ve hareketle proveke olan düşük frekanslı (<6/sn), yüksek amplitüdlü (<3cm) ekstremite ve çenede titremelerdir. EEG normal, anormal göz hareketleri veya solunum paterni yoktur ve stimulus ile aktive olmasıyla nöbetten ayırt edilir (Tablo 3).

Non-Konvulzif Apne: Apne, solunumun 15-20 saniyeden daha fazla durması veya bu süreden daha az zamanda olan solunum durmasına oksijen satürasyon düşüklüğü (≤%85) veya bradikardinin (<100 atım/dakika) eşlik etmesi olarak tanımlanır. Solunum merkezi immatüritesine bağlı olarak prematüre bebeklerde daha sık görülür. Eğer apneye; gözlerde tonik deviasyon, vücutta tonik kasılma, karakteristik ekstremite hareketleri eşlik etmiyorsa nöbet

olarak değerlendirilmez. Bradikardisiz uzamış bir apne özellikle taşikardiyle birlikteyse aksi ispatlanana dek bir nöbet olarak kabul edilmeli ve etiyolojik açıdan mutlaka araştırılmalıdır.

Tablo 3. Jitterines ve nöbetin klinik farklılıkları

Klinik özellik	Jitterines	Nöbet
Bakış veya göz hareketi anormalliği	-	+
Hareket stimulusu ile aktivasyon	+	-
Hakim hareket	Tremor	Klonik jerk
Hareketler pasif fleksiyon ile durur	+	-
İlişkili otonomik değişiklikler	-	+

Patolojik Miyoklonus: Santral sinir sistemi disfonksiyonu (glisin ensefalopatisi, serebrovasküler lezyon, serebral infeksiyon, konjenital malformasyon, vb.) olan bazı infantlarda non-epileptik spontan veya stimulusla ortaya çıkan patolojik miyokloniler görülebilir. Bu olgularda nadiren yaygın kortikal kaynaklı keskin, sivri uçlu patolojik EEG kayıtları görülebilmektedir.

Distoni: Sıklıkla antepartum ya da intrapartum etkilenme (ağır asfiksi, metabolik bozukluk "glutarik asidüri, vb.") sonucu; bazal gangliyon ya da ekstrapiramidal yolları tutan akut ya da kronik hastalıklar sonucu gelişen non-epileptik bir hareket bozukluğudur. Sıklıkla nöbet gibi değerlendirilebilir, öykü, fizik muayene ve videometrik EEG ile değerlendirilmesi ayırıcı tanı açısından oldukça önemlidir.

Tanısal Değerlendirme

Klinikte nöbetin tespiti önemlidir. Bir yenidoğanda alışılmadık ve stereotipik herhangi bir hareket nöbetin ilk klinik yansıması olabilir. Bu tür anormal hareketlerle anormal EEG bulguları arasında her zaman bir ilişkinin olmayabileceği de akılda tutulmalıdır. Diğer önemli bir nokta neonatal nöbetlerin non-epileptik bazı hareketlerden de ayırt edilmesidir. Yenidoğan nöbetlerinin çok az bir kısmı (%2-5) idiyopatik olduğu için, konvülsiyon saptanan bir yenidoğanın etiyolojik açıdan dikkatli ve hızlı değerlendirilerek, gerekli müdahalenin hızla yapılması prognoz açısından önemlidir. Öyküden maternal risk (intrauterin enfeksiyon, maternal diyabet, gebelikte narkotik alımı, ailesel nöbet, vb), prenatal (fetal distres, fetal hareket azlığı, vb) ve natal (zor doğum, resüsitasyon uygulanması, düşük Apgar skoru, vb.) ayrıntılı anamnez alınması oldukça önemlidir. Yenidoğan konvülsiyonlarının yarısına yakınında etiyolojik neden hipoksik iskemik ensefalopatidir. Ayrıca, genel fizik muayenenin yapılması ve vital bulguların değerlendirilmesinin yanı sıra ayrıntılı ve iyi bir nörolojik muayene

yapılmalıdır. Daha sonrasında ise kan sayımı, kan glükoz düzeyi, serum elektrolitleri (kalsiyum, magnezyum, sodyum), akut faz reaktanları, kan gazı, idrar tetkiki ile hasta hızlıca değerlendirilmelidir. Sepsis düşünülen olgularda idrar ve kan kültürü alınmalıdır. Santral sinir sistemi enfeksiyonu düşünülen olgularda kontraendikasyon yoksa lomber ponksiyon yapılarak beyin omurilik sıvısı (BOS), intrakraniyal kanama düşünülen olgularda kraniyal ultrasonografi ile kanama değerlendirilmelidir. Tüm bunlar etiyolojiyi belirlemede yetersiz kalırsa; nörolojik görüntüleme [bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG), vb], metabolik tarama (idrar-kan aminoasitleri, vb.), TORCH, kromozom analizi ve toksik incelemeler yapılabilir. Gerektiğinde diğer organ sistemleri (renal, hematolojik, gastrointestinal sistem ve karaciğer gibi) değerlendirilmelidir. Metabolik hastalık düşünülen olgularda ilk etapta kan gazı, kan amonyak düzeyi, kan ketonu, laktat, tandem-mass, açil karnitin profili, serum aminoasitleri ve idrar organik asitleri bakılabilir. Ancak, tüm bu tetkikler (hematolojik, biyokimyasal, enfeksiyöz, metabolik, radyolojik, vb.) her hastaya değil, hastanın öykü, fizik muayene ve klinik bulgularına göre yani hastaya göre belirli bir algoritm içerisinde olmalı, gereksiz tetkik ve uygulamalardan kaçınılmalıdır.

Tüm bunlarla birlikte yenidoğan nöbetinin tanısında bazen sadece klinik bulgu, laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeler yetersiz kalabilmekte, tanının mutlaka EEG ile değerlendirilmesi ve doğrulanması gerekmektedir (özellikle yenidoğan ünitelerinde kullanılan farmakolojik ajanlara bağlı olarak paralizi edilen olgularda klinik bulgular farmakolojik ajana bağlı baskılanabilmektedir). EEG non-invazif ve hasta başı kolay uygulanılabilir ve zararsız bir uygulamadır. Ancak, yenidoğan bebeklerde EEG bulgularını yorumlamak ve değerlendirmek özellikle konvansiyonel EEG'de zor ve ayrı uzmanlık gerektirmektedir. Yenidoğan nöbetlerinin %70'i elektrografik iken, elektrografik nöbetlerin %34'ünde klinik nöbet, klinik nöbet şüphesi olan yenidoğanların ise ancak %27'sinde EEG'de patolojik bulgu saptanabilir. Tanıyı daha da kuvvetlendirmek için seri ve uzun dönem çekimler, sürekli çekimler, videometrik EEG, amplitüd entegre elektroensefalogramda (aEEG) gibi bazı EEG modifikasyon teknikleri geliştirilmiştir. Ancak, yenidoğan konvülsiyon tanısında konvansiyonel video EEG monitorizasyonu altın standart olarak kabul edilmektedir. Fakat her zaman ve her yerde konvansiyonel EEG monitorizasyon yönteminin kullanılması ve bunu değerlendirecek bir uzman olmaması nedeniyle daha kolay uygulanabilir bir yöntem araştırılması sonucunda; konvansiyonel EEG ile yenidoğanda nöbet saptanan olguların %78'inde tek kanal (C3-C4) amplitüd entegre EEG (aEEG) yöntemiyle ile de tanı konulabileceği saptanınca, yenidoğan ünitelerinde aEEG kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. Yenidoğan nöbetlerinin %81'i "*centro-temporal"* veya "*vertex"* kökenli olup, aEEG

yönteminin bu nöbetlerin saptanmasında oldukça duyarlı olduğu değerlendirilmektedir, ancak aEEG değerlendirirken lokal ve kısa süreli nöbetler (<1dk) ve düşük amplitüdlü nöbetler aEEG'den kaçabilmektedir, bu açıdan da dikkat edilmesi gerekmektedir.

Elektroensefalografik nöbet tanımı, yenidoğanda iktal fazda en az ≥2 EEG kanalında, minimum 10 saniye sürede, en az ≥2 μV amplitüde sahip ritmik, tekrarlayıcı stereotipik anormal ve ani değişiklikler görülmesidir. Yenidoğan nöbetleri için elektrografik kriterler Tablo 4'de belirtilmiştir.

Özetle yenidoğan konvülsiyonu tanısında ayrıntılı öykü, iyi bir fizik muayene ve bunların EEG ile birleştirilmesi oldukça önemlidir.

Tablo 4. Yenidoğan nöbetleri için elektrografik kriterler

• Klinik belirtiler mevcut olabilir veya olmayabilir
• EEG'de ani değişiklik
• Morfoloji, frekans ve/veya konum açısından gelişen tekrarlayan dalga biçimleri
• Amplitüdün en az 2μV ve üzeri olması
• Sürenin en az 10 saniye ve daha fazla olması
• Nöbetlerin ayrı sayılması için aralarında en az 10 saniye olması

Tedavi ve Klinik Takip

Bir yenidoğan bebekte saptanan nöbet genellikle altta yatan ciddi nörolojik bir durumun ilk belirtisi olabilir ve tıbbi acil bir durumdur, bu nedenle ciddi, hızlı olarak ele alınmalı ve uygun şekilde mutlaka tedavi edilmelidir. Bir yenidoğanda semptomatik nöbetleri durdurmak, beyin hasarını azaltmak, gelişebilecek epilepsi ve nörolojik sekelleri en aza indirmek için çok önemlidir. Hastaya öncelikle hava yolu açıklığı ve solunum güvenliği sağlanmalı, gerekli ise kardiyovasküler destek tedavisi verilmelidir, yani her acil durumda olduğu gibi A (airway=hava yolu), B (breathing=solunum) ve C (circulation=dolaşım) sağlanmalıdır. Vücut ısısı stabilize edilmeli, oksijen ihtiyacı sağlanmalıdır. Hızla damar yolu açılarak gerekli tetkikleri alınmalı, metabolik bozukluk tespit edilen olgular nedene yönelik hızla tedavi edilmelidir (Tablo 5).

Yenidoğan nöbetleri sıklıkla 1-5 dakika kadar sürer ve çoğu 3 dakikanın altındadır. Klinik olarak tespit edilen yenidoğan nöbetleri mutlaka tedavi edilmelidir. Elektroensefalografik nöbetlerin tedavisiz (kontrolsüz nöbetler) kalması immatür beyinde gelişimi olumsuz etkileyebilir, bu nedenle EEG'de 2,5 dakikanın üzerinde saptanan nöbetlerin de tedavi edilmesi önerilmektedir. Antikonvülzif ilaç tedavisi gerekli hallerde uygulanmalıdır (Tablo 6). Antikonvülsan ilaç olarak ilk tercih fenobarbitaldir fakat ülkemizde intravenöz (iv) formu bulunmamaktadır. Fenobarbital oral kullanılamadığında veya ikinci ilaç gereksiniminde hasta

kardiyak olarak stabilse fenitoin, instabilse levetirasetam tercih edilebilir. Diğer tedavi seçenekleri benzodiazepinler ve lidokaindir (Tablo 6). Antikonvülsan ilaçlara yanıt vermeyen olgularda metabolik ensefalopatiler için pridoksin tedavisi uygulanmalıdır.

Tablo 5. Metabolik nedenin tedavisi

Hipoglisemi	• %10'luk dekstroz 2 ml/kg İV bolus ardından • İdame tedavisi 6-8 mg/kg/dk (kan şekeri yakın takip edilerek) izlenir
Hipokalsemi	• %10'luk kalsiyum glukonat (9,4 mg elemental Ca/1ml), 2 ml/kg dozunda, kardiyak monitörizasyon yapılarak İV yavaş infüzyon (10-15 dakikada) yapılır • Akut tedaviyi takiben idame tedavisinde infüzyon 5-6 saatte bir tekrar edilir veya hasta stabilse 75 mg/kg/gün elemental kalsiyum peroral 4 dozda uygulanır ve 3 günde azaltılarak kesilir
Hipomagnezemi	• Magnezyum sülfat (%15'lik 0,2-0,4 ml/kg; %50'lik ise 0,1-0,2 ml/kg) dozunda, iv veya intramuskuler uygulanır • Ardından 12 saatte bir magnezyum normale gelene kadar devam edilir
Hiponatremi	• Serum Na <120 mEq/L ve nöbet durumunda (oldukça nadirdir) amaç ilk planda nöbeti durdurmak ve serum Na düzeyini yükseltmektir. Bunun için %3'lük NaCl solüsyonundan 1-2 ml/kg en az 10-15 dk ve üzerinde iv. bolus yapılarak nöbetin durdurulması ve serum Na'unun arttırılması önerilmektedir. Ancak, çoğu yenidoğan yoğun bakım ünitesinde serum Na'u 125 mEq/L'e yükseltilecek şekilde defisit hesaplaması yapılarak hipertonik sıvı ile bunun 4-8 saatte düzeltilmesi; günlük 10-12 mEq/L sodyum düzeltilmesinin geçilmemesi önerilmektedir, aksi halde beyin hasarlanması (santral pontin myelinolizis) gelişebilir
Piridoksin	• 100 mg/kg iv yükleme EEG ve kardiyopulmoner monitorizasyonu (SSS depresyonu ve apne açısından) ile uygulanır ve 5-15 dk'da bir, maksimum 500 mg'a kadar doz tekrar edilebilir • Nöbetin devam etmesi durumunda klinik özellikleri pridoksin bağımlı epilepsilerle ayırt edilemediği için BOS örneği alındıktan sonra 4 mg/kg/g dozunda folinik asit tedavisine başlanabilir

Yenidoğan nöbetlerinin güncel tedavisi için Şekil 1'de örnek algoritma verilmiştir. Normal doz fenobarbital ile tedavi edilen yenidoğanlarda klinik nöbet kontrolü %32-43 [yüksek

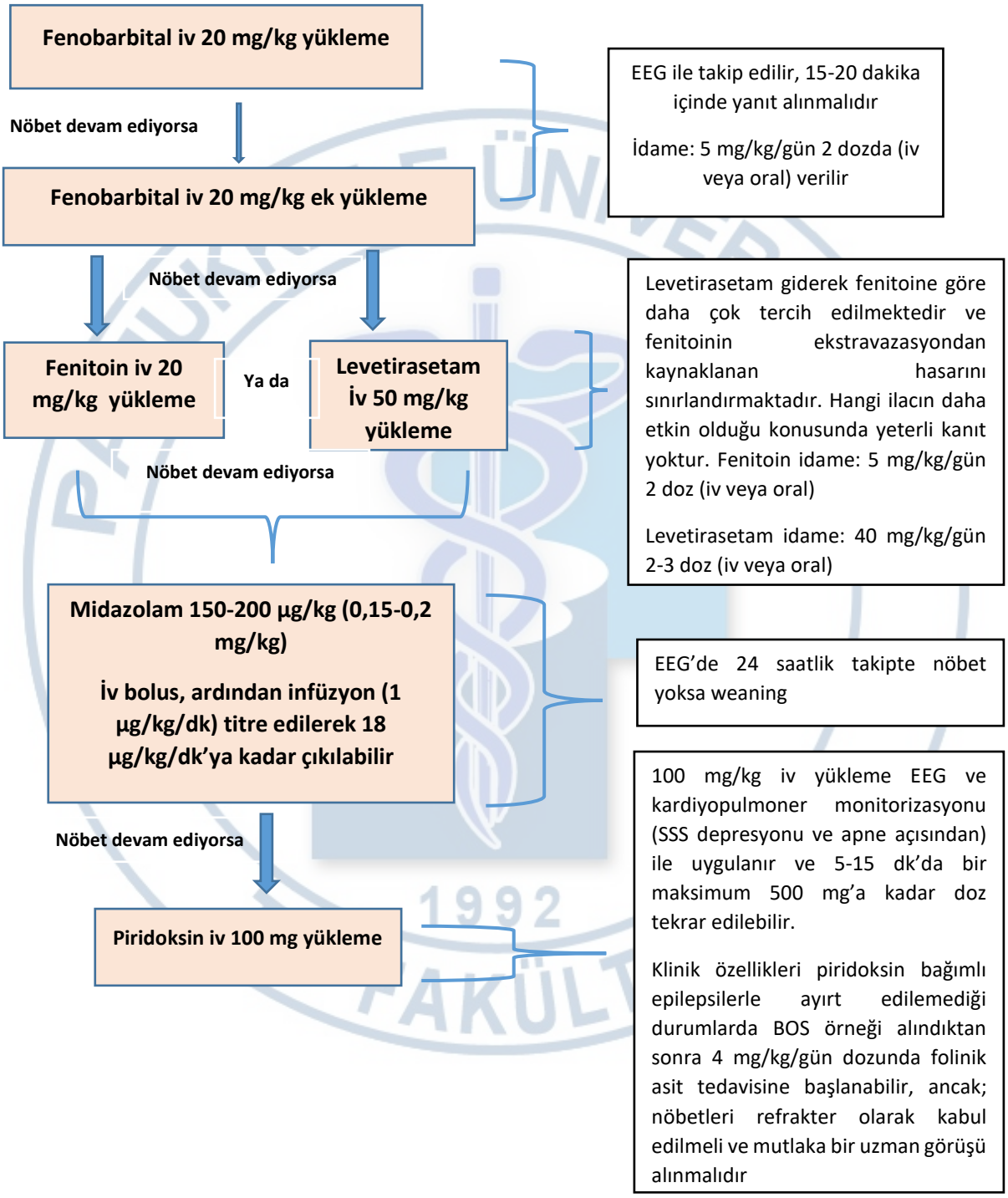
doz (40mg/kg) ile %85], fenitoin ile %45'dir. Klinik olarak nöbeti durdurulanlarda EEG'ye bakıldığında %25'inde nöbetin elektrografik olarak devam ettiği görülmektedir. Fenobarbital ve fenitoin birlikte kullanıldığında ise elektriksel aktivite (EEG) kontrolü %60'dır. Antikonvülzanların optimal uygulama dozunu belirleyebilmek için, bu yaş grubunda ilaç farmako kinetiği çok değişken olduğu için, seri kan ilaç düzeyi ölçülmesi önerilmektedir.

Tablo 6. Antikonvülsan İlaçlar, Dozları ve Yan Etkileri

İlaç	Yükleme doz	İdame doz	Yan etkiler
Fenobarbital	20-30 mg/kg (maksimum 40 mg/kg/gün) 15-20 dakikada	Yüklemeden 12 saat sonra 4-6 mg/kg/gün İV veya oral 2 dozda	İrritabilite, sedasyon, hipotansiyon, solunum depresyonu, hepatotoksisite
Fenitoin	15-20 mg/kg 15-60 dakikada iv infüzyon	Yüklemeden 8-12 saat sonra 4-8 mg/kg/gün İV 2 dozda	Hipotansiyon, kardiyak aritmi, sedasyon
Levetirasetam	40-60 mg/kg iv veya oral	Yüklemeden 12 saat sonra 40-60 mg/kg/gün İV veya oral 2-3 dozda	İrritabilite, sedasyon, nistagmus
Midazolam	0,15 mg/kg iv bolus	0,1-0,4 mg/kg/saat (maksimum 0,4 mg/kg/saat) infüzyon	Sedasyon, solunum depresyonu, hipotansiyon
Lidokain	2 mg/kg 10 dakikada iv infüzyon	Önce 6 mg/kg/h 6 h Sonra 4 mg/kg/h 12 h 12 saat mg/kg/h verilip kesilmesi önerilmektedir	Kardiyak aritmi (Konjenital kalp hastalığı ve fenitoin alanlarda kontrendike)

Antikonvülzan tedavinin süresi etiyolojiye göre belirlenmelidir. Geçici bozukluklarda süreyi uzatmaktan kaçınılmalıdır. Profilaktik fenobarbital tedavisi ileri yaşlarda epilepsi gelişimini önlememekte veya nörolojik prognoz üzerine olumlu bir etkisi bulunmamaktadır. Nöbet kontrol altındaysa, nörolojik muayene normal ise tedavi daha hastaneden çıkmadan kesilmelidir, fakat nöbet tekrarlamışsa tedaviye bir ay devam edilir. Bir ay sonunda nörolojik

muayene normalse (nöbet yoksa) tedavi azaltılarak 2 haftada kesilir, anormal ise hastanın EEG ile değerlendirilmesi gerekir. Videometrik EEG non-epileptiform ise tedavi azaltılarak 2 haftada kesilir, epileptiform aktivite gösterirse tedavi 3. aya uzatılır. Ardından 3. ayda tekrar nörolojik muayene ve EEG ile aynı şekilde pediatrik nöroloji bölümü ile birlikte değerlendirilir.



Şekil 1. Neonatal konvülsiyonda pratik antikonvülzan tedavi yaklaşımı için algoritma

Prognoz

Neonatal konvülsiyonda, mortalite term bebeklerde %7-15 kadardır. Pretermlerde mortalite oranı termlere kıyasla 4 kat fazla iken, nörolojik sekel riski 2-3 kat fazladır. Yenidoğan nöbetini takiben epilepsi (%27), öğrenme bozukluğu (%27), serebral palsi (%25), mental retardasyon (%20) gibi ciddi nörolojik sekel görülebilir.

Prognozu belirleyen en önemli faktör etiyolojik nedendir. Klinik olarak erken başlangıçlı ve sık tekrar eden veya uzamış ve çoklu antikonvülzif tedaviye dirençli nöbetler kötü prognoza sahiptir. İnteriktal EEG'de düşük voltaj, paroksismal burst-süpresyonlu background aktivite genellikle kötü prognozla ilişkilidir. İnteriktal EEG normal ise %86 oranında prognoz iyiyken, patolojikse %7 oranında prognoz normal olabilir.

Sonuç olarak, yenidoğan konvülsiyonunun sıklıkla altta yatan bir nedeni olup, uygun tanısal yaklaşım ve tedavi, özellikle santral sinir sistemi gelişimi bu dönemde önem arz eden yenidoğanlar ve bunların nöro-gelişimsel prognozu açısından oldukça önemlidir.

Kaynaklar

1- Co JP, Elia M, Engel J Jr, et al. Proposal of an algorithm for diagnosis and treatment of neonatal seizures in developing countries. Epilepsia 2007;48(6):1158-1164.

2- Inder ET. Seizures in Neonates. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff & Martin's Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020;1015-1043.

3- Natarajan N, Gospe MS. Neonatal Seizures. In: Christine A. Gleason, Sandra E. Juul, eds. Avery's Diseases of the Newborn. 10th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2018: 961-970.

4- Hill A. Neonatal seizures. Pediatr Rev 2000;21(4):117-121.

5- Paroxysmal Disorders. In: J. Eric Piña-Garza, MD. Fenıchel's Clinical Pediatric Neurology. 7th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2013 p. 1-46

6- Evans D, Levene M. Neonatal seizures [published correction appears in Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998;79(1):F80].

7- Nguyen T, Wusthoff CJ. Clinical manifestations of neonatal seizures. Pediatr Int 2021;63(6):631-635.

8- Özdemir ÖMA. Prematüre Apnesinde Kafein Tedavisi: Geleneksel Derleme. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2023;32(1):56-65.

9- Clancy RR. Prolonged electroencephalogram monitoring for seizures and their treatment. Clin Perinatol 2006;33(3):649-vi.

10- Murray DM, Boylan GB, Ali I, et al. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008;93(3):F187-F191.
11- Okumura A. The diagnosis and treatment of neonatal seizures. Chang Gung Med J 2012;35(5):365-372.
12- Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, et al. The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on Continuous Electroencephalography Monitoring in Neonates. J Clin Neurophysiol 2011;28(6):611-617.
13- Rennie JM, Chorley G, Boylan GB, et al. Non-expert use of the cerebral function monitor for neonatal seizure detection. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004;89(1):F37-F40.
14- Expert Committee on Pediatric Epilepsy, Indian Academy of Pediatrics. Guidelines for diagnosis and management of childhood epilepsy. Indian Pediatr 2009;46(8):681-698.
15- Abend NS, Jensen FE, Inder TE, et al. Neonatal seizures. In: Volpe JJ. Wolpe's Neurology of the Newborn. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017 p. 275–318.
16- 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.
17- Acar DB, Bulbul A, Uslu S. Current Overview of Neonatal Convulsions. Sisli Etfal Hastan Tip Bul 2019;53(1):1-6.
18- Ziobro J, Shellhaas RA. Neonatal Seizures: Diagnosis, Etiologies, and Management. Semin Neurol 2020;40(2):246-256.
19- Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. Cochrane Database Syst Rev 2004;(4):CD004218.
20- Tulloch JK, Carr RR, Ensom MH. A systematic review of the pharmacokinetics of antiepileptic drugs in neonates with refractory seizures. J Pediatr Pharmacol Ther 2012;17(1):31-44.
21- Guillet R, Kwon J. Seizure recurrence and developmental disabilities after neonatal seizures: outcomes are unrelated to use of phenobarbital prophylaxis. J Child Neurol 2007;22(4):389-395.
22- Sankar JM, Agarwal R, Deorari A, Paul VK. Management of neonatal seizures. Indian J Pediatr 2010;77(10):1129-1135.
23- Ronen GM, Buckley D, Penney S, Streiner DL. Long-term prognosis in children with neonatal seizures: a population-based study. Neurology 2007;69(19):1816-1822.
24- Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. Pediatrics 2006;117(4):1270-1280.

25- Rose AL, Lombroso CT. A study of clinical, pathological, and electroencephalographic features in 137 full-term babies with a long-term follow-up. Pediatrics 1970;45(3):404-425.

26- Akbaş S, Karaca NB, Gücüyener K. Neonatal nöbetler: Tanı, tedavi ve prognoz. Gücüyener K, editör. Neonatal Nöroloji: Güncel yaklaşımlar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.93-9.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
1992
TIP FAKÜLTESİ

NEONATAL (YENİDOĞAN) RESÜSİTASYON (CANLANDIRMASI)

Uzm. Dr. Yücel PEKAL, Prof. Dr. Özmert M.A. ÖZDEMİR
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı

Yenidoğan canlandırması mutlaka bu konuda T.C. Sağlık Bakanlığı'nın neonatal resüsitasyon programı (NRP) sertifikasını almış, eğitimli bir sağlık profesyoneli tarafından yapılmalıdır. Yenidoğan canlandırması oldukça önemli bir uygulama olup, burada tıp fakültesi öğrencilerine yönelik yenidoğan canlandırmasında uyulması gereken temel bilgiler oldukça basit ve özet şekilde verilmeye çalışılmış, ayrıntılı bilgilerin ekte verilen kaynaklardan okunması ve bu konuyla ilgili yeniliklerin takip edilmesi gerektiği önemli vurgulanmıştır.

İntrauterin hayatta fetüsün glikoz, oksijenizasyon gibi hayati gereksinimleri plasentanın desteği ile sağlanır. Doğum öncesi, plasenta olmaksızın bireysel hayata geçiş için hazırlık dönemidir ve doğumla birlikte gaz değişiminin plasentadan akciğere geçmesi, pulmoner basıncın düşmesi, pulmoner kanlanmanın artışı ve fetal dolaşımın erişkin tipi dolaşıma dönmesi, fetal hayattan postnatal hayata geçişte olması gereken zorunlu değişimlerdir. Bu nedenle bir yenidoğanın postnatal hayata sorunsuz geçiş yapabilmesi, fetal evreden başlayan ve özellikle doğum sonrası ilk dakikalara uzanan dikkatli bir izlem ve doğru yaklaşımları gerektirir.

Yenidoğanların çoğu bu evreleri sorunsuz atlatır ve doğum salonunda yapılan kurulama, uyarı ve ısıtma gibi küçük desteklerle postnatal hayata sağlıklı geçiş yapar. Ancak term bebeklerin % 5'i, preterm bebeklerin daha büyük bir yüzdesi, plasental sorunlara ya da bazı fetal malformasyonlara bağlı olarak, bu evreyi atlatabilmek için ciddi doğum salonu desteklerine gereksinim duyar.

Canlandırma gereksinimi term ve geç prematüre bebeklerde ventilasyon gereksinimi 100 canlı doğumda 4-10 (%4-10), ileri canlandırma gereksinimi 1000 canlı doğumda 1-3 (%0,1-0,3)'dür. Yenidoğan canlandırılması erişkin canlandırmasından birtakım farklılıklar içerir. Erişkin hastada sorun genellikle kalp durmasıdır ve çoğu zaman kardiyak aritmiye bağlıdır. Erişkinde solunum durması beyin kan akımı azalması sonucu olmaktadır. Bu yüzden erişkinlerde öncelikli canlandırma girişimi göğüs kompresyonudur. Yenidoğanlarda ise çoğunlukla kalp sağlıklıdır ve sorun genellikle solunumsal olup pulmoner gaz değişiminin olmamasıdır. Bu yüzden yenidoğanlarda öncelikli canlandırma girişimi akciğerlerin ventile edilmesidir.

Her doğum öncesi toplantı yapılmalı ve antenatal değerlendirme yapılmalıdır. Doğum öncesi yapılan bu toplantıda, perinatal risk faktörlerini değerlendirilmeli, ekip liderini belirlenmeli ve ekipteki kişilerin görev dağılımı yapılmalı. Mutlaka girişim ve uygulamaları kayıt edecek kişiyi belirlenmeli ve hangi malzeme ve cihazların gerekeceğini doğum öncesi belirlenip temin edilerek doğuma gidilmelidir.

Doğum öncesi kadın doğum ekibine şu 4 soru sorulmalıdır: (1) Gebelik haftası nedir? (2) Amniyon sıvısı berrak mı? (3) Başka risk faktörleri var mı? (4) Göbek kordonu yönetim planınız nedir? Önceden olan doğum öncesi sorulacak "Kaç bebek bekleniyor?" sorusu NRP-8.baskı- 2021 AAP programında "Göbek kordonu klempleme zamanı ile ilgili plan nedir?'' olarak değiştirilmiştir.

Doğum öncesi öngörülemeyen, doğum sırasında ani gelişen ve bebekte canlandırma gerektiren durumlar için, herhangi bir risk faktörü bildirilmese bile her doğumda canlandırmanın başlangıç basamaklarını ve PBV uygulamayı bilen sertifikalı en az bir kişinin bulunması gereklidir. Riskli doğumlarda bu sayı, NRP sertifikalı olup canlandırma basamaklarını tam olarak uygulayabilen bir kişinin daha doğum salonunda bulunmasıyla en az iki kişi olarak belirlenmelidir. Çoğul gebeliklerde ise bu sayı, her bebek için en az iki kişi olacak şekilde belirlenmelidir.

Doğum salonunda ilk değerlendirme

Doğumu gerçekleşen bebekte hemen şu üç sorunun yanıtlanması gerekir:

1. Term mi?
2. Tonusu iyi mi? (alt ve üst ekstremitesi semifleksiyon postüründe mi?)
3. Solunum var mı veya ağlıyor mu?

Prenatal öyküsünde risk faktörü olmayan bebeklerde bu üç sorunun hepsi EVET ise bebek, canlandırma girişimi gerektirmeyen sağlıklı bebek olarak kabul edilmelidir. Bu durumda doğum salonunda sağlıklı bebekler için yapılacak uygulamalara geçilmelidir. Özellikle travaysız ve geç prematüre (34 0/7- 36 6/7 hafta) veya erken term (37 0/7- 38 6/7 hafta) sezaryen ile doğmuş bebeklerde doğum salonunda solunum sıkıntısı bulguları ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.

Doğum Salonunda Başlangıç Basamakları

Isıtma ve kurulama uygulaması, NRP-8. baskı-2021 AAP programında, başa pozisyon verme ve aspirasyonun önüne alınmıştır. Başlangıç basamakları: bebeğin ısıtılması, kurulanması, taktil uyaran verilmesi, pozisyon verilmesi ve gerekiyorsa hava yolunun temizlenmesi şeklinde düzenlenmiştir.

Bebeğin Isıtılması, Kurulanması ve Taktil Uyaran

Doğum salonunun sıcaklığı, mümkünse 23-25°C olmalı, doğum salonundaki radyant ısıtıcı ve kuvöz 15-20 dakika önceden açılmalıdır. Doğum sonrası term bebekler, başlarından başlanarak kuru ve ılık çarşaflarla kurulanmalıdır. Islanan çarşaflar hemen bebekten uzaklaştırılmalıdır. Bebeğin başına kulaklarını da içine alacak şekilde bir şapka giydirilmelidir. Özellikle <32 hafta doğan prematürelerin, doğum sonrası kurulanmadan plastik torba içine alınması, şapka giydirilmesi ve mümkünse, termal yatak kullanılarak radyant ısıtıcı altına ya da tercihen kuvöze konması, hipotermiden koruyucu rol oynamaktadır. Kurulanma esnasında nazikçe ve kısa süreli sırt, gövde veya ekstremite sıvazlanır.

Başa Pozisyon Verme ve Aspirasyon

Solunum yolunun açık tutulmasında en uygun pozisyon, başın hafif ekstansiyonda tutulmasıdır. Bebek sırtüstü, baş hafif ekstansiyonda, "koklama" pozisyonunda yatırılmalıdır. Hava yolunu kapatabileceğinden, boynun hiperekstansiyon veya fleksiyonundan kaçınılmalıdır. Doğru pozisyonu korumak için ise omuzlarının altına katlanmış bir battaniye veya havlu konabilir.

Solunum çabası güçlü, kas tonusu iyi ve KTA 100/dk'nın üzerinde olan bebekler "aktif-canlı" olarak tanımlanmakta ve bu bebeklerde sadece ağız içi ve burnun steril bir bezle silinmesi yeterli kabul edilmektedir.

Rutin nazofaringeal aspirasyonun, vagal uyarı ile bradikardi, oksijen satürasyonunda düşme, hiperkapni, mukoz membranlarda irritasyon ve ikincil enfeksiyon, intrakraniyal basınç artışı, solunum desteği gerekenlerde gecikme gibi yan etkileri olabilir. Bu nedenle her bebeğe rutin olarak aspirasyon uygulanmamalıdır. Ağız ve burun aspirasyonu sadece, solunum güçlüğü yaratacağı düşünülen ve PBV uygulamayı önleyen bol sekresyonlu bebeklerde yapılmalıdır.

Aspirasyon için puar ya da aspiratör kullanılmalı, aspiratör kullanılırken, negatif basınç 80-100 mmHg'nın üzerine çıkarılmamalıdır. Aspirasyon aynı zamanda bebek için solunumu başlatan bir uyarıdır. Önce buruna uygulanır ise, bebek solumaya başlar ve ağzındakileri aspire edebilir. Bu nedenle önce ağız sonra burun delikleri aspire edilmelidir.

Özetle; başlangıç basamakları olan (taktil uyarı dışında) ısıtma, kurulama, başa uygun pozisyonu verme, aspirasyon, doğum sonrası canlandırma gerektiren veya gerektirmeyen tüm bebeklerde ortak uygulanan basamaklardır. Taktil uyarı; kurulama, başa pozisyon verme, aspirasyon ile solunum çabası başlamayan bebeklere uygulanmalıdır. Canlandırma gereken bebeklerde başlangıç basamaklarının, sağlıklı bebeklerden daha kısa sürede tamamlanması gereklidir.

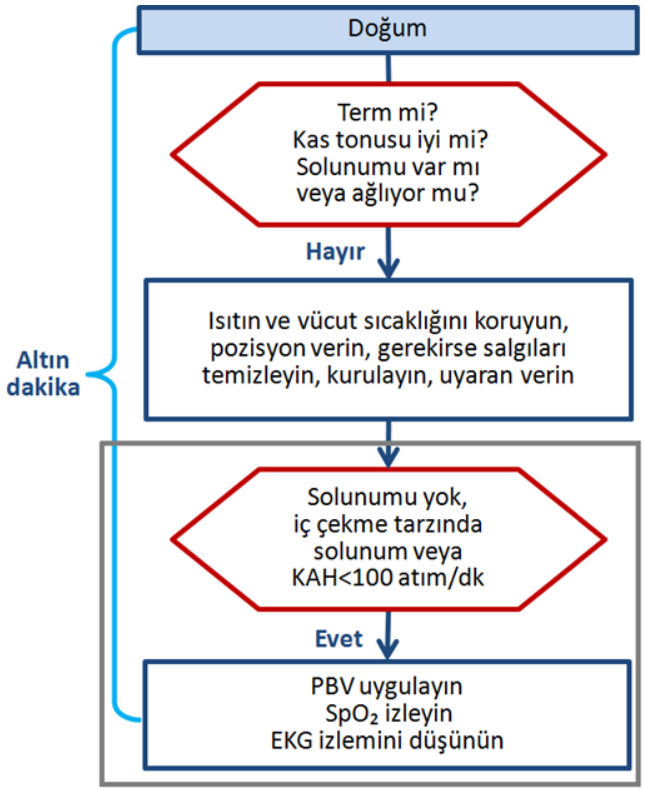
Başlangıç Basamaklarından Sonra Bebeğin Değerlendirilmesi

Daha ileri canlandırma girişimlerine ihtiyaç olup olmadığını anlamak için bebek değerlendirilir. Değerlendirmede kullanılacak en önemli yaşamsal göstergeler ise solunum hızı ve kalp atım hızıdır. Bebekte solunum çabasının yeterli olduğunu söyleyebilmek için iyi bir göğüs hareketi olmalıdır. Taktil uyarandan sonra birkaç saniye içinde solunumunun hızı ve derinliği artmalıdır. İç çekme şeklinde solunum etkisiz olup apne gibi değerlendirilmelidir.

İlk basamak uygulamalardan sonraki değerlendirmede, solunumu yetersiz olan veya solunumu olmayan veya (mümkünse 3 kanallı EKG ile bakılan) KTA< 100 /dk olan bir bebeğe hemen nabız oksimetresi bağlanmalı ve PBV başlanmalıdır. Çünkü yenidoğan canlandırılmasında en etkili ve önemli işlem ventilasyondur.

PBV basitçe kendi şişen bir uygun maske-balonla bebeğin 30 sn süreyle ventile edilmesidir. Başarılı bir PBV uygulamasının göstergesi kalp atım hızının artmasıdır. PBV başladıktan 15 sn sonra kalp atımı hızı değerlendirilir, artış varsa 30 sn'ye tamamlanır, kalp atış hızı artmıyorsa göğüsün kalkıp kalkmadığı değerlendirilir, göğüs kalkıyorsa PBV 30 sn'ye tamamlanır, eğer ilk 15 saniyelik değerlendirmede göğüs de kalkmıyor ise göğsü kaldırıcı manevralar (MR.SOPA) denenir, bu uygulamada göğüs kalktığı andan itibaren önceki işlemler yok sayılıp 30 sn PBV yapılmalıdır. Yani etkin bir ventilasyon göğüsün kalktığı ve kalp hızının arttığı ventilasyondur.

Doğum, başlangıç basamakları ve sonra bebeğin değerlendirilmesini içeren işlemler toplamda bir dakikayı geçmemelidir. Bu ilk bir dakikalık dönem bebek için ALTIN DAKİKADIR (Şekil 1).



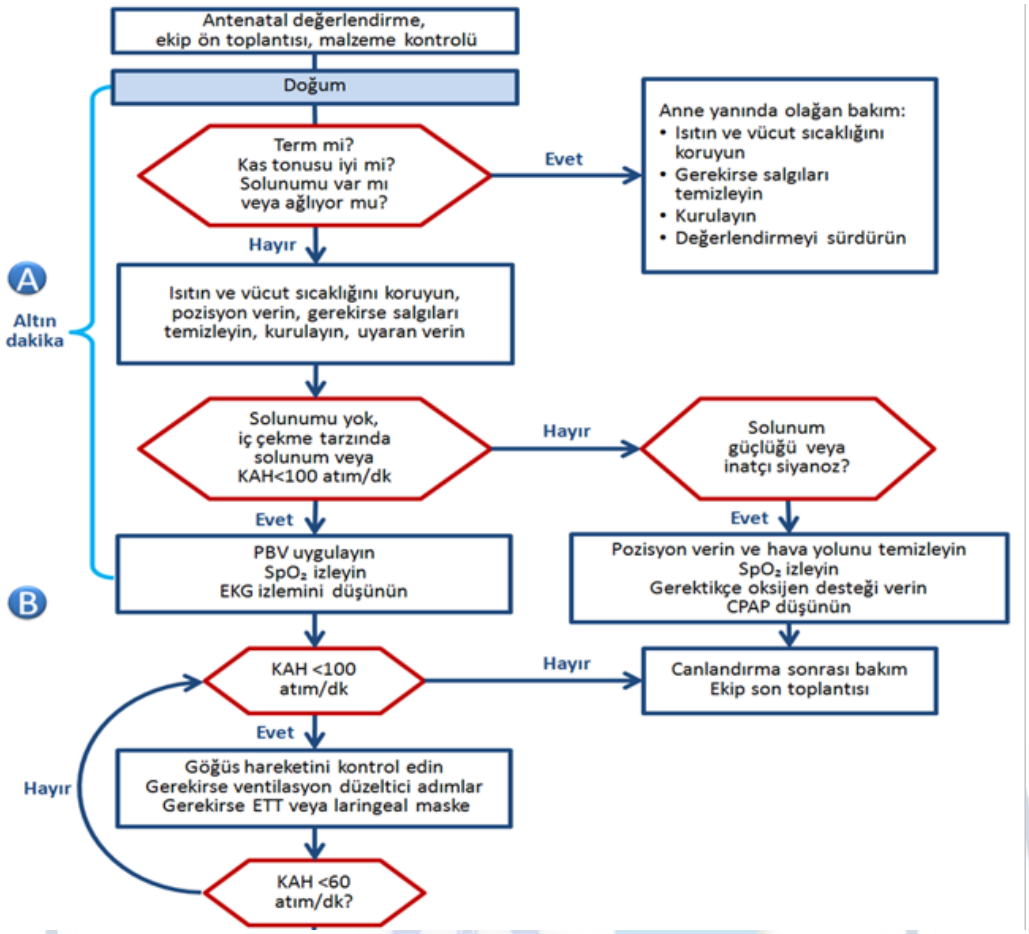
Şekil 5. NRP Canlandırma gereksinimi ilk bir dakika (ALTIN DAKİKA) (1,2 ve 5 no'lu kaynaklardan düzenlenmiştir)

Beklenen geçiş sürecinde O_2 saturasyonu %50- %60 olan intrauterin değerlerden %90-95 olan normal değerlere çıkması 10 dakikaya kadar uzayabilir. Doğumda solunum çabası yeterli olan aktif, ancak siyanoz gözlenen term bebeklere ise hemen oksijen başlanmamalı, normal geçiş sürecini tamamlaması için zaman tanınmalıdır. Zorlu solunumu ve inleme/interkostal çekilmeleri olan veya oksimetre ile inatçı santral siyanozu doğrulanan bebeklere serbest O_2 uygulanabilir. Solunum çabası olmayan ya da yetersiz olan term bebeklerde ise PBV uygulamasına oda havası ile başlanmalı ve sağ avuç içine veya bileğe nabız oksimetre probu bağlanmalıdır. Oksijen uygulamasına, hava-O_2 karıştırıcısı kullanarak, düşük konsantrasyonda (≥35 hafta prematüreler için %21, <35 hafta için %21-30, <28 hafta için %30 FiO_2) başlanmalı, gerekiyorsa nabız oksimetresi ve bebeğin klinik durumuna göre giderek artırılmalıdır. Arttırma yapılırken hedef O_2 saturasyon değerleri göz önüne alınmalıdır (Şekil 2).

Doğumdan sonra hedeflenen pre-duktal SpO_2 düzeyleri	
1. Dakika	%60-65
2. Dakika	%65-70
3. Dakika	%70-75
4. Dakika	%75-80
5. Dakika	%80-85
10. Dakika	%85-95

Şekil 6. Doğum sonrası hedef SPO_2 düzeyleri (1,2 ve 5 no'lu kaynaklardan düzenlenmiştir)

Apne/iç çekme tarzında solunum, KTA<100/dk, serbest akış O_2 verilmesine karşın inatçı santral siyanoz ve düşük SpO_2 olması durumlarında PBV başlanmalıdır. PBV uygulamasında T-parça canlandırıcı kullanılması, hem PIP hem de PEEP sağlanabilmesi açısından kendi şişen balon-maskeye tercih edilmelidir. PBV ile solunum desteğinde hız 30 saniyede 20-30, dakikada 40-60 olmalıdır. Yetersiz solunum çabası olan bebeklerde PIP/PEEP 20-25/5 cmH_20 gibi ayarlanmalıdır. Solunum çabası olmayan bebeklerde ise, ilk birkaç soluktа daha yüksek PIP/PEEP (30-40/5 cmH_20) basınçları uygulanmalı, daha sonra, KTA'nın düzelmesine ve SpO_2'nin artmasına yetecek şekilde basınç değişiklikleri uygulanmalıdır. İlk basamaktan ikinci değerlendirmenin sonuna kadar olan süre 60 saniyeyi aşmamalıdır. Canlandırma gerekiyorsa ilk basamak uygulamalar daha kısa tutulmalıdır (Şekil 3).



Şekil 7. A:İlk değerlendirme (Altın dakika), B:İkinci değerlendirme (1,2 ve 5 no'lu kaynaklardan düzenlenmiştir)

Pozitif basınçlı ventilasyon sırasında iki taraflı solunum sesleri duyulmuyorsa ve göğüs hareketi görünmüyorsa aşağıdaki düzeltici girişimler uygulanır (MR.SOPA) (Şekil 4) :

M: Maskenin yeniden yerleştirilmesi

R: Başa yeniden pozisyon verilmesi

S: Ağız ve burnun aspirasyonu

O: Ağız açılarak ventilasyon

P: Basıncın artırılması

A: Alternatif havayolları

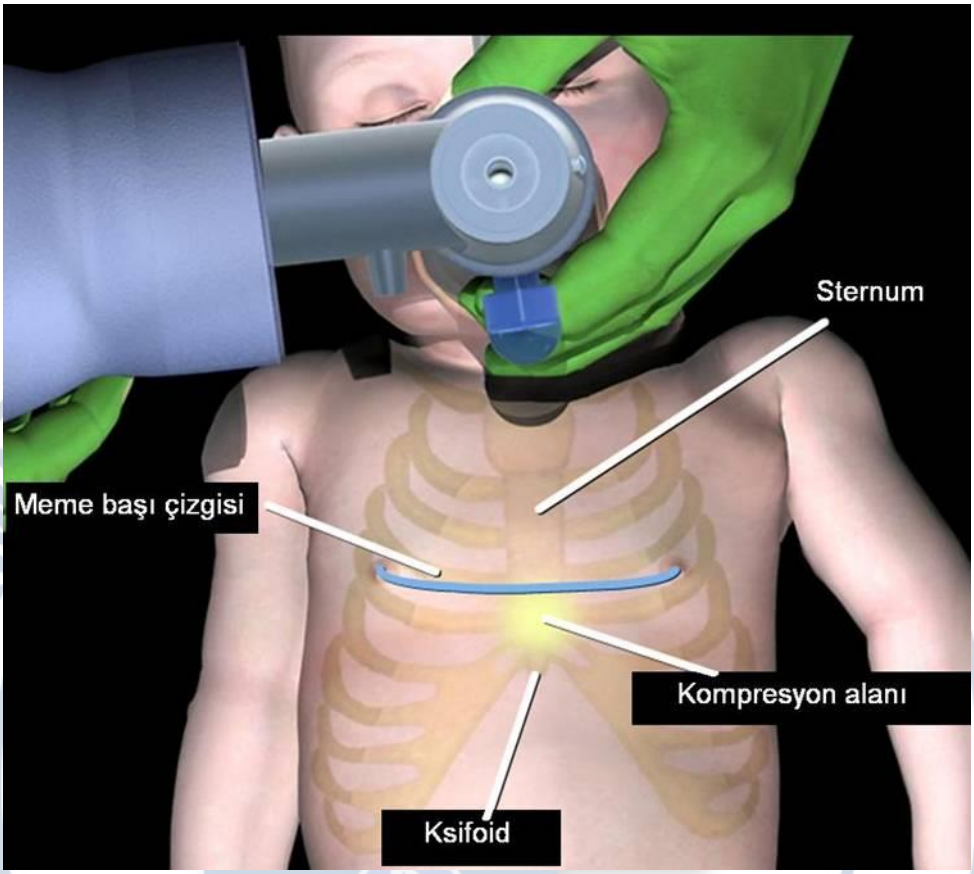
	Düzeltici adımlar	Girişim
M	Maskeyi yerleştirin (**M**ask)	Maskeyi yüze tekrar yerleştirin. 2-el tekniğinin kullanılması düşünülebilir.
R	Tekrar pozisyon verin (**R**eposition)	Başı nötral veya hafif ekstansiyon pozisyonuna getirin
PBV'ye devam edin ve göğüs hareketini değerlendirin		
S	Ağız ve burnu aspire edin (**S**uction)	Puar veya aspirasyon kateteri kullanın
O	Ağzı açın (**O**pen mouth)	Ağzı açın ve çeneyi ileriye itin
PBV'ye devam edin ve göğüs hareketini değerlendirin		
P	Basıncı arttırın (**P**ressure)	5-10 cmH_20 artışlarla basınç arttırılır; maksimum 40 cmH_20
PBV'ye devam edin ve göğüs hareketini değerlendirin		
A	Alternatif havayolu (**A**lternative airway)	ETT veya laringeal maske yerleştirin
PBV'ye devam edin, göğüs hareketini ve akciğer seslerini değerlendirin		

Şekil 8. Düzeltici girişimler (1 ve 5 no'lu kaynaklardan düzenlenmiştir)

Etkin PBV uygulanmasına rağmen KTA<60/dk ise eğer hala yapılmamışsa alternatif hava yolu (entübasyon ve laringeal maske) açılması gerekir. Etkisiz PBV veya uzun sürecek bir PBV gereken hastalarda mutlaka alternatif hava yolu düşünülmelidir. Entübasyon için endikasyonlar ise; göğüs kompresyonuna başlamak ve bazı özel durumlardır (Diyafragma hernisi, akciğere sürfaktan uygulaması, trakeal aspirasyon, intratrakeal adrenalin uygulaması gibi).

Etkin PBV uygulanmasına karşın KTA<60/dk ise PBV'a göğüs kompresyonunun eklenmesi gerekir. Kompresyon bölgesi, meme başlarının hizasından geçen çizginin hemen altındaki sternum bölgesi veya sternumun 1/3 alt kısmıdır (Şekil 5). Uygulamada başparmak tekniği tercih edilmelidir. Uygulama, kompresyon 90/dk, PBV 30/dk şekilde (3/1 oranında) olmalıdır. Ayrıca 60 saniye süreyle eş güdümlü olarak yapılmalıdır. Üç kompresyon ve bir ventilasyondan oluşan bir döngü (90/30 ya da 3/1) 2 sn sürer. İki saniyelik döngüde ritm bir ve (bas-bırak), iki ve (bas-bırak), üç ve (bas-bırak), sık (bekle-ventile et) şeklinde olmalıdır. Göğüs kompresyonu uygularken; i) ventilasyon sırasında göğüs hareketlerinin yeterli olması, ii) kompresyon derinliğinin göğüs ön-arka çapının 1/3'ü olması, iii) kompresyonun "bırak" döneminde göğsün tümüyle genişlemesine olanak sağlanması, iv) başparmak ve diğer

parmakların göğüs duvarından hiç ayrılmaması, v) bası bölümünün bırakma bölümünden daha kısa olması, vi) kompresyon ve ventilasyonun eşgüdümlü olması sağlanmalıdır.



Şekil 9. Yenidoğan bebeklerde kompresyon bölgesi (1 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Kompresyon ve ventilasyon 60 sn uygulandıktan sonra kalp atımı tekrar değerlendirilir: KTA ≥60/dk ise kompresyon durdurulur ve KTA≥100/dk oluncaya kadar her 30 saniyede bir KTA kontrol edilmek üzere PBV'a devam edilir. KTA ≥100/dk olması durumunda ise göğüs kompresyonuna son verilerek bebeğin solunumu kontrol edilir. Bebekte yeterli ve aktif spontan bir solunum varsa PBV sonlandırılır. KTA<60/dk ise entübe edilir. Entübasyon ile ventilasyon için daha güvenli bir yol sağlamış olur. Bu sırada adrenalin de verilir (Şekil 6). Ventilasyonun etkin olmadığı durumlarda adrenalin endikasyonu yoktur.



Şekil 10 C: Basamak 3 Alternatif hava yolu-kompresyon, D: Basamak 4 Kompresyon sonrası ilaç uygulama (1,2 ve 5 no'lu kaynaklardan düzenlenmiştir)

Adrenalin kalbi uyarır, kan basıncını arttırır. Umbilikal ven kateteri ile verilmesi tercih edilir. Altmış saniye süreyle eşgüdümlü göğüs kompresyonu ve ventilasyona rağmen KTA 60/dk altında kalırsa adrenalin kullanılır. Yenidoğan canlandırılmasında sadece 1:10.000'lik preparat kullanılmalıdır. 1:10.000'lik adrenalin preparatı elde etmek için:

1 mg=1 mL (1/1 000)	1mL Adrenalin + 9 mL Distile su=	1/10 000
0,5 mg=1 mL (1/2 000)	1mL Adrenalin + 4 mL Distile su=	1/10 000
0,25 mg=1 mL (1/4 000)	1mL Adrenalin + 1,5 mL Distile su=	1/10 000

Veriliş yolu: Tercihen İV (0,01-0,03 mg/kg) uygulanır. İV yol yoksa, adrenalinin Endotrekeal (ET) olarak, İV dozundan daha yüksek bir dozda (0,05-0,1 mg/kg) uygulanması önerilir. Adrenalinin ET uygulanması, vasküler erişim sağlama girişimlerini geciktirmemelidir. Eğer ET adrenaline yanıt yetersizse, vasküler yol elde edilir edilmez İV doz verilmesi önerilir.

60 sn sonra KTA kontrol edilir ve >60/dk olması gerekir. Adrenalin sonrası KTA artmazsa ve kalp hızı 60/dk'nın altında kalırsa, her 3-5 dakikada bir, tercihen İV olarak, ek

adrenalin dozları uygulanabilir. Beklenen yanıt alınamıyorsa hipovolemi veya pnömotoraks gibi diğer sorunlar düşünülmelidir.

Yenidoğanlarda acil volüm genişleticiler sadece bebek canlandırmaya yanıt vermiyor ve bebekte şok bulguları varsa veya akut kanama öyküsü varlığında verilebilir. Bebeğin canlandırmaya yanıt vermemesi, şok bulguları (solukluk, zayıf nabız, inatçı düşük kalp hızı, canlandırmaya rağmen dolaşımda düzelme olmaması, uzamış kapiller dolum zamanı ">3 sn"), fetal kan kaybı öyküsü (Ör; aşırı vajinal kanama, plasenta previa, ikizden ikize transfüzyon gibi) varsa kullanılır.

Önerilen volüm genişletici: Serum fizyolojik (Kan kaybı kesinse O Rh (-) kan)

Doz: 10 mL/kg

Veriliş yolu: Umbilikal ven

Veriliş hızı: 5-10 dk.

Pnömotoraks şüphesi olan bebekte ise etkilenen tarafta solunum sesleri az, göğüs hareketi az, oksijen saturasyonunda yükselmeme ve bradikardi eşlik eder. Böyle çocukların canlandırma işleminde mutlaka etkilenen tarafa göğüs tüp takılma işlemi uygulanmalıdır.

Canlandırma Ne Zaman Sonlandırılmalı?

Yenidoğan bebeklerde 10-20 dakikalık yoğun canlandırmaya rağmen spontan kalp atımlarının başlamaması yüksek mortalite riski ve hayatta kalanlar arasında orta ila şiddetli nörogelişimsel bozukluk riski ile ilişkilidir. Bebek 20 dakika aktif canlandırma girişimlerine hiçbir yanıt vermiyorsa (Apgar skoru 0, kalp atımı veya solunum çabası yok) canlandırma sonlandırılabilir. Ancak, bu öneri her bebek için aynı uygulanmayabilir ve bebeğin o sıradaki durumuna göre değerlendirilerek değiştirilebilir.

Canlandırma sonrası komplikasyon gelişebilir. Canlandırmanın süresi ve yoğunluğu arttıkça komplikasyonlar da artar. Özellikle çoklu organ disfonksiyonu görülebilir. İleri canlandırma gereken bebekler sürekli bakım hizmeti alabilecekleri bir ortamda, yani yenidoğan yoğun bakım şartları olan bir yerde izlenmelidir.

Kaynaklar:

1. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Yenidoğan Canlandırma Programı (NRP) uygulayıcı eğitim kursu kitabı, Ankara, 2022
2. Oygür N, Önal E, Zenciroğlu A. Türk Neonatoloji Derneği, Doğum Salonu Yönetimi Rehberi 2021 Güncellemesi
3. Gomella T.L, Eyal F.G, Bany-Mohammed F. Gomella's Neonatology. 8th edition. New York, Mc Graw Hill, 2020:19-30.

4. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 11th ed. Philadelphia, Elsewier, 2020:516-564.
5. Aziz K, Lee HC, Escobedo MB et al. Part 5: Neonatal Resuscitation 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 2020;142:524-550.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
1992
TIP FAKÜLTESİ

RESPİRATUAR DİSTRES SENDROMU

Uzm. Dr. Musa Turgut, Dr. Öğr. Ü. Ece Koyuncu
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Neonataloji Bilim Dalı

Giriş

Yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı etiyolojisi çok geniştir. Respiratuar Distres Sendromu (RDS) hem term hem de preterm bebeklerde solunum sıkıntısının en sık nedenidir. Respiratuar Distres Sendromu, akciğerin immatüritesine bağlı surfaktan eksikliği veya surfaktanın disfonksiyonu nedeniyle akciğerlerin yeterli havalanamamasından kaynaklanır. Akciğer grafisinde bu patofizyoloji ile uyumlu hava bronkogramları ve klasik buzlu cam görünümü tanıyı destekler. RDS insidansı gestasyonel yaş azaldıkça artar (<28 hafta %86.5, <32 hafta %70.3).

Risk Faktörleri

Respiratuar Distres Sendromu gelişimi için risk faktörleri prematürelik, maternal diabet, perinatal asfiksi, elektif sezeryan, anneye antenatal steroid verilmemesi, erkek cinsiyet, beyaz ırk ve önceki kardeşte RDS gelişmesidir.

Patofizyoloji

Ana mekanizma surfaktan eksikliğidir. Prematüre akciğerde, yetersiz surfaktan aktivitesi, yüksek yüzey gerilimine yol açarak akciğerin ekspirasyon sonunda instabilitesine, düşük akciğer hacmine ve azalmış kompliyansa neden olur. Akciğer fonksiyonundaki bu değişiklikler, öncelikle atelektaziye bağlı olarak ventilasyon ve perfüzyon dengesizliğine ve buna bağlı olarak hipoksemiye neden olur. Ayrıca intrapulmoner ve ekstrapulmoner sağdan sola şantlar da ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğuna katkıda bulunur. Buna bağlı olarak hipoksemi, respiratuvar asidoz meydana gelir.

Surfaktan eksikliği ayrıca akciğerde inflamasyona ve solunum yolu epitel hasarına yol açarak pulmoner ödem ve artan hava yolu direnci ile sonuçlanabilir. İnflamasyon ve akciğer hasarı nedeni ile alveollerde proteinden zengin bir sıvı birikimi görülür (hiyalen membran). Bu sıvı birikimi mevcut surfaktanı da inaktive ederek surfaktan ihtiyacını daha şiddetlendirir.

Kollabe alveol ve terminal bronşiolleri açmak için yüksek basınç gerekir. Frajil akciğerde hasar oluşur. Alveoller içine proteinden zengin bir sıvı sızar (Hiyalen membran). Mevcut

surfaktanın fonksiyonları bozulur. Kötüleşme devam ederse solunum yetmezliği, ölüm ile sonuçlanabilir.

Komplike olmayan RDS'de destekleyici tedaviyle ikinci gün tamir başlar. Makrofaj ve lökositler fagositik aktivite gösterir. Hasarlı epitel yenilenir. Ödem sıvısı lenfatiklere geçer ve diürez başlar. İlk haftanın sonunda hasta iyileşir.

Komplike RDS ise genellikle <1250 gr bebeklerde görülür. Yüksek FiO2, mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç vardır. Süreç inflamasyon ile başlar akciğerin kötü tamiri, amfizem, fibrozis ile devam eder.

Makroskopik olarak RDS'li bebeğin akciğeri karaciğere benzer. Mikroskopik olarak ise yaygın atelektazi alanları ve az sayıda dilate alveol terminal bronşiol ve alveollerde eozinofilik, fibrinöz membran (Hyalen Membran Hastalığı) görünümü vardır.

Patogenezde Surfaktan Etkisi: Surfaktan yüzey tansiyonunu düşürür. Ekspriumda alveolün açık kalmasını sağlar. İnspiriumda alveolün açılma basıncını düşürür. Akciğer volümünü, fonksiyonel rezidüel kapasiteyi, oksijenasyonu ve kompliyansı arttırır. Laplace kanuna göre, geniş yarıçaplı alveolü açık tutmak daha kolay iken küçük yarıçaplı alveolleri açık tutmak zordur, daha kolay kollabe olur. Surfaktan yetersizliğinde küçük alveollerin kollabe olma eğilimi yüksektir. İnspiriumda kollabe alveollerin açılması için yüksek basınç gerektirir. Yüksek negatif intratorasik basınca bağlı retraksiyonlar ortaya çıkar. Ekspiriumda alveolleri açık tutmak için glottis kapatılır, fonksiyonel rezidüel kapasite arttırılır ve fizik muayene bulgularına inleme olarak yansır. Atelektazik akciğer alanlarında pulmoner damar direnci de artar, ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu meydana gelir, intrapulmoner sağdan sola şant oluşur ve siyanoz meydana gelir.

Klinik

Klinik belirtiler primer olarak anormal pulmoner fonksiyon ve hipoksemiden kaynaklanır. Bulgular doğumdan sonra ilk dakika-saatler içinde ortaya çıkar. Eğer tedavi edilmezse ilk 48 saat içinde giderek kötüleşir. Takipne, ekspiriumda uzama ve inleme, burun kanadı solunum, retraksiyonlar gibi solunum işinin artması bulguları görülebilir. Siyanoz, solukluk, letarji, apne, beslenme isteksizliği benzeri non-spesifik klinik bulgular tespit edilebilir. Akciğer seslerinde raller duyulabilir, tek taraflı seslerde azalma varsa pnömotorakstan da şüphelenmelidir. İyileşme döneminde PDA üfürümü belirginleşebilir.

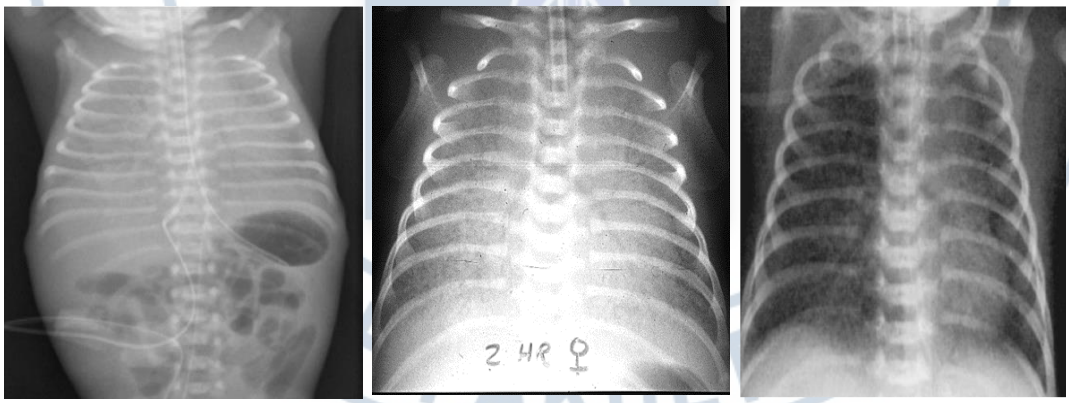
Tanı

İlk değerlendirmede kan gazı, kan şekeri, tam kan sayımı, kan kültürü, akciğer grafisi (AP/lateral) ve ekokardiyografi (Klinik endikasyon varsa) tetkikleri yapılmalıdır. Klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularına göre solunum sıkıntısı yapan nedenlerin ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Laboratuvar: Hastalığın başlangıcında kan gazında hipoksemi görülürken takipne nedeniyle hiperkapni görülmez. Klinik ilerledikçe PaCO2 artar (Respiratuvar asidoz), HCO3 azalır, laktat artar (Metabolik asidoz).

Radyoloji: Akciğer grafisinde; küçük hava yollarının açık (siyah), interstisyel ve alveolerde sıvı (beyaz) olması nedeniyle diffüz retikülogranüler görünüm meydana gelir. Sadece büyük hava yollarının açık olup diğer akciğer dokularında sıvı olması nedeniyle hava bronkogramları görülür. Buzlu cam görünümü ağır vakalarda grafide kalp sınırlarının kaybolmasıyla oluşur. Ayrıca akciğer volümü azalmıştır (Şekil 1)

Akciğer ultrasonografisi de yenidoğan akciğer patolojilerini değerlendirmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Hava bronkogramları ile birlikte akciğer konsolidasyonu bulguları, plevral hat anomalileri, intersitisyel tutlum ve plevral efüyon ultrasonografide görülebilecek bulgulardır.



Şekil 1. Respiratuvar Distres Sendromunda akciğer grafisi bulguları, en solda buzlu cam görünümü, orta ve en sağda retikuloglandüler görünüm görünmektedir (1 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Ayırıcı Tanı

Klinik

Doğumdan sonraki ilk 12 saatte düzelme varsa yenidoğanın geçici takipnesi (YGT), semptomlar ilk 24 saatten sonra çıkarsa sepsis/pnömoni, solunum işi artmadan takipnesi varsa siyanotik kalp hastalıkları, solunum işi artmadan hipoventilasyon varsa santral sinir sistemi hastalıkları (asfiksi, intrakranial kanamalar vs.) ve asimetrik solunum sesleri varsa pnömotoraks, konjenital diyafragma hernisi, tek taraflı plevral efüzyon düşünülmelidir.

Laboratuvar

Doğumdan sonra dakikalar içinde PaCO2 artışı varsa pulmoner hipoplazi, tansiyon pnömotoraks, konjenital diyafragma hernisi, hava yolu tıkanıklığı; takipneik ve siyanotik bir bebekte PaCO2 düşüklüğü varsa YGT, siyanotik konjenital kalp hastalığı; kan kültürü pozitifliği varsa sepsis/pnömoni; kan şekeri düşüklüğü varsa hipoglisemi ve hematokrit yüksekliği (> %65) varsa semptomatik polistemi düşünülmelidir.

Radyoloji

Akciğer volümü normal, artmış, belirgin interstisyel, lenfatik sıvı görünümü (hilustan perifere uzanan kaba beyaz çizgilenme varsa YGT; kaba beyaz çizgilenme varsa pnömoni, total pulmoner venöz dönüş anomalisi; kalp hacim ve siluetinde anormallik konjenital kalp hastalıkları; asimetrik akciğerler varlığında pnömotoraks, konj diyafragmatik herni, akciğer anomalisi ve pnömotoraksla birlikte akciğer volümünün azalması akciğer hipoplazisini düşündürür.

Akciğer Maturasyonu

Distal sakküler yapıların dallanması ile yaklaşık 32. gebelik haftasında akciğerde respiratuar bronşiyoller ve alveolar kanallar oluşur. Alveolarizasyon ise 32. gebelik haftasından başlayıp sürecin olgunlaşmasına kadar devam eder.

Amniyon mayideki fosfolipitlerin ölçümü ile akciğer matürasyonu tahmini yapılmaya çalışılır. Surfaktan yapısında bulunan ana maddelerden biri olan lesitin (L) bir fosfotidilkolin iken, sfingomyelin (S) ise membran lipitidir. Gebeliğin ilerlemesiyle birlikte surfaktanın fosfolipit içeriğinde değişiklikler meydana gelir. Amniyon sıvısındaki Lesitin/sfingomyelin oranı 32. gebelik haftasında yaklaşık 1 civarındadır. Gebelik haftası 35'lere L/S oranı yaklaşık 2'dir. L/S > 2 ise akciğerler matüre kabul edilebilir ve RDS ile karşılaşma olasılığı düşüktür.

L/S 1.5-2 arasında ise akciğerler immatürdür ve RDS olasılığı %50'dir. L/S < 1 ise akciğerler immatürdür ve RDS olma ihtimali çok yüksektir. Diabetik anne bebeğinde ise amniyotik sıvıya lesitin karışabilmesi nedeniyle L/S > 2 olsa da akciğer immatür olabilir ve fosfotidil gliserolün varlığı daha güvenilir bir sonuç verir.

Akciğer maturasyonunu antenatal steroid uygulaması, TRH ve tiroid hormonu hızlandırırken; insülin, transforming growth faktör-β, androjenler, TNF-α ve proinflamatuar sitokinler azaltır. Fetal büyüme geriliği, preeklampsi ve uzamış erken membran rüptürünün (EMR) ise maturasyon üzerinde etkisi yoktur.

RDS'nin Önlenmesi

Prenatal Önlemler

İyi bir prenatal bakım en önemli faktörlerden birisidir. Gebenin ve fetusun şartları uygun ise in-utero (maternal) nakil düşünülmelidir. Preterm eylemi durdurmak antenatal steroid kullanımı ve nakil için zaman kazanmak amacıyla gebeye endikasyonlar dahilinde tokolitik ajanlar ve antibiyotik (preterm membran rüptürü) başlanabilir. Düşük riskli gebeliklerde 39 haftadan önce C/S uygulanmamalıdır.

Antenatal Steroid

Antenatal steroid uygulaması ile RDS riskinin azalmasına ek olarak mortalite, intraventriküler kanama, nekrozitan enterokolit, patent duktus arteriosus riskinde de azalma sağlanır. Ayrıca böbrek tübül fonksiyonlarını da arttırır. Bebekte total lökosit ve immatür nötrofil sayısını arttırabilir. Antenatal steroid uygulaması erken doğum tehtidi olan 23 1/7 ile 34 6/7 hafta arasındaki tüm gebelere önerilir. İlk kürden 1-2 hafta sonra erken doğum riski tekrarlarsa ve gebelik haftası 34'ün altında ise tek doz hatırlatma veya 2. bir kür uygulanabilir. Elektif C/S'ye alınacak term bebeklerede uygulanması düşünülebilir. Doğumdan 24-48 önce uygulanmalıdır, etki süresi 7 gündür. Betametazon ve deksametazon olmak üzere iki adet preparat kullanılmaktadır. Betametazon 24 saat arayla, 12 mg, 2 doz, intramusküler olacak şekilde uygulanırken, deksametazon 12 saat arayla 6 mg intramusküler toplam 4 dozda uygulanır. Deksametazonun fetal büyümeyi azaltması, tekrarlayan dozlarda periventriküler lökomalazi riskini arttırması ve betametazonun daha etkili ve güvenli olması nedeniyle betametazon antenatal steroid uygulamalarında tercih edilmelidir. Erken membran rüptürlü anne bebeğinde, korioamniyotli anne ve bebekte sepsis ve ölüm riskini arttırmaz.

Doğum Odasında Stabilizasyon

Plasental-fetal transfüzyon için bebek anne ile aynı seviyede veya aşağıda tutulmalı ve kord 60 saniye geç klemplenmelidir. Hipotermi riskini azaltmak için <32 hafta bebekler kurulanmamalı, plastik torba içine alınarak radyan ısıtıcı altında işlemlerine devam edilmelidir. Hipertermiden de korumak için 10 dk içinde servo-kontrolü ısı takibine başlanmalıdır.

Doğum salonunda sağ bileğe takılan pulse oksimetreden kalp hızı ve oksijen saturasyonu izlenerek oksijen düzeyi yakından izlenmelidir. Doğum anından itibaren oksijen saturasyonu %60'dan 5. dakikaya kadar kademeli olarak artarak %80'ne, 10. dakikada %85 üzerine çıkması fizyolojik bir süreçtir. Oksijen desteği verilecekse başlangıç FiO2 değerleri gebelik haftası 28 hafta altındaki bebeklerde %30, 28-31 arasındaki bebeklerde %21-30, 32 hafta ve üzerindeki bebeklerde %21 olarak ayarlanmalıdır.

Gebelik yaşı <32 hafta spontan soluyan tüm pretermlere doğumda, 5-6 cm H2O basınçla CPAP başlanmalıdır. Pozitif basınçlı ventilasyon gerekirse, T parçalı cihaz ile uygun PİP, PEEP'i sağlanmalı. Entübasyon, yüz maskesiyle pozitif basınçlı ventilasyona cevapsız bebeklerde düşünülür. Gebelik haftası 30'dan küçük erken doğmuş bir bebeğe entübasyon gerektiriyorsa stabilizasyon için surfaktan verilmelidir.

Eksojen Surfaktan

Amerikan başkanı Kennedy'nin oğlu 1963 yılında 34 haftalık olarak doğdu ve RDS nedeniyle 1 gün sonra öldü. Bu tarihten itibaren RDS üzerinde çalışmalar hızlandı ve süreç doğal surfaktanın elde edilmesiyle sonuçlandı. Doğal surfaktanların değerlendirildiği 13 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde surfaktan kullanımı ile pnömotoraks riskinde %58, pulmoner interstisyel amfizem riskinde %55, BPD riskinde %17 ve mortalite riskinde %32 azalma sağlandığı tespit edilmiştir.

Endojen Surfaktan

Surfaktan, '**surf**ace **acti**ve **a**g**ent**'kelimelerinin kısaltmasıdır. Surfaktan 20-24. gestasyonel haftadan sonra Tip II pnömositlerde yapımı başlar, 24. haftadan sonra lameller cisimciler tarafından sarılıp depolanır, sakküler dönemde 28-30 haftadan sonra tübüler miyelin miktarı artar ve sekretuar formda surfaktan görülür. Surfaktanın bebeklerde yarılanma süresi 6 gün iken, yetişkinde 12 saattir, yenidoğanlarda akciğerde hasar varsa surfaktan katabolizması hızlanır, yarı ömrü 2 güne kadar düşebilir. Soğuk stresi, hipovolemi, hipoksemi, asidoz, yüksek FiO2, baro/volü-travma ve proinflamatuar sitokin-kemokin artışı surfaktan yapımını azaltılır.

Surfaktanın yapısını %90 lipitler [%10 Nötral lipid – kolesterol, %80 fosfolipid (Dipalmitoil fosfotidil kolin - lesitin, Doymamış fosfolipidler, Fosfatidil gliserol)] ve %10 surfaktan proteinleri (SP A-B-C-D) oluşturur. Doymamış fosfolipitler kolesterolün erirliğini arttırır. Fosfotidil gliserol ve lesitin akciğer maturasyon belirteci olarak kullanılır. SP-B ve SP-C, surfaktanın hava-sıvı yüzeyinde tek tabakalı olarak yayılmasını sağlar. SP-A ve SP-D hidrofilik yapıdadır ve immün defansta görev alırlar.

Surfaktan Eksikliği

Prematürelik, SP-B mutasyonu, SP-C mutasyonu ve ABCA3 (ATP-binding cassette A3) gen mutasyonu surfaktan eksikliğine sebep olurlar. Surfaktan protein disfonksiyonuna neden olan genetik mutasyonlar erken bebeklik döneminde, çocukluk çağında ya da yetişkinlik döneminde bulgu verebilir. Doğum sonrası dönemde başlayan solunum sıkıntısının ilerleyen günlerde artması, grafide RDS bulgularının olması, surfaktan replasman tedavisi ile geçici düzelme görülmesi surfaktan fonksiyon bozukluğu düşündürmelidir. Tablo 1'de hastalıkların özellikleri anlatılmıştır.

Tablo 1: Surfaktan protein fonksiyon bozukluğu genetik hastalıkları

	SP-B eksikliği	**SP-C eksikliği**	**ABCA3 eksikliği**
Başlangıç yaşı	Doğum	Doğum-yetişkin	Doğum-çocukluk
Kalıtım	Resesif	Dominat/Sporadik	Resesif
Mekanizma	Fonksiyon kaybı	Net bilinmiyor İnflamasyon /apoptoz	Fonksiyon kaybı
Prognoz	Letal	Değişken	Letal/kronik olabilir
Tanı			
Genetik (DNA)	Sequence SFTPB	Sequence SFTPC	Sequence ABCA3
Biyopsi-EM	Disorganize lameller cisimcikler	Dens sitoplazmik agregatlar	Küçük, dens lameller cisimcikler
Tedavi	Akciğer transplantasyonu	Destekleyici bakım, akciğer transplantasyonu	Akciğer transplantasyonu

Tedavi

Destekleyici Bakım

Bebeğin stabilizasyonunu sağlamak ve insensibl sıvı kaybını önlemek için bebek küvözde takip edilmelidir. Vücut ısısı normotermik, 36.5 C-37.2 C arasında tutulmalıdır. Nemli (%90-60) küvözde izlenen bebeğe 70-80 ml/kg/gün sıvı başlanmalıdır. İmmatür bebeklerin daha fazla sıvı ihtiyacı olabilir. Sıvı miktarı fizik muayene, kilo kaybı, idrar çıkışı ve serum sodyum düzeyine göre düzenlenir. Sodyum diürez başladıktan, postnatal 48. saatinden sonra ve/veya %5 kilo kaybına ulaştıktan sonra sıvılara eklenmelidir. Parenteral beslenme hemen başlanmalıdır. Minimal enteral beslenme ilk günden itibaren 0.5-1 ml/öğün başlanır, daha sonra 20-30 ml/kg/gün artış yapılır. Takipne, retraksiyon varsa orogastrik beslenme yapılmalıdır.

Hemoglobin konsantrasyonları normal limitlerde tutulmalıdır. Solunum desteği alan bebeklerde hemoglobin eşik değeri 1. hafta 11.5 g/dl, 2. hafta 10.5 g/dl, 3. hafta 9.5 gr/dl, sonra 8.5 gr/dl iken solunum desteği almayanlarda yine haftalarına göre bu değerlerin 1.5 g/dl altı eşik değer olarak kabul edilmelidir.

Patent duktus arteriosus hemodinamik anlamlı ise tedavi edilmelidir.

Pulmoner hemoraji varlığında surfaktan oksijenizasyonu düzeltmek amacıyla kullanılabilir.

İzole RDS tanılı bir preterm bebekte inhale nitrik oksit (iNO) tedavisi etkili değildir.

Hipotansiyonun Tedavisi

Kan basıncı gebelik yaşına göre ortalama arteriyel basıncın üstünde tutulmalıdır. Kord klemplenmesinin geciktirilmesi erken hipovolemiyi azaltır. Fizik muayene ve fonksiyonel ekokardiyografiyle doku perfüzyonu bozulma belirtileri ve hipovolemi bulguları varsa hipotansiyonun tedavisi için öncelikle serum fizyolojik 10 ml/kg iv infüzyon yapılmalıdır. Vazopressörler ve/veya inotroplar hipotansiyonun devam etmesi durumunda etiyolojiye göre başlanmalıdır ve maksimum doza ulaşılmasına rağmen tedaviye cevap vermeyen hipotansiyonda hidrokortizon düşünülmelidir.

Profilaktik Antibiyotik Tedavisi

Antibiyotik, RDS'li bebeklere sepsis ekarte edilene kadar penisilin/ampisilin+aminoglikozid başlanmalıdır. Sepsis ekarte edilir edilmez antibiyotik kesilmelidir. Antifungal, invazif fungal enfeksiyon sıklığı %5'den fazla olan ünitelerde <1000

gr, ≤27 hafta bebeklere hayatın ilk gününden itibaren haftada iki kez intravenöz 3 mg/kg dozda en fazla 6 hafta süreyle veya damar yolu ihtiyacı olmayana kadar flukonazol başlanmalıdır, enteral beslenmeye geçince de nistatin ile devam edilmelidir.

Oksijen Desteği

Oksijen saturasyon hedefleri %90-94 arasında tutulmalı. Düşük hedef saturasyon (%85-89) aralığında izlenen bebeklerde ölüm riski artmaktadır. Surfaktandan sonra FiO2'yi hızla azaltarak hiperoksiden kaçınılmalıdır.

Non-invazif Solunum Desteği CPAP – NIPPV

CPAP (Contnous Positive Airway Pressure) uygulaması ile inspirium ve ekspiriumda devamlı basınç sağlar. Ekspiriyum sonunda alveoler kollapsı önler. Solunum işini azaltır, ventilasyon/perfüzyonu düzeltir. Entübasyon/mekanik ventilasyondan kaçınılması BPD riskini azaltır. Ekstübasyondan sonra reentübasyonu azaltır.

Doğumda CPAP, RDS riski olan pretermlere (≤32 hf) doğumda nazal CPAP başlanması mekanik ventilasyon ihtiyacını ve surfaktan tedavisi gereksinimini azaltır. CPAP, kısa binasal prong veya burun maskesiyle uygulanmalı, en az 5 cm H2O ile başlanmalıdır.

Nazal SIMV (Senkronize İntermittent Mekanik Ventilasyon) uygulaması; CPAP uygulaması sırasında yeterli solunum desteğini alamayıp solunum işi artan bebeklere uygulanır, ayrıca ekstübasyondan sonra re-entübasyonu azaltır. Apne tedavisinde daha etkili bir non-invazif solunum desteği modudur.

Mekanik Ventilasyon

Noninvazif solunum desteğine rağmen; respiratuvar asidoz (arteryel pH<7.2 ve PaCO2>60-65 mmHg), oksijen tedavisine rağmen süren hipoksemi (PaO2<50 mmHg), tekrarlayan apne varsa hasta entübe edilmelidir ve invaziv mekanik ventilasyon desteği başlanmalıdır. Akciğer hasarını azaltmak için mekanik ventilasyon süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır.

Tidal volüm hedefli ventilasyon tercih edilmelidir. Tidal volüm hedefli ventilasyon ile ventilasyon süresi kısalır, BPD, pnömotoraks, hipokarbi, ağır intrakraniyal kanama, mortalite oranı düşer.

HFOV (High Frequency Oscillatory Ventilation) modu, akciğerleri havalandırmak için gereken basınç çok fazla olduğunda kurtarma tedavisinde tercih edilir. BPD riskini azalttığını ancak hava kaçağı riskini artırdığı bir metanalizde gösterilmiştir.

Mekanik ventilasyondaki bir bebeğin vitalleri yakın izlenmeli ve kan gazı takibine göre ayarlar düzenlenmelidir. Hiperkarbi (>60 mmHg), intrakraniyal kanama riskini arttırırken hipokarbi (<35 mmHg) BPD, periventriküler lökomalazi riskini arttırır. Her iki durumdan da kaçınılmalıdır.

Kafein ve Steroid

Kafein tedavisi, mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmak ve BPD'nin önlenmesine yönelik <1250 g prematüre bebeklerde uygulanır. Ekstübasyon başarısızlığını ve PDA tedavisine ihtiyacı da azaltır.

Steroid, invaziv mekanik ventilatörde 1-2 haftadan uzun kalan bebeklerde ekstübasyonu kolaylaştırmak için 0.2-0.05 mg/kg/gün dozda kullanılabilir.

Surfaktan Tedavisi

Ekzojen surfaktan tedavisinin RDS'li prematüre bebeklerde mortalite ve morbiditeyi azalttığı bilinmektedir. Surfaktan tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, RDS şiddetinin, mortalite, bronkopulmoner displazi (BPD) gibi orta-uzun dönem pulmoner morbiditelerin ve hava-kaçağı riskinin azaldığı gösterilmiştir. Surfaktan kullanımına ilişkin karar verilirken verilme kriterleri, hangi preperatın, ne zaman, hangi teknikle verileceği ve tekrarlayan doz ihtiyacı düşünülmelidir.

Surfaktan Seçimi : Ülkemizde 3 adet doğal surfaktan preparatı bulunmaktadır: Beraktant alfa (Survanta-Kıyılmış sığır akciğeri), Proktant alfa (Curosurf-Kıyılmış domuz akciğeri) ve Kalfaktant (Buzağı akciğeri lavajı-İnfasurf). Doğal surfaktan preperatları SP-B ve SP-C içerirler, SP-A ve SP-D bulunmaz. İmmünolojik ve enfeksiyöz komplikasyonlar oluşabilir. Surfaktan preparatları arasında her klinik farklı deneyimler bildirmekle birlikte RDS tedavi etkinliği, BPD ve uzun dönem nörogelişim açısından fark yoktur.

Sentetik surfaktanların ise eski jenerasyonlarında surfaktan proteinleri bulunmaz, sadece fosfolipid içerir. Yeni jenerasyon sentetik surfaktanlar da fosfolipitlerin yanında sentetik peptit (rSP-B ve SP-C) bulunur. CHF5633 ile yapılan ilk klinik çalışma RDS tedavisinde etkili olduğu görülmüş, ancak rutin kullanım için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiş.

Doğal surfaktanlar hava kaçaklarını, mortaliteyi azaltmada daha etkili olması nedeniyle şu an için RDS'li bebeklerde doğal surfaktanlar tercih edilmelidir.

Surfaktan Uygulama Zamanları

Profilaksi

Doğumdan sonra ilk 15 dakika içerisinde antenatal steroid almamış <26 hafta bebekler ile stabilizasyon için entübasyon gereken preterm bebeklere profilaktik olarak doğum odasında uygulanır.

Erken kurtarma

Doğumdan sonra ilk 1-2 saat içerisinde, tercihen ilk 60 dakika içerisinde standart tedavi olarak RDS'li bebeklerde FiO2 ≥%40 ise surfaktan uygulanmalıdır.

Geç kurtarma

Doğumdan sonra ilk 12 saat içerisinde RDS'li bebeklerde FiO2 ≥%40 ise surfaktan uygulanmalıdır.

Profilaktik surfaktan uygulaması gereksiz entübasyon ve surfaktan kullanımına yol açabilir. Günümüzde antenatal steroid uygulamaları, doğum salonunda profilaktik CPAP ile stabilizasyon ve RDS bulguları olan bebekte erken kurtarma surfaktan tedavilerinin yaygınlaşması ile birlikte profilaktik surfaktan uygulaması gerekliliği neredeyse ortadan kalkmış gibi görünmektedir. Erken kurtarma uygulaması, profilaktik uygulama kadar etkilidir. Erken ve geç kurtarma karşılaştırıldığında, erken kurtarma tedavisi ile mortalite, BPD ve hava kaçağı insidansı azalmıştır.

Surfaktan uygulama yöntemleri

Surfaktan aseptik koşullarda dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır.

INSURE (Entübasyon, Surfaktan, Ekstübasyon): Hava yolunun aspirasyonundan sonra endotrakeal tüple, baş horizontal pozisyonda iken surfaktan bolus tarzında hızla verilir, 30 sn pozitif basınçlı ventilasyon uygulanır. Trakeal aspirasyon 2-3 saat, ideali 6 saat yapılmamalıdır.

LISA (Less Invasive Surfactant Administration): Spontan soluyan, nasal CPAP uygulanan bebek entübe edilmeden esnek bir kateter (beslenme sondası) Magill forsepsi ile trakeaya yerleştirilip surfaktan verilir.

MİST (Minimally Invasive Surfactant Therapy): Surfaktan rijid bir 16G vasküler kateter ile trakeaya uygulanır.

LISA ve MIST yöntemleri ilk 72 saatte ventilasyon ihtiyacını azaltır. Faringeal damlatma, laringeal maske, nebulizatör ile surfaktan uygulama çalışmaları devam etmektedir.

Surfaktan dozu

Poraktant alfa 200 mg/kg başlangıç dozunda uygulandığında aynı preparatın 100 mg/kg dozuna veya 100 mg/kg beraktanta göre daha düşük mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu ilişkinin doza mı yoksa farklı surfaktan preparatlarının uygulanmasına mı bağlı olduğu henüz netleşmemiştir.

Tekrarlayan doz uygulanacaksa dozlar arasında en az 6 saat olmalıdır. Respiratuvar distres bulguları düzelmeyen ve FiO2 ihtiyacı ≥%40 olan bebeklere tekrarlayan surfaktan dozları uygulanabilir.

Ülkemizde bulunan ticari preperatların önerilen başlangıç dozları ve tekrarlayan doz şeması Tablo 2'de özetlenmiştir.

Surfaktan ve uygulama komplikasyonları

İşlem sırasında ve sonrasında hasta yakın monitörize edilmeli; endotrakeal tüpte tıkaç, apne, desaturasyon, bradikardi, taşikardi, surfaktan reflüsü, volütravma, hiperventilasyon riski, pulmoner hemoraji, surfaktanın tek akciğere gitmesi ve PDA tedavi ihtiyacında artış açısından hasta takip edilmelidir.

RDS Komplikasyonları

Pulmoner intertisyel amfizem %50 RDS vakasında görülür. Pnömotoraks insidansı %5-10 arasında değişir. Sol ventrikül yetmezliğine ve PDA'dan soldan sağa şanta bağlı hemorajik pulmoner ödem görülebilir. Kronik süreçte BPD ve prematüre retinopatisi (ROP) gelişimine katkıda bulunabilir.

Tablo 2: Ülkemizde bulunan surfaktan preperatları ve doz şeması

Surfaktan	Kaynak	Başlangıç dozu	Tekrarlayan doz şeması
Poraktant alfa (Curosurf)	Kıyılmış domuz akciğeri	100-200 mg/kg (1.25-2.5ml/kg)	1.25 ml/kg 12 saatte bir, maksimum 2 tekrar, toplam 3 doz Toplam önerilen doz başlangıç ile birlikte 5 ml/kg
Beraktant (Survanta)	Kıyılmış sığır akciğeri	100 mg/kg (4 ml/kg)	4 ml/kg, en erken 6 saatte bir, maksimum 3 tekrar İlk 48 saatte toplam 4 doz
Kalfaktant (Infasurf)	Buzağı akciğeri lavajı	100 ml/kg 3 ml/kg	3 ml/kg, 12 saatte bir, maksimum 2 tekrar Toplam 3 doz

Kaynaklar

1. Özkan H, Erdeve Ö, Kutman K Ö Türk neonatoloji derneği respiratuar distres sendromu ve surfaktan tedavi rehberi 2018 güncellemesi
2. Özer AE, Demirel G, Tüzün F Türk neonatoloji derneği term yenidoğanda solunum sıkıntısı tanı, tedavi ve korunma rehberi 2021
3. Koyuncu E Yenidoğan hastalıkları vaka temelli güncel bilgiler Surfaktan Protein Disfonksiyon Sendromları. Ankara: Hipokrat kitabevi, 2020; 15- 22.
4. Nitta K, Kobayashi T. Impairment of surfactant activity and ventilation by proteins in lung edema fluid. Respir Physiol 1994; 95:43.
5. Guo BB, Pang L, Yang B, et al. Lung Ultrasound for the Diagnosis and Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Minireview. CJ Front Pediatr. 2022;10:864911.
6. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2010; 126:443.

HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ

Uzm. Dr. Gülay Sönmez Demir, Dr. Öğr. Ü. Ece Koyuncu
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Neonataloji Bilim Dalı

Tanım, insidans, etiyoloji, risk faktörleri

Yenidoğan ensefalopatisi (NE), 35 haftalık veya daha ileri yaşta doğan bir bebekte, yaşamın ilk birkaç gününde merkezi sinir sistemi (MSS) işlevini bozan bir dizi bozukluktan kaynaklanan klinik olarak tanımlanmış bir nörolojik işlev bozukluğudur. Neonatal ensefalopatinin karakteristik belirtileri, değişen mental durum (örn. irritabilite, azalmış yanıt verme, koma), nöbetler, tonus ve reflekslerde azalma, anormal ilkel refleksler, solunumu başlatma ve sürdürmede zorluk, apne, beslenme bozukluğu ve anormal ağlamadır. Hipoksik

İskemik beyin hasarına bağlı gelişen NE, hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) olarak tanımlanır. Neonatal ensefalopati insidansının 1000 canlı doğumda 3,0 ve HIE için 1,5 (düşük gelirli ülkelerde 26/1000) olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde, 2008 yılındaki veriye göre, sıklık 2,6/1000 olup yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatanlar arasında %1,2 olarak saptanmıştır. Sıklıkla neden doğum asfiksisine bağlı gelişen hipoksik iskemik ensefalopati olmakla beraber intrakraniyal kanama, santral sinir sistemi enfeksiyonları, beyin malformasyonları, genetik durumlar (Prader-Willi, kromozom anomalileri), maternal toksinler (narkotikler, barbitüratlar, alkol, trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin reuptake inhibitörleri) ve metabolik bozukluklar (aminoasit metabolizma bozuklukları, neonatal hipoglisemi, hiperamonyemi, organik asidemiler, mitekondriyal hastalıklar, peroksizamal hastalıklar) gibi çok çeşitli faktörlere bağlı da gelişebilir. Tablo 1'de belirtilen antepartum ve intrapartum çeşitli risk faktörleri mevcuttur bu nedenle ayrıntılı anamnez alınması önemlidir.

Patofizyoloji

Doğum öncesi ve/veya sonrası gerçekleşebilen asfiksi (hipoksi, hiperkarbi, asidoz) serebral otoregülasyon sisteminin bozulmasına neden olur. Serebral kan akımındaki değişime bağlı gelişen enerji yetmezliği farklı fazlardan oluşan hücre ölümüne sebep olur. Birinci faz (erken faz) esnasında beyin normal fonksiyonlarını devam ettirecek enerji ihtiyacını karşılamak için aerobik metabolizmadan anaerobik metabolizmaya geçiş yapar. Glikoliz hızlanır, laktat üretimi artar, adenozin trifosfat (ATP) üretimi azalır. Gelişen asidoz hücre içi iyon

pompalarının bozulup, nöronal membran potansiyelinin ortadan kalkmasına, hücre içine sodyum, klor, kalsiyum girişi ve hücreden potasyum çıkışına sebep olur.

Tablo 1. Antepartum ve intrapartum risk faktörleri

Antepartum risk faktörleri	**İntrapartum risk faktörleri**
Maternal: - İşsizlik - Tiorid hastalığı, astım - Ailede kolvülsiyon/nörolojik hastalık - İnfertilite tedavisi - Pulmoner emboli, pnömoni, hipotansiyon, kronik vasküler hastalık **Plasental:** - Ağır preeklampsi, plasental anamoli (tromboz, inflamasyon, vaskülopati) - Uzamış gebelik **Fetal:** - Fetomaternal hemoraji - Fetal trombozis - İntrauterin büyüme kısıtlılığı - Genetik ve epigenetik nedenler	- Persistan oksipitoposterior pozisyon - Omuz distosisi - Vakum başarısızlığına bağlı acil sezeryan - Operatif vajinal doğum **Akut intrapartum olay:** - Uterus rüptürü, plasenta dekolmanı - Kord prolapsusu, sıkı boyun kordonu - Maternal şok/ölüm **İnflamatuar olaylar:** - Maternal ateş - Koryoamniyonit - Erken membran rüptürü - Kalın mekonyum

Aynı zamanda eksitotoksik-oksidatif kaskadın aktivasyonuna sebep olur. Bu kaskadın devam etmesi, hücre zarının değişmesine, hücresel bütünlüğün bozulmasına ve hücresel apopitoz ve nekroza yol açar. Kan akışı yeniden sağlandığında, kısa bir normal serebral metabolizma periyodu ve ardından saatler sonra ikinci faz (latent faz) başlar. Eksitotoksik-oksidatif kaskadın devam etmesi, mitokondride ikincil enerji yetmezliğine yol açar. Bu fazda serbest oksijen radikalleri, nitrik oksit, inflamatuvar sitokinler, demir birikimine bağlı toksik etki ve endojen büyüme faktörleri, haftalarca süren hücre ölümü ve apopitoza sebep olur. Akut iskemiden aylar sonra üçüncül fazda, geç hücre ölümü, hasarlı beyinde remodeling ve astrogliosis meydana gelir.

Değerlendirme

Antepartum fetüsün değerlendirilmesi; biyofizik profil (fetusun büyüklüğü, postürü, tonusu, hareketleri, solunum paterni), kalp seslerinin takibi, amniyotik sıvının miktarının ve mekonyumun varlığının değerlendirilmesi, elektronik fetal monitorizasyon ile yapılır. Hipoksik iskemik ensefalopati düşünülen olguda özellikle risk faktörlerini de içeren ayrıntılı anamnez alınmalıdır. Maternal ilaç kullanım öyküsü, maternal hipotansiyon, maternal diabet,

preeklampsi, maternal hipoksemi, maternal kardiyovasküler kollaps, plasenta dekolmanı gibi plasenta patolojileri, fetal bradikardi, doğumda uterus rüptürü, zor doğum, müdahaleli doğum, mekonyumlu doğum, neonatal resüstasyon uygulanması sorgulanmalıdır. Doğum salonunda Apgar skoru kullanılarak; tonus, kalp sesleri, solunum çabası, bebeğin rengi, refleksleri değerlendirilir. Sıklıkla Apgar skoru düşüktür ve güçsüz bir ağlaması olabilir veya hiç ağlamamış olabilir. Kan gazı doğum salonunda korddan veya doğum sonrası ilk 1 saatte alınarak değerlendirilmelidir, metabolik asidoz varlığı kötü prognoz gösterir. Huzursuzluk, letarji, stupor, koma gibi bilinç değişiklikleri, konvülsiyon, hipotoni, ilkel reflekslerin azalması veya kaybı, apne gibi solunum problemleri, beslenme bozuklukları ile karakterize değişken bir klinik görülür. Sarnat&Sarnat sınıflaması (Şekil 1) ve Thompson skorlaması (Şekil 2) ile klinik değerlendirip, prognoz belirlenebilir. Hasta modifiye Sarnat sınıflaması ile klinik olarak hafif, orta, ağır (bir kategoriden en az 3 parametre varlığı) olarak değerlendirilir (Tablo 2).

Hipoksik iskemik ensefalopatiye böbrek, kalp, karaciğer, akciğer, deri, kas, adrenal bez gibi organlarda, hematopoetik sistemde organ yetmezliği bulguları eşlik edebilir (Tablo 3). Bu nedenle hastalarda laboratuvar tetkiki olarak hemogram, kan glukozu, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, bilirubin, HİE biyobelirteçleri (kreatin kinaz (CK), laktat dehidrogenaz (LDH), ürik asit, laktik asit), C-reaktif protein, elektrolitler, koagülasyon, kan gazı değerlendirilmelidir.

Transfontanel ultrasonografi (TFUS) hastanın yatağı başında, non-invaziv ve düşük maliyetli olarak değerlendirilmesini sağlar. İntraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi, hidrosefali ve hiperekojen görünen iskemik alanlar için duyarlı bir radyolojik yöntemdir. Fakat hastanın HİE etiyolojisi, etkilenmenin derecesi ve prognozu açısından daha ayrıntılı olarak değerlendirilmesi için postnatal 3 ile 5. günlerde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve difüzyon ağırlıklı MRG çekilmesi gereklidir. Yatakbaşı kullanılan amplitüd entegre elektroensefalogramda (aEEG) ile hastanın beyin zemin aktivitesi değerlendirilir varsa konvülsiyonlar tespit edilebilir.

Tanı belirteçleri: Akut peripartum veya intrapartum hipoksik-iskemik olayla uyumlu yenidoğan belirtileridir.

- APGAR skoru 5. Ve 10. dk da 5 in altında olması
- Fetal umbilikal kan gazında pH <-12 mmol/L olması
- Çoklu organ etkilenimi olması
- MR ve MR spektroskopide hipoksi iskemi ile uyumlu beyin hasarının görülmesi

Peripartum/intrapartum hipoksi-iskemiyi destekleyen faktörler şunlardır:

- Doğumda uterus rüptürü, ablasyo plasenta, kord prolapsusu, maternal hipotansiyon veya kardiyovasküler kollaps veya hipoksemi, amniyon sıvı embolisi, vasa previa veya fetomaternal kanama olması
- Görüntülemede tipik bulguların olması,
- Anormal fetal büyüme, maternal enfeksiyonlar, fetomaternal kanama, neonatal sepsis, kronik plasental lezyonların olmaması

Akut peripartum veya intrapartum hipoksik-iskemik olayın gelişimsel sonucu olarak spastik kuadripleji veya diskinetik serebral palsi görülebilir.

Bulgu	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Bilinç düzeyi	Hiperalert	Letarjik	Stupor, koma
Kas tonusu	Normal	Hipotonik	Flask
Postür	Normal	Fleksiyon	Deserebre
Tendon refleksler/klonus	Hiperaktif	Hiperaktif	Alınamaz
Miyoklonus	Var	Var	Yok
Moro refleksi	Canlı	Zayıf	Alınamaz
Pupiller	Midriyatik	Miyotik	Anizokorik
Nöbetler	Yok	Sık	Deserebrasyon
EEG bulguları	Normal	Düşük voltajdan nöbet aktivitesine kadar değişken	Burst süpresyonu, izoelektrik aktivite
Süre	24 saatten az	1-14 gün	Birkaç gün-hafta
Sonuç	İyi	Değişken	Ölüm veya ağır sekel

Şekil 1. Sarnat&Sarnat sınıflaması (11 no'lu kaynaktan alınmıştır)

	Thompson Skoru			
Belirti	**0**	**1**	**2**	**3**
Tonus	normal	hipertonik	hipotonik	flasit
Bilinç	normal	hiperalert	letarjik	komatöz
Nöbet	yok	<3 günde	>2 günde	
Postür	normal	fisting, çevirme	distal fleksiyon	deserebre
Moro	normal	parsiyel	yok	
Yakalama	normal	az	yok	
Emme	normal	az	yok	
Solunum	normal	hiperventilasyon	apne	solunum desteği
Fontanel	normal	gergin	bombe	

Şekil 2. Thompson skorlaması (11 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Tablo 2. Modifiye Sarnat sınıflaması (12 no'lu kaynaktan alınmıştır)

		Hafif	**Orta**	**Ağır**
Bilinç düzeyi		İrritable, hiperalert	Letarjik	Stupor, koma, tepkisiz
Spontan aktivite		Artan abartılı harketler, titreme	Azalmış aktivite	Aktivite yok
Postür		Hafif distal veya kol fleksiyonu ile birlikte bacak abdüksiyonu veya hafif ekstansiyonu	Distal fleksiyon, tam ekstansiyon	Deserebre
Tonüs		Hafif artmış	Hipotonik	Tamamen gevşek
Yenidoğan refleksleri	Emme	Koordinasyonsuz	Güçsüz	Yok
	Moro	Abartılı	Eksik	Yok
Otonom sinir sitemi	Pupil	Dilate ama ışığa yanıt mevcut	Konstrikte ama ışığa yanıt mevcut	Dilate ve fikse
	Kalp hızı	Taşikardi	Bradikardi	Değişken
	Solunum	Düzensiz, takipneik	Periyodik solunum	Apne, mekanik ventilasyon

Tablo 3. Organ yetmezliği bulguları

Kalp • Miyokardiyal disfonksiyon (%28-50) • Akut kardiyak dilatasyon • Miyokard iskemisi • Papiller kas nekrozu • Hipotansiyon • Disritmi **Renal (%23-70)** • Oligürik/anürik akut tübüler nekroz **Gastrointestinal sistem** • Karaciğer enzimlerinde ↑ (%80-85) • Hepatik nekroz • Koagülopati • İleus • Nekrotizan enterokolit	**Hematolojik** • Dissemine intravasküler koagülopati • Trombositopeni **Akciğer** • Persistan fetal sirkülasyon • Pulmoner hipertansiyon, hemoraji ve ödem **Kaslar** • Kreatin fosfokinazda artış **Deri** • Sklerema **Uygunsuz ADH salınımı** **Adrenal yetmezlik**

Tedavi

Hipoksik iskemik ensefalopati için bilinen en etkin tedavi yöntemi hipotermidir. Bebeklik ve çocuklukta nörolojik sakatlığı ve serebral palsiyi azalttığı bilinmektedir. Belirli bir sürede, belirli bir aralıkta vücut soğutularak beyin metabolizması yavaşlatılıp, hücresel apopitoz ve nekroz önlenmeye çalışır. Eğer hastaya ensefalopati tanısı konuldu ama aynı merkezde tedavi uygulanamıyor ise hastaya pasif hipotermi doğum salonundan itibaren başlanmalıdır. Soğutma türleri arasında (baş veya vücut soğutma) etkinlikleri açısından fark yoktur. Hipotermi tedavisi süresi 72 saattir. Vücut ısısı rektal veya özefagial olarak kor ısısı şeklinde ölçülmelidir ve soğutma esnasında ideal vücut ısısı 34±0,5 °C olmalıdır.

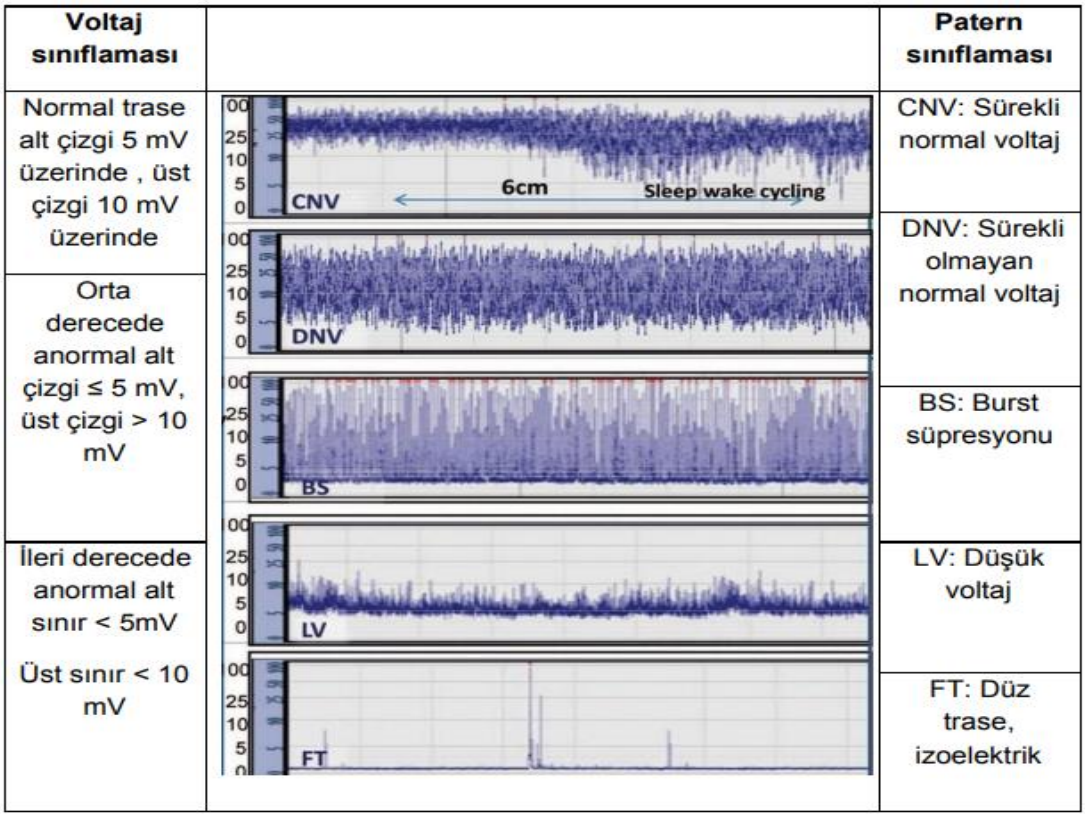
Hipotermi Tedavisi Endikasyonları

Gebelik yaşı 36 hafta ve üstünde, doğum ağırlığı 2000 gram üzeri bebeklere ilk 6 saat içinde tedavi başlanmalıdır. Tedavi kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

- Kan gazında pH ≤7,00 veya BE ≤-16 mmol/L
- 10. dakika Apgar skoru <5 veya neonatal resüsitasyon gereksiniminin 10 dakikadan fazla devam etmesi

- Hasta nöbet geçirdi ise veya amplitüd entegre elektroensefalogramda (aEEG) en az 30 dakika süre ile orta veya ağır derecede anormal aktivite varlığı (Şekil 3)
- Orta veya ağır ensefalopati varlığı (Tablo 2'deki orta ve ağır kategoriden en az 3 parametre varlığı)

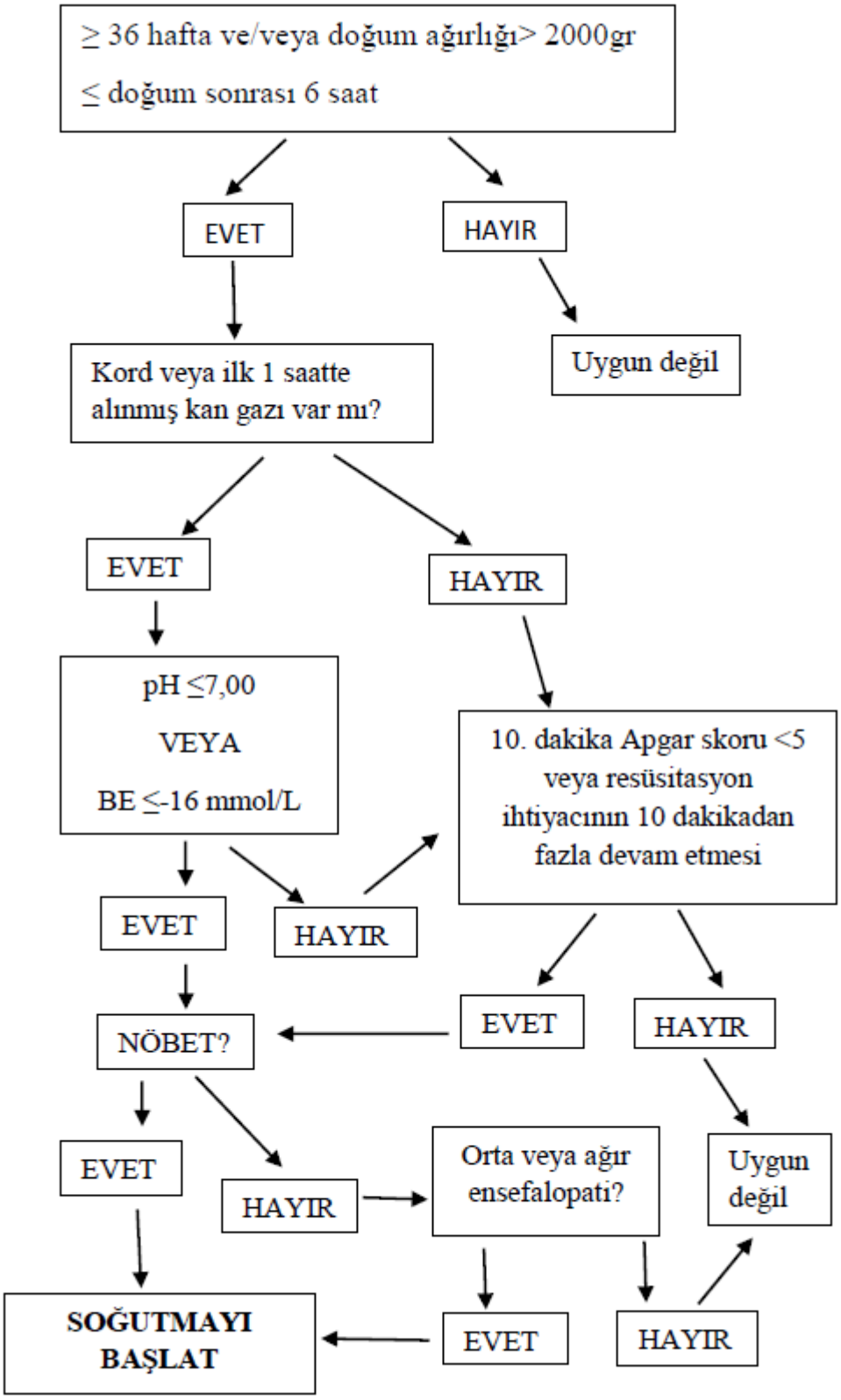
Tedavi kararının kolay verilebilmesi için Şekil 4'te algoritma verilmiştir.



Şekil 3. Amplitüd entegre elektroensefalogramda (aEEG) (11 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Hipotermi tedavisi dışlama kriterleri

- Doğum sonrası 6 saatten daha fazla zaman geçmiş hastalar (sorumlu hekim kararı ile ilk 12 saate kadar yapılabilir)
- Doğumu 34 haftanın altındaki bebekler
- Vücut ağırlığı 2000 gram altı bebekler
- Tedaviden yarar görmeyeceği düşünülen hastalar (ağır kafa travması, ağır intrakranial kanama, ensefolopati ile seyreden konjenital metabolik hastalık varlığı, bazı sendromlar (trizomi 13, trizomi 18), çoklu organ anomalisi…)
- Ağır koagülopatisi olanlar



Şekil 4. Tedavi kararı algoritması (11 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Destekleyici Tedavi

- Hipoksemi ve hiperkarbiden kaçınılarak yeterli ventilasyon sağlanmalıdır.
- Hipotansiyon (sıvı replasmanı, gerekli inotropik ilaçlar öncelikle dobutamin), hipertansiyon ve sıvı yükünden kaçınılmalıdır. Yeterli beyin ve organ perfüzyonu sağlanacak şekilde sıvı replasmanı yapılmalıdır.
- Nekrotizan enterokolit riski nedeni ile oral beslenme kapatılmalı ya da anne sütü ile minimal enteral beslenme tercih edilmelidir. Hipoglisemi, hipokalsemi, asidoz gibi metabolik bozukluklar düzeltilmelidir.
- Konvülziyon mevcutsa tedavi edilmelidir.

Prognoz

Hafif ensefalopatide gelişim çoğunlukla normaldir. Orta ve ağır ensefalopatide nörolojik morbidite yüksektir. Sağ kalanlarda en sık görülen kalıcı nörolojik sekeller; öğrenme güçlükleri (hafif etkilenme), serebral palsi, epilepsi, görme bozukluğu, ağır bilişsel gerilik, gelişimsel bozukluktur. Neonatal ensefalopati için uygulanan terapötik hipoterminin nörolojik sakatlığı ve serebral palsiyi azalttığını doğrulanmıştır.

Kaynaklar

1- Executive summary: neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition.Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on neonatal encephalopathy. Obstet Gynecol. 2014;123:896-901.

2- Wu Y. In: Dashe J, ed. Clinical features, diagnosis, and treatment of neonatal encephalopathy, Waltham, MA: UpToDate, 2015.

3- Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. Early Hum Dev. 2010;86(6):329-338.

4- Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu. Türkiye'de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen hipoksik iskemik ensefalopatili olgular, risk faktörleri, insidans ve kısa dönem prognozları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008;51:123-129.

5- Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Tsuchida TN, et al. Profile of neonatal epilepsies: characteristics of a prospective US cohort. Neurology 2017;89(9):893–899.

6- Russ JB, Simmons R, Glass HC. Neonatal Encephalopathy: Beyond Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Neoreviews*. 2021;22(3):e148-e162.
7- Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Wusthoff CJ, Mercuri E, Cowan FM. Antepartum and intrapartum factors preceding neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics. 2013;132(4):e952–e959.
8- Johnston MV, Fatemi A, Wilson MA, et al. Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. *Lancet Neurol*. 2011;10(4):372-382.
9- Shankaran S, Woldt E, Koepke T, et al. Acute neonatal morbidity and long-term central nervous system sequelae of perinatal asphyxia in term infants. *Early Hum Dev*. 1991;25(2):135-148.
10- Ma H, Sinha B, Pandya RS, et al. Therapeutic hypothermia as a neuroprotective strategy in neonatal hypoxic-ischemic brain injury and traumatic brain injury. *Curr Mol Med*. 2012;12(10):1282-1296.
11- Akisu M, Kumral A, Canpolat E Türk Neonatoloji Derneği Neonatal Ensefalopati Tanı ve Tedavi Rehberi 2018 Güncellemesi
12- Bonifacio SL, Hutson S. The Term Newborn: Evaluation for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Clin Perinatol. 2021;48(3):681-695.
13- Oncel MY, Erdeve O, Calisici E, et al. The effect of whole-body cooling on hematological and coagulation parameters in asphyxic newborns. Pediatr Hematol Oncol. 2013;30(3):246-252.
14- Bano S, Chaudhary V, Garga UC. Neonatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy: A Radiological Review. *J Pediatr Neurosci*. 2017;12(1):1-6.
15- Mathew JL, Kaur N, Dsouza JM. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2022;12:04030.
16- Chiang MC, Jong YJ, Lin CH. Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. Pediatr Neonatol.2017;58(6):475-483.
17- Natarajan G, Pappas A, Shankaran S. Outcomes in childhood following therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). *Semin Perinatol*. 2016;40(8):549-555.

YENİDOĞANDA SEPSİS

Uzm. Dr. Yücel Pekal, Dr. Öğrt. Üyesi Ece Koyuncu
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Neonataloji Bilim Dalı, Denizli

Yenidoğan sepsisi yaşamın ilk 30 gününde sistemik bulgulara bakteriyeminin eşilik ettiği bir klinik sendromdur. Yenidoğan alanındaki ilerlemelere karşın önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Yenidoğan sepsisinin özgül bulguları yoktur ve sepsis dışı nedenlerle benzer bulgulara sahiptir. Bu nedenle tanı hızlı konulması güç olabilir, tedaviye başlamak zor olabilir.

Sepsis tanısında kullanılacak mükemmel bir belirteç yoktur. Tanı için klinik bulgular ve laboratuvar bulgular birlikte değerlendirilmelidir. Sepsisli bebeklerde hızlı tanı koymak ve gerekli tedaviyi başlamak aynı zamanda gereksiz tanı ve tedaviyi önlemek amaçlanmalıdır.

Yenidoğan sepsisi sıklığı 1000 canlı doğumda 1-1,8 olarak bildirilmiştir, gelişmiş ülkelerde daha düşüktür. Erken başlangıçlı sepsis insidansı >2500 gram bebeklerde 1000 canlı doğumda 0,57, 401-1500 gram bebeklerde 10,96 bildirilmiştir. Geç başlangıçlı sepsis insidansı 501-750 gram bebeklerde %51,2, <1500 gram bebeklerde %15-25, >2500 gram bebeklerde %1,6 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde geç başlangıçlı sepsis insidansı %6,4-14,1, mortalite %0-75 arasında bildirilmiştir. Mortalite prematüre bebeklerde daha yüksek bildirilmiştir.

Tanımlar

Kanıtlanmış sepsis: Sepsise ait klinik ve laboratuvar bulguların olduğu ve etkenin saptandığı durumlar

Klinik sepsis: Sepsise ait klinik ve laboratuvar bulguların olduğu ancak etkenin saptanamadığı durumlar

***Şüpheli sepsis*:** Klinik belirti varlığından bağımsız olarak bebekte sepsis risk etmelerinin bulunması veya izlemde sepsis bulgularının görülmesi

***Erken başlangıçlı sepsis*:** Yaşamın ilk 72 saatinde görülen sepsis

Geç başlangıçlı sepsis: Yaşamın 4-30. günlerinde görülen sepsis

Sepsis preterm bebeklerde termlere göre 3-10 kat daha fazla görülür. Annede koryoamniyonit veya 18 saatten daha uzun süre erken membran rüptürü (EMR) erken başlangıçlı sepsis riskini 10 kat artırır. Fetal distres, doğumda canlandırma ve düşük APGAR

skoru ve çoğul gebelik, erken başlangıçlı sepsis riskini artıran etmenlerdir. Geç sepsis riskini artıran etmenler ise sık kan alınması, entübasyon, mekanik ventilasyon, kateter/sonda takılması gibi invaziv girişimler, yetersiz anne sütü alımı, uzun süre parenteral beslenme, mide asiditesinin azaltan ilaç kullanımı, cerrahi girişim ihtiyacıdır.

Erken Başlangıçlı Sepsis

Yaşamın ilk 72 saatinde ortaya çıkan sepsistir. Kaynak sıklıkla annenin genital kanalıdır, vertikal geçiş olur. Belirti ve bulgular yaşamın erken döneminde ortaya çıkar, genellikle ilk 24 saatte, %90 oranında ilk 48 saat içinde belirti verir. Erken başlangıçlı sepsis genellikle multisistemiktir ve fulminan seyirlidir. Mortalitesi %5-10 arasındadır. En sık etkenler GBS ve *Eshericia coli* (*E. coli*)'dir. *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*), diğer gram negatif enterik basiller ve stafilokoklar sıklık sırasına göre diğer etkenleri takip eder. Term bebeklerde GBS (%73) daha sık, pretermlerde ise *E. coli* (%81) daha sık görülür.

Geç Başlangıçlı Sepsis

Yaşamın 4-30. günlerinde görülen sepsistir. Kaynak anne veya postnatal çevredir. Geç sepsis sinsi seyirlidir, multisistemik olabilir veya tek sistemi (pnömoni, artrit, osteomiyelit) tutabilir. Menenjit sıklıkla eşlik eder. Mortalitesi %5'dir. En sık etkenler gelişmiş ülkelerde *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) ve koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) iken *E. coli, Klebsiella, Pseudomonas* gibi gram negatif etkenler de bazı kliniklerde yaygın görülebilir. *Staphylococcus aureus (S. aureus*) ve mantar etkenlerde kandida türleri görülebilecek diğer etkenlerdir.

Çok Geç Başlangıçlı Sepsis

Yaşamın 30.gününden sonra ortaya çıkan sepsistir. Kaynak hastane ortamı veya toplum olabilir. Mortalitesi düşüktür, sinsi seyirlidir. Etkenler geç başlangıçlı sepsise benzer şekilde KNS, *S.aureus, Candida, E.Coli, Klebsiella* ve *Pseudomonastır.*

Sepsiste Klinik Bulgular

Sepsiste klinik bulgular nonspesifik olabilir. Silik bulgular görülebileceği gibi septik şok gibi ciddi bir tablo ile de karşımıza çıkabilir.

Solunum sistemi: Apne, inleme, takipne, burun kanadı solunumu, çekilme, siyanoz, emmeme.

Dolaşım sistemi: Taşikardi/bradikardi, hipotansiyon, periferik dolaşım bozukluğu, kapiller geri dolum süresinde uzama.

Sindirim sistemi: Beslenme intoleransı, kusma, distansiyon, ishal, sarılık, hepatomegali, nekrotizan enterokolit (NEK)

Hematopoetik sistem: Peteşi, purpura, sarılık, kanama;

Cilt: Püstül, apse, omfalit, kutis marmaratus, sklerema

Merkezi sinir sistemi: Huzursuzluk, emmeme, hipoaktivite, uykuya eğilim, tonus azalması, nöbet ve ısı düzensizliği

Yenidoğan Sepsisinde Laboratuvar Bulguları

Altın standart tanı yöntemi kan kültüründe etkenin gösterilmesidir. Hızlı tanı yöntemleri üstünde çalışılsa da halen duyarlılık ve özgünlüğü yüksek bir tanı testi bulunamamıştır. Tanıda farklı testlerin birlikte kullanılması yardımcıdır.

Kan kültürü: Duyarlığı %50-80'dir. Kültür üremelerinin çoğu (%90) ilk 48 saat içinde gerçekleşir. Pozitif kan kültürü sonucu tanı koydurur ancak kültürde üreme olmaması sepsisi ekarte ettirmez. Kültür alınırken asepsi koşullarına uyulmalıdır aksi halde kontaminasyon riski yüksektir. Kan kültürü alınırken 1 ml den az kan alınması, kültürden önce antibiyotik başlanmış olması, annenin kullandığı antibiyotik, kanda düşük bakteri yoğunluğu, kısa süreli ve aralıklı bakteriyemi nedeni ile kan kültüründe üreme olmayabilir.

Beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürü: Sepsis belirtileri nedeni ile antibiyotik başlanan her bebeğe tedaviye başlamadan önce, kan kültüründe üreme olan ve daha önce lomber ponksiyon (LP) yapılmamış bebeklere ve antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan bebeklere LP yapılmalıdır. LP yapılamayan durumlar: Sepsis belirtisi olmayan, risk faktörü varlığı nedeniyle doğumdan sonra antibiyotik tedavisi başlanan, genel durumu LP yapılmasına uygun olmayan, trombositopenik, LP yapılacak bölgede cilt bütünlüğü bozuk olan ve meningomyelosel kesesi bulunan bebekler

İdrar kültürü: Erken sepsisli vakalarda idrar kültürü pozitiflik oranı düşüktür bu nedenle idrar kültürünün rutin alınması önerilmez. Geç başlangıçlı sepsiste kaynak idrar yolu olabileceği için üretral kateterizasyon veya suprapubik mesane aspirasyonu ile idrar alınmalıdır.

Trakeal aspirat kültürü: Trakeal aspiratta kolonizasyon ile enfeksiyonu ayırt etmek güçtür bu nedenle tanısal değeri düşüktür. Entübe hastada sekresyon miktarı veya özelliğinde değişikliği olduğunda, ventilatör ilişkili pnömoni düşünüldüğünde alınmalıdır.

Beyaz küre sayımı: Beyaz küre sayısı kanıtlanmış sepsis vakalarının yaklaşık yarısında normal aralıktadır. Sepsis için pozitif belirleyici değeri düşüktür. Annedeki ve bebekteki birçok

durumdan etkilenebilir. Annede ateş, hipertansiyon, preeklampsi, bebeğin doğum şekli, perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyonu, ventrikül içi kanama, pnömotoraks, hemolitik hastalık, retikülositoz, nöbet, uzamış ağlama lökosit ve nötrofil sayısını etkileyebilir. Beyaz küre sayısının normal aralığı ilk 24 saat 6.000-30.000/mm3 daha sonraki dönemde 5.000-20.000/mm3 arasındadır. Sepsis tanısında nötropeni nötrofiliden daha değerli bir bulgudur**.** Yenidoğanda sepsis için en duyarlı gösterge periferik kan yaymasında immatür nötrofil sayısının total nötrofil sayısına oranının (İ/T oranı) >0,2 olmasıdır, özellikle negatif öngörüsel doğruluğu yüksektir.

Trombosit sayımı: Trombositopeni sepsisde görülebilen ancak özgül olmayan, geç bir belirteçtir.

C-reaktif protein (CRP): Enfeksiyon başlangıcından sonra 8- 60 saatte pik yapar. Yarılanma ömrü 24-48 saattir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır. Tedaviye yanıt olarak 5-10 günde normale iner. Yenidoğan için normal konsantrasyonu 1 mg/dl'nin altındadır. Annede ateş, erken membran rüptürü (EMR), zor doğum, perinatal asfiksi, geçirilmiş cerrahi, steroid kullanımı gibi durumlarda CRP yüksek saptanabilir. 12-24 saat aralıklı seri ölçümlerde CRP artışı olması, enfeksiyon düşündürür. Tekrarlayan ölçümlerde CRP nin negatif saptanması durumunda sepsis dışlanabilir.

Prokalsitonin (PCT): Yaşamın ilk 72 saatinde sonra 2-2,5 ng/ml nin üstünde değerler enfeksiyon düşündürmelidir. Yenidoğan sepsisi dışında; annede preeklampsi, koriyoamniyonit varlığında, doğum asfiksisi, kafa içi kanama ve hipoksi durumunda ve doğum sonrası dönemde artabilir bu nedenle tanısal kullanımı sınırlıdır.

İnterlökin-6 (IL-6): Erken yükselen (CRP'den önce) ve tedavi sonrası yine hızla normale dönen bir belirteçtir. Yüksek negatif öngörüsel doğruluğa sahiptir.

Erken başlangıçlı sepsis öngörüsü için kullanılan skorlama sistemleri mevcuttur. Bu sistemler insidans, doğum haftası, EMR ve intrapartum antibiyotik uygulaması bilgilerini kullanarak risk hesaplamaktadır. Töllner, European Medicines Agency (EMA, Tablo 1 ve 2) gibi skorlamalarında klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte kullanılır. Yenidoğanda lökopeni, nötropeni varlığı, immatür/total nötrofil oranının >0,2 olması, CRP >1,0 mg/dL, PCT >2 ng/mL olması ve trombosit sayısı <100.000/mm3 olması sepsis tanısı için anlamlıdır.

Tablo 4. EMA sepsis skorlaması (1 nolu kaynaktan alınmıştır)

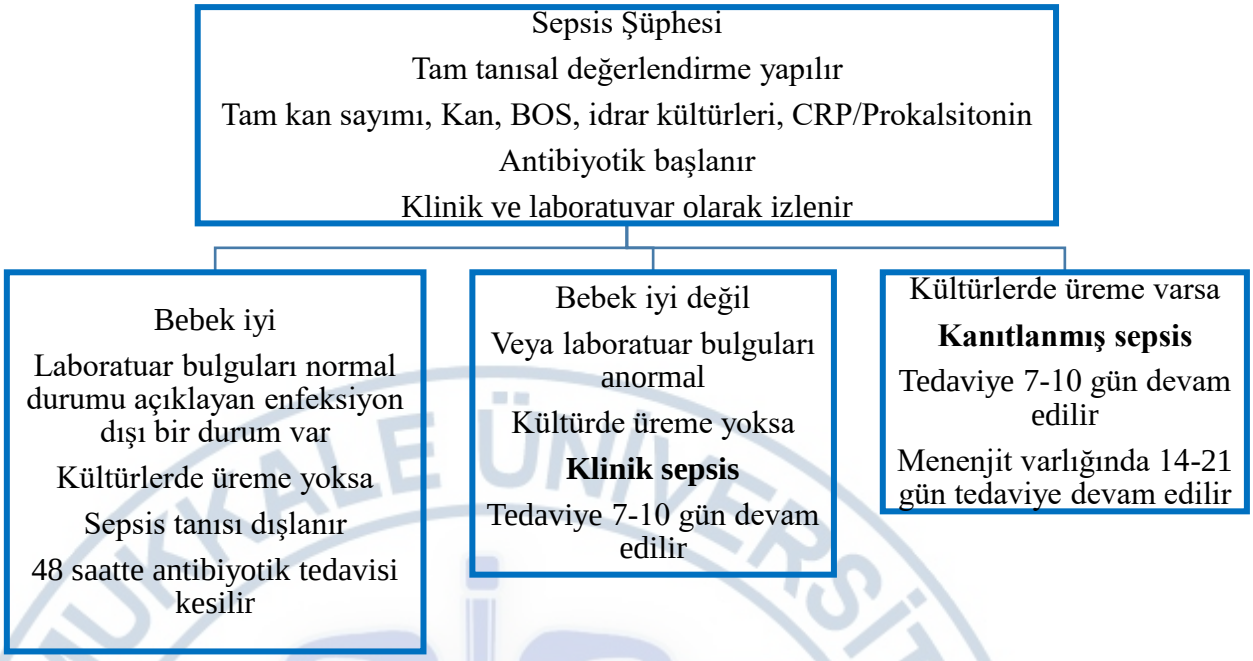
Klinik bulgular	**Laboratuar bulgular**
Vücut ısısı >38,5 ° C veya <36 ° C olması veya ısı düzensizliği	Lökosit sayısı <4000/mm³ veya >20000 /mm³
Solunum sistemi Apne, takipne, artmış oksijen ve ventilasyon ihtiyacı	İmmatür/total nötrofil oranı ≥ 0,2
Kardiyovasküler sistem Bradikardi, taşikardi veya düzensiz ritm İdrar çıkışı <1 ml/saat Hipotansiyon, bozuk periferik perfüzyon	Trombosit sayısı <100000/mm³
Gastrointestinal sistem Beslenme intoleransı Emmede azalma Abdominal distansiyon	Crp >15 mg/l (1,5 mg/dl) veya prokalsitonin ≥ 2 ng/ml
Cilt Peteşi Sklerem	Kan şekeri izleminde en az 2 defa hiperglisemi (>180 mg/dl veya 10mmol/l) veya hipoglisemi (<45 mg/dl veya 2,5 mmol/l)
Nonspesifik İrritabilite Letarji Hipotonisite	Metabolik asidoz Baz açığı >10 ml veya serum laktat >2 mmol/l
6 klinik kategorinin en az ikisinde ve 6 laboratuar kategorinin en az ikisinde pozitiflik olması durumunda klinik sepsis olarak kabul edilir. Postnatal 44. Haftaya kadar kullanılabilir	

Tablo 5. Töllner sepsis skorlaması (1 nolu kaynaktan alınmıştır)

Parametre	0	1	2	3
Deri renginde değişiklik	Yok		Orta	Belirgin
Periferik dolaşım bozukluğu (cutis marmaratus)	Yok		Bozuk	Belirgin
Hipotoni	Yok	Orta	Belirgin	
Bradikardi	Yok	Var		
Apne	Yok	Var		
Solunum sıkıntısı	Yok	Var		
Hepatomegali	Yok	<4 cm		
GİS bulguları	Yok	Var		
Lökosit sayısı	Normal	Lökosit		Lökopeni
Sola kayma	Yok		Orta	Belirgin
Trombositopeni	Yok	>7,2	<7,2	

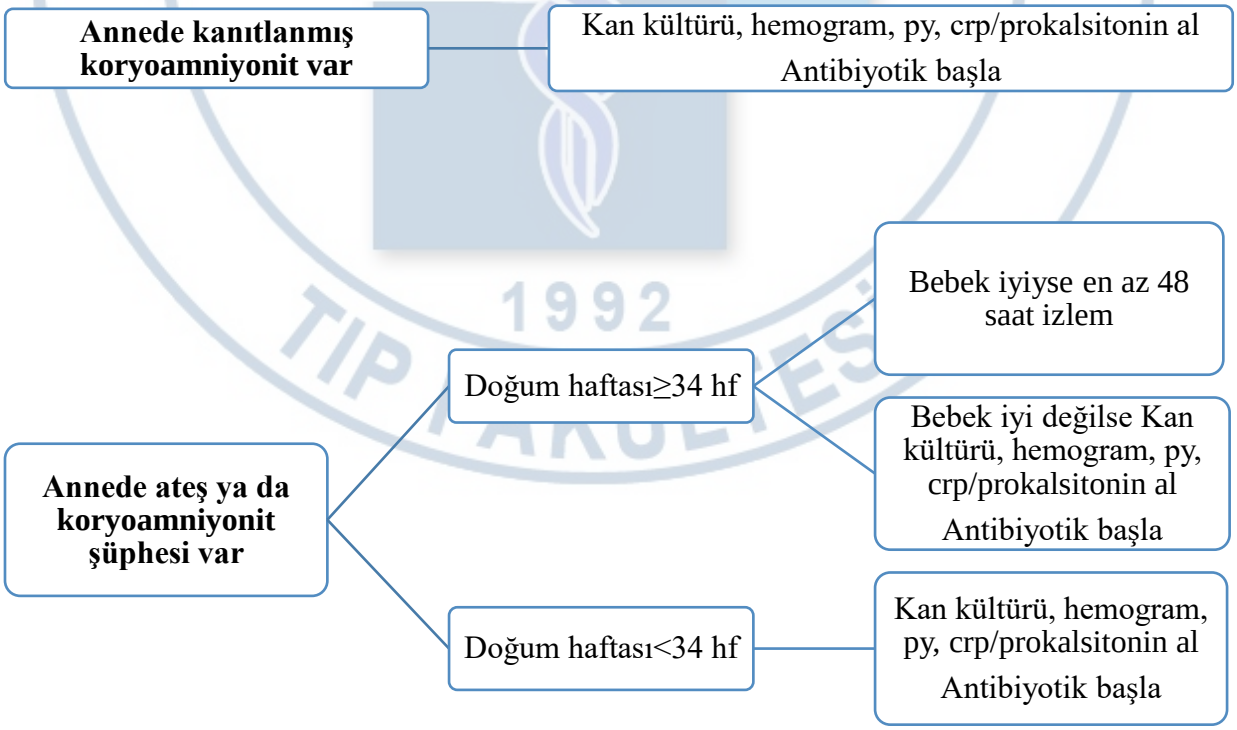
10 puan üzeri olası sepsis; 5-10 puan sepsis şüphesi; 0-4 puan sepsis şüphesi yok

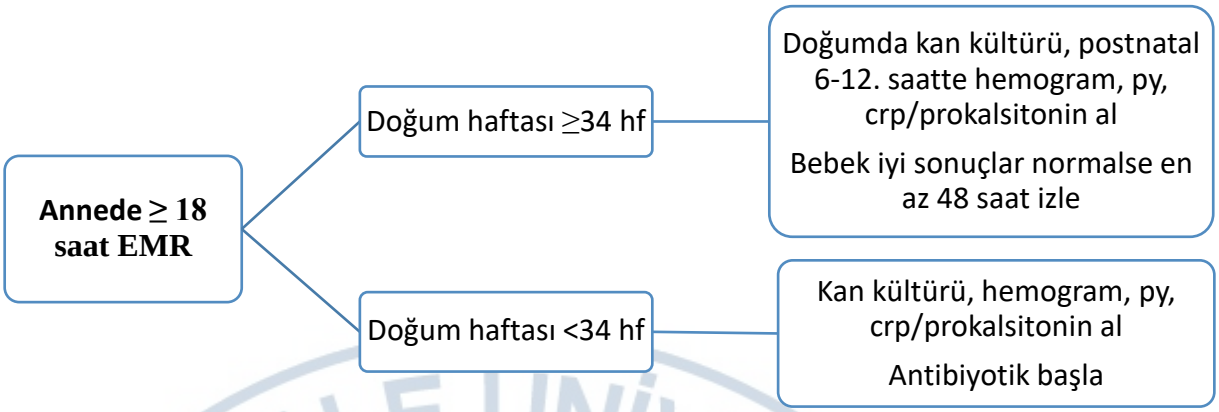
Bir yenidoğan sepsis şüphesi ile değerlendirildiğinde tam kan sayımı, CRP, kan kültürü istenmeli, LP yapılmalı, solunum sorunu varsa akciğer filmi çekilmeli ve tedavisi başlanmalıdır. (Şekil 2).



Şekil 2. Sepsis klinik belirtileri olan bebeğe yaklaşım (erken ya da geç sepsis için)

Sepsis için başlıca risk faktörlerinden olan koriyoamniyonit, EMR ve prematürite varlığında tanı ve tedavi yaklaşımları Şekil 3'te görülmektedir.





Şekil 11. Belirtisi olmayan erken sepsis risk etmeni bulunan bebeğe yaklaşım

Ayrıcı tanı

Yenidoğan sepsisinin belirti ve semptomları nonspesifik olduğundan, enfeksiyöz olmayan etiyolojilerin göz önünde bulundurulması gerekir. Bebek solunum semptomları ile başvuruyorsa, solunum sıkıntısı sendromu (RDS), yenidoğanın geçici takipnesi, mekonyum aspirasyonu ve aspirasyon pnömonisi düşünülür. Bebek merkezi sinir sistemi (MSS) semptomları gösteriyorsa menenjit, intrakraniyal kanama, ilaç yoksunluğu ve doğumsal metabolik hastalıklar göz önünde bulundurulur. Ayrıca benzer klinik bulgular ile gelen patent duktus arteriozus ve diğer doğumsal kalp hastalıkları da ayrıca tanıda düşünülmelidir. Hipoglisemi ve hipokalsemi gibi metabolik sorunlar da sepsis kliniği ile karışabilir. Tanıyı doğrulamak için uygun mikrobiyolojik testler gereklidir. Neonatal sepsisin morbidite ve mortalitesi göz önüne alındığında, sepsis şüphesi olan ve kültüre dayalı kesin tanı konana kadar bebeklere ampirik antibiyotik tedavisi kültürler alındıktan sonra başlanmalıdır.

Tedavi

Erken Sepsiste Antibiyotik Tedavisi

Ampirik tedavide ampisilin veya penisilin G gentamisin ile kombine edilerek kullanılır. Menenjit şüphesi veya varlığında ampisilin ile birlikte sefotaksim tedavisi önerilir. Tedaviye klinik sepsis durumunda 7-10 gün, kanıtlanmış sepsis durumunda ise 10 gün devam edilir.

Geç Sepsiste Antibiyotik Tedavisi

Toplum kökenli geç sepsiste seçilecek antibiyotik ampisilin ile birlikte gentamisin veya sefotaksimdir kombinasyonudur. Tedavi süresi 7-10 gündür. Menenjit varlığında ampisilin ve gentamisin kombinasyonuna sefotaksim eklenebilir.

Hastane kaynaklı geç yenidoğan sepsisinde ünitenin flora özellikleri dikkate alınmalıdır. Vankomisin ile birlikte gentamisin (ya da amikasin) kullanılabilir. Gram negatif sepsis şüphesi ya da fulminan gidiş varsa vankomisin ile birlikte 3. kuşak sefalosporin (sefotaksim, seftazidim) başlanmalıdır. Geç yenidoğan sepsisinde tedaviye 10-14 gün devam edilmelidir.

Çoğul dirençli gram negatif sepsis varlığında aminoglikozit (genellikle amikasin) ile beraber seftazidim, piperasilin-tazobaktam ya da karbapenem tercih edilmelidir. Mantar enfeksiyonlarında tedavide ilk seçenek amfoterisin B olmalıdır. Vankomisin dirençli gram pozitif mikroorganizmaların tedavisinde linezolid, karbapenem kullanılır. Dirençli Acinetobacter baumanni, enterobakter gibi gram negatif etkenlerin tedavisinde kolistin kullanılabilir.

Tedavi yanıtının göstergeleri: Belirti ve bulguların 24-48 saatte düzelmesi, beyaz küre sayısı, İ/T oranı ve CRP düzeyinin normale dönmeye başlaması.

Yenidoğan Enfeksiyonlarında Destek Tedavileri

Sepsisli yenidoğanın vital bulguları yakın izlenmelidir. Kan şekeri ve elektrolit düzeyleri normal aralıkta tutulmalıdır. Asidoz önlenmelidir. Normovolemi sağlanmalı, hipovolemiden kaçınılmalıdır. Şok erken tanınmalı ve gerekli durumlarda sıvı tedavisine ek olarak inotrop desteği başlanmalıdır. Hastanın mümkünse enteral beslenmesi devam etmeli mümkün değilse parenteral yolla beslenme devam etmelidir. Hastada solunum yetmezliği gelişmesi durumunda mekanik ventilatör kullanılmalı hipoksi önlenmelidir. Konvulsiyon varlığında antikonvulzan tedavi başlanmalıdır. Yaygın damar içi pıhtılaşma durumunda trombosit, eritrosit ve taze donmuş plazma desteği verilmelidir. Adrenal yetmezlik durumunda kortikosteroidler kullanılmalıdır.

İntravenöz immünglobulin (İVİG) tedavisi: Mortalite, 2 yaşta ölüm veya majör engellilik oranlarını azaltmadığı gösterildiğinden kullanımı önerilmemektedir.

Hemopoietik koloni stimüle edici faktörler ve granülosit transfüzyon tedavisi: Net bir faydası tanımlanamamıştır bu nedenle kullanımı önerilmemektedir.

Pentoksifilin tedavisi: Pentoksifilin bir fosfodiesteraz inhibitörüdür. İmmünmodülatör olarak kullanılan az sayıda çalışmanın metaanalizinde mortaliteyi azaltmada antibiyotik tedavisine destek olarak kullanılabileceğini gösterilmiştir ancak bu konuda daha fazla sayıda ihtiyaç vardır.

Komplikasyonlar ve prognoz

Septik emboli, apse oluşumu, endokardit, rezidüel sakatlığı olan septik artrit ve osteomiyelit ve kemik yıkımı bakteriyel enfeksiyonların komplikasyonlarıdır. Kandidemi vaskülit, endokardit ve endoftalmiye yol açabilir, böbreklerde, karaciğerde, akciğerlerde ve beyinde apselere neden olabilir. Septik şok, DIC veya organ yetmezliğinden kaynaklanan sekeller görülebilir. Sepsise bağlı ölüm veya orta/şiddetli sakatlık için risk faktörleri arasında > 72 saat nöbet süresi, koma, inotropik ajanlara ihtiyaç ve lökopeni yer alır. Sepsis geçiren aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (<1.000 gr), erken çocukluk döneminde nörogelişimsel gerilik ve büyüme geriliği riski artmıştır.

Yenidoğan Menenjiti

Menenjit sıklığı gelişmiş ülkelerde 1000 canlı doğumda 0,25; mortalite ise %10-15 olarak bildirilmiştir. Mortalite prematürelerde 2 kat daha fazladır. Yaşamın ilk 72 saattinde saptanan en sık menejit etkenleri *GBS ve E coli'dir* (%70 i). Bu iki etken dışında gram negatif çomaklar, L. monocytogenes ve enterokoklar sık görülen diğer etkenlerdir.

İlk 72 saatten sonra saptanan menenjit vakalarında özellikle Çok Düşük Doğum Ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde etkenler *KNS, S. aureus, E. coli* ve *Klebsiella* türleridir.

Menenjit emmeme, hipoaktivite, letarji, apne, nöbet, fontanel bombeliği, kusma, solunum sıkıntısı ve vücut ısı değişiklikleri gibi özgül olmayan sepsis düşündüren bulgular ile prezente olabilir. Bu bulgular varlığında nörolojik bulgular olmasa dahi menenjit dışlanmalıdır. Yenidoğan sepsisine % 20-25 oranında menenjit eşlik edebilir. Menenjit vakalarının %15-38'inde kan kültürünün negatif olabileceği unutulmamalıdır.

Yenidoğan döneminde BOS değerleri kendine özgüdür. Neonatal menenjit düşündüren BOS laboratuvar bulguları şöyledir:

Beyaz küre sayısında artış , milimetreküpte 20-30 dan fazla hücre görülmesi

Protein düzeyinin pretermlerde 150 mg/dL nin, termlerde 100 mg/dL nin üstünde olması

Glukoz düzeyinin pretermlerde 20 mg/dL nin, termlerde 30 mg/dL den düşük olması ya da eş zamanlı bakılan kan şekeri değerinin %70-80'ninden az olması

Gram negatif menenjitlerde beyaz küre sayısında artış daha belirgindir.

Parameningeal enfeksiyonlar, konjenital enfeksiyonlar ve intrakranial kanama sonrası BOS protein düzeyi yüksek saptanır. Menenjit ile ayrımı yapılmalıdır.

Tedavi başlanmasının ardından gram pozitif menenjitte 48 saat, Gram negatiflerde ise 72 saat sonra BOS kültürünün negatifleşmesi beklenir. Neonatal bakteriyel menenjitin akut komplikasyonları serebral ödem (vazojenik ve sitotoksik), artmış kafa içi basıncı (ICP), ventrikülit, serebrit, hidrosefali, beyin apsesi, serebral enfarktüs, serebral venöz tromboz, arteriyel inme ve subdural efüzyon veya ampiyemdir. Bu komplikasyonların varlığı ek değerlendirme, beyin cerrahisi konsültasyonu ve/veya uzatılmış antimikrobiyal tedavi süresi gerektirebilir. Bakteriyel menejit sonrası uzun dönemde hidrosefali, multikistik ensefalomalazi ve porensefali (multifokal parankim hasarının sonu), serebral kortikal ve beyaz cevher atrofisi gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. İlerleyen dönemde gelişimsel gecikme, kortikal körlük, işitme kaybı, nöbet ve serebral palsiye sebep olabilir

Ventrikülit: tedavi başlandıktan sonra 4. günde BOS'ta halen enfeksiyon bulguları devam ediyorsa, BOS'un steril olduğu halde klinik düzelme olmuyorsa veya kötüleşme varsa ventriküler inflamasyondan şüphelenilmelidir. Ventrikülit, neonatal menenjitin sık görülen bir komplikasyonudur ve vakaların %20'sinde görülür

Menenjit tedavisinde ampirik olarak ampisilin ve sefotaksim veya vankomisin ve sefotaksim kullanılabilir; bu tedaviye bir aminoglikozit de ilave edilebilir. Çoklu dirençli gram negatif çomak enfeksiyonlarında meropenem kullanılmalıdır. Gram pozitif etkenin yaptığı menenjitlerde tedavi süresi en az 14 gün; Gram negatif çomakların etken olduğu menejitlerde ise 21 gün veya kültür negatifleştikten sonra 14 gündür (hangisi daha uzunsa). Ventrikülit ve beyin absesi varlığında tedavi 6-8 haftaya tamamlanmalıdır.

Enfeksiyonların Önlenmesi

Enfeksiyonların önlemesinde en önemli adım el hijyenidir. Doğumhaneden itibaren el hijyenine titizlikle dikkat edilmelidir. Vajinal muayenede eldiven giyilmelidir, Grup B streptokoklar için risk faktörleri değerlendirilmeli gerekli ise intrapartum antibiyotik başlanılmalıdır.

Yenidoğan ünitesine giriş sırasında, ünite çalışanları ve ziyaretçiler ellerini mutlaka yıkamalıdır. Bebeğe dokunmadan önce ve dokunduktan sonra veya çevre alana dokunulduktan sonra her defasında eller yıkanmalı veya alkol bazlı dezenfektanlar kullanılmalıdır. Solunum cihazı donanımının temizlenmesi, değişimi ve nemlendirici steril su değişimi belirlenmiş

uygulama çizelgelerine göre yapılmalıdır. Her bebeğin başında kendine ait bir steteskop olmalıdır. Entübasyon, umblikal kateterizasyon, periferik santral kateter yerleştirilmesi, intravenöz damar yolu yerleştirilmesi, toraks tüpü yerleştirilmesi ve LP gibi girişimsel uygulamalarda aseptik cerrahi teknikler kullanılmalıdır. Antiseptik olarak klorheksidinin iyot içeren solusyonlardan daha etkindir. Kandidemi sıklığı yüksek ünitelerde ÇDDA olan bebeklerde nistatin veya flukonazol ile fungal proflaksi uygulanabilir. Yenidoğan ünitelerinin trafiği sınırlandırılmalı, aşırı kalabalık engellenmelidir. Bebekler anne sütü ile beslenmelidir. Laktoferrin ve probiyotik kullanımı ile ilgili çalışmalarda sepsis gelişmesini önlediği ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.

Yenidoğan Sepsisinde Akılcı Antibiyotik Kullanımı

Özellikle düşük ve orta gelir düzeyinde ülkelerde daha sık olmak üzere yenidoğan sepsisine bağlı ölümlerün %30'unda neden antibiyotik direnci olarak bildirilmiştir.

Antibiyotik başlanan her bebekte antibiyotik akılcı şekilde kullanılmalıdır. Doğru endikasyonla, uygun antibiyotik, uygun doz ve süre içinde, uygun veriliş yolu ile verilmelidir. Antibiyotik kullanılan her gün için NEK oranında % 20 artış olduğu, 10 günden daha fazla kullanımda ise NEK riskinin 3 kat arttığı bir retrospektif çalışmada gösterilmiştir. Risk etmeni varlığı nedeni ile antibiyotik başlanan ÇDDA 365 bebeği içeren bir çalışmada 5 günün üzerinde antibiyotik tedavisi alan bebeklerde geç başlangıçlı sepsis, NEK ve ölüm oranında artış olduğu bulunmuştur. Antibiyotik kullanımına bağlı olarak bağırsak florası gelişimini olumsuz etkilenir, immün disregülasyon, atopi ve astım riski artar.

Sonuçta hekim olarak her antibiyotik başlanıldığında neden başlandığı, gerçekten gerekli olup olmadığı iyi değerlendirilmelidir. Hekim hangi ilacı ne için başladığını, hangi dozda ne kadar süre vereceğini bilimsel doğrulukta biliyor olmalıdır.

Kaynaklar

1. Satar M, Arısoy A, Çelik İ. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi. 2018.

2. de Vries LS, Volpe J. Bacterial and fungal intracranial infections. In: Volpe J, Inder T, Darras B, et al, eds. Volpe's neurology of the newborn. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2017;1050.

3. Stoll BJ, Shane AL. Infections of the neonatal infant. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, et al, eds. Nelson's textbook of pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016;909-925.

ÇOCUK ENFEKSİYON HASTALIKLARI

ATEŞLİ ÇOCUĞA YAKLAŞIM

Doç.Dr. Dicle Şener Okur
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı

Giriş

Çocuk acil polikliniğine başvuru yakınmalarının yaklaşık %20-30'unu ateş oluşturmaktadır. İlk iki yaşta özellikle kış mevsiminde olmak üzere yılda yaklaşık 4-6 ateşli epizot görülebilmektedir. Başta enfeksiyonlar olmak üzere otoinflamatuvar, neoplastik, immünolojik birçok hastalık ateşe neden olmaktadır.

Tanım

Vücut sıcaklığı diurnal ritm göstermektedir. Sabah erken saatlerde en düşük, 16:00-18:00 saatleri arasında en yüksek değerlerde ölçülmektedir. Ölçümlerde gün içerisinde 0,6°C kadar değişim normal kabul edilmektedir. Bu normal değerler arasındaki farklılıklar cinsiyete, yaşa ve kişinin hareket düzeyine bağlı değişim göstermektedir. Normal vücut sıcaklığı erkeklerde, çocuklarda ve hareketli kişilerde daha yüksektir. Vücut sıcaklığının günlük oynamaların üstüne çıkması ateş olarak tanımlanmaktadır.

Vücut sıcaklığı vücudun birçok faklı bölgesinden ve farklı termometreler ile ölçülebilmektedir. Günlük uygulamada en sık dijital termometreler tercih edilmektedir. Rektal ölçüm ile vücut sıcaklığının çocuklarda ≥38°C, yenidoğanlarda ≥37,4°C olması ateş olarak kabul edilmektedir. Hipertermi ise vücut sıcaklığının ateşten farklı mekanizmalarla kontrolsüz artışı olup genellikle 41°C'nin üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır.

Ateş ölçüm yöntemleri

Vücut sıcaklığı ölçümünde en sık güvenli ve kolay olması nedeniyle aksiller bölge tercih edilmektedir. Ancak terleme, ateşin yükselmeye başlaması ile periferik vazokonstrüksiyon gelişmesi hatalı ölçümlere yol açabilmektedir. Bu bölgeden ölçülen sıcaklık vücut kor sıcaklığından yaklaşık 1°C daha düşüktür.

Oral (sublingual) bölge beş yaş ve üzerindeki çocuklarda kullanılmakta olup ölçüm sırasında çocuğun tam kooperasyonunu gerektirmektedir. Küçük, bilinci kapalı, mental retardasyonu olan, ağız-burun ameliyatı geçirmiş, konvülziyon geçiren, entübe hastalarda oral bölge vücut ısısı ölçümü için uygun değildir. Ayrıca sıcak veya soğuk gıda alımları ölçüm sonuçlarını etkilemektedir. Bu bölgeden ölçülen sıcaklık vücut kor sıcaklığından yaklaşık 0.4°C daha düşüktür.

Rektal vücut sıcaklığı ölçümü altın standart kabul edilen yöntem olmasına rağmen rahatsızlık hissinden, küçük çocuklarda rektum perforasyonu riski olmasından, nazokomiyal enfeksiyona kaynak oluşturmasından dolayı çok tercih edilmemektedir. Özellikle nötropenik, rektal cerrahi girişim uygulanmış, ishali olan, immun yetmezlikli çocuklarda kullanılmamalıdır.

Timpanik ölçüm termoregülatör merkezinin kanlanmasını sağlayan arter dalları aracılığı ile kanlanan timpanik zardan vücut sıcaklığının ölçümünü hedeflemektedir. Bu nedenle aslında vücut sıcaklığının ölçümü için en ideal bölgedir. Ancak ölçüm hatalarının çok sık ve uygulamanın zorluğu nedeniyle kısıtlı kullanılmaktadır. Kulakta buşonu, dış kulak yolunda yara veya travması olan çocuklarda tercih edilmemelidir.

Patogenez

Normal vücut ısısı ön hipotalamus preoptik alandaki ısı düzenleme merkezi nöronları tarafından kontrol edilmektedir. Cilt ve kaslarda bulunan periferik soğuk ve sıcak reseptörler ile bağlantıları olan bu nöronlar kan ısısındaki değişikliklere göre çeşitli yanıtlar geliştirerek vücut kor sıcaklığını 37°C civarında tutmaya çalışmaktadır. Isı düzenleme merkezinin ayar noktasının (set point) yükselmesi sonucu vücut sıcaklığı yükselmekte ve ateş meydana gelmektedir.

Ateş oluşturan maddeler için pirojen terimi kullanılmaktadır. Pirojenler endojen veya eksojen olabilmektedir. Enfeksiyona, yaralanmaya, inflamasyona karşı konak yanıtı olarak üretilen polipeptid yapısındaki madderlere “endojen pirojenler (EP)”, endojen pirojenlerin açığa çıkmasına neden olan maddelere de “ekzojen pirojenler” denilmektedir. Endojen pirojenlere cevap olarak ısı düzenleme merkezi ayar noktası tekrar ayarlanmaktadır. Endotoksinler ve eksotoksinler en iyi bilinen eksojen pirojenlerdir. Monosit ve makrofajlardan açığa çıkan endojen pirojenik maddeler sitokin olarak adlandırılmaktadır. Sitokinlerden de özellikle TNF-α, IL-1, IL-6 ve IFN’lar ateş patogenezinde rol oynamaktadır. Gram pozitif bakterilerin peptidoglikan, gram negatif bakterilerin lipopolisakkarit hücre duvarı yapıları, mikrobiyal endotoksin veya enterotoksinler, antijen-antikor kompleksleri, aktive kompleman komponentleri başlıca eksojen pirojenlerdir.

Hipertermi, ateşten farklı olup hipotalamik ısı merkezi ayar noktasında değişiklik olmamaktadır. Vücutta ısı oluşumu ısı kaybından fazla ya da vücutta ısı oluşumu normal ama ısı kaybı defektif olmaktadır. Salisilat entoksikasyonu, hipertroidi, çevre ısısı artışı, malign hipertermi, egzersiz, ektodermal displazi, antikolinerjik intoksikasyonu başlıca hipertermi nedenleri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Ateşin Etkileri

Ateş enfeksiyon etkenlerine karşı geliştirilen fizyolojik bir yanıttır. İmmun sistem üzerine birçok olumlu katkısı bulunmaktadır. Bakterilerin ve virüslerin çoğalmasını yavaşlatmakta, lökosit migrasyonunu, adezyonunu, fagositozunu, T lenfosit proliferasyonunu, interferon üretimini, antikor yapımını arttırmaktadır. Ancak metabolizmayı hızlandırdığı, oksijen tüketimini ve kardiyak yükü arttırdığı, kas yıkımına yol açtığı, bilinç değişikliklerine neden olduğu ve konvülsiyonu tetikleyebildiği için bazı durumlarda (metabolik hastalık, kalp ve akciğer hastalığı, epilepsi, febril konvülsiyon) risk oluşturmaktadır. Dolayısıyla şok, metabolik ve nörolojik hastalık, kardiyopulmoner hastalık, artmış metabolik hızdaki diğer durumlar (yanık, postoperatif durum), ateşin hemen düşürülmesini gerektirmektedir.

Ateş tipleri

Ateş seyri, klinik özelliği tanıya gitmede yardımcı olabilmektedir. Akut ateş; akut başlayan 1 haftadan kısa süren ateştir. Tekrarlayan ateş tipleri ise periyodik veya intermittan karakterde olabilmektedir. Ateş, düzenli periyodlarda tekrarlıyorsa 'periyodik ateş' (siklik nötropeniye eşlik eden ateş, Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenit (PFAPA)), düzensiz aralıklarla tekrarlıyorsa 'intermittan ateş' (Ailesel akdeniz ateşi (FMF), TNF-reseptör-assosiye periyodik sendrom (TRAPS), Hiper-IgD sendromu, tübeküloz, brucelloz) olarak sınıflandırılmaktadır. Uzamış ateş; bir haftadan uzun süren, nedeni belli olan ateş olarak tanımlanır. Nedeni bilinmeyen ateş; sekiz günden uzun süren, günde en az bir kez >38,3°C (101°F) olan, fizik muayene ve basit tetkikler ile bir tanı konulamayan ateş olarak bilinir. Odağı bilinmeyen ateş de; bir haftadan kısa süreli akut başlangıçlı, öykü ve fizik muayene ile spesifik bir odak saptanamayan, lokalize bulgusu olmayan ateş olarak tanımlanmaktadır.

Ateşli çocuğu değerlendirme

Öykü ve Fizik Muayene

Ateşli çocuğa yaklaşımda öykü ve fizik muayene tanı ve tedavi yaklaşımı açısından çok önemli olup ayrıntılı öykü alınmalıdır. Öyküde; yaş, ateş ölçümü yapılıp yapılmadığı, ateşin süresi, yakın zamanda aşılanma, çevrede benzer yakınmaları olan aile bireyi, arkadaş varlığı, ilaç kullanımı, beslenme ve uyku düzeni, genel durum, aktivite, etrafa ilgi, altta yatan hastalıklar mutlaka sorgulanmalıdır. Fizik muayenede; genel görünüm, bilinç durumu, vital bulgular, hidrasyon durumu, periferik dolaşım ve tüm sistemler ayrıntılı değerlendirilmelidir.

Laboratuvar

Laboratuvar değerleri; şiddetli bakteriyel enfeksiyon olup olmadığını kesin ayırmaz, sadece hastaları düşük ve yüksek riskli olarak ayırmamıza yardımcı olur. Tam kan sayımı, CRP, prokalsitonin, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), periferik yayma, kan kültürü mutlaka her hastada bakılmalıdır. Gerekli durumlarda hızlı antijen testleri, boğaz kültürü, tam idrar analizi ve idrar kültürü, dışkı analizi ve kültürü, BOS incelemesi yapılabilir. Akciğer grafisi gibi görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir.

Tam kan sayımında; lökosit değerinin <5000->15000/mm3, çomak sayısının >1500/mm3 olması, periferik yaymada toksik granülasyon ve band/nötrofil <0.2 görülmesi, akut faz yanıtlarının (CRP, prokalsitonin, ESH) yüksek saptanması laboratuvar incelemede yüksek risk kriterleri olarak kabul edilmektedir. İmmun yetersizliği olan çocuklar (doğuştan ya da sonradan), immun yetersizliği olmasa da yenidoğanlar ve 3 ay altı bebekler, ateşi ≥40°C ölçülenler, ateşe peteşiyel döküntülerin eşlik ettiği çocuklar da yüksek riskli kabul edilmektedir.

İzlem ve tedavi

Odağı olmayan ateşi olan çocuklar üç farklı yaş grubuna göre değerlendirilmektedir. Yenidoğan bebekler, 1-3 ay arası bebekler, 3-36 ay arası bebekler. Her üç yaş grubunda da en sık etkenler virüslerdir. Üç aydan küçük bebeklerde yenidoğan etkenleri de ateşe ve invazif hastalığa yol açmaktadır. Üç aydan büyük bebeklerde ve çocuklarda invazif hastalığa yol açan etkenlerin başında *S.pneumonia, N.meningitidis ve H. influenza tip b* gelmektedir.

Yenidoğanlarda; enfeksiyon dışında dehidratasyon ve yüksek çevre ısısı da ateşe yol açabilmektedir. Yenidoğanda enfeksiyon bulguları özellikle erken dönemde belirsiz olmaktadır. Gizli bakteriyemi riski %7,4-13 olup, yenidoğan sepsisinde mortalite yüksektir. Bu nedenle ateşli yenidoğan hastaneye yatırılarak tetkik edilmelidir.

Bir-üç ay arası bebeklerin immunolojik olarak bakteriyel enfeksiyonları sınırlandırma yetenekleri yenidoğanlardan daha iyidir. Menenjit, üriner sistem infeksiyonu, pnömoni, septik artrit, osteomyelit ve gastroenterit gibi fokal enfeksiyonlar görülebilmektedir. Gizli bakteriyel enfeksiyon riskleri ise %5'dir. Toksik görünümlü, ateşi ≥ 38 °C ölçülen, laboratuvar tetkikleri yüsek riskli olduğunu düşündüren, idrarda lökosit sayısı her inceleme alanında 10 ve daha fazla saptanan, BOS boyamasında bakteri görülen ve lökosit sayısı 8 ve daha yüksek olan ya da akciğer grafisinde infiltrasyon saptanan bu yaş aralığındaki çocuklar da hastaneye yatırılmalı ve parenteral antibiyotik tedavisi almalıdır.

Üç aydan büyük bebeklerde bağışıklık sistemi ilk üç aya göre daha iyi gelişmiştir. Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar daha az görülmektedir. En sık ateş nedeni viral üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Ancak yine de gizli bakteriyemi, idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni ve menenjit gibi invazif enfeksiyonlar görülebilmektedir. Klinik ve laboratuvar değerlendirmede invazif bakteriyel enfeksiyon riski yüksek olan bu yaş grubundaki çocukların da hastanede tetkik ve izlenmesi gerekmektedir.

Ateş Tedavisi

Destek tedavi

Ateşi olan çocuğun antipretik tedavi yanında hidrasyonu ve yeterli kalori alımı sağlanmalı, bulunduğu ortamın ısısı kontrol edilmeli ve normal oda ısısına ayarlanmalıdır. Ilık duş ateş düşürmede tek başına önerilmemekte, uygulanacaksa antipiretik verildikten en az yarım saat sonra yapılmalıdır. Tek başına uygulama sadece cilt ısısını düşüreceği için ısı düzenleme ayar noktasını yükselteceğinden vücut kor ısısının daha da yükselmesine yol açacaktır. Ilık duş ile ısı düzenleme merkezi ayar noktası değişmediği için vücut ısısı tekrar yükselecektir.

Antipiretik tedavi

Antipretik ajanlar hipotalamik siklooksijenaz enzimini inhibe ederek etki göstermektedirler. Parasetamol esas olarak merkezi etkili olup, salisilik asit ve ibuprofen hem merkezi hem periferik etkilidir. En çok kullanılan antipiretik ajanlar; parasetamol ve ibuprofendir. Aspirin Reye sendromu ile ilişkisi nedeniyle kullanılmamaktadır.

Kaynaklar

1. Nield LS, Kamat DM. Fever. In: Kliegmann RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 21th ed. Philadelphia:Saunders Elseiver 2020:1386-1388.e1.
2. Gregson AL, Mackowiak PA. (2010). Pathogenesis of fever. In:Cohen J, Powderly WG, eds. Cohen and Powderly Infectious Diseases, 3rd ed. Philadelphia:Mosby Elseiver 2010:673-678.
3. Taveras J, Ramilo O, Mejias A. Fever and the inflammatory response. In:Long SS, Prober CG, Fischer M, Kimberlin D, eds. Principles and Practice of Pediatric Infecitous Diseases, 6th ed. Philadelphia:Saunders Elseiver 2023: 96-101.

4. Palazzi DL. Fever without source and fever of unknown origin. In:Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P, eds. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed.Philadelphia:Saunders Elseiver 2019: 608-616.

5. Jhaveri R, Shapiro ED. Fever without localizing signs. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, Kimberlin D, eds. Principles and Practice of Pediatric Infecitous Diseases, 6th ed. Philadelphia:Saunders Elseiver 2023:120-122

6. Ward MA, Hannemann NL. In:Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P, eds. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed.Philadelphia: Saunders Elseiver 2019:52-56

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
1992
TIP FAKÜLTESİ

ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

Doç. Dr. Gürbüz AKÇAY
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Giriş

Üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) burundan trakeaya kadar olan bölgenin (burun, sinüsler, farinks ve larinks) enfeksiyonudur. Genellikle burun akıntısı ve burun tıkanıklığı semptomlarının belirgin olduğu akut viral enfeksiyondur. Baş ağrısı, miyalji ve ateş gibi sistemik semptom ve bulgular çoğunlukla yoktur veya hafiftir; ancak bazı hastalarda belirgin ve ön planda olabilir. Çoğunlukla kendiliğinden geçen bir hastalık olmasına rağmen insan yaşamında maddi ve manevi yükü çok olan bir hastalıktır.

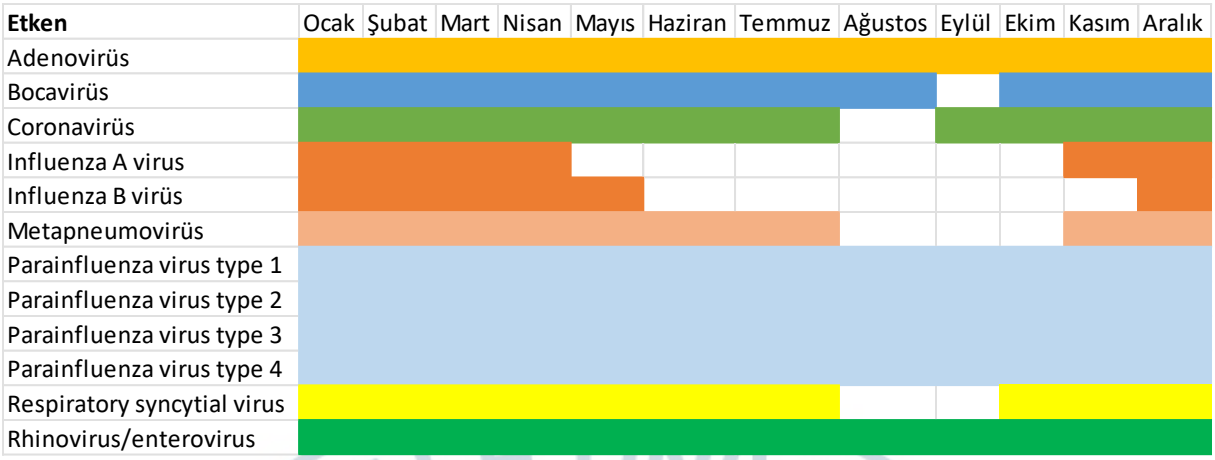
Etiyoloji

Üst solunum yolu enfeksiyonu sıklıkla virüs kaynaklı olup, bu virüsler; rinovirüsler (RV), koronavirüsler, solunum sinsisyal virüsü (RSV), insan metapnömovirüsü, grip virüsleri (Influenza), parainfluenza virüs (PIV), adenovirüs, enterovirüsler, bokavirüs ve Ebstein- Barr virüstür (EBV).

Çocuklarda ve yetişkinlerde ÜSYE'lerin %50'den fazlasından RV sorumludur. Alt solunum yolu enfeksiyonuna da neden olabilen rinovirüslerin 200'den fazla alt türü vardır. Adenovirüsler ÜSYE bulguları yanında konjonktivit, gastroenterit, sistit, miyokardit, kardiyomiyopati ve meningoensefalit gibi diğer hastalıklara da sebep olabilir. Covid 19 enfeksiyonlarının yarıya yakınında ÜSYE semptomları bildirilmiştir. Doğumdan sonraki ilk 6 aydan sonra anneden geçen koruyuculuk azalır ve enterovirüs enfeksiyonlarına karşı maruziyet başlar. Ko-enfeksiyon oranı ülkemizde %10,2 olarak bildirilmiştir.

Epidemiyoloji

Yılın her döneminde ÜSYE meydana gelebilirse de sonbahar başından ilkbahar sonuna kadar olan dönemde daha sık görülür. Her virüsün hangi aylarda yaygın olduğu Şekil 1'de gösterilmiştir. Küçük çocuklar yılda 1-8 kez ÜSYE'ye yakalanabilirler. Kreşe giden çocuklar ise evde bakılanlara göre daha fazla ÜSYE'ye yakalanırlar. İlkokulda ise küçükken kreşte kalanlar daha az yakalanır.



Şekil 1: Aylara göre ÜSYE etkenlerinin dağılımı. (14 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Patogenez

Bulaş yolları etkene bağlı değişiklik gösterebilmektedir. Başlıca bulaş yolları; 1) Doğrudan el teması (HRV ve RSV), 2) Küçük partiküllü aerosollerin solunması (Influenza ve Koronavirüsler), 3) Büyük partiküllü aerosollerin solunması. Bu partiküllerin 3 m mesafeye kadar etkili olabileceği gösterilmiştir.

Çoğu solunum yolu virüsünün viral saçılımı, bulaşmadan 3-5 gün sonra zirve yapar ve genellikle semptomların başlamasıyla aynı zamana denk gelir. Etkene göre değişmekle birlikte konakçıda viral bulaştırıcılık, düşük seviyelerde de olsa 2 haftaya kadar devam edebilir.

Nazal epitelin viral enfeksiyonuyla birlikte çeşitli inflamatuvar sitokinlerin salınımı ve inflamatuvar hücreler tarafından mukozanın infiltrasyonu ile karakterize akut inflamatuvar bir yanıt olur. Soğuk algınlığı ile ilişkili semptomların çoğundan doğrudan hasarı değil, konakçının bağışıklık sistemi ve akut inflamatuvar yanıt sorumlu görünmektedir. Özellikle RV'ün nazal mukozada bradikinin salınımını uyararak vasküler geçirgenlik artışına neden olarak semptomlara katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür.

Hapşırma burun mukozası ve nazofarenksteki uyarı dolayısı ile trigeminal sinirlerin uyarılması sonucu oluşur. Burun mukozasında ödem sonucu nazolakrimal kanal tıkandığından gözlerde yaşarma olur . Öksürük ise vagus siniriyle ilişkili bir bulgudur. Öksürük reseptörleri ağırlıklı olarak larenkste olmakla birlikte dış kulak yolu ve farenks dahil üst solunum yollarının birçok yerinde bulunur. Baş ağrısının nedeni tam bilinmemekle beraber akut inflamasyonda ortaya çıkan sitokinler aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. İştahsızlık, konağın enfeksiyona karşı bir akut faz yanıtıdır. ÜSYE ile ilişkili burun akıntısı, bezlerden, goblet hücrelerinden, plazma hücrelerinden ve kılcal damarlardan gelen plazma eksüdalarından türetilen elementlerin karışımıdır.

Klinik Bulgular

Üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları viral etken ile karşılaşmadan genellikle 1 ila 5 gün sonra ortaya çıkar. Kaydedilen ilk semptom genellikle boğaz ağrısı veya boğazda gıcıklanma olup bunu burun tıkanıklığı ve burun akıntısı takip eder. Belirtileri yaşa ve virüse göre değişir. Bebeklerde ateş ve burun akıntısı baskın olabilir. Ateş, daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde nadirdir. Boğaz ağrısı genellikle hızla iyileşir ve hastalığın 2. ve 3. gününde burun semptomları baskın hale gelir.

Çocuklarda soğuk algınlığının üçte ikisinde öksürük görülür ve genellikle burun semptomlarının başlamasından sonra başlar, diğer semptomların azalmasından sonra 1-2 hafta daha devam edebilir. Diğer belirtileri arasında baş ağrısı, ses kısıklığı, sinirlilik, uyku güçlüğü veya iştah azalması vardır. Kusma ve ishal nadirdir. Normal soğuk algınlığı yaklaşık 1 hafta sürer, ancak %10'u 2 haftaya kadar uzayabilir.

Artan burun salgısı genellikle açık renklidir; Salgıların renginde veya kıvamında değişiklik olması hastalığın seyri sırasında yaygın olup her zaman sinüzit veya bakteriyel süper enfeksiyonunu göstermez. Salgı kıvamında koyulaşma ve sarımsı-yeşil renk genellikle polimorfonükleer hücrelerin birikimini gösterebilir.

Nazal kavitenin muayenesinde ödemli, eritematöz burun konkaları görülebilir. Anormal orta kulak basıncı, ÜSYE sırasında yaygındır. Muayenede ön servikal lenfadenopati veya konjonktival kızarıklık da bulunabilir. Hastaların %9 civarı asemptomatik olabilir. Bu sıklık yaşla birlikte artmakta olup hastalığın yayılmasını önlemede zorluklara yol açar ve özellikle immün yetmezlikli kişilere bulaş riskini artırabilir. İnfluenza, RSV, MPV ve adenovirüslerin ateş ve diğer yapısal semptomlarla ilişkili olma olasılığı RV veya koronavirüslerden daha fazladır. Bunun yanında RV ve Boca virüsün asemptomatik PCR pozitifliği bildirilmiştir.

Üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey for Kids (WURSS-K) ile ölçülebilir. Bu ölçek semptom takibini ve yeni tedavi metotlarının yararını değerlendirmede kullanılabilir. Kullanılabilecek başka bir ölçek ise Canadian Acute Respiratory Illness and Flu Scale (CARIFS)'dir.

Tanı

Üst solunum yolu enfeksiyonunda potansiyel olarak daha ciddi veya tedavi edilebilir diğer durumları dışlamak gerekir.

Alerjik rinitte kaşıntı ve hapşırma ön plandadır. Hansel boyası ile yapılan nazal yayma testi, eozinofil varlığını göstererek alerjik riniti destekler. Hava değişiklikleri, baharatlı yiyecekler ve tahriş edici maddelerle ortaya çıkan burun tıkanıklığı veya akıntısı, vazomotor riniti düşündürür. Uzun süreli nazal dekonjestan kullanımına bağlı rinitis medikamentoza olabilir. Tek taraflı, kötü kokulu veya kanlı burun akıntısı yabancı cisim varlığını akla getirir. Şiddetli ateş, baş veya yüz ağrısı, göz çevresinde şişlik veya sürekli öksürük 10-14 günden uzun sürerse, sinüziti düşündürmelidir. Şiddetli, aralıklı öksürük durumunda mutlaka boğmaca düşünülmelidir. Yaşamın ilk 3 ayında sürekli burun akıntısı varsa konjenital sifiliz araştırılmalıdır.

Öksürük olmadan farenjit belirtileri varsa Streptokokal boğaz enfeksiyonu akla gelmelidir. Akut streptokoksik farenjit ile ayırıcı tanıda Centor skorlaması kullanılır. Bu skorlama hızlı antijen testi uygulama, kültür alma ve ampirik antibiyotik reçete etmek için yol gösterir.

Laboratuvar bulguları

Üst solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili patojenler, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), kültür, antijen tespiti veya serolojik yöntemlerle tespit edilebilir. Endikasyon olduğunda semptomlar nadiren ajana özgü olduğundan, birden fazla virüsü tanıyabilen PCR panelleri ile (Multiplex PCR), etken tanınabilir.

PCR çalışmaları maliyetli olduğundan, yalnızca influenza virüsleri gibi bir antiviral ajanın tanısı düşünüldüğünde hızlı antijenik testler yapılabilir. Grup A streptokok tanısı için hızlı antijen testi uygulanması gereksiz antibiyotik kullanımını azaltabilir. Bakteri kültürleri, A grubu streptokok veya Bordetella pertussis şüphesi olduğunda yararlıdır.

Tedavi

Tedavi yönetimi destekleyici bakım ve tavsiyelerden oluşur. Özellikle çoğu ÜSYE etkeni için spesifik antiviral tedavi mevcut değildir. Erken dönemde tespit edilen influenzanın Oseltamivir ile tedavi edildiğinde ilişkili otitis media sıklığını da azalttığı gösterilmiştir. Anaferon ve Ergoferon bazı ülkelerde ÜSYE viral etkenlerine karşı kullanılmaktadır. Ancak çocuklar için yeterli veri yoktur. Ne yazık ki gereksiz antibiyotik reçetesi en sık ÜSYE olgularında görülmektedir. Antibakteriyel tedavinin hiçbir ÜSYE'de faydası yoktur ve olası yan etkileri ve antibiyotik direnci gelişimini en aza indirmek için kaçınılmalıdır.

Destekleyici Bakım ve Semptomatik Tedavi

Destekleyici müdahaleler, yeterli miktarda oral hidrasyon sağlamak, dehidrasyonu önlemeye ve solunum mukozasını yatıştırmaya ve inceltmeye yardımcı olabilir. Hidrasyon

burun mukoza akışını artırabilir veya solunum salgılarını gevşetebilir. Topikal nazal tuzlu su, sekresyonları geçici olarak ortadan kaldırabilir ve nazal irrigasyon semptomları azaltabilir. Dünya Sağlık Örgütü ÜSYE tedavisinde buhar ve nemlendirici hava tedavilerinin önermemektedir. Altı yaşından küçük çocuklarda, reçetesiz satılan kombine öksürük ve soğuk algınlığı ürünlerinin kullanılmaması önerilir, çünkü etkinliğine dair doğrudan kanıt yoktur ve istenmeyen yan etki potansiyeli yüksektir. Ayrıca, reçetesiz satılan soğuk algınlığı ilaçları ile ilişkilendirilen bazı bebek ölümleri bildirilmiştir.

Burun tıkanıklığı ve burun akıntısı

Burun tıkanıklığına yönelik ilaçlar yalnızca altı yaş ve üzerindeki hastalarda, klinik yarar dengesi gözetilerek karar verilmelidir. Ksilometazolin, oksimetazolin veya fenilefrin gibi topikal ajanlar, damla veya sprey formunda kullanılabilirse de rinitis medikamentozadan korunmak için bu tür ajanların uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır. Sistemik dekonjestanlar veya adrenerjik ilaçlar ise yüksek yan etki profili nedeni ile çocukluk çağı ÜSYE tedavisinde önerilmemektedir. Tuzlu burun damlaları tüm yaş gruplarında kullanılabilir. Bu damlalar, burun tıkanıklığını gidermenin yanı sıra sinüzit komplikasyonunu azaltmaya da yardımcı olabilir. Serum fizyolojik, solunum epiteline nem sağlayarak ve mukusu jelleştirerek siliyer atımı destekler ve mukosiliyer klirensi iyileştirir. Mentol gibi aromatik buharlar, nazal açıklık algısını iyileştirebilirse de irritan özelliklerine dikkat etmelidir. Nazal aspiratörlerin ev ya da kreş ortamında kullanılması önerilmemektedir.

Birinci nesil antihistaminiklerin kısmi etkisi bildirilse de özellikle çocuklarda yan etki profili yüksektir. Çocuklarda ÜSYE tedavisinde rutin antihistaminik kullanımı önerilmemektedir. İntranazal kortikosteroidlerin ÜSYE semptomlarını tedavide yeri yoktur.

Boğaz Ağrısı

Boğaz ağrısı ÜSYE'de genellikle çok şiddetli değildir. Bu durumda, parasetamol veya ibuprofen gibi ağrı kesiciler verilebilir. Ancak, aspirin kullanımı Reye sendromu riski nedeniyle kontrendikedir.

Ateş tedavisi

Komplikasyonsuz ÜSYE'de, ateş genellikle yüksek düzeyde değildir ve tedavi gerektirmez. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİ'ler) ise baş ağrısı ve miyalji (kas ağrısı) için yararlı olabilir. Aynı anda iki antipiretiği dönüşümlü vermekten kaçınmalıdır.

Öksürük

Öksürük postnazal akıntıdan kaynaklanıyor ise ikinci nesil antihistaminiklerden fayda görebilir. Özellikle gece öksürüklerinde 3 gün süreyle 2,5-10 ml (2-5 yaş:2,5 ml, 6-11 yaş: 5ml, 12-18 yaş: 10 ml) bal etkili olabilir. Ancak bir yaşından küçük çocuklarda verilmez.

Bitkisel tedaviler.

Bazı bitkilerin soğuk algınlığı tedavisinde Anti-inflamatuvar, anti-oksidan, anti-viral, immünomodülatör, anti-piretik, kannabimimetik immün kontrol, anti-filogistik, sekretolitik, bronkodilatatör, antitussif, ve mukolitik ile etki edebileceği ileri sürülmektedir. Hedera helix (sarmaşık türü), Primula vulgaris (çuha çiçeği), Thymus vulgaris (kekik), Tsumura Bakumondoto ve ekinezya ÜSYE'da kullanılması üzerine çalışma yapılmış bazı bitkilerdir.

Ihlamur çiçek ya da yaprakları, ÜSYE için kullanılan bitkisel tedavilerden biridir. Ihlamur çiçeğinde bronkodilatör etkili maddeler olduğu gösterilmiştir. Ancak, ülkemizde yetiştirilen ve aktarlarda satılan ıhlamur çaylarında ağır metaller ve bazı toksik maddelerin yüksek düzeyde bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca, çocuklarda bu bitkisel ürünlerin etkinliği için yeterli bilgi ve kanıt bulunmamaktadır.

Komplikasyonlar

İyileşmekte olan, ÜSYE sırasında yeni başlayan ateş ve kulak ağrısı durumunda akut otitis mediadan şüphelenilmesi gerekir. Bu durum bebeklerde ve kreş çocuklarında daha sık görülür. On günü geçen ÜSYE belirtileri ile yüzde ağrı ya da şişlik durumunda bakteriyel sinüzit düşünülmelidir. En sık etkenlerin arasında RV yanı sıra influenza virüsü, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis ve Chlamydophila pneumoniae bakterileri bulunur. ÜSYE astım alevlenmesi için önemli risk faktörüdür.

Komplikasyonların takibi için aileye kontrol randevusu ayarlamak, her geldiğinde sistemik muayene yapmak, ateşin ölçümünü cihazla yapmayı öğretmek önemlidir.

Önleme

Düzenli beslenme immün sistem için temel öğeleri sağlar. İlk 6 ay anne sütü ile besleme ÜSYE'yi azaltmasa da otit gibi komplikasyonları azaltmaktadır. Dezenfektan yada sabunla el

yıkama yapıldığında gastrointestinal hastalıklar yanında solunum yolu enfeksiyonlarını da engeller.

Risk grubundaki bebeklere RSV için Palivizumab uygulaması alt solunum yolu enfeksiyonlarını önler, ancak ÜSYE için faydası olmaz.

İnfluenzaya karşı bağışıklama ilişkili ÜSYE riskini azaltır. Yetişkinlerde yapılan adenovirüs tabanlı soğuk algınlığı aşıları henüz istenilen yararı gösterememiştir.

Maske takma ve izolasyon, sosyal mesafeyi 1 metreye kadar koruma, kalabalık ortamlardan kaçınma ve tokalaşmayı azaltma gibi önlemler, ÜSYE'yi engellemeye yardımcı olur. Ayrıca, kapalı mekanlarda iklimlendirmeyi iyileştirmek ve HEPA filtreleri kullanmak da ÜSYE'yi önlemede etkili olabilir.

Kaynaklar

1. Mammari N, Albert Q, Devocelle M, Kenda M, Kočevar Glavač N, Sollner Dolenc M, et al. Natural Products for the Prevention and Treatment of Common Cold and Viral Respiratory Infections. Pharmaceuticals (Basel). 2023;16(5).
2. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. The Lancet infectious diseases. 2005;5(11):718-25.
3. Turner RB. Epidemiology, pathogenesis, and treatment of the common cold. Annals of allergy, asthma & immunology. 1997;78(6):531-40.
4. Amarin JZ, Potter M, Thota J, Rankin DA, Probst V, Haddadin Z, et al. Clinical characteristics and outcomes of children with single or co-detected rhinovirus-associated acute respiratory infection in Middle Tennessee. Bmc Infect Dis. 2023;23(1):136.
5. Harrison CM, Doster JM, Landwehr EH, Kumar NP, White EJ, Beachboard DC, et al. Evaluating the Virology and Evolution of Seasonal Human Coronaviruses Associated with the Common Cold in the COVID-19 Era. Microorganisms. 2023;11(2).
6. Shieh WJ. Human adenovirus infections in pediatric population - An update on clinico-pathologic correlation. Biomed J. 2022;45(1):38-49.
7. Jouppila NVV, Lehtonen J, Seppälä E, Puustinen L, Oikarinen S, Laitinen OH, et al. Assessment of Enterovirus Antibodies during Early Childhood Using a Multiplex Immunoassay. Microbiol Spectr. 2023;11(3):e0535222.
8. Habbous S, Hota S, Allen VG, Henry M, Hellsten E. Changes in hospitalizations and emergency department respiratory viral diagnosis trends before and during the COVID-19 pandemic in Ontario, Canada. Plos One. 2023;18(6):e0287395.

9. Luoto R, Waris M, Valtonen M, Ruuskanen O. Respiratory viral infections - impact on sport and exercise medicine. Exerc Immunol Rev. 2023;29:7-21.
10. Tokak S, Gülseren YD, Özdemir M. Solunum Yolu Enfeksiyonlu Çocuklarda Saptanan Viral Etkenlerin Epidemiyolojisi ve Mevsim Dağılımının Belirlenmesi. 2019.
11. Drysdale SB, Mejias A, Ramilo O. Rhinovirus - not just the common cold. J Infect. 2017;74 Suppl 1:S41-s6.
12. Ljubin-Sternak S, Meštrović T. Rhinovirus-A True Respiratory Threat or a Common Inconvenience of Childhood? Viruses. 2023;15(4).
13. Steć Z, Burska Z, Brożek-Mądry E, Straburzyński M, Waliszewska-Prosół M, Krzeski A. Clinical characteristics of acute rhinosinusitis in COVID-19 a post hoc analysis of a longitudinal study. Otolaryngol Pol. 2022;77(1):1-5.
14. Appak Ö, Duman M, Belet N, Sayiner AA. Viral respiratory infections diagnosed by multiplex polymerase chain reaction in pediatric patients. J Med Virol. 2019;91(5):731-7.
15. Schmit KM, Brown R, Hayer S, Checovich MM, Gern JE, Wald ER, et al. Wisconsin upper respiratory symptom survey for kids: validation of an illness-specific quality of life instrument. Pediatric Research. 2021;90(6):1207-14.
16. Ball TM, Holberg CJ, Aldous MB, Martinez FD, Wright AL. Influence of attendance at day care on the common cold from birth through 13 years of age. Arch Pediatr Adolesc Med. 2002;156(2):121-6.
17. YAHŞİ UDA. Soğuk Algınlığı. Klinik Tıp Pediatri Dergisi. 2017;9(5):16-20.
18. Lee J, Yoo D, Ryu S, Ham S, Lee K, Yeo M, et al. Quantity, size distribution, and characteristics of cough-generated aerosol produced by patients with an upper respiratory tract infection. Aerosol and Air Quality Research. 2019;19(4):840-53.
19. Santiago M.C. Lopez JVW. The Common Cold. In: Kliegman RM, MD, editor. Nelson Textbook of Pediatrics. 21 ed: Elsevier Inc; 2020. p. 2185-1188.
20. Langhans W. Anorexia of infection: current prospects. Nutrition. 2000;16(10):996-1005.
21. Geppe NA, Zaplatnikov AL, Kondyurina EG, Chepurnaya MM, Kolosova NG. The Common Cold and Influenza in Children: To Treat or Not to Treat? Microorganisms. 2023;11(4).
22. Byington CL, Ampofo K, Stockmann C, Adler FR, Herbener A, Miller T, et al. Community surveillance of respiratory viruses among families in the Utah Better Identification of Germs-Longitudinal Viral Epidemiology (BIG-LoVE) study. Clin Infect Dis. 2015;61(8):1217-24.

23. Jacobs B, Young NL, Dick PT, Ipp MM, Dutkowski R, Davies HD, et al. Canadian Acute Respiratory Illness and Flu Scale (CARIFS): development of a valid measure for childhood respiratory infections. J Clin Epidemiol. 2000;53(8):793-9.

24. Freer J, Ally T, Brugha R. Impact of Centor scores on determining antibiotic prescribing in children. International Journal of Health Care Quality Assurance. 2017;30(4):319-26.

25. Luo R, Sickler J, Vahidnia F, Lee Y-C, Frogner B, Thompson M. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis in the United States, 2011–2015. Bmc Infect Dis. 2019;19:1-9.

26. Dinç HÖ, Karabulut N, Alaçam S, Uysal HK, Daşdemir FO, Önel M, et al. Evaluation of the diagnostic performance of a SARS-CoV-2 and influenza A/B combo rapid antigen test in respiratory samples. Diagnostics. 2023;13(5):972.

27. Ide S, Ishikane M, Aoyagi K, Ono A, Asai Y, Tsuzuki S, et al. Investigation of oral macrolide prescriptions in Japan using a retrospective claims database, 2013-2018. Plos One. 2023;18(6):e0287297.

28. Korppi M, Heikkilä P, Palmu S, Huhtala H, Csonka P. Antibiotic prescribing for children with upper respiratory tract infection: a Finnish nationwide 7-year observational study. Eur J Pediatr. 2022;181(8):2981-90.

29. De Sutter AI, Eriksson L, van Driel ML. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2022;1(1):Cd004976.

30. Rimsza ME, Newberry S. Unexpected infant deaths associated with use of cough and cold medications. Pediatrics. 2008;122(2):e318-22.

31. Infant deaths associated with cough and cold medications--two states, 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007;56(1):1-4.

32. DeGeorge KC, Ring DJ, Dalrymple SN. Treatment of the common cold. American family physician. 2019;100(5):281-9.

33. Šlapak I, Skoupá J, Strnad P, Horník P. Efficacy of isotonic nasal wash (seawater) in the treatment and prevention of rhinitis in children. Archives of otolaryngology–head & neck surgery. 2008;134(1):67-74.

34. Van Cauwenberge P, Watelet JB. Epidemiology of chronic rhinosinusitis. Thorax. 2000;55 Suppl 2(Suppl 2):S20-1.

35. Huijghebaert S, Hoste L, Vanham G. Essentials in saline pharmacology for nasal or respiratory hygiene in times of COVID-19. Eur J Clin Pharmacol. 2021;77(9):1275-93.

36. Alexandrino AS, Santos R, Melo C, Bastos JM. Risk factors for respiratory infections among children attending day care centres. Fam Pract. 2016;33(2):161-6.

37. De Sutter AI, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(11):Cd009345.
38. Hayward G, Thompson MJ, Perera R, Del Mar CB, Glasziou PP, Heneghan CJ. Corticosteroids for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(10):Cd008116.
39. Organization WH. Model List of Essential Medicines for Children–8th List. Geneva: World Health Organization; 2021. WHO/MHP/HPS/EML/2021.03.[Google Scholar].
40. Wong T, Stang AS, Ganshorn H, Hartling L, Maconochie IK, Thomsen AM, et al. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. Evid Based Child Health. 2014;9(3):675-729.
41. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014(11).
42. Paul IM, Beiler J, McMonagle A, Shaffer ML, Duda L, Berlin CM. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 2007;161(12):1140-6.
43. Oduwole O, Udoh EE, Oyo-Ita A, Meremikwu MM. Honey for acute cough in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018(4).
44. Sarıca P. Çocuklarda soğuk algınlığına ebeveyn, eczacı ve hekimlerin yaklaşımı ve üst solunum yolları enfeksiyonlarının tedavi profilinin belirlenmesi: Marmara Universitesi (Turkey); 2009.
45. Büyük ET, Güdek E, Kalayci N. Annelerin öksürüğü olan çocuğa yaklaşımları. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2014;3(4):1019-31.
46. Hake A, Symma N, Esch S, Hensel A, Düfer M. Alkaloids from Lime Flower (Tiliae flos) Exert Spasmodic Activity on Murine Airway Smooth Muscle Involving Acetylcholinesterase. Planta Med. 2022;88(8):639-49.
47. Yildiz A, Boşgelmez İİ, Süzen HS. Ihlamur Çaylarının Element Düzeylerinin Toksikolojik Yönden Değerlendirilmesi. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2022;6(1):149-65.
48. Esetlili BÇ. Ihlamur yaprak ve çiçeklerinin bazı mikro element ve ağır metal içerikleri. ISPEC Journal of Agricultural Sciences. 2021;5(3):697-703.
49. Xu D, Wang Y, Chen Z, Li S, Cheng Y, Zhang L, et al. Prevalence and risk factors for asthma among children aged 0-14 years in Hangzhou: a cross-sectional survey. Respir Res. 2016;17(1):122.

50. Frank NM, Lynch KF, Uusitalo U, Yang J, Lönnrot M, Virtanen SM, et al. The relationship between breastfeeding and reported respiratory and gastrointestinal infection rates in young children. BMC Pediatr. 2019;19(1):339.

51. Aiello AE, Coulborn RM, Perez V, Larson EL. Effect of hand hygiene on infectious disease risk in the community setting: a meta-analysis. American journal of public health. 2008;98(8):1372-81.

52. Fiore AE, Bridges CB, Cox NJ. Seasonal influenza vaccines. Curr Top Microbiol Immunol. 2009;333:43-82.

53. Montesinos-Guevara C, Buitrago-Garcia D, Felix ML, Guerra CV, Hidalgo R, Martinez-Zapata MJ, et al. Vaccines for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2022;12(12):Cd002190.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
1992
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLUK ÇAĞI DÖKÜNTÜLÜ HASTALIKLARI

Doç.Dr. Dicle Şener Okur
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı

Tanım

Başta enfeksiyonlar olmak üzere bazı hastalıkların seyri sırasında deride görülen lezyonlara 'döküntü' denilmektedir. Bu döküntülere zaman zaman 'enantem' denilen mukozal lezyonlar da eşlik edebilmektedir. Döküntü hastalıkların tanı ve ayırıcı tanısında oldukça yardımcı bir bulgudur. Toplum sağlığını etkileyen hastalıklara da eşlik ettiğinden ayrı bir öneme sahiptir.

Başlıca deri döküntüleri; eritem, makül, papül, plak, nodül, vezikül, püstül, bül, peteşi, purpura ve ekimozdur. Eritem, makül, papül, plak, nodül basmakla solan; peteşi, purpura ve ekimoz ise basmakla solmayan döküntülerdir.

Eritem: Derinin yaygın veya lokalize kızarıklığıdır.

Makül: Basmakla solan, sınırları belli, deriden kabarık veya çökük olmayan, deriden farklı renkteki deri lezyonlarıdır.

Papül: Basmakla solan, deriden kabarık, en geniş çapı 0.5 cm boyutunda, solid, kırmızı deri lezyonudur.

Plak: Deride daha geniş yer işgal eder. Sıklıkla papüllerin birleşmesi ile oluşmaktadır.

Nodül: Deriden kabarık, solid, dermis veya subkutan dokuda, daha derin yerleşimli deri lezyonudur.

Vezikül: Epidermisin alt tabakaları ve dermiste sıvı birikimi sonucu oluşan, deriden kabarık, içinde berrak sıvı bulunan, en geniş çapı <0.5 cm boyutunda deri lezyonudur.

Bül: Vezikül ile aynı özelliklerde, ancak en geniş çapı >0.5 cm boyutunda deri lezyonudur.

Püstül: Deriden kabarık, içinde pürülan sıvı bulunan deri lezyonudur.

Peteşi: Epidermis altında küçük kanama odaklarıdır. Basmakla solmaz.

Purpura: Epidermis altında gözlenen peteşiden daha büyük boyutlarda basmakla solmayan cilt lezyonudur.

Ekimoz: Purpuradan daha büyük, yaygın kanama alanlarının oluşturduğu, basmakla solmayan cilt lezyonudur.

Patogenez

Hastalıkların seyrinde görülen döküntüler farklı mekanizmalarla oluşabilmektedir.

a. Mikroorganizmanın kan yoluyla epidermis, dermis veya dermal kapiller endotelyuma ulaşması ile gelişebilir. Örn; Suçiçeği, enteroviral enfeksiyonlar, meningokoksemi

b. Organizma ile deride bulunan hücresel faktörler veya antikorlar arasında gelişen immun yanıt sonucunda gelişebilir. Örn; Kızamık, kızamıkçık

c. Enfeksiyon etkeninin salgıladığı spesifik bir toksin döküntüye yol açabilir. Örn; kızıl, haşlanmış deri sendromu

d. Sistemim immünolojik mekaznizmalarla oluşabilir. Örn; Eritema multiforme eksüdativum (Stevens-Johnson Sendromu), eritema nodosum

Döküntünün Eşlik Ettiği Enfeksiyon Hastalıkları

Altıncı Hastalık (Egzantem subitum, Roseola Infantum)

Etken *Human herpesvirüs-6 ve 7* (HHV-6, HHV-7)'dir. Sıklıkla ilkbahar ve sonbaharda görülmektedir. İnkübasyon süresi 7-17 gün arasında değişmektedir. En sık sütçocuklarında ve özellikle 6-18. ayda görülmektedir. Solunum sekresyonları aracılığı ile bulaşmaktadır. Ateş aniden 40 dereceye kadar yükselebilmektedir ve yaklaşık 3 gün devam etmektedir. Ateşli dönemde konvülziyonlar eşlik edebilmektedir. Ateşin kriz şeklinde düşerken makülopapüler döküntülerin ortaya çıkması tipiktir. Döküntü gövdeden başlamakta, kollara ve enseye yayılmaktadır. Döküntü soyulma ve hiperpigmentasyon olmaksızın iyileşmektedir. Döküntü öncesi periorbital ödem görülebilmektedir. Servikal ve oksipital lenfadenopati eşlik edebilmektedir. İlk 24-36 saatte lökositoz, periferik yaymada nötrofil hakimiyeti, ikinci günden sonra mononükleer lökosit hakimiyetinde lökopeni saptanmaktadır.

Beşinci Hastalık (Eritema infeksiyozum)

Etken Human parvovirüs-B19'dur. Sıklıkla ilkbaharda görülmektedir. İnkübasyon süresi 4-14 gün arasında değişmektedir. En sık 5-15 yaş arası çocuklarda görülmektedir. Damlacık yolu ile de bulaşmaktadır. Nadiren kan ve kan ürünleri ile de bulaşabilmektedir. Virüsün vücuda girişinden 1 hafta sonra boğaz sürüntüsü ve kanda virüs saçılımı olmaktadır. Döküntüden veya artralji görülmeden önce çok bulaşıcıdır. İnkubasyon döneminden sonra prodromal dönem olmaksızın aniden yüzde tipik döküntü başlamaktadır. Döküntü başladığı an viremi kaybolmakta ve bulaştırıcılık bitmektedir. Tipik enfeksiyonda döküntü 3 evreden oluşmaktadır;

Birinci evrede; virüsün vücuda girişinden yaklaşık 18 gün sonra yanaklara tipik eritematöz döküntü meydana gelmektedir. Sıcak ortamda yüzdeki döküntü belirginleşir (tokat atılmış gibi veya kelebek benzeri döküntü). Döküntünün etrafı kabarıktır, ağız etrafı kısmen soluktur.

İkinci evrede; yaklaşık 1-4 gün sonra, gövde ve ekstremitelerin proksimalinde özellikle ekstansör bölgelerde eritematöz, makülopapüler döküntüler gelişmektedir. El ve ayaklar korunur. Bu evrenin sonunda, döküntünün merkezinin solması ile halka şeklinde birbirine giren karakteristik dantela tarzı döküntü gözlenmektedir.

B19 virüsünün yol açtığı diğer klinik tablolar ve komplikasyonlar ise, döküntü olmadan ateşli hastalık, artrit, ensefalit, menenjit, postenfeksiyöz ensefalit, Guillain-barre, fasiyal paralizi, karpal tünel sendromu, myokardit, pnömoni, glomerulonefrit, mezenterik lenfadenit, parotit, papüler-purpurik cilt bulguları (eldiven ve çorap sendromu), vesikülopüstüler cilt bulguları (eritema multiforme), döküntüsüz kaşıntı, immun trombositopenik purpura, pansitopeni, hemofagositik sendrom,kronik hemolitik anemi, kronik yorgunluk sendromu, yineleyen parestezidir. Kemik iliğindeki kırmızı seri prekürsör hücreleri etkileyerek retikülosit sayısını azalttığından dolayı eritrosit yaşam süresinin azaldığı bazı anemik hastalarda aplastik krize neden olabilmektedir. İmmün yetersizliklerde daha uzun ve şiddetli klinik belirtiler ile seyreden persistan enfeksiyona yol açabilmektedir. Konjenital infeksiyon ise hidrops fetalis ve/veya intrauterin ölüm ile sonuçlanabilmektedir.

Kızamıkçık (Rubella)

Etken, *Togaviridae* ailesinden, *Rubivirüs* cinsinden RNA virüsü olan *Rubella virüs*'tür. Konak sadece insandır. Genellikle geç kış ve ilkbahar döneminde görülmektedir. İnkübasyon süresi 14-21 gün arasında değişmektedir. En sık 5-14 yaşta saptanmaktadır. Damlacık enfeksiyonu ile veya transplasental olarak bulaşabilmektedir. Döküntüden 7 gün önce ve 5-7 gün sonra oldukça bulaşıcıdır.

Hafif kataral belirtilerin olduğu prodromal dönemden sonra, yüzden başlayarak vücuda yayılan eritematöz makülopapüler döküntü gözlenmektedir. Lezyonlar tek tek görülür, birleşmezler ve 3 günde soyulma ve hiperpigmentasyon olmadan kaybolurlar. Döküntü çıkmadan kısa süre önce yumuşak damakta pembe renkli enantemler (Forchheimer lekeleri) saptanabilir. Döküntülere sıklıklar retroaurikuler, posterior servikal, occipital lenfadenopatiler eşlik etmektedir.

Başlıca komplikasyonları; artralji, artrit, ensefalit, orşit, immun trombositopenik purpura'dır. Gebelikte geçirildiğinde konjenital rubella sendromuna yol açabilmektedir. Hasarın ciddiyeti, gebelik erken dönemde ise artar (özellikle birinci trimester). Gebeler aşılanmamalıdır. Aşıdan sonra 4 hafta gebe kalınmamalıdır. Konjenital rubella'da büyüme gelişme geriliği, katarakt, glokom, retinopati, sağırlık, kalp anomalileri, nörolojik bozukluklar, hepatomegali, trombositopenik purpura, interstisyel pnömoni görülmektedir.

Kızamık (Rubeola)

Etken, *Paramiksovirüs* ailesinden, *Morbilivirus* grubundan bir RNA virüsü olan kızamık virüsü ile meydana gelmektedir. İnkübasyon süresi 8-12 gün arasında değişmektedir. En sık 5-10 yaş arası çocuklarda görülmektedir. Damlacık ve solunum yolu ile bulaşmaktadır. Havada ve bulaştığı zeminde iki saat süre ile canlı kalabilmektedir. Tipik klinik seyri; prodromal, döküntü ve nekahat olmak üzere 3 dönemden oluşmaktadır. Aşılılarda veya immunglobulin tedavisi alanlarda atipik seyir gösterebilmekte ve bu üç dönem görülmeyebilmektedir. Hasta çocuk döküntü başlamadan dört gün önce ve başladıktan dört gün sonra arası dönemde çok bulaştırıcıdır.

Virüs ilk önce nazofarenks epitel hücrelerini enfekte eder, epitel hücrelerinde çoğalır, 1-2 gün sonra bögesel lenf düğümlerine yayılır, 2-3 gün sonra primer viremi ile solunum yolu epiteline, bölgesel retiküloendoteliyal sistem ve diğer organlara ulaşır, 3-5 gün bu bölgelerde replikasyonuna devam eder ve çoğalır, 5-7 gün sonra sekonder viremi ile deri ve tüm vücuda yayılır. Virüsün vücuda girişinden yaklaşık 7-11 gün sonra deri ve diğer viremik bölgelerde infeksiyon belirtileri ortaya çıkar, 11-14 gün sonra kanda, solunum yollarında, deri ve diğer organlarda saptanabilmekte, 14-17 gün sonra viremi kaybolmakta, organlardaki virus sayısı hızla azalmaktadır.

Prodromal dönem; 3 – 5 gün sürer. Bu dönemde ateş, iştahsızlık, halsizlik, kuru öksürük, nezle, konjonktivit, fotofobi başlıca yakınmalardır. Bu dönemin 2 – 3. günlerinde ağız içinde Koplik lekeleri görülebilir ancak bir günden daha kısa sebat etmeleri nedeniyle saptanması zordur. Prodromal dönemin sonunda ateşin 40-40,5 dereceye yükselmesiyle beraber döküntüler belirmektedir.

Döküntü dönemi: Önce eritematöz makuler, daha sonra makulopapüler saptanmaktadır. Döküntüler saç-deri çizgisi, kulak arkasından başlamaktadır. İkinci 24 saatte karın, sırt, alt ekstremitelere yayılmakta ve 2-3 günde generalize hale gelmektedir. Üç-dört gün sonra yüzden başlayarak sırayla kahverengi leke bırakarak solmaktadır. Döküntü yerlerinde ince deskuamasyon görülebilmektedir. Bu dönemde jeneralize lenfoadenopati eşlik etmektedir.

İyileşme dönemi: Döküntülerin çıkmasından 24-36 saat sonra ateş düşmekte ve komplikasyon gelişmemişse genel durum düzelmektedir.

Komplikasyonları; otit, interstisyel pnömoni ve diğer sekonder bakteriyel enfeksiyonlar, ensefalomyelit, myokardit ve subakut sklerozan panensefalittir (SSPE). Kızamıkta ölüm riski bir yaş altında, malnutrisyonlu çocukta ve uzamış ishal ile birlikte ise daha yüksektir.

Kızamıkla temas etmiş, aşısı olmayan ve aşı için kontrendikasyonu olmayan çocuklar, temastan sonraki 72 saat içinde aşılanmalıdır. Bir yaşından küçük ve immün sisteminin baskılanmış çocuklar, diğer aşı kontrendikasyonu olanlara ilk 6 günde immünglobulin uygulanmalıdır.

Kızıl

Etkeni A grubu beta hemolitik streptokoktur *(S.pyogenes).* Kızıl nedeni etkenin eritrojenik toksini (ekzotoksin) klinik tabloya neden olmaktadır. İnkübasyon süresi 1-7 gün arasında değişmektedir. En sık 6-12 yaşta, kış ve ilkbaharın erken dönemlerinde görülmektedir. Damlacık infeksiyonu ile bulaşır.

Ateş, boğaz, karın ve baş ağrısı, kusma, titreme, halsizlik başlangıç klinik bulgularıdır. Ateş tedavisiz 5-6 gün sonra, penisilin tedavisinden 24 saat sonra düşmektedir. Ateş başlangıcından 12-28 saat sonra döküntü başlamaktadır. Tonsiller, farenks, dil, sert damak eksüda ile kaplanmakta, yumuşak damakta peteşiler görülebilmektedir. Ağır olgularda membranöz ülseratif tonsillit, 1-4. günlerde beyaz çilek dili, 4. günden sonra kırmızı çilek dili oluşmaktadır. Döküntü 24 saat içinde yaygınlaşmaktadır. Kırmızı, nokta şeklinde ya da küçük papüler döküntüler halinde olup, üzerine basıldığında solmaktadır. İğne başı büyüklüğündeki döküntüler deriye "kaz derisi" görünümü vermektedir. Yüzde yaygın hiperemi, dudak etrafında solukluk, kıvrımlarda kırmızı renkte çizgilenme (Pastia çizgileri) görülmektedir. İkinci haftadan sonra deskuamasyon görülmektedir.

Komplikasyonları; erken (ilk hafta) ve geç olmak üzere sınıflandırılabilir. Erken komplikasyonlar arasında servikal adenit, retrofaringeal ve peritonsiller abse, otitis media, sinüzit, bronkopnömoni, mastoidit, sepsis ve osteomyelit yer almaktadır. Geç komplikasyonları ise (1-3 hafta) akut romatizmal ateş (ARA) ve akut glomerülonefrittir (AGN).

Kızılın zamanında tedavisi bulaştırıcılığı azaltmakta, iyileşmeyi hızlandırmakta, erken ve geç komplikasyonları önlemektedir. Tedavide ilk tercih penisilindir. Alternatif tedavide, eritromisin, klindamisin veya sefalosporin tercih edilebilmektedir. Ev içi infeksiyon ve/veya ailede ARA öyküsü varlığında, okul epidemilerinde, etkene maruz kalan bireyde araya giren bir infeksiyonun varlığında koruma tedavisi önerilebilmektedir.

Suçiçeği

Etkeni; Herpesvirüs grubundan varicella-zoster virüstür (VZV). İnsan, enfeksiyonun tek kaynağıdır. Primer infeksiyona suçiçeği, reaktivasyonuna (herpes zoster) zona denilmektedir. En sık 1-6 yaş arasında görülmekte olup, çocukların %90'ı enfeksiyonu 10 yaşına kadar geçirmektedir. Sıklıkla kış ve ilkbahar aylarında saptanmaktadır. İnkübasyon süresi 14-16 gün

arasında değişmektedir, ancak 21 güne kadar uzayabilmektedir. Temas, damlacık ve hava yolu ile bulaşmaktadır. Döküntüden 2 gün önce, döküntüden sonra 7. güne kadar bulaşıcıdır. Virüs üst solunum yolu mukozasından veya konjuktivadan girmekte, bölgesel lenf düğümlerine ulaşmakta ve çoğalmaktadır. Dört-altı gün sonra primer viremi ile karaciğer, dalak ve diğer organlara yayılmaktadır. Sekonder viremi ile de deri döküntüleri 14. günde başlamaktadır. Prodromal dönemde; ateş, iştahsızlık, halsizlik, karın ağrısı, baş ağrısı, boğaz ağrısı, öksürük olmaktadır. Döküntü prodromal dönemden 1 gün sonra başlamaktadır. Döküntü önce makül olarak başlamakta, papülden veziküle dönüşmekte ve kabuklanarak iyileşmektedir. Aynı günde her türlü lezyon tipi gözlenebilmektedir (makül, papül, vezikül). Her lezyonun yaşı farklı olmaktadır. Döküntüler çok kaşıntılıdır. Saçlı deri, ağız mukozası ve gözü tutabilmektedir. Lezyonlar 3 gün boyunca çıkmaya devam etmektedir. Döküntü ile 3-4 gün ateş yüksekliği olmaktadır. Bazen döküntü hemorajik olabilmekte, sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişmezse skarsız iyileşmektedir. Kabuklar kalkınca geçici depigmentasyon bırakmaktadır. Döküntülere jeneralize LAP eşlik edebilmektedir.

Komplikasyonları; ensefalit, serebellar ataksi, postenfeksiyöz ensefalit, gullian-barre sendromu Pnömoni (dissemine interstisyel veya sekonder bakteriyel), sekonder deri infeksiyonları, trombositopeni ve hemorajik suçiçeği (purpura fulminans), myokardit, orşit, hepatit, glomerülonefrit ve artrittir. Aspirin kullanımı Reye sendromuna yol açabilmektedir.

Anti-viral tedavi (asiklovir) sadece bağışıklık sistemi baskılanmış hastalara, >13 yaş çocuklara, doğumdan 5 gün önce ya da 2 gün sonrası arasında suçiçeği başlayan anne bebeklerine verilmektedir. Diğer çocuklarda tedavi semptomatik destek tedavidir.

Zona (Herpes zoster) daha önce infeksiyonu geçiren bireylerde VZV'nin reaktivasyonu sonucunda gelişmektedir. İlk VZV enfeksiyonundan sonra virüs sinir ganglion hücrelerinde latent kalmaktadır. Bir dermatom boyunca lokalize ağrı, hassasiyet, döküntüler görülmektedir. Genelde ünilateral, bölgesel LAP olaya eşlik etmektedir. Beşinci kafa çiftinin tutulumuna bağlı intraoral ve korneal lezyonlar, yedinci kafa çiftinin tutulması ile fasial paralizi ve kulak kanalında vezikül gelişmektedir.

El Ayak Ağız Hastalığı

En sık iki etken *koksaki virüs A16, koksaki virüs B*'dir. Diğer enterovirüsler özellikle enterovirus 71'de yol açabilmektedir. Orta derecede bulaşıcı, hafif seyirli bir enfeksiyon hastalığıdır. Sıklıkla yaz ve sonbahar aylarında görülmektedir. Prodromal dönem 4-6 gün sürmektedir. Prodromal dönemden sonra yüksek ateş ve oral mukozada aft benzeri döküntüler gelişmektedir. El ve ayakların dorsal kısımları ve parmak kenarlarında 2-10 mm çaplı

vezikülöpüstüler döküntüler oluşmaktadır. Üç yerleşim yerinin üçünü de tutmayabilir. Nadiren tüm vücuda yayılabilmekte, 5-7 günde skarsız iyileşmektedir.

Meningokoksemi

Etken; *Neisseria meningitidis*'dir. Gram negatif, hareketsiz, aerob koktur. Damlacık yolu ile bulaşmaktadır. Endemi ve epidemiler şeklinde ortaya çıkabilmektedir. En sık Mart ve Nisan aylarında, tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. En sık görüldüğü yaş grubu 2 yaş altı çocuklar ve ergenlerdir. Olguların çoğunda peteşi- purpura izlenirken, %10- 15'inde makülopapüler döküntü görülebilmekte, çok az sayıda olguda ise döküntü hiç olmamaktadır. Döküntünün nedeni deri altı kanamadır ve lezyonların ağırlığı trombositopenin derinliğiyle ilişkilidir. Büyük deri lezyonlarının iyileşmesi sırasında doku kaybı görülebilmektedir. Başlangıçta 1-2 mm boyutunda birbirinden ayrı ayrı dağılmış lezyonlar şeklinde iken saatler içinde boyutları artarak 5-10 cm çapına erişebilmektedir. Gövde ve vücudun alt kısmında daha yoğun olarak ortaya çıkmaktadır (bası etkisinin görüldüğü bölgeler).

Kaynaklar

1. American Academy of Pediatrics. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018. Report of Committee on Infectious Diseases, 31st ed. Itasca, IL: American Academy of pediatrics, 2018: 331
2. American Academy of Pediatrics. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018. Report of Committee on Infectious Diseases, 31st ed. Itasca, IL: American Academy of pediatrics, 2018: 454
3. American Academy of Pediatrics. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018. Report of Committee on Infectious Diseases, 31st ed. Itasca, IL: American Academy Of pediatrics, 2018: 537
4. American Academy of Pediatrics. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018. Report of Committee on Infectious Diseases, 31st ed. Itasca, IL: American Academy Of pediatrics, 2018: 550
5. American Academy of Pediatrics. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018. Report of Committee on Infectious Diseases, 31st ed. Itasca, IL: American Academy Of pediatrics, 2018: 602
6. American Academy of Pediatrics. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018. Report of Committee on Infectious Diseases, 31st ed. Itasca, IL: American Academy Of pediatrics, 2018: 705

7. American Academy of Pediatrics. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018. Report of Committee on Infectious Diseases, 31st ed. Itasca, IL: American Academy Of pediatrics, 2018: 748

8. American Academy of Pediatrics. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018. Report of Committee on Infectious Diseases, 31st ed. Itasca, IL: American Academy Of pediatrics, 2018: 869

9. Cherry JD, Lugo D. Measles virüs. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez O, eds. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed. Philadelphia: Elseiver Saunders, 2019:1754-1770.

10. Grose C. Human Herper Virus 6,7 and 8 virüs. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez O, eds. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed. Philadelphia: Elseiver Saunders, 2019:1472-1476.

11. Gershon AA. Varicella Zoster Virus. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez O, eds. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed. Philadelphia: Elseiver Saunders, 2019:1476-1484.

ÇOCUKLARDA AKUT SOLUNUM SIKINTISI VE SOLUNUM YETMEZLİĞİ

Dr. Öğr. Ü. Ümüt Altuğ
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Öğrenim hedefleri

1. Solunum sıkıntısı ve yetmezliğini tanımak
2. Solunum sıkıntısı- yetmezliğinde acil tedavi yaklaşımlarını öğrenmek
3. Hipoksik-hiperkapneik solunum yetmezliğini ayırt etmek

Solunum sıkıntısı veya yetmezliği çocuk yoğun bakım ünitelerine yatışın % 50'sini oluşturmaktadır. Solunum yetmezliği pratikte karşımıza farklı düzeylerde çıkmaktadır. Solunum sıkıntısı ve yetmezliğinde oksijen ve karbondioksitin akciğerdeki değişimi bozulmaktadır.

Solunum sistemi; solunum merkezi, sinir yolakları, kas sinir bileşkeleri, solunum kasları, toraksta havayolları ve akciğer parankiminden oluşmaktadır. Bu sistemdeki herhangi bir bozukluk solunum fonksiyonlarını etkileyecektir.

Tanım

Solunum sıkıntısı:

Solunum işinin artması ve bu nedenle yardımcı solunum kaslarının kullanılması ile solunumun devam ettirilmesi solunum sıkıntısı olarak adlandırılır. Bu evrede burun kanadı solunumu olur ve yardımcı solunum kaslarının kullanılır. İnterkostal ve subkostal kaslarda çekilmeler, takipne, dispne, sesli soluk alıp verme (hışıltı, inleme) gibi semptomlar görülür. Solunum sıkıntısı evresinde henüz oksijenizasyon ve ventilasyon bozulmamıştır.

Solunum Yetmezliği:

Solunum sıkıntısı olan bir hastada tedavinin erken başlatılması gereklidir. Gecikme durumunda solunum kaslarının yorgunluğu nedenli kompazsyon mekanizmaları işlevselliğini yitirir, hastanın oksijenizasyonu ve/veya ventilasyonu bozulur, solunum yetersizliği gelişir. Oksijenizasyonun bozulması ile kanın oksijen satürasyonu düşer ya da ventilasyonunu bozulması ile kanda karbondioksit retansiyonu oluşur. Solunum yetmezliği tedavi edilmezse kardiak arrestle sonuçlanır.

Sıklık

Erişkinlerin aksine, çocuklarda kardiak arrestin en sık nedeni solunum yetmezliğidir. Çocuk acil ünitesine başvuran yaklaşık her on çocuktan birinde başvuru nedeni solunum

sıkıntısıdır. Bu oran süt çocuklarında daha yüksek olup %20.civarındadır. Hastaneye veya yoğun bakıma yatırılan hastalarda solunum sıkınıtısı görülme sıklığı sırasıyla %20 ve %30 olarak bildirilmiştir Bu nedenle solunum sıkıntısı veya yetmezliği durumlarını erkenden tanımak ve tedaviyi acilen başlatmak, etkin tedavi uygulamak çocuk ölüm hızlarının azalmasını sağlayacaktır.

Etkileyen faktörler

Solunum mekanikleri açısından, çocuk hastaların erişkinlere göre anatomik ve fizyolojik farklılıkları mevcuttur. Çocukların havayolları erişkinlere göre dar, solunum sıkıntısını dengeleme ve üstesinden gelme yetenekleri sınırlıdır. Bu nedenle solunum sıkıntısına daha yatkındırlar. Çocuk hastalarda oksijen (O_2) tüketimi ve karbondioksit (CO_2) üretimi yetişkinlerden fazladır. Göğüs kafesinin erişkine göre yumuşak olması, kostaların kısa ve yatay olması, trakea ve bronşiol çaplarının erişkine göre dar olması havayolu direncini çok artırmaktadır. Sonuç olarak çocuk akciğeri erişkine göre solunum yetersizliğine daha yatkındır ve semptomlar başladığında acilen tedavinin başlatılması şarttır.

Etyoloji

Solunum sistemini etkileyen herhangi bir bozukluk solunum sıkıntısı ve solunum yetmezliğine neden olabilir (Tablo 1).

Tanı kriterleri

Arteryel kan gazında oksijen basıncının 50 mmHg 'in altında ve CO_2'in 50 mmHg'in üzerinde olması solunum yetmezliği tanısını koydurur. Temel olarak iki tip solunum yetmezliği görülür.

Tip I solunum yetmezliğinde, arteryel O_2 düzeyi düşüktür. CO_2 düzeyi ise genellikle normal veya düşüktür. Tip I solunum yetmezliğinde en sık neden ventilasyon/perfüzyon oranının bozulmasıdır.

Tip II solunum yetmezliğinde, çoğu zaman akciğer parankiminde bir patoloji yoktur. Alveolar hipoventilasyona bağlı olarak gelişir. Alveol ve arteryel oksijen farkı artmaz, fakat alveolar CO_2 ve $PaCO_2$ düzeyleri yüksektir.

Klinik

Solunum sıkıntısı ile başvuran bir hastada klinik durumun ağırlığını ve acil müdahale ihtiyacını belirlemek en önemli aşamadır. Öykü ve fizik muayene ile çoğunlukla etyoloji tespit edilebilir. Solunum sıkıntısının sebebi ne olursa olsun ilk değerlendirme havayolunun güven

altına alınması, dolaşımın değerlendirilmesi ve gereğinde ileri havayolu uygulamaları olmak üzere tüm sebepler için aynı basamakları içerir.

Tablo 1: Çocuklarda akut solunum sıkıntısının nedenleri (6 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Solunum yolu
Enfeksiyon Uvulit, Epiglottit*, Retrofarengeal abse, Peritonsiller abse, Krup, Trakeit, Bronşiolit,Pnömoni Astım Anafilaksi* Yabancı sisim (üst havayolu*, alt havayolu, ösofagus) Havayolu anomalileri (laringomalazi, laringospazm, trakeoösofageal fistül, trakeal stenoz, trakeal halka) Biyolojik veya kimyasal silahlar (şarbon, tularemi, nitrojen mustard, fosgen, risin) Göğüs duvarı travması veya anomalileri (torasik distrofi, açık pnömotoraks *, yelken göğüs*) Torasik kavite patolojileri (pnömotoraks,* , hemotoraks *, plevral efüzyon, ampiyem, mediatinal kitle) Pulmoner travma veya durumları (kontüzyon, emboli, hemoraji) Duman inhalasyonu* Kimyasal ajan maruziyeti*(fosgen, klorin, siyanür) Submersion hasarı (Boğulayazma) *
Kardiyovasküler
Konjenital kalp hastalığı* Akut dekompanze kalp yetmezliği* Myokardit* Perikardit* Aritmi* Şok* Kardiyak tamponad* Myokardial infarkt*
Sinir sistemi
Solunum baskılanması *(SSS travması, nöbetler, SSS enfeksiyonu, zehirlenme) Hipotoni * (zayıf havayolu ve solunum kasları tonusu ve yetersiz solunum eforu) Havayolunu koruyucu reflekslerin kaybına bağlı pulmoner aspirasyon
Gastrointestinal
Karın ağrısı veya distansiyona bağlı hipoventilasyon (intraabdominal travma, incebağırsak obstrüksiyonu, bağırsak perforasyonu) Gastroösofageal reflüye bağlı pulmoner aspirasyon
Metabolik ve endokrin hastalıklar
Metabolik asidoz (diabetik ketoasidoz, ağır dehidratasyon, sepsis, doğuştan metabolik hastalıklar) Hipertiroidi Hipotiroidi Hiperamonyemi Hipokalsemi (laringospazm)
Hematolojik
Oksijen taşıma kapasitesinin azalması (kan kaybı veya hemolize bağlı akut ağır anemi, hemoglobin varyantları, methemoglobinemi, karbonmonoksid zehirlenmesi Akut göğüs sendromu * (orak hücreli anemi)

*Hayatı tehdit edici durum

İlk değerlendirme

Solunum sıkıntısı ile başvuran bir hastada, hastanın görünümü (iyi? toksik?, düşkün?), solunum ve dolaşım değerlendirilerek hastanın acil müdahale ihtiyacı belirlenir.

Görünüm: Çocuklar yabancıladıkları ortamlarda ajite ve huzursuz olabilir ve muayeneye direnç gösterebilirler. Bu durum hipoksi ve şokun ilk işaretleri de olabilir. Ağır hipokside ve/veya hiperkapnide sommolans, uykuya meyil ve letarji görülebilir. Bu nedenle uykuya meyil veya tam tersi aşırı hırçınlık gibi bulgular olan bir çocukta önemli patolojik bir durum olabileceği unutulmamalıdır. Aşağıda belirtilen muayene bulguları dikkatle incelenmelidir.

Kas tonusu: Ciddi hastalığı olan çocuklarda kas tonusu genellikle azalır. Kas tonusunun normal olması iyiye işarettir.

İletişim: Çocuğun oyuncak veya bir objeye ilgi duyması veya muayene olmaya direnç göstermesi normal tepkidir. İlgisiz olması ve yabancıya tepki göstermemesi ciddi bir hastalığa işaret edebilir.

Avutulabilirlik: Çocuğun yakını tarafından avutulabilir olması iyiye işarettir.

Konuşma/ağlama özellikleri: Ağlama şekli açısından güçlü ve sesli ağlama iyiye işarettir. Zayıf sesle ağlama ciddi hastalık belirtisi olabilir. Uyanık, yakınları ile iletişimi halinde olan, hırçın olsa bile aile bireyleri tarafından avutulabilen, kas tonusu normal olan bir çocukta ciddi bir hastalık çıkma olasılığı azdır.

Solunum: Solunum yükünün artıp artmadığı bakılmalıdır. Burun kanadı solunumu, stridor, hışıltı gibi sesli solunum, yardımcı solunum kaslarının (supraklavikuler, interkostal, substernal) solunuma katılması, çocuğun havayolunu açık tutmak için başına özel bir pozisyon vermesi (koklama pozisyonu gibi) solunum sıkıntısının belirtileri arasındadır. Eğer solunum sıkıntısı ilerlerse solunum sayısı azalır, solunum paterni düzensizleşir ve müdahale edilmezse solunum arresti ile sonuçlanır.

Dolaşım: Hipoksi veya şok gibi doku perfüzyonunun bozulduğu durumlarda ekstermite uçlarında solukluk, siyanoz görülebilir.

Fizik muayene

Görünüm, solunum ve dolaşım muayenesini içeren pediatrik değerlendirme üçgeni ile acil müdahale ihtiyacı belirlenmelidir. Daha sonra diğer muayeneler tamamlanmalıdır. Nabız oksimetresi değeri ve hastanın yaklaşık kilosu kayıt edilmelidir. Hasta stabil olunca tüm fizik muayene tamamlanır.

Vital bulgular

Soluk sayısı: Solunum sayısı ve paterni kayıt edilir. Takipne solunum sıkıntısının en sık rastlanan bulgusu olsa da ateş, ağlama, kalp hastalıkları, metabolik asidoz da takipne sebebi olabilir. Her bir derece ateş yükselmesinde soluk sayısı 7-11/dk kadar artabilir. Yenidoğan ve küçük süt çocuklarında bronşiolit, boğmaca ve kafa travması apne sebebi olabilir. Akciğer dinleme bulguları ile etyolojiye yönelik bulgular aranır (Tablo2).

Kalp hızı: Solunum sıkıntısı çoğunlukla taşikardi ile birliktedir. Erken müdahale edilmezse bradikardi ve kardiak arrest görülebilir. Kan basıncı ve doku perfüzyonu bulguları kaydedilir (Tablo2).

Tablo 2. Çocuklarda yaşa göre solunum hızı ve kalp hızı alt limit, normal aralık ve üst limit değerleri (3 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Yaş	**Solunum sayısı (soluk/dk.)**			**Kalp tepe atımı (atım/dk.)**		
	Alt limit (1p)	Normal aralık (10-90 p)	Üst limit (99 p)	Alt limit (1p)	Normal aralık (10-90 p)	Üst limit (99 p)
0-3 ay	25	34-57	66	107	123-164	181
3-6 ay	24	33-55	64	104	120-159	175
6-9 ay	23	31-52	61	98	114-152	168
9-12 ay	22	30-50	58	93	109-145	161
12-18 ay	21	28-46	53	88	103-140	156
18-24 ay	19	25-40	46	82	98-135	149
2-3 yaş	18	22-34	38	76	92-128	142
3-4 yaş	17	21-29	33	70	86-123	136
4-6 yaş	17	20-27	29	65	81-117	131
6-8 yaş	16	18-24	27	59	74-111	123
8-12 yaş	14	16-22	25	52	67-103	115
12-15 yaş	12	15-21	23	47	62-96	108
15-18 yaş	11	13-19	22	43	58-92	104

Oksijen satürasyonu: Nabız oksimetresi oksijenizasyonu değerlendirmek açısından önemli bilgi verir. Nabız oksimetresi invazif olamaması ve hastayı sürekli izleme olanağı vermesi sayesinde beşinci vital bulgu olarak kabul edilmektedir. Kullanılan nabız oksimetrelerinde güvenilir aralık % 80 ile 100'dir. Satürasyon %80 altına düştüğünde nabız oksimetre ile hastanın takibi uygun değildir. Bu durumda hasta arter kan gazı sonuçlarına göre izlenmelidir.

Acil müdahale gerektiren durumlar:

•Tam veya kısmi üst hava yolu obstrüksiyonu

•Tansiyon pnömotoraks

•Kardiyak tamponad

•Solunum yetmezliği

Muayene sırasında çocuk mümkün olduğunca sakin tutulmalıdır. Ağlama ve anksiyete havayolu çapını azaltarak ve oksijen ihtiyacını artırarak solunum işini artırır.

Öykü

Hastanın durumu stabilize olunca ayrıntılı öykü alınmalıdır.

Travma: Travma öyküsü olması bazı tanıları işaret edebilir. Pnömotoraks, pulmoner kontüzyon, yelken göğüs, kalp tamponadı travma sonrası görülebilir.

Ses değişikliği: Genellikle üst havayolu hastalıklarında ses değişiklikleri sıktır.

Semptomların süresi ve özellikleri: Ani başlayan solunum şikayetleri varlığında (öksürük, nefes alamama, göğüs ağrısı gibi) yabancı cisim aspirasyonu veya pnömotoraks gibi akut olaylar akla gelmeldir. Pnömoni, kalp yetmezliği gibi subakut veya kronik hastalıklarda şikayet süresi daha uzun süreye yayılır. Ateş varlığında enfeksiyöz etkenler düşünülmelidir. Siyanoz geç bir bulgudur. Genellikle oksijen satürasyonunun düşüklüğü ile beraber kardiak debi düşüklüğü de eşlik eder. Kan hemoglobin konsantrasyonu düşükse (< 5g/dl) siyanoz belirgin olmayabilir. Aşırı sekresyon olması orofaringeal veya laringotrakeal tıkanıklık işareti olabilir. Altta yatan hastalığı olan çocuklar dikkatle değerlendirilmelidir.[4]

Çocuklarda nabız oksimetresinin ≤%94 olması anormaldir. Belirgin doku hipoksisi % 90 ve altındaki değerlerde belirgindir. Nabız oksimetresi aşağıdaki durumlardan etkilenir:

- Probun yerinden çıkması
- Dolaşım bozukluğu
- Ağır anemi
- Hipotermi

- Venöz konjesyon
- Oje sürülmüş olması
- Methemoglobinemi
- CO zehirlenmesi

Laboratuvar

Hasta başında oksijen satürasyonu ile birlikte endtidal karbondioksit ölçümü yapılarak ventilasyon durumu değerlendirilebilir. Orta derecede solunum sıkıntısı olan bir hastada sebep öykü ve fizik muayene ile belirlenip ilk müdahaleye cevap alındı ise (örn: status astmatikus) ileri testlere gerek olmayabilir. İleri laboratuvar testleri hastalığın ağırlığı ve altta yatan sebebin belirlenip belirlenmemesine göre istenebilir. Ağır solunum yetmezliği varsa kan gazları bakılarak oksijenizasyon ve ventilasyon daha kesin bir şekilde değerlendirilir ve gerekirse ileri havayolu uygulamaları yapılabilir. Diğer kan testleri klinik bulgulara göre istenebilir. Enfeksiyon ve anemi şüphesi olan hastalarda tam kan sayımı, diyabetik ketoasidoz şüphesinde kan şekeri, elektrolitler, kan gazları istenebilir. Ateş ve bilinç bozukluğu varsa kan, idrar ve

Görüntüleme

Her solunum sıkıntısında görüntüleme şart değildir. Görüntüleme yöntemi klinik şüpheye göre yapılmalıdır. Örneğin:

- *Lateral boyun grafi*: retrofaringeal abse, trakeit,epiglottit, krup
- *Anteroposterior ve lateral göğüs filmi:* pulmoner konsolidasyon, atelektazi, plevral ve perikardial sıvı ve hava kaçakları
- *Lateral dekübit veya inspiratuar veya zorlu ekspiratuar göğüs filmleri*: yabancı cisim aspirasyonu
- *Ekokardiyografi*: Yapısal ve fonksi yonel kardiyak anormallikler
- *Ultrasonografi*: Perikardiyal ve abdominal sıvı, pnömotoraks
- *Göğüs tomografisi:* İntra-ekstra torasik yapısal anormallikler, kitleler, pulmoner ve kardiyak damar ve göğüs duvarı anormallikleri

Tedavi

Solunum sıkıntısı ile gelen hastada öncelikle havayolu açıklığı sağlanarak oksijenizasyon ve ventilasyon optimize edilmeli, solunum işinin azaltılmalıdır. Hipoksemi mutlaka önlenmelidir. Bu durum hiperkapniden daha kritiktir. Solunum yetmezliğinde acil tedavide %100 oksijen kullanılır. Dolaşım normalse oksijen saturasyonu monitorize edilerek %94'ün üzerinde tutulmalıdır. Oksijen satürasyonunun %100 olması parsiyel arteryel oksijen basıncının 80 ile 500 mmHg arası bir değer olacağını gösterir. Bu nedenle satürasyon %100

olduğunda FiO2 azaltılarak satürasyonun %94 üzerinde kalacak şekilde titre edilmesi uygun bir yaklaşımdır.

Solunum sıkıntısı olan hastaların tedavisinde başarıyı etkileyen önemli faktörlerden biri tedavi başlandıktan sonra hastanın yakın takibi ve tekrar değerlendirilmesidir. Yakın takip ve tekrar değerlendirme ile hastalığın seyri ve tedaviye yanıtı değerlendirilir ve buna göre gerekirse tedavilerde değişiklik yapılır.

Oksijen Tedavisi

Solunum sıkıntısı olan çocuk hızlıca hızlıca değerlendirilir. Havayolunun stabilizasyonu önceliklidir. Havayolu açıklığı ve solunum işini devam ettirebilmesi değerlendirilir. Hava yolları açık ve etkili spontan solunumu var ise oksijen tedavisine başlanır. Oksijen tedavisinde hastanın yaşı, ihtiyacı ve tedavideki hedefler göz önünde bulundurulur. Oksijen tedavisi farklı yöntemlerle uygulanabilmektedir (Tablo 3).

Altta Yatan Hastalığın Tedavisi

Solunum yolu tıkanıklığı varsa giderilmesi, solunumu baskılayan ilaçların vücuttan uzaklaştırılması veya antidotlarının kullanılması, akciğerlerin genişlemesini engelleyen faktörlerin giderilmesi, bronkokonstrüksiyonun tedavi edilmesi kalıcı tedavi başarısı için çok önemlidir.

Mekanik Ventilasyon

Mekanik ventilasyon solunum yetmezliği olan çocuklara, altta yatan neden ortadan kalkıncaya kadar mekanik olarak solunum desteğinin verilmesidir. Noninvaziv ve invaziv mekanik ventilasyon şeklinde uygulanabilir.

Noninvaziv Mekanik Ventilasyon

Entübasyon tüpü veya trakeostomi kullanılmaksızın bir ara yüz kullanılarak mekanik solunum desteğinin verilmesidir.

Non invazif mekanik ventilasyon endikasyonları

1. Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (Kistik fibroz ya da bronkopulmoner displazi)
2. Kardiyojenik pulmoner ödem
3. İmmunsüprese hasta
4. Akut akciğer hasarı
5. Astım
6. Nöromüsküler/Nörolojik hastalık

Tablo 3. Oksijen tedavisi (1 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Nazal kanül
- Düşük akımlı oksijen verir. - İki kısa plastik uçtan (prong) oluşur. - Yaşa ve kiloya göre %30-90 oksijen sağlayabilir. - Oksijen nazal kanül 1-2 L/dk (en çok 5 L/dk). - FiO2 güvenli olarak belirlenemez. - Yüksek oksijen akımı nazofarinksi irrite eder ve farkedilebilecek derecede oksijenizasyonu düzeltmeyebilir.
Oksijen maskesi
- 6-10 L/dk akım ile %35-60 oksijen sağlar. - İnspirasyon sırasında açıklıklarından oda havası çekilir. - 5 L/dk'dan az akımda oksijen konsantrasyonu genellikle %40'ın altında kalır. - Maske sıkıca yerleşmemiş veya maskenin içine olan oksijen akımı düşük ise hastaya verilecek oksijen konsantrasyonu azalacaktır.
Geri solumalı oksijen maskesi (Rezervuarlı)
- 10 L/dk akımla %50-60 oksijen sağlar. - Gelen oksijen rezervuarda birikir. - Ekshale edilen hava kısmen rezervuara dönse de akım yüksek olduğu için karbondioksit birikmez. - Acil durumlarda kullanılması önerilen maskedir.
Geri solumasız oksijen maskesi (Rezervuarlı)
- 10-15 L/dk akımla güvenli bir şekilde %95 oksijen sağlar. - İnspirasyonda oda havasının alınmasını engelleyen tel taraflı sübap sistemi vardır. - Ekshalasyonda havanın rezervuara girmesini engelleyen tek taraflı sübap sistemi vardır. - Acil durumlarda kullanılması önerilen maskedir.
Oksijen başlığı (hood)
- 10-15 L/dk akımla %80-90 oksijen sağlar. - İyi tolere edilir. - Göğüs, boyun ve ekstremitelere kolayca ulaşılır. - $Fi0_2$, gazın ısısı ve nemi kontrol edilebilir. - 1 yaşından büyük çocuklara kullanılacak kadar geniş değildir.
Yüksek akış nazal kanül oksijen tedavisi
- anül hastanın vücut ağırlığına göre seçilir. - Burun deliklerine uygun olmalıdır, tam tıkamamalıdır. - Uygun devre, kuru oksijen kaynağı ve sabit elektrik kaynağı olmalıdır. - Hemodinamik instabilite*, müdahele edilmemiş pnömotoraks, GKS ≤ 8, hava yolu garantisi olmaması ve acil entübasyon ihtiyacı - $Fi0_2$ %21-100 arasında ayarlanabilir. - Sıcaklık: 31 veya 34 derece olarak ayarlanır. - Akış hızı (L/dk) 3-4 kg 5-6 5-7 kg 6-8 8-10 kg 8-10 11-15 kg 10-15 16-20 kg 15-20 >20 kg 20

Non invazif mekanik ventilasyon kontrendikasyonları

1. Kardiyopulmoner arrest/ spontan solunumu düzensiz olan hastalar
2. Kardiyopulmoner olarak stabil olmayan hastalar (şok,..)
3. Bilinci kapalı hasta
4. Aspirasyon riski fazla olan hastalar
5. Havayolu açıklığını sağlayamayan hastalar
6. Nazofarenkste anatomik bozuklukları olan hastalar
7. Yakın zamanda yüz, özofageal ve gastrik ameliyat geçirenler
8. Kraniyofasyal travma veya yanık

İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Solunum desteğinin entübasyon tüpü veya trakeostomi aracılığı ile verilmesidir. Mekanik ventilasyonun en önemli endikasyonu yeterli arteryel oksijen düzeyinin ve karbondioksit eliminasyonun sağlanamaması olarak tanımlanan solunum yetmezliğidir. Arteryel karbon dioksit düzeyinin ($PaCO_2$) 60 mmHg üzerinde ve pH'ın 7.25'in altında olması ve PaO_2 'nun 60 mmHg altında olması en sık kabul gören tanımdır. Mekanik ventilasyon entübe edilen kritik hastalara solunum desteği vermek amacıyla kullanılır.

Mekanik ventilasyon uygulamasının 4 önemli amacı vardır:

1. Yeterli oksijen sunumunu artırmak
2. Yeterli alveoler ventilasyonu sağlamak
3. Solunum mekaniğinin normale dönmesini sağlamak veya korumak
4. Solunum sisteminin metabolik ihtiyacını azaltmak

Solunum sıkıntısı olan hastanın endotrakeal entübe edilerek mekanik ventilasyona bağlanmasında klinik belirtiler arter kan gazı sonucu kadar önemlidir. Arter kan gazı veya nabız oksimetre değerleri hastanın klinik bulguları ile birlikte değerlendirilmelidir. Mekanik ventilasyon uygulamasında her hasta ayrı olarak değerlendirilir. Hastanın yaşı ve altta yatan hastalıklar önemlidir. Hastanın preterm olması, hastada konjenital kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı, bronşiolit, akut respiratuar distres sendromu, astım bulunması ventilasyon yaklaşımını tamamen değiştirebilir.

Kaynaklar

1- Kendirli T. Akut solunum yetmezliği ve tedavisi. Çocuk Yoğun Bakımı, 2. Baskı. 2018; 349-62

2- Duyu M, Demirkol D, Karaböcüoğlu M. Çocuklarda solunum yetersizliği ve mekanik ventilasyon gereksinimleri. Çocuk Yoğun Bakımı.2023;304-22

3- Hammer J. Acute respiratory failure in children. Paediatr Respir Rev 2013; 14:64.

4-Weiner DL, Deanehan JK. Respiratory distress. Fleisher and Ludwig's Textbook of Pediatric Emergency Medicine. 7th ed. 2015;451-64

5- Altuğ Ü, Solunum sıkıntısı/yetmezliği, Kritik Çocuk Hasta Algoritmaları. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2020; 91-101.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
1992
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLARDA SEPSİS

Dr. Öğr. Ü. Ümüt Altuğ
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Sepsis, ciddi enfeksiyonu komplike hale getiren ve sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS), immün disregülasyon, mikro dolaşım bozuklukları ve son organ disfonksiyonu ile karakterize klinik bir durumdur. İnflamasyon temel bir konakçı yanıtı olmasına rağmen, sepsisin başlangıcı ve ilerlemesi, genellikle hem proinflamatuar hem de antiinflamatuar aracılarda artışla birlikte, normal yanıtın düzensizliği üzerine odaklanır ve yaygın doku hasarına neden olan olaylar zincirini başlatır. Sepsiste tipik olarak çoklu organ yetmezliği ve olumsuz sonuçlardan sorumlu olan şey, birincil enfeksiyöz mikroorganizmadan ziyade bu düzensiz konakçı yanıtıdır.

Çocuklar için sepsis ve organ disfonksiyonu tanımları Uluslararası Pediatrik Sepsis Konsensüs Konferansı tarafından geliştirilmiştir.

Tanımlar

Enfeksiyon: Herhangi bir patojenin neden olduğu şüpheli veya kanıtlanmış bir enfeksiyon olarak tanımlanmaktadır. Enfeksiyon tanısında kültür, doku boyası, polimeraz zincir reaksiyonu testi(PCR) veya diğer tanısal testler kullanıbilir.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS): Enfeksiyonla ilişkili olabilen veya olmayabilen yaygın bir inflamatuvar yanıttır. Aşağıdaki kriterlerden iki veya daha fazlasının varlığı (bunlardan biri anormal ateş veya anormal lökosit sayısı olmalıdır) gereklidir.

1-Vücut kor sıcaklığının (rektal, mesane, oral veya merkezi sonda ile ölçülen) >38,5°C veya <36°C olması

2-Ortalama kalp hızının yaşa göre normalin iki standart sapmadan fazla üzerinde olması olarak tanımlanan taşikardi veya bir yaşından küçük çocuklar için ortalama kalp hızının yaşa göre <10. persentil olması olarak tanımlanan bradikardi (Tablo 1)

3-Ortalama solunum hızı yaşa göre normalin iki standart sapmadan fazla üzerinde veya akut pulmoner süreç için mekanik ventilasyon gereksinimi (Tablo 1)

4-Lökosit sayısı yaşa göre yüksek veya düşük veya olgunlaşmamış nötrofilin >%10 olması

Tablo 1: Yaşa özgü yaşamsal belirtiler (kalp hızı, solunum hızı ve kan basıncı) ve laboratuvar değişkenleri (lökosit sayısı) (1 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Yaş grubu	Kalp Hızı/dk		Solunum sayısı/dk	Lökosit sayısı 10^3 mm
	Taşikardi	Bradikardi		
0 gün- 1 hafta	>180	<100	>50	>34
1 hafta-1 ay	>180	<100	>40	>19.5 ve <5
1 ay- 1 yaş	>180	<90	>34	>17.6 ve <5
2-5 yaş	>140	-	>22	>15.5 ve <6
6-12 yaş	>130	-	>18	>13.5 ve <4.5
13-18 yaş	>110	-	>14	>11 ve <4.5

Sepsis: SIRS ile beraber şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyon varlığın sepsis olarak tanımlanır.

Ağır sepsis: Sepsis, kardiyovasküler disfonksiyon, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) veya iki veya daha fazla diğer organ sisteminde disfonksiyon ile ilişkili olduğunda ağır sepsis olarak kabul edilir.

Septik şok: Bir saat içinde ≥40 mL/kg izotonik sıvı verilmesine rağmen devam eden kardiyovasküler disfonksiyon varlığında septik şok olarak adlandırılır.

Refrakter septik şok: En az 40 ile 60 mL/kg sıvı resüsitasyonuna rağmen kardiyovasküler disfonksiyon devam ediyorsa sıvıya refrakter septik şok; dopamin ve/veya doğrudan etkili katekolaminler (epinefrin, norepinefrin) ile tedaviye rağmen şok devam ediyorsa katekolamine dirençli septik şok olarak tanımlanır.

Çoklu organ yetmezliği: Organ disfonksiyonunun güvenilir bir şekilde tanımlanması ve ölçülmesi, septik şoklu çocuklarda klinik değişikliklerin ve tedaviye yanıtın izlenmesi için yararlıdır. Uluslararası Pediatrik Sepsis Uzlaşısı özgüllük, duyarlılık ve laboratuvar testlerinin yaygın kullanılabilirliği dengesini dikkate alarak çeşitli skorlama sistemlerine dayalı organ disfonksiyonu kriterleri geliştirmiştir. Bu kriterler şöyledir:

1-Kardiyovasküler (herhangi bir kriterin varlığı)

- Hipotansiyon
- Kan basıncını korumak için vazoaktif bir ilaca ihtiyaç duyulması
- Aşağıdaki kriterlerden herhangi ikisinin varlığı:

- metabolik asidoz,
- arteriyel laktatta yükseklik,
- oligüri,
- kapiller dolum zamanında uzama,
- santral -periferik ısı farkının 3°C dereceden fazla olması

2-Solunum (herhangi bir kriterin varlığı)

- Arteriyel oksijen basıncı/inspire edilen oksijen fraksiyonu (PaO_2/FiO_2) <300
- Arteriyel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$)>65 torr veya başlangıç $PaCO_2$ >20 mmHg
- Oksijen satürasyonunu ≥% 92 tutmak için FiO_2 ihtiyacının >%50 olması
- Hastanın mekanik ventilasyon ihtiyacı.

3-Nörolojik (herhangi bir kriterin varlığı)

- Glasgow koma skoru(GKS) ≤11
- Mental durumda akut değişiklik olması.

4-Hematolojik (herhangi bir kriterin varlığı)

- Trombosit sayısı <80.000/mikroL
- Son üç gün içinde kaydedilen en yüksek trombosit değerinden %50 düşüş
- International ratio (INR)>2

5-Böbrek (herhangi bir kriterin varlığı)

- Serum kreatinin yaşa göre normalin üst sınırının ≥2 katı olması
- Bazal kreatinin değerinde iki kat artış.

6-Karaciğer (herhangi bir kriterin varlığı)

- Total bilirubin ≥4 mg/dL (yenidoğan için geçerli değildir)
- Alanin aminotransferaz (ALT) >yaş için normal üst sınırının 2 katı.

Epidemiyoloji

Pediatrik sepsisten kaynaklanan genel hastalık yükü, önemli bölgesel farklılıklarla birlikte küresel olarak yüksektir. Sepsisli çocuklar için mortalite, hastalığın şiddetine, risk faktörlerine ve coğrafi konum gibi faktörler bağlı olarak değişmekle birlikte, %4 ile %50 arasında bildirilmiştir. Sepsisten ölen çocukların büyük çoğunluğu refrakter şok ve/veya çoklu organ yetmezliğinden olmaktadır ve ölümlerin çoğu tedavinin ilk 48 ile 72 saati içinde meydana olmaktadır. Bu nedenle erken teşhis ve uygun tedavi yönetimi, sepsisli çocukların sonuçlarını en iyi duruma getirmek için kritik öneme sahiptir.

Risk faktörleri

Aşağıdaki faktörler septik şok için artmış risk ile ilişkilendirilmiştir:

- Bir aydan küçük yaş
- Ciddi yaralanma (örneğin büyük travma, yanıklar veya penetran yaralar)
- Kronik zayıflatıcı tıbbi durum (örneğin sık aspirasyon pnömonisi ile birlikte statik ensefalopati, düzeltilmemiş konjenital kalp hastalığı, kısa bağırsak sendromu)
- Konak immün supresyonu (malignite, insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu, konjenital immün yetmezlik, şiddetli malnütrisyon, orak hücre hastalığı ve dalak disfonksiyonu olan hastalıklar veya immün modülatör ilaçlar)
- Büyük cerrahi kesiler
- Kalıcı vasküler kateterler veya diğer invaziv cihazlar (örn. endotrakeal tüp, idrar sondası, göğüs tüpü)
- Sık enfeksiyon ile birlikte idrar yolu anormallikleri

Patojenler

Sepsise bakteriyel, viral, fungal, parazitik ve riketsiyal enfeksiyonlar neden olabilir. Bakteriler ve virüsler en sık tespit edilen patojenlerdir.

Bakteriler

Spesifik patojenik organizmaların sıklığı kurumdan kuruma değişmekle birlikte, ağır sepsisli çocuklardan izole edilen en yaygın bakteriyel patojenler şunlardır:

- Metisiline dirençli suşlar (MRSA) dahil olmak üzere *Staphylococcus aureus*
- Koagülaz-negatif *Stafilokok* (özellikle yenidoğanlarda veya damar içi kateteri olan küçük bebeklerde)
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Grup B streptokok* (yenidoğanda)
- Karbapeneme dirençli suşlar dahil *Pseudomonas aeruginosa*
- Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz aktivitesine (ESBL) sahip olanlar da dahil olmak üzere *Escherichia coli*
- Vankomisine dirençli türler de dahil olmak üzere *Enterococcus* türleri
- *Klebsiella* türleri (ESBL aktivitesine sahip olanlar dahil)
- Mukozit ve nötropenisi olan akut miyeloid lösemili çocuklarda alfa *streptokok*

Daha az yaygın olmakla birlikte, özellikle aşılanmamış popülasyonlarda meningokok enfeksiyonları ve *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes*'in toksin üreten suşlarının neden olduğu toksik şok sendromu, çocuklarda sepsisin önemli nedenleri olmaya devam etmektedir.

Yaş, immün yetmezlik, kalıcı vasküler kateterin varlığı gibi faktörlere bağlı olarak etken patojenlerin prevalansını değişmektedir.

Üç ay veya daha küçük bebeklerde, gram-negatif mikroorganizmalar, özellikle *Escherichia coli* ve *Grup B streptokok* en sık izole edilenlerdir. *Staphylococcus aureus* da sık görülen bir patojendir. Sepsis ve febril nötropenisi olan hastalarda hem gram-pozitif (örn. koagülaz-negatif *Staphylococcus, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridans*) hem de gram-negatif organizmalar (örn. *Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella* türleri) yaygındır. *Enterobacter, Citrobacter ve Acinetobacter türleri ve Stenotrophomonas maltophilia* dahil olmak üzere diğer gram-negatif organizmalar da daha az sıklıkla görülür. *MRSA* ve bazı *Pseudomonas aeroginosa* türleri ve ESB üreten organizmalar gibi çoklu ilaca dirençli gram-negatif bakteriler sıklıkla izole edilmektedir.

Koagülaz-negatif *Stafilokok* kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları gibi hastane kaynaklı bakteriyel enfeksiyonlarda en sık izole edilen mikroorganizmadır ve bunu gram-negatif mikroorganizmalar takip eder.

Virüsler

Viral patojenler sepsise neden olabilir ve bakteriyel patojenlerden ayırt edilmeleri zordur. Etiyolojiler arasında solunum virüsleri (örneğin, influenza, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 [SARS-CoV-2], parainfluenza, adenovirüs, solunum sinsityal virüsü [RSV] ve insan metapnömovirüsü) ve Dengue şok sendromuna neden olabilen sivrisinek kaynaklı bir patojen olan Dengue virüsü yer alır. Bu virüsler, özellikle pandemik H1N1 influenza suşu ve SARS-CoV-2, izole olarak sepsis sendromuna neden olabilirken, şiddetli sepsis veya septik şok geçiren hastalarda bakteriyel koenfeksiyonların, özellikle de metisiline dirençli Staphylococcus aureus'un varlığından şüphelenilmelidir.

Mantarlar

Mantar enfeksiyonları, özellikle de kandida türleri, ağır sepsis ve septik şok geçiren çocuk hastaların %10'unda bildirilmiştir. Mantar sepsisi, aşağıdakileri içeren belirli risk faktörlerine sahip çocuklarda daha yaygındır.

- Malignite veya diğer immün sistemi baskılayan tıbbi durumlar
- Kalıcı vasküler kateterler
- Uzun süreli nötropeni (>4 ila 7 gün)
- Yakın zamanda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı

Klinik Belirtiler

Sepsisli çocuklarda, yaşamsal belirtiler (vital bulgular) ve beyaz kan hücresi sayısında değişiklikler olabilir. Bu değişikliklerin olması sistemik inflamatuar yanıt sendromunu (SIRS) gösterir. Perfüzyon bozukluğunun olması, septik şoka işaret eder. Aşağıdaki klinik bulgulardan bir veya birden fazlası olması perfüzyon bozukluğunu gösterir;

- Değişen zihinsel durum
- Sıcak veya soğuk ekstremiteler
- İdrar çıkışında azalma
- Periferik nabızlarda dalgalanma veya zayıflama/yokluk
- Kapiller dolum zamanında uzama (>2 saniye)

Fizik muayene bulguları

Şok Hipotansiyon olsun ya da olmasın yetersiz doku perfüzyonu ve oksijen iletimi bulguları çocuklarda sepsise sıklıkla eşlik eder. Bebeklerde ve çocuklarda taşikardi, spesifik olmasa da, şokun erken evrelerinde sıklıkla görülen hassas bir göstergedir. Hipotansiyon, kalp hızı, sistemik vasküler direnç ve venöz tonusta artış yoluyla kan basıncını yetişkinlere göre daha iyi koruyabilen bebek ve çocuklarda şokun geç bir belirtisidir.

Diğer fiziksel bulgular Sepsisli bebeklerde ve çocuklarda görülen ek klinik bulgular birincil enfeksiyon bölgesine işaret edebilir veya yetersiz dolaşımın neden olduğu organ yetmezliğinden kaynaklanabilir ve şunları içerir.

- Toksik veya hasta görünüm
- Dehidrasyon belirtileri (örneğin, kuru muköz membranlar, çökük gözler, azalmış idrar çıkışı, uzamış kapiller dolum süresi, azalmış cilt turgoru ve bebeklerde çökük fontanel)
- Değişen zihinsel durum (örn. sinirlilik, anksiyete, konfüzyon, letarji, somnolans)
- Yenidoğanlarda ve bebeklerde tonus azalması
- Nöbetler
- Meningismus
- Solunum depresyonu veya yetmezliği
- Bronkopnömoninin neden olduğu akciğerde raller veya azalmış solunum sesleri
- Belirgin, hassas karın (örn. intraabdominal apse)
- Kostovertebral açı hassasiyeti
- Toksik şok sendromuna bağlı maküler eritem
- Deri selüliti veya apsesi
- Kılcal damar sızıntısının neden olduğu periferik ödem

- Spesifik bir enfeksiyöz kaynağı (örn. meningokoksemi, riketsiyal enfeksiyon) veya dissemine intravasküler koagülopatiyi düşündüren peteşi veya purpura
- Yaygın S. aureus veya mantar enfeksiyonlarında görülebilen çoklu nodüller

Laboratuvar değerlendirmesi

Sepsis şüphesi olan çocuklarda aşağıdaki laboratuvar çalışmaları yapılmalıdır:

Kan şekeri: Hipoglisemi, özellikle yenidoğanlarda ve bebeklerde olmak üzere, çocuklarda sepsisle ilişkili metabolik ihtiyaçlara ve oral alımın azalmasına eşlik edebilir. Stres hiperglisemisi başlangıçta görülebilir.

Arteriyel kan gazı veya venöz kan gazı ve nabız oksimetresi: Sepsisli hastalarda sıklıkla laktik asidoz ile yetersiz doku perfüzyonu vardır. Bronkopnömoni veya pulmoner ödemden kaynaklanan hipoksemi de görülebilir.

Tam kan sayımı: Yaşa özgü lökositoz veya lökopeni pediatrik SIRS için bir kriterdir . Ayrıca nötrofili, nötropeni veya trombositopeni akut enfeksiyona işaret edebilir.

Kan laktatı: Kan laktatının >2,0 mmol/L (18 mg/dL) yükselmesi hipoperfüzyonu düşündürür. Septik şoklu pediyatrik hastalarda başlangıç kan laktatının >3,5 mmol/L (31,5 mg/dL) olması, özellikle kalıcı ise, artmış mortalite riski ile ilişkilidir.

Serum elektrolitleri: Elektrolit bozuklukları (örn. hiponatremi, hiperkalemi, hipokalemi ve hipofosfatemi), uygunsuz anti-diüretik hormon salgılanması sendromu, gastroenterit ve kapiller sızıntı gibi sepsis ve septik şokla ilişkili hastalık süreçlerine eşlik edebilmektedir.

Kan üre azotu ve serum kreatinin: Kan üre azotundaki yükselme dehidratasyonu gösterebilir. Kreatinin yüksekliği prerenal azotemiyi yansıtabilir. Serum kreatininin yaşa göre normalin üst sınırının ≥2 katı olması veya bazal kreatininin iki kat artması sepsis ortamında böbrek fonksiyon bozukluğunu tanımlar.

Serum kalsiyumu: Hipokalsemi (iyonize kalsiyum <1,1 mmol/L) miyokardiyal fonksiyonu ve vasküler tonusu etkileyebilir ve varsa düzeltilmelidir. Serum kalsiyumu anormalse, serum fosforu ve magnezyum da ölçülmelidir.

Serum total bilirubin ve alanin aminotransferaz: Total bilirubin ≥4 mg/dL (yenidoğan için geçerli değildir) veya alanin aminotransferaz (ALT) >yaş için normalin üst sınırının 2 katı olması sepsis ortamında karaciğer fonksiyon bozukluğunu gösterir.

Protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), uluslararası normalleştirilmiş oran (INR): PT ve aPTT veya INR'deki yükselme yaygın intravasküler koagülopatiyi (DIC) düşündürür.

Fibrinojen ve D-dimer*:* Azalmış fibrinojen ve artmış D-dimer, tüketim koagülopatisi ve DIC varlığını destekler.

***Kan kültürü*:** Sepsisli çocuklarda bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonlarının yüksek prevalansı göz önüne alındığında, tercihen antibiyotik uygulanmadan önce tüm hastalardan kan kültürleri alınmalıdır.

İdrar tahlili: Bakteri, nitrit veya piyüri varlığı idrar yolu enfeksiyonunu düşündürür.

***İdrar kültürü*:** İdrar yolu enfeksiyonu, sepsisli çocuklarda yaygın bir enfeksiyon kaynağıdır ve idrar kültürleri tüm hastalarda, tercihen antibiyotik uygulamasından önce alınmalıdır.

***Diğer kültürler*:** Diğer kültürler (örneğin, beyin omurilik sıvısı [BOS], yara kültürü, apse koleksiyonundan aspire edilen sıvı ve/veya viral veya mantar kültürleri) klinik bulguların gösterdiği şekilde alınmalıdır. Şok geçiren çocuklara lomber ponksiyondan (LP) önce uygun resüsitasyon uygulanmalıdır. Örnek olarak, bakteriyel menenjiti olabilecek septik şoktaki hemodinamik olarak stabil olmayan bir hastaya acil sıvı resüsitasyonu yapılmalı, kan kültürü alınmalı ve mümkün olan en kısa sürede uygun ampirik antibiyotik verilmelidir; LP çocuğun durumu stabilize olana kadar ertelenmelidir.

Görüntüleme

Takipne, raller, hırıltılı solunum, hipoksemi veya beyaz kan hücresi sayısı 20.000/mm3'ten fazla olan çocuklara bronkopnömoni, pulmoner ödem ve kalp boyutunu değerlendirmek için akciğer grafisi çekilmelidir. Kardiyomegali, aşırı sıvı yüklenmesi veya konjenital kalp hastalığını düşündürür.

Klinik bulgulara bağlı olarak başka görüntülemeler de uygun olabilir. Örneğin, koagülopati kanıtı ve mental durum değişikliği olan hastada kafa içi kanamayı değerlendirmek için bilgisayarlı tomografi (BT) gerekli olabilir; karın içi apseyi değerlendirmek için ultrason veya bilgisayarlı karın tomografisi endike olabilir.

Ayırıcı Tanı

Sepsis ile uyumlu bulguları olan tüm çocuklarda, enfeksiyöz bir etiyoloji belgelenene kadar hedefe yönelik tedavi ve antibiyotik uygulaması gereklidir. Bununla birlikte, çeşitli durumlar benzer klinik belirtilere sahip olabilir ve klinik stabilizasyon gerçekleştikten sonra, klinik bulguların dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesine dayanarak sepsise alternatif bir etiyoloji ortaya çıkabilir.

Yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde sepsis ayırıcı tanıları şunları içerir:

- Çocuk istismarı (örneğin, kötü niyetli kafa travması)
- Hipoglisemi
- Çevresel hipertermi
- Nöbetler

- Konjenital kalp hastalığı, özellikle iki haftadan küçük hastalarda görülen sol taraflı obstrüktif lezyonlar (örn. aort koarktasyonu, hipoplastik sol kalp sendromu)
- Kardiyak aritmiler (öncelikle supraventriküler taşikardi)
- Miyokardit veya primer kardiyomiyopati
- Doğuştan metabolizma hastalıkları
- Konjenital adrenal hiperplazi
- Volvulus ile birlikte malrotasyon
- İntussusepsiyon
- Pilor stenozu
- Posterior üretral valv
- Nekrotizan enterokolit
- Dehidrasyon ile seyreden gastroenterit
- Su zehirlenmesi
- Toksik maruziyetler (örneğin, methemoglobinemi veya karbon monoksit zehirlenmesi)
- Akut bilirubin ensefalopatisi
- Viral hemorajik ateş (örn. Hantavirüs)

Tedavi

Tedavide öncelikle amaç vital organların kanlanmasının sağlanması, doku oksijenizasyonunun devamının sağlanması , altta yatan enfeksiyonun tedavisi ve komplikasyonlardan kaçınmak olmalıdır. Sepsis ve septik şoklu hastada tedavinin ilk basamağı hastanın hava yolu, solunumu ve dolaşımının değerlendirilerek yaşamsal bulgularının güvence altına alınmasıdır.

0- 5. Dakikada yaplması gerekenler:

İlk değerlendirmeye (ABCDE) ve acil stabilizasyona başlanır.

A(Airway) Havayolu:

- Hava yolu açıklığını sağlanır ve güvence altına alınır.
- Hava yolu açık ve bilinç açıksa rahat-uygun pozisyon verilir.
- Havayolu tehlikedeyse pozisyon verilir, gerekirse aspire edilir.

B(Breathing) Solunum:

- Oksijen tedavisini yüksek akımla geri solumasız rezervuarlı maske ile veya yüksek akım nazal kanülle başlanır (Hipoksi ve hiperoksiden kaçınılmalı).
- Solunum eforu yetersizse balon-maske ile pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) yapılır, entübe edilir.

C (Circulation) Dolaşım:

• Hızla intravenöz yol sağlanır.

• IV kanülün takılamadığı durumlarda fazla zaman kaybetmeden kemik içi yol açılır.

5 - 15. dakika arasında yapılması gerekenler (sıvı yüklemesi)

- 20 ml/kg % 0.9 NaCl(serum fizyolojik) , üçlü musluk ya da basınçlı torba yöntemleri ile 5 dakikada İV bolus şeklinde verilir (Dolaşım düzelinceye kadar 40-60 mL/kg 'a kadar sıvı ihtiyacı olabilir.)
- Her sıvı yüklemesi sonrası hastayı yüklenme bulguları (hepatomegali, ral ya da gallop ritmi varlığı) açısından tekrar değerlendirmek gerekir.

Sıvı tedavisine yanıtı değerlendirmede;

- Kalp hızının eşik değerler arasına inmesi
- Kapiller geri dolum zamanın ≤ 2 saniye olması
- Mental durumda iyileşme
- İdrar çıkışında artış olması

Bunların yanısıra, glukoz ve iyonize kalsiyum düzeyleri düşük ise düzeltilmesi gereklidir. Kültür alınması için antibiyotik tedavisi geciktirilmemelidir ve ilaç seçimi, hastanın yaşına, hastalık öyküsüne, altta yatan klinik durumuna, hastanenin ve ünitenin antibiyotik direnç durumlarına göre belirlenmelidir.

15-60. dakika arasında yapılması gerekenler:

Sıvı Dirençli Şok

- Sıvıya dirençli şokta inotrop tedavisi mümkün ise en geç bir saat içinde başlanmalıdır (sıvı yüklemesi yapılırken ikinci bir damar yolundan inotrop tedavisi başlanabilir). Septik şok tedavisinde inotrop olarak ilk sırada adrenalin tercih edilmektedir. Ancak klinik duruma göre noradrenalin, dopamin, vazopressin, levosimendan, milrinon gibi inotrop ilaçlar da kullanılabilmektedir.
- Santral yol olmaması durumunda periferal yoldan inotrop tedavisini başlanabilir
- Deneyimli sağlık çalışanlarının olması durumunda santral venöz kateter takılır.
- Entübasyon açısından hasta her aşamada değerlendirilir.

60. dk sonrası yapılması gerekenler

Katekolamin dirençli şok

Uygun sıvı resusitasyonu ve inotrop desteği uygulanan hastaların çoğunda tedavi yanıtı alınsa da bazı hastalarda inotrop desteğine rağmen şok bulguları devam edebilir. Bu durum katekolamin dirençli şok olarak adlandırılmaktadır. Septik şok hastasının bu dönemden itibaren tedavisine, acil servis sonrası mümkünse çocuk yoğun bakım ünitesinde devam edilmelidir.

Katekolaminlere cevapsız hastalarda bazal kortizol için numune alındıktan sonra hidrokortizon 1-2 mg/kg/gün'lük stres dozundan 50 mg/kg/gün'lük şok dozuna kadar geniş bir aralıkta hastanın yanıtına göre titre edilerek kullanılabilir.

Antibiyotik Tedavisi

Ağır sepsis veya septik şok tanısı konulduktan sonraki ilk 1 saat içinde intravenöz antibiyotikler başlanmalıdır. Antibiyotik tedavisinin erken başlanılmasının sağ kalım üzerine olumlu etkisi vardır. Sepsiste antibiyotik seçimi çoğu kez ampirik yapılır. Başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi, fokal enfeksiyon odağına, hastanın yaş grubuna, risk faktörüne, o bölge ve hastanenin mikroorganizma profili ve antibiyotik direnç durumuna, enfeksiyonun kazanılış yolu ve antibiyotiğin doku penetrasyonu ve toksisitesine göre planlanır.

Ekstrakorporeal Tedaviler

Septik şok tedavisinde sürekli renal replasman tedavisi (SRRT), Terapötik plazma değişimi ve Ekstrakorporeal Membran Oksijenizayonu (ECMO) tedavilerinin de yeri vardır .

Kaynaklar

1-Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis: International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsisand organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 2005; 6:2–8.

2-Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. Pediatr Crit Care Med 2020; 21:186.

3-Ames SG, Davis BS, Angus DC, et al. Hospital variation in risk-adjusted pediatric sepsis mortality. Pediatr Crit Care Med 2018; 19:390–96.

4-Gaines NN, Patel B, Williams EA, Cruz AT. Etiologies of septic shock in a pediatric emergency department population. Pediatr Infect Dis J 2012; 31:1203.

5-Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:695.

6- Dhanani S, Cox PN. Infectious syndromes in the pediatric intensive care unit. In: Fuhrman & Zimmerman's Pediatric Critical Care, 4th ed, Fuhrman BP, Zimmerman JJ (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia: 2011; p.1336.

7-Alder N.M,Sandquist M, Wong H.R. Sepsis. In: Fuhrman & Zimmerman's Pediatric Critical Care, 5th ed, Fuhrman BP, Zimmerman JJ (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia: 2017; 1520-40.

ÇOCUKLARDA ŞOKA YAKLAŞIM

Dr. Öğr. Ü. Ümüt Altuğ
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Tanım

Şok, doku perfüzyon bozukluğu sonucunda dokuların ihtiyacı olan maddeleri ve oksijenlenmesinin karşılanamadığı akut ve kritik bir durumdur. Damariçi sıvı hacminin azalması veya anormal dağılımı veya kardiyovasküler fonksiyonların bozulmasına neden olan durumlar sonucunda gelişir. Perfüzyon bozukluğunun uzun sürmesi durumunda dokulara yeterli kan akımı olmaz, yeterli oksijen sağlanamaz ve metabolitler uzaklaştırılamaz. Oksijen sunumu yetersiz olduğu için anaerobik metabolizma gelişir ve hücresel hasarlanma meydana gelir. Hastada kısa süre içinde kardiyovasküler kollaps ve daha geç evrede çoklu organ yetmezliği ile ölüm görülebilir.

Şokun Sebepleri ve Sınıflandırılması

Şok etyolojilere göre sınıflandırıldığında hipovolemik, kardiyojenik, obstrüktif ve distribütif (dağılımsal) şok olarak 4 alt gruba ayrılabilir. Ancak bunları birbirinden tam olarak ayırmak zordur, birbirlerinin içine girebilirler.

1) Hipovolemik şok çocuklardaki en sık şok nedenidir. Ekstravasküler aralığa kıyasla, damar içi hacmin yetersizliği daha fazladır. Genellikle dehidratasyon veya kanamaya bağlı olarak gelişir, ama kapiller geçirgenliğin artmasından dolayı, damar yatağından ekstravasküler kısma sıvı geçişi sonucu da görülebilir. Sepsis, yanık ve anafilaksi gibi durumlarda da görülebilir. Nevrotik sendrom, Diabetes Mellitus ve Diabetes insipitusta da görülebilir.

2) Kardiyojenik şok, myokardiyal fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. İntravasküler hacim yeterli veya artmış olabilir, fakat yetersiz myokardiyal fonksiyon nedeni ile atım hacmi ve kalp debisi sınırlanır. Eğer hastanın oral alımı iyi değilse kardiyojenik şokla beraber hipovolemi de görülebilir. Ağır konjestif kalp yetmezliği, geçirilmiş kardiyak cerrahi, myokardit, disritmiler (SVT, VT, VF, A-V bloklar, junctional ektopik taşikardi, bradikardi), ilaçlar (beta bloker, kalsiyum kanal blokeri, kemoterapötik ilaçlar, barbitüratlar), metabolik bozukluklar (asidoz, hiperkalemi, hipokalsemi vb), kardiyomyopati (dilate, infiltratif) ve septik şokun geç döneminde kardiyojenik şok görülebilir.

3) Obstrüktif şok, kardiyak tamponad, tansiyon pnömotoraks, hemotoraks, duktus bağımlı konjenital kalp hastalıklarında (kritik aort stenozu veya koarktasyonu, kesintili aortik

ark, ciddi mitral stenoz, mitral atrezi, hipoplastik sol kalp) ve masif pulmoner embolide gelişebilir.

4)Distribütif şok, kan hacminin uygunsuz dağılımı ile karakterizedir. Bu tip şoka sepsis, anafilaksi ve nörojenik şok yol açabilir.

Septik şok

- 1 saatte ≥ 40 ml/kg izotonik sıvı uygulanmasına rağmen hipotansiyon olması (yaşa göre < 5p veya < 2 SD olması)

  veya

- Kan basıncını normal sınırlarda tutmak için vazoaktif ilaca ihtiyaç duyulması

  veya

- Aşağıdakilerden ikisi:

  ➢Açıklanamayan metabolik asidoz (baz açığı > 5 mEq/L)

  ➢Arteryal laktat düzeyinin normalin 2 katından daha fazla olması

  ➢Oligüri (idrar akımı < 0,5 ml/kg/saat)

  ➢Kapiller geri dolum zamanı > 5 sn

  ➢Santral periferik ısı farkı > 3°C

olması olarak tanımlanır.

Şok, kompanze veya dekompanze şok olarak da ikiye ayrılabilir. Kompanze şok, sistolik kan basıncının normal olması şartı ile doku ve organ perfüzyonunun yetersizliği (taşikardi, soğuk ekstremiteler, uzamış kapiller geri dolum zamanı, santral nabızlarla karşılaştırıldığında zayıf periferik nabızlar) ile karakterizedir.

Dekompanze şok, kompenzatuvar mekanizmaların yetersizliğinde gelişir ve son organ perfüzyonu yetersiz olur. Bilinç değişikleri, idrar çıkışında azalma, metabolik asidoz, takipne, zayıf santral nabızlar ve en önemlisi de sistolik hipotansiyon görülür.

Tanı

Şok klinik bir tanıdır. Erken dönemde (kompanze faz) yaşamsal öneme sahip organların işlevlerini korunmak için beyin ve koronerlere oksijen sunumunu artırılır. Bu nedenle cilt gibi organlara giden kan azalır. Periferik damar direnci ve kalp hızı artar, kalp debisi normale yakındır ve hipotansiyon gelişmez. Bu nedenle erken dönemde tanı koymak güçtür. Klinik bulgular normal bir çocuktan pek farklı olmayabilir.

Tanıda öncelikli amaç solunum veya dolaşım yetmezliğinin erken tanınmasıdır. Daha sonra şok tipi belirlenip yaşamı tehdit eden ve özel tedavi gerektiren durumların (hemotoraks,

pnömotoraks, kardiyak tamponad, masif kanama, anafilaksi, pulmoner emboli vs.) varlığı hızlıca tespit edilmelidir.

Öyküde sıvı kaybı, travma, konjenital veya edinsel kalp hastalığı, ateş, immün yetmezlik, allerjen maruziyeti, ilaç/toksin maruziyeti, adrenal yetmezlik ve kanama/pıhtılaşma bozukluğu sorgulanmalıdır.

Şoktaki hastanın kardiyovasküler performansı dikkatlice değerlendirilmelidir. Kardiyovasküler fonksiyon için kalp hızı, nabız, kapiller geri dolum zamanı ve kan basıncı; organ etkilenimi için beyin, deri ve böbrekler dikkatle değerlendirilmelidir.

Kalp Hızı

Erken dönemde kalp debisi düştüğü için fizyolojik cevap olarak kalp hızı artmıştır ve en erken bulgulardan biri taşikardidir. Süt çocukları ve daha büyük çocuklarda normal kalp hızı değerleri Tablo 1' de verilmiştir. Kalp hızındaki değişikliklerin izlenmesi tedaviye olan cevabı değerlendirmede faydalı olabilir. Hasta taşikardiye rağmen yeterli kalp debisini ve oksijen sunumunu sağlayamazsa doku hipoksisi ve asidoz gelişir. Acil müdahale edilmesi son derece önemlidir ve erken müdahale edilmezse bradikardi ve kardiyak arrest gelişir.

Tablo 1. Çocuklarda normal kalp hızı (/dk) değerleri (1 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Yaş	**Uyanık**	**Ortalama**	**Uykuda**
Yenidoğan-3 ay	85-205	140	80-160
3 ay- 2yaş	100-190	130	75-160
2 yaş- 10 yaş	60-140	80	60-90
>10 yaş	60-100	75	50-90

Kan Basıncı

Yeterli kalp debisinin sağlanması için kalp hızının ve kalp kontraktilitesinin artışı gerekmektedir. Eğer yeterli debi sağlanamazsa hipotansiyon gelişir ve dekompanze şok tablosu meydana gelir. Çocuklarda sistemik damar direncinin artışı ile kan basıncı normal sınırlarda tutulur. Hipotansiyon kardiyovasküler fonksiyonların yerine getirilemediğini gösterir ve çocuklarda şokun geç ve ani gelişen bir bulgusudur. Hipotansiyon dekompanze şokun bulgusu olup ani kardiyak arrest gelişebilir. Çocuklarda normal kan basıncı yaşa göre değişkenlik gösterir. Çocuklarda sistolik hipotansiyon alt sınırları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çocuklarda sistolik kan basıncı alt sınırları (6 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Yaş	**Kan basıncı (mmHg) alt sınırı**
Yenidoğan dönemi (0-28 gün)	60 mmHg
1 ay- 1 yaş	70 mmHg
1-10 yaş	70+(2xyaş)(yaş yıl cinsinden)
>10 yaş	90 mmHg

Nabızlar

Çocuklarda karotis, asiller, brakiyal, radikal, femoral, dorsalis pedis ve posterior tibial nabızlar palpe edilebilir. Kompanze şokta santral nabızlarla kıyaslandığında periferal nabızlar zayıf alınırken, dekompanze şokta santral nabızlar da zayıf alınır.

Beyin için bilinç durumu, böbrekler için idrar çıkışı ve deri için de ekstremitelerin ısısı, cilt rengi ve kapiller dolum zamanı değerlendirilir.

Laboratuvar

Şok klinik bir tanıdır. Laboratuvar tetkikleri tanının doğrulanması, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, organ yetmezliği ve komplikasyonların izlenmesi için kullanılmaktadır. Şoktaki hastadan ilk aşamada tam kan sayımı, glikoz, serum elektrolitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, albümin, kan gazı, laktat, iyonize kalsiyum, tam idrar tetkiki (dansite, keton, glikoz) tetkikleri istenmekte ancak şokun tipine göre ek tetkikler de istenebilmektedir. Gereklilik halinde telekardiyografi, akciğer grafisi gibi görüntüleme yöntemlerine de başvurulabilir. Şok tiplerine göre istenmesi uygun olan ek tetkikler aşağıda verilmiştir;

Hemorajik şok

- Kan grubu,cross match
- Koagülasyon testleri

Kardiyojenik şok

- Elektrokardiyografi (EKG)
- Ekokardiyografi
- Kardiyak enzimler
- Toksikolojik tarama

Obstrüktif şok

- Direkt grafi veya toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT)
- BT anjiografi
- Hasta başı Ultrasonografi (USG)
- Ekokardiyografi

Septik şok

- Hastadan enfeksiyona yönelik kan, idrar ve diğer kültürler
- Akut faz reaktanları (C reaktif protein, prokalsitonin)
- Enfeksiyon kaynağına yönelik teolojik testler

Travma

- Direk grafiler
- Odağa yönelik BT ve USG

Şokun Tedavisi

Erken, agresif, hızlı ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımı mortaliteyi düşüren en önemli faktördür. Şok tedavisinde temel prensipler bu çerçevede yapılmalıdır. Tedavi ile doku perfüzyonunu artırmak, doku oksijenizasyonunu artırmak ve oksijen tüketimi amaçlanır. Bütün şok tiplerinde hastanın havayolu açıklığı, oksijen desteği ve gereklilik halinde ventilasyon desteği yapılmalıdır. Tedavinin temel prensipleri ise şu şekilde özetlenebilir:

Kan oksijen içeriği ve taşıma kapasitesinin artırılması

- 10L/dk, %100 oksijen
- Kan transfüzyonu
- Ventilasyonun sağlanması (entübasyon)

Volüm replasmanı (IV-iki damar yolu, açılamazsa IO)

- Bolus sıvı tedavisi
- Kan transfüzyonu

Kalp debisinin düzeltilmesi

- İnotropik, vazopresör, vazodilatatör ilaçların kullanımı

Oksijen ihtiyacının azaltılması

- Erken entübasyon
- Sedasyon ve analjezi

Metabolik bozuklukların düzeltilmesi

- Hipoglisemi, hipokalsemi, hiperkalemi ve metabolik asidozun tedavi edilmesi

Sıvı bolus tedavisi

Ventriküler ön yükü sağlamak ve vasküler yatağı doldurmak için rolüm deplasmanı yapmak şarttır. Bunu sağlamak amacıyla öncelikle periferal damar yolu veya açılamadığı takdirde intraosseöz (kemik içi) yol açılmalıdır. Şartlar uygunsa santral venöz kateder de takılabilir. Verilecek sıvının belirlenmesinde hastanın klinik durumu ön planda olmakla birlikte

izotonik kristalloidler (normal serum fizyolojik), dengeli kristalloidler (ringe laktat), kolloidler (albümin) ve kan verilebilecek sıvılar arasındadır.

Normal serum fizyolojik tek seferde 10-20 ml/kg olacak şekilde 5-20 dakikada olacak şekilde hastaya hızlıca verilir. Sadece kardiyojenik şok durumunda (yüklenme bulguları varlığında) 10 ml/kg olacak şekilde 60 dakikada verilir. Hastada sıvı bolus tedavisi sonrasında taşikardide azalma, nabız dolgunluğunda artma, kapiller geri dolum zamanının 2 saniye altına inmesi ve kan basıncının normale dönmesi durumunda hastanın sıvıdan fayda gördüğü düşünülür ve gereklilik halinde sıvı bolus tedavisi 3 defa tekrarlanabilir. Ancak hastada sıvı bolus tedavisi sonrasında akciğer bazalinde raller, hepatomegali ve boyun venöz dolgunluğunda artış olması durumunda yüklenme düşünülür ve sıvı bolus tedavisi durdurulur.

Hipovolemik şok tedavisi

- Sıvı bolus tedavisi
- Kan transfüzyonu (Kanama veya ciddi anemi varlığında)
- Vazoaktif & İnotroplar (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Dobutamin)

Kardiyojenik şok tedavisi

-Hipovolemi varlığında, 5-10 ml/kg serum fizyolojik veya ringer laktat 10-20 dakikada (daha az, daha yavaş) verilmeli; mevcut veya muhtemel hipervolemi yönünden hasta izlenmeli, gallop ritmi, akciğerde ral duyulması, juguler venöz dolgunluk, hepatomegali varlığında sıvı yüklenmesi düşünülmelidir. Bu durumda,inotrop tedavi başlanmalı ve gerektiğinde diüretik & vazodilatatör tedaviyi öncelikli düşünmek gerekir. Aşağıdaki klnik durumların varlığına göre uygun inotrop ajan önerilir:

- Hipotansiyon ➔Dopamin
- Normotansif ise ➔Dobutamin
- Bradikardi varsa➔Adrenalin
- Normo-hipertansif ise➔Fosfodiesteraz inhibitörü (Milrinon)
- Hipervolemi varsa➔Diüretik

Obstrüktif şok tedavisi

-20 ml/kg serum fizyolojik veya ringer laktat 5-10 dakikada bolus (hipovolemi varlığında)

-Altta yatan nedenin ortadan kaldırılması

Pnömotoraks➔Torasentez, tüp torakotomi

Tamponad➔Perikardiyosentez

Varsa cerrahi düzeltme endikasyonu➔Cerrahi onarım

Septik şok tedavisi

-Sıvı bolusu

-Antibiyotik

-Vazoaktif & intotrop ilaç

- Adrenalin
- Noradrenalin
- Dobutamin
- Milrinon
- Vazopressin

-Kan transfüzyonu

-Kortikosteroid (sıvı ve ketakolaminlere dirençli septik şokta)

- ✓ Kanıtlanmış adrenal yetmezlik,
- ✓ Adrenal yetmezlik için yüksek riske sahip hastalar,
  - Septik şok
  - Kafa veya batın travması
  - Son 6 ay içinde steroid kullanım öyküsü,
  - Etomidat tedavisi

Anaflaktik şok tedavisi

- Oksijen
- Sıvı bolus tedavisi (Gerektiğinde tekrarlanabilir)
- Adrenalin i.m (0,01 mg/kg)

Kaynaklar

1. Yıldızdaş RD, Çoban Y. Şok. Çocuk Yoğun Bakımı,1. basım.Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara: 2023; 202-217
2. Balamuth F, Fitzgerald J, Weiss SL. In: Fleisher&Ludwig's Textbook of Pediatric Emergency Medicine, 7th ed. Shaw KN, Bachur RG (Eds), Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia: 2016; p.55
3. Sinha R, Nadel S, Kisson N, et.al.: Recognition and initial management of shock.Nichols D.G.Shaffner D.H.Rogers' textbook of pediatric intensive care.2016.Wolters Kluwer Philadelphia:. 380-393.
4. Smith L.S,Badugu S, Lynn J. Hernan. Shock States. In: Fuhrman BP, Zimmerman JJ. Pediatric Critical Care, 5th ed. Philadelphia: Elsevier 2017; p417-429.

ÇOCUKLUK ÇAĞI ONKOLOJİK HASTALIKLARI

ÇOCUKLUK ÇAĞI SOLİD TÜMÖRLERİ

Dr. Öğr. Ü. Selin Yakarışık
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ

Tüm çocukluk çağı kanserleri arasında lösemilerden sonra en sık görülen kanser tipi beyin tümörleri olmakla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde bu sıra lenfomalar ile yer değiştirebilmekte ve üçüncü sırada görülebilmektedir. En sık görülen solid tümörler olan beyin tümörleri halen kansere bağlı ölümler sıralamasında lösemilerden sonra ikinci sıklıktadır. Çocukluk çağı beyin tümörleri büyük oranda glial hücre kökenlidir ve merkezi sinir sistemi (MSS) dışına metastaz yapma eğilimi düşüktür. Tümörler sıklıkla posterior fossa yerleşimlidir. Hastalığın kendisine ve tedaviye ait nörolojik ve fizyolojik sekeller sonucu hastaların yaşam kalitesi oldukça etkilenmekte ve ciddi bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Tümör tipi ve prognozu yaşa göre değişebilmekle birlikte medulloblastom gibi tümörlerde sağ kalım oranı artmaktadır, ancak diffüz intrensek pons gliomu (DİPG) gibi bazı tümörlerde prognoz yüz güldürücü değildir.

Çocuklarda beyin tümörlerinin nedeni kesin olarak bilinmemekle beraber kanser oluşumunda rol oynayan bazı yapısal ve çevresel risk faktörleri vardır. Etiyolojide iyozine radyasyon önemli bir sebep iken ailevi veya genetik bazı hastalıklar (nörofibromatozis, Li-Fraumeni sendromu vb.) beyin tümörü gelişimi ile ilişkilidir.

Çocuklarda nöbet, bilinç değişikliği, görme bozukluğu, baş ağrısı, kusma, kafa içi basınç artış sendromu (KİBAS) bulguları (hipertansiyon, bradikardi vb.), bebeklerde baş çevresinde büyüme gibi farklı başvuru nedenleri olması sebebiyle bu gibi klinik durumlarda ayırıcı tanıda beyin tümörleri düşünülmelidir. Özellikle spinal yerleşimli bir tümör varlığında tabloya idrar veya gayta kaçırma, ekstremitelerde güç kaybı gibi belirtilerin de eşlik edebileceği unutulmamalıdır.

Çocukluk çağı beyin tümörleri tanısında, tümörlerin yerleşim yerinin sıklıkla infratentoryel olması nedeniyle, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tomografiye göre daha üstündür. Bilgisayarlı beyin tomografisi (BT) özellikle kemik lezyonları ve kalsifikasyonları göstermek için uygundur. Spinal tümörlerin tanı ve görüntülemesinde ilk tercih MRG olmalıdır. Sitopeni varlığında kemik iliği örneklemesi yapılmalıdır. Germ hücreli tümör şüphesinde alfa

fetoprotein (AFP) ve beta HCG düzeylerine bakılması faydalıdır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklemesi, BOS'da hücre sayımı ve sitolojik inceleme yapılmalıdır.

Beyin tümörlerinde ilk basamak tedavi cerrahidir. Cerrahi eksizyon tümörün histopatolojik tanısını belirleme ve tümör hacminin azaltılmasında rol oynar. Tedavi şekli hastanın yaşı, tümörün tipi ve yerleşimine göre değişiklik gösterebilmektedir. Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiden oluşan kombine tedavi rejimleri de seçilmiş olgularda uygulanabilmektedir. Ancak kranial radyoterapinin büyüme gelişme üzerine olumsuz yan etkileri nedeniyle 3 yaşından küçük olan hastalara radyoterapi verilmez.

Dünya sağlık örgütü beyin tümörlerinin sınıflandırılmasında, tümörlerin fenotipik ve moleküler özelliklerini kombine ederek bir sınıflama oluşturmuştur. Bu sınıflamadan daha basit olarak ise beyin tümörleri başlıca 7 grup altında düşünülebilir:

1. Nöroepitelyal tümörler
2. Periferik sinir tümörleri
3. Meningeal tümörler
4. Lenfoma ve hematopoietik tümörler
5. Germ hücreli tümörler
6. Sellar bölge tümörleri
7. Metastatik tümörler

Çocuklarda en sık görülen beyin tümörleri (histolojik alt tiplerine göre) ve en sık yerleşim yerleri Tablo 1 ve 2'de verilmiştir.

A) Medulloblastom

Medulloblastom (MBL) posterior fossada sık görülen embriyonel bir tümördür. Primitif nöroektodermal tümör (PNET) olup çocuklarda en sık görülen beyin tümörüdür. Erkeklerde ve 7-8 yaş grubunda daha sık görülür. Supratentorial yerleşimli olanlar sPNET olarak adlandırılırlar. Tanı anında %40 oranında metastaz saptanır. Hastalar genellikle akut KİBAS bulguları ve serebellar sistem bulguları (ataksi, tremor, dizartri vb.) ve sıklıkla da 6. kranial sinir tutulumu ile başvururlar. Hızlı bir şekilde beyin BT veya mümkünse MRG çekilmeli ve acil cerrahi uygulanmalıdır. Metastaz oranı yüksek olması nedeni ile cerrahi öncesi spinal görüntüleme ve cerrahi sonrası BOS örneklemesi mutlaka yapılmalıdır. Hemogram tablosunda patolojik bulgular olması halinde ise kemik iliği örneklemesi yapılmalıdır.

Tablo 1. Sık Görülen Beyin Tümörlerinin Histolojik Sınıflandırılması (7 numaralı kaynaktan alınmıştır)

Primer Histoloji	Alt Tipler
Astrositik tümörler	Difüz astrositoma Düşük dereceli fibriler astrositoma (LGFA) Anaplastik astrositoma (AA) Glioblastoma multiforme (GBM) Pilositik astrositoma (PA) Pilomiksoid astrositoma (PMA) Pleomorfik ksantoastrositoma (PA) Subependimal dev hücreli astrositoma (SEGA)
Oligodendroglial tümörler	Oligodendroglioma Anaplastik oligodendroglioma (A)
Karışık gliomlar	
Ependimal tümörler Choroid pleksus tümörleri	Ependimoma Choroid pleksus papillomu Choroid pleksus karsinomu
Kökeni bilinmeyen glial tümörler	Gliomatosis cerebri
Nöronal ve karışık hücreli nöronal-glial tümörler	Gangliositoma Desmoplastikinfantil astrositoma-ganglioglioma Disembriyooastik nöroepitelyal tümörler Ganglioglioma
Nöroblastik tümörler	
Pineal parankimal tümörler	Pineoblastoma
Embriyonik tümörler	Medulloblastoma Supratentoriyal PNET Atipik teratoid /rabdoid tümör

Hastalar risk grubuna göre standart veya yüksek risk grubu olarak ikiye ayrılır. Hastanın yaşının 3ten küçük olması, kalıntı tümörün 1,5 cm^3 'ten fazla olması, spinal metastaz varlığı ile büyük hücreli veya anaplastik histoloji durumunda hastalar yüksek risk grubuna girerler.

Son yıllarda özellikle genomik teknolojiler sayesinde MBL'ler klinik, patolojik ve moleküler özellikler bakımından 4 alt gruba ayrılmıştır: WNT (Wingless), SHH (Sonic-hedgehog), Grup 3 ve Grup 4. Bu gruplar genel sağ kalım ve tanı anındaki metastaz ile başvuru yaşına göre farklılık göstermekte ve prognozu değiştirebilmektedir. MBL tedavisi temel olarak cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiden oluşmakla birlikte asıl hedef tümörün total ya da totale yakın çıkartılmasıdır. Cerrahi sonrası hastalara kraniyospinal radyoterapi, ardından kemoterapi uygulanmaktadır. 5 yıllık sağ kalım standart risk hastalarda %82 iken yüksek risk hastalarda bu oran %45-50'lere düşmektedir.

Tablo 2. Sık Görülen Beyin Tümörlerinin Yerleşim Bölgeleri

Yerleşim	Sik Görülen Histolojik Tipler	Not
Supratentoriyal	DDG YDG Oligodendroglioma Karışık hücreli gliomlar Ependimomlar Koroid pleksus tümörleri Kökeni belli olmayan glial tümörler Nöronal ve nöronal-glial karisik tümörler Pineal parenkimal tümörler Embriyonel tümörler Germ hücreli tümörler	PA ve DDFA AA ve GBM CPP ve CPC Gliomatozis serebri Pineoblastoma SPNET ve AT/RT Pineal bölge
İnfratentoryal	Düşük dereceli serebellar astrositoma Difüz intrinsek pontin glioma Diğer beyin sapı tümörleri Ependymomos Embriyonel tümörler	PA baskin Difüz astrositoma PA ve DDFA Medulloblastoma ve AT/RT
Sellar/Suprasellar	Diensefalik astrositoma Kraniofaringioma Germ hücreli tümörler	PA, PMA, DDFA

At, anaplastik astrositoma; AT/RT, atipik teratoid/rabdoid tumör; CPC, Choroid pleksus karsinomu; CPT, Choroid pieksus papillomu, DDG, düşük derecel astrositoma/glioma; DDFA, dişük dereceli fibriler astrositoma; GBM, Glioblastoma multiforme; PA, pilostik astrositoma; PMA, pilomiksoid astrositoma; SPNET, supratentoryal primitif nöroektodermal tümör. YDG, yüksek dereceli astrositoma/glioma

B) Glial Tümörler

Dünya sağlık örgütüne (DSÖ) göre glial tümörler düşük dereceli (WHO grade 1-2) ve yüksek dereceli (WHO grade 3-4) olmak üzere sınıflandırılmıştır. Düşük dereceli astrositomlar hücresel pleomorfizm, nekroz yokluğu ve mitotik aktivitenin olmaması ile yüksek dereceli tümörlerden ayrılır. Düşük dereceli glial tümörler arasında en sık görülen pilositik astrositomdur. Tam rezeksiyon ile sağ kalım %90'ın üzerindedir . Prognoz tümörün rezeksiyon oranına bağlıdır. Tam rezeksiyon ile ek tedavi gerekmeden yakın takip ile izlenebilirler. Anaplastik astrositom ve glioblastoma multiforme yüksek dereceli glial tümörler arasında sık görülenlerdir. İnfiltratif özellikleri nedeniyle tam rezeksiyon şansı düşüktür. Ancak kemoterapi ve radyoterapiye dirençli olmaları nedeniyle tedavide cerrahinin önemi büyüktür.

Beyin sapı tümörleri fokal ya da diffüz olabilir. Kranial sinir tutulumu sık görülmektedir. Diffüz ancak egzofitik uzanım da gösterebilen pons gliomları yüksek dereceli tümörler olup cerrahi rezeksiyon için uygun değildir. Klinik ve radyolojik olarak beyin sapı

gliomu ile uyumlu olan lezyonlarda biyopsinin yararı olmamakla birlikte en uygun tedavi şekli radyoterapi olsa da prognoz kötüdür.

Optik gliomlar düşük dereceli tümörlerdir ve sıklıkla nörofibromatozis tip ile ilişkilidirler. Klinik izlem yanında progresyon gösteren tümörlerde kemoterapi, radyoterapi ya da nadiren cerrahi uygulanabilir.

C) Diğer Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri

Ependimomalar infratentoryal ve supratentoryal yerleşebilir. Spinal bölgede astrositom sonrası ikinci en sık tümörlerdir. Tedavide cerrahi rezeksiyon sonrası radyoterapi verilirken yüksek dereceli tümörlerde tedaviye kemoterapi eklenir. Atipik teratoid/rabdoid tümörler nadir tümörler olup küçük çocuklarda daha sık görülmektedirler. Prognoz kötü olup hastalar sıklıkla kaybedilmektedir. Germ hücreli tümörler germinom ve germinom dışı olmak üzere ikiye ayrılırlar. Tanıda görüntüleme ile birlikte tümör belirteçleri (AFP, beta HCG) önemlidir. Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi sonrası sağ kalım oranları yüksektir. Kraniyofarinjiyom sellar-suprasellar yerleşimli tümörler olup çoğunlukla endokrin problemlerle kendini gösterir. Total rezeksiyon yapılan hastalarda ek tedavi gerekmezken subtotal eksizyon yapılan hastalara radyoterapi uygulanmasıyla sağ kalım oranları artmıştır.

NÖROBLASTOM

Çocukluk çağının en sık ekstrakranial solid tümörüdür. Sempatik sinir sisteminin ilkel nöral krest kökenli embriyonik tümörleridir. Küçük yuvarlak mavi hücreli tümörler grubundandır. Çocukluk çağı kanserlerinin %7-8'ini oluşturur. Median yaş 17 aydır. Bebeklik döneminin en sık kanseridir. Türk pediatrik onkoloji grubu (TPOG) tedavi protokol verilerine göre hastaların %50'den fazlası yüksek risk grubundadır. Süt çocukluğunda sıktır ve klinik değişkendir. Küçük çocuklarda prognoz genellikle daha iyi iken yaş büyüdükçe sağ kalım azalır. Geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. Etiyoloji genellikle belli değildir. Tüm hastaların %1-2'si aileseldir. PHOX2B VE ALK gen mutasyonları ailesel hastalık ile ilişkilidir. N-MYC amplifikasyonu, kromozom 1p veya kromozom 11q heterozigozite kaybı, DNA içeriği değişiklikleri, anormal gen ekspresyon davranışları hastalığın patogenezinden sorumlu ve prognoz üzerine etkili başlıca biyolojik değişikliklerdir.

Sempatoadrenal öncüllerden köken alır ve gangliyonörom, gangliyonöroblastom ve nöroblastom olmak üzere 3 farklı histolojik alt tipe ayrılır. Eozinofilik bir nötrofili çevreleyen nöroblastom hücrelerinden oluşan Homer-Wright psödorozeti görülebilir. Schimada ve

arkadaşlarının geliştirdiği prognostik histolojik sınıflandırma hastalığın evrelemesinde kullanılmaktadır.

Klinik ve laboratuar değerlendirme

Hastalığın semptom ve bulguları ile klinik seyri yerleşim yerine göre değişiklik gösterebilir. Bebeklerde en sık primer servikal ve torasik tümörler görülürken çocuklarda en sık abdominal yerleşimli tümörler görülmektedir. Hastalık lenfatik kanallarla ve hematojen yolla yayılım gösterebilir. Sıklıkla kemik, kemik iliği, karaciğer metastazı ve subkutan dokuya metastaz yaparak subkutan nodüller şeklinde metastaz yapar. Tanı anında akciğer ve MSS metastazı nadirdir.

Abdominal hastalık dolgunluk veya rahatsızlık hissi, karında şişlik veya bazen tesadüfen saptanan asemptomatik kitle olarak bulgu verebilir. Sınırları net olmayan ve orta hattı geçebilen kitlelerdir. Özellikle bebeklerde masif karaciğer metastazı ile seyreden, solunum sıkıntısı ve hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilen (Pepper Sendromu) görülebilir. Yüksek torakal ve servikal kitleler, unilateral pitoz, miyozis, anhidroz tiradından oluşan Horner Sendromuna yol açabilirken nadiren süperior vena kava sendromuna neden olabilir. Torakal, abdominal ve pelvik paraspinal tümörler omurilik basısı ve nörolojik semptomlara yol açabilir ve onkolojik acil müdahele gerektirebilir. Metastatik hastalıkta özellikle periorbital ekimoz sık görülür ve rakun gözü görünümüne yol açabilir. Kemik iliği metastazı varlığında sitopeni ve derecesine göre semptom ve bulgu verir.

Hastalarda paraneoplastik sendromlar görülebilir. Opsoklonus-myoklonus-ataksi sendromu (OMAS) hızlı ve kaotik göz hareketleri (dans eden gözler), myoklonus ile ataksinin birlikte görüldüğü bir sendromdur. Vazoaktif intestinal peptid (VİP) sendromunda ise inatçı sulu ishale eşlik eden karında distansiyon ve hipokalemi görülür. Bu iki sendrom varlığında hastalarda nöroblastom varlığı açısından dikkatli olmak ve hastayı nöroblastom açısından detaylı değerlendirmek gerekmektedir.

Tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler ile birlikte nöron spesifik enolaz (NSE) tayini yapılmalıdır. NSE ile birlikte idrar katekolaminleri (homovalinik asit, vanilmandelik asit) de artmıştır. BT veya MRG ile tümör görüntülenmeli, kemik tutulumu açısından MIBG sintigrafi çekilmelidir. Tüm hastalara tanı anında mutlaka kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılmalıdır. Kesin tanı için histopatolojik örnekleme gereklidir. Hastalığın evrelemesi ‘’Uluslararası Nöroblastom Risk Grup Evreleme Sistemi’’ (INRGSS) cerrahi ve patolojik evreleme kriterlerine göre yapılmaktadır (Tablo 3) .

Tablo 3. Uluslararası Nöroblastom Risk Grup Evreleme Sistemi (INRGSS) cerrahi ve patolojik evreleme kriterleri (19 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Evre	Açıklama
L1	Lokalize tümör, yaşamsal yapıları etkilememiş (Görüntüleme ile belirlenmiş risk faktörü yok.) ve tek vücut boşluğunda
L2	Lokalize-bölgesel tümör (Görüntüleme ile belirlenmiş bir veya daha fazla risk faktörü var.)
M	Uzak metastatik hastalık (evre MS harici)
MS	18 aydan küçük vakada metastatik hastalık, cilt, karaciğer ve/veya kemik iliği ile sınırlı metastazlar

Hastalığın evresi, histopatolojik sınıflandırılması, NMYC amplifikasyonu, tümörün DNA indeksi, 1p ve 11q delesyonları ile hastanın tanı yaşı prognoz üzerine etki etmekte ve hastalar bu kriterlere göre risk grubuna ayrılmaktadırlar. Tedavide cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) risk gruplarına göre uygun hastalara uygulanmaktadır.

BÖBREK TÜMÖRLERİ

Çocukluk çağı böbrek tümörleri çocukluk çağı malign tümörlerin %5'ini oluşturur. Çocukluk çağı böbrek tümörleri arasında en sık Wilms tümörü görülürken ikinci sıklıkta böbreğin şeffaf hücreli sarkomu görülür. Malign rabdoid tümör, konjenital mezoblastik nefroma ve renal hücreli karsinom çocukluk çağında nadir görülen diğer böbrek tümörleridir. Ülkemiz kanser kayıt verilerine göre renal tümör sıklığı %5.1, tüm renal tümörlerin ortalama tanı yaşı 3.2 ve E/K oranı 1/1.07 saptanmıştır.

Wilms Tümörü

Wilms tümörü (WT) çocukluk böbrek tümörlerinin %90'ınını oluşturur. Nöroblastomdan sonra en sık 2. ekstrakraniyel solid tümördür. Hastaların büyük çoğunluğu 1-5 yaş arasında tanı alırlar. Wilms tümör 1 (WT1) geni 11p13 lokalizasyonundadır. Renal ve gonadal gelişim için hayati öneme sahiptir. Klasik bir tümör baskılayıcı gendir. Tümör gelişimine zemin hazırlayan genetik durumlar 5 grupta sınıflandırılır:

1. WT1 geninde mutasyon veya delesyon ile ilişkili olanlar
2. Fazla büyüme sendromları

3. Tümör yatkınlık sendromları ve yapısal kromozom bozuklukları

4. WT1 geninde yapısal mutasyon veya delesyon olanlarda genitoüriner anomaliler

5. Değişik derecelerde renal disfonksiyon ve WT birlikteliği

Wilms tümörlü hastalarda %17 oranında genetik sendrom, konjenital anomali veya kromozom anomalisi saptanabilir. Bunlar arasında en sık aniridi, genitoüriner malformasyonlar, hemihipertrofi ve hızlı büyüme sendromları yer alır. Bu sendromlarda WT geliştirme olasılığını belirlemek için oluşturulan risk grupları Tablo 4'te gösterilmiştir (Tablo 4).

Bu hastaları ilk 4 yıl 3 ayda bir batın USG, sonraki 3 yıl renal USG, daha sonra yılda 2 kez onkolojik değerlendirme ile takip önerilmektedir.

Çoğunlukla tanı sırasında asemptomatik kitle olarak saptanırlar. Ebeveyn ya da rutin muayenede tesadüfen saptanan büyük kitle olarak ele gelen kitle şeklinde bulgu verirler. Karın ağrısı, kabızlık, iştahsızlık, kilo kaybı, hematüri, ateş olabileceği gibi %25 hastada hipertansiyon (renin artışına bağlı) görülebilir. Vena kava inferior veya renal ven trombozu görülmesi muhtemel bir klinik veya radyolojik bulgudur. Nadiren tümör rüptürü veya kanamaya ikincil hastalar akut karın tablosu ile başvurabilir.

Tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler ve idrar tetkiki tüm hastalardan istenilmelidir. Ayırıcı tanıda nöroblastom ile karışabileceği için NSE ve idrar katekolaminleri karında kitle ile gelen tüm hastalardan çalışılmalıdır. BT veya MRG ile tümör görüntülenmeli, akciğer metastazı sık görülmesi sebebiyle akciğer görüntülemesi tanı anında yapılmalıdır. Vena kava inferior veya renal vende tromboz şüphesi varlığında ileri görüntüleme gerekebilir. Açıklanamayan polisitemi varlığında artmış eritropoietin düzeyi ile ilişkili WT ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Kesin tanı için histopatolojik örnekleme gereklidir.

Wilms tümörü patolojik olarak blastemal, stromal ve epitelyal olmak üzere üç farklı komponentten oluşur. Histopatolojik olarak anaplazi varlığı kötü prognozu gösterir. 1p veya 16q da heterozigotluk kaybı (LOH 1p veya LOH 16q) veya 1p kazanımı relaps ve ölüm riskini artırır. LOH 1p ve 16q her ikisinde de kayıp varlığında prognoz çok kötü seyreder. Hastalığın tedavisinde evre ve risk grubuna göre cerrahi, kemoterapi ve seçili vakalarda radyoterapi uygulanmaktadır. Children's Oncology Group (COG) tarafından kullanılan evreleme sistemi Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 4. Wilms tümörü geliştirme olasılığını belirlemek için oluşturulan risk grupları

Yüksek risk (>%20) • WAGR (Wilms tümörü+aniridi+genitoüriner anomali+mental retardasyon), • Denys-Drash sendromu (Wilms tümörü+erkek psödohermafroditizm+nefropati+böbrek yetmezliği), • Ailevi WT, • Perlman sendromu (Beckwith-Wiedemann sendromu+renal hamartom+tipik yüz görünümü), • Mozaik değişken anöploidi • Fankoni anemisi
Orta risk (%5-20) • Beckwith-Wiedemann sendromu (umblikal anomali+makroglossi+gigantizm+hipoglisemi+hemihipertrofi), • Frasier ve Simpson-Golabi-Behmel (hepatosplenomegali+ kriptorsidizm+mental retardasyon) sendromları
Düşük risk (<%5) • İzole hemihipertrofi, • Bloom sendromu (telenjiyektaziler, fotosensitivite, büyüme geriliği, immünyetmezlik, maliniteler ve diabete yatkınlık), • Li-Fraumeni (tp53, tümör supresör gen mutasyonu), • Herediter hiperparatiroidi, • Mulibrey nanizm, • 2q37 delesyonu, • Trizomi 13 ve 18

Tablo 5. Children's Oncology Group Wilms tümör evreleme sistemi (22 numaralı kaynaktan alınmıştır)

Evre	Açıklama
I	Tümör böbrekte sınırlı, tam çıkarılmış, renal kapsül intakt. Çıkarılmadan önce rüptür veya biyopsi yok. Renal sinüs damarlarında ve lenf nodlarında tutulum yok.
II	Tam çıkarılmış. Cerrahi sınırlar (-). Renal kapsül penetrasyonu (+), renal sinüs venlerinde tutulum (+). Hematojen yayılım yok.
III	Karin içinde sınırlı, rezidüel non-hematojen yayılmış tümör. Lenf nodu tutulumu (+), cerrahi sınır (+), cerrahi öncesi tümör rüptürü veya biyopsi
IV	Hematojen veya karın dışı yayılım
V	Bilateral böbrek tümörü

Kaynaklar

1. Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi. Cabı Ünal E, editör. Çocukluk Çagında Nadir Görülen Tümörler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p. 1-3.
2. Udaka YT, Packer RJ. Pediatric Brain Tumors. Neurol Clin. 2018 Aug;36(3):533-556.
3. Zhou D, Zhang Y, Liu H, Luo S, Luo L, Dai K. Epidemiology of nervous system tumors in children: a survey of 1,485 cases in Beijing Tiantan Hospital from 2001 to 2005. Pediatr Neurosurg. 2008;44(2):97-103.
4. Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019. Neuro Oncol. 2022 Oct 5;24(Suppl 5):v1-v95.
5. Taylor AJ, Little MP, Winter DL, Sugden E, Ellison DW, Stiller CA, Stovall M, Frobisher C, Lancashire ER, Reulen RC, Hawkins MM. Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol. 2010 Dec 20;28(36):5287-93.
6. Wilne S, Koller K, Collier J, Kennedy C, Grundy R, Walker D. The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour. Arch Dis Child. 2010 Jul;95(7):534-9.
7. Rudolph AM, Lister EG, First LR. Rudolph's Pediatrics. 22th Edition. New York: Mc Graw Hill
8. Ataseven E, Kantar M. Medülloblastom. Cabi Ünal E, editör. Çocukluk Çağında Nadir Görülen Tümörler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.4-9.
9. Geyer JR, Sposto R, Jennings M, Boyett JM, Axtell RA, Breiger D, Broxson E, Donahue B, Finlay JL, Goldwein JW, Heier LA, Johnson D, Mazewski C, Miller DC, Packer R, Puccetti D, Radcliffe J, Tao ML, Shiminski-Maher T; Children's Cancer Group. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children's Cancer Group. J Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7621-31.
10. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015. Neuro Oncol. 2018 Oct 1;20(suppl_4):iv1-iv86.
11. Blaney SM, Hass-Kogan D, Poussaint TY, et al. Gliomas, ependymomas, and other nonembryonal tumors of the central nervous system. In: Principles and practice of pediatric oncology, 6th ed, Pizzo P, Poplack D (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2011. p.717.

12. Chamberlain MC. Ependymomas. Curr Neurol Neurosci Rep. 2003 May;3(3):193-9. doi: 10.1007/s11910-003-0078-x.
13. Edmonston DY, Wu S, Li Y, Khan RB, Boop FA, Merchant TE. Limited surgery and conformal photon radiation therapy for pediatric craniopharyngioma: long-term results from the RT1 protocol. Neuro Oncol. 2022 Dec 1;24(12):2200-2209.
14. Radhi M, Fulbright JM, Ginn KF, Guest EM. Childhood cancer for the primary care physician. Prim Care. 2015 Mar;42(1):43-55.
15. Aksoylar S, Varan A, Vergin C, Hazar V, Akici F, Dagdemir A, ve ark. Treatment of high-risk neuroblastoma: National protocol results of the Turkish Pediatric Oncology Group. J Cancer Res Ther. 2017; 13(2):284-90.
16. Mosse YP, Laudenslager M, Longo L, et al. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. Nature. 2008;455(7215):930-5.
17. Dubois SG, London WB, Zhang Y, et al. Lung metastases in neuroblastoma at initial diagnosis: a report from the International Neuroblastoma Risk Group (ING) project. Pediatr Blood Cancer 2008;51(5): 589-92.
18. Çeçen RE, İnce D, Olgun N. Nöroblastoma. Cabi Ünal E, editör. Çocukluk Çağında Nadir Görülen Tümörler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.22-31.
19. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, Kaneko M, London WB, Matthay KK, Nuchtern JG, von Schweinitz D, Simon T, Cohn SL, Pearson AD; INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. J Clin Oncol. 2009 Jan 10;27(2):298-303.
20. Liu EK, Suson KD. Syndromic Wilms tumor: a review of predisposing conditions, surveillance and treatment. Trans Androl Urol. 2020;9(5):2370-81.
21. Srinivasan AS, Saade-Lemus S, Serves SE, et al. Imaging surveillance for children with predisposition to renal tumors. Pediatr Radiol. 2019;49(11):1453-62.
22. Metzger ML, Dome JS. Current therapy for Wilms' tumor. Oncologist. 2005 Nov-Dec;10(10):815-26. doi: 10.1634/theoncologist.10-10-815.

ÇOCUKLUK ÇAĞI KARDİYOLOJİK HASTALIKLARI

ASİYANOTİK DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARI

Uzm. Dr. Merve Oğuz, Prof. Dr. Dolunay Gürses
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Asiyanotik kalp hastalıkları soldan sağa şanta neden olan kalp hastalıkları ve darlık, tıkanıklıkla giden kalp hastalıkları olmak üzere iki grupta incelenir.

SOLDAN SAĞA ŞANTLI ASİYANOTİK DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARI

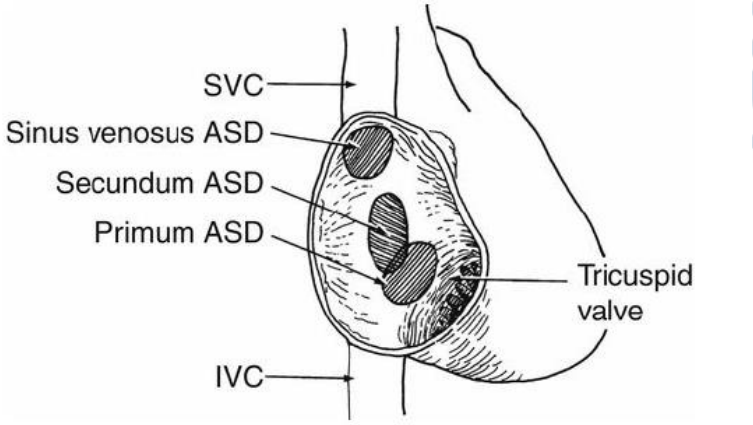
Bu bölümde Atriyal Septal Defekt (ASD), Ventriküler Septal Defekt (VSD), Patent Duktus Arteriozus (PDA), Atriyoventriküler Septal Defekt (AVSD) gibi sık görülen sol sağ şantlı lezyonlar tartışılmıştır.

ATRİYAL SEPTAL DEFEKT

İnteratriyal septum üzerinde yer alan bu delikler tüm doğumsal kalp hastalıklarının %5-10'unu oluşturur. Doğumsal kalp hastalıklarının %30-50'sinde defektin bir parçasıdır. Kızlarda daha sıktır.

Bulundukları yere göre isimlendirilir. Üç tip ASD vardır. Sekundum ASD, Primum ASD, Sinüs Venozus ASD (Şekil 1).

ASD'lerin %50-70'ini sekundum ASD oluşturur, fossa ovalisin bulunduğu bölgede bulunur. Primum ASD atriyoventriküler kapaklara yakın yerleşimlidir, kısmı atiyoventriküler septal defektir. Sinüs venozus ASD, süperiyor vena çavanın sağ atriyuma birleştiği bölgeye yakın defektlerdir, parsiyel pulmoner venöz dönüş anomalisi görülebilir



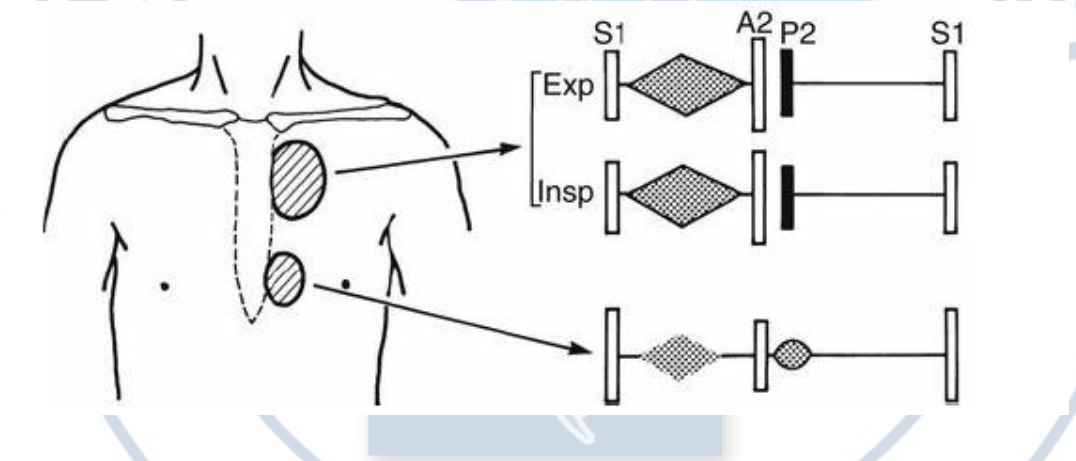
Şekil 1. Sağ atriyum duvarı kaldırılarak görüntülenen Atriyal Septal Defektlerin (ASD) anatomik tipleri. IVC, inferior vena kava; SVC, süperior vena kava.

Hemodinamik Değişiklikler

ASD'lerde şantın yönü soldan sağa olur. Şant miktarı defektin büyüklüğü ve sağ ventrikül kompliyansı ile belirlenir. Hastalar çoğunlukla asemptomatiktir. Geniş defektlere 20-30'lu yaşlarda kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon görülebilir. İleri yaşlarda atriyal kaynaklı aritmiler, paradoksal embolizasyona bağlı serebrovasküler olaylar gelişebilir. Mitral kapak prolabsusu (MVP) sekundum ASD veya sinüs venozus ASD'li hastaların %20'sinde görülür. İzole sekundum ASD'lerde enfektif endokardit görülmez.

Dinleme bulguları

ASD'nin tipik dinleme bulgusu pulmoner odakta sistolik ejeksiyon üfürümü ve S2'de sabit geniş çiftleşmedir. Artan pulmoner kan akıma bağlı göreceli pulmoner darlık söz konusudur. Şantı fazla olan hastalarda triksüspit kapaktan geçen kan akımı fazla olduğundan mezokardiyak diyastolik üfürüm duyulabilir (Şekil 2).



Şekil 2. Atriyalseptal defektin dinleme bulguları. Exp., Ekspiryum; İnsp., İnspiryum.

Telekardiyografi

Sağ atriyum, sağ ventrikül ve pulmoner arter konusu genişlemiş olarak görülür.

Elektrokardiyografi

Sağ aks deviasyonu, sağ ventrikül hipertrofisi ve tam olmayan sağ dal bloğu görülür. V1'de rsR' tipiktir.

Tanı

Ekokardiyografi ile konulur. Büyük ve obez çocuklarda trans-özofagial ekokardiyografi (TEE) gerekebilir.

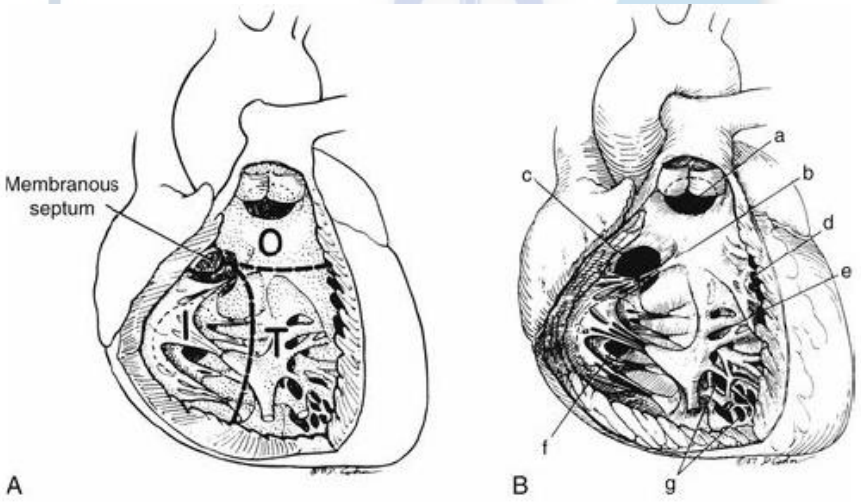
Tedavi

Yenidoğan döneminde tanı koyulan küçük ASD'ler kendiliğinden kapanabilir, 8 mm'den büyük ASD'lerin kapanma olasılığı düşüktür. Pulmoner kan akımının sistemik kan akımına oranı (Qp/Qs) 1,5 ve üzerinde olan ASD'lerin kapatılması gerekir. Kapatma, transkateter veya cerrahi yolla olabilir. Trans kateter yolla kapatmaya uygun olmayan ASD'lerde cerrahi kapatma uygulanır. Kapatma işlemi genellikle 3-4 yaşına kadar geciktirilir.

VENTRİKÜLER SEPTAL DEFEKT

Ventriküler Septal Defekt (VSD) en sık görülen doğumsal kalp hastalığıdır. Tüm kalp hastalıklarının %25-30'unu oluşturur. Kompleks kalp anomalilerinin bir parçası olabildiği gibi, %15-20 izoledir. İnterventriküler septum üzerinde yer alan bu delikler bulunduğu yere göre isimlendirilir.

Perimembranöz tip en sik görülen VSD tipi olup (%80) membranöz septumda bulunur. Müsküler tip VSD'ler atriyoventriküler (AV) kapaklara komşu olan inlet septumda (inlet VSD), pulmoner kapağın altındaki outlet septumda (outlet VSD) veya trabeküler septumda (trabeküler müsküler VSD) olabilir (Şekil 3).



Şekil 3. Ventriküler septum anatomisi, A, Sağ ventrikül tarafından ventriküler septumun görüntüsü. Membranöz septum küçüktür. Geniş muskulerseptumun üç kısmı vardır: inlet septum (I), trabeküler septum (T), outlet septum (O). B, VSD'lerin anatomik yerleşimleri; a, outlet VSD; c, perimembranöz VSD; d,e,g, müsküler VSD; f, inlet VSD.

Hemodinamik değişiklikler

VSD'lerde şant, sol ventrikülden sağ ventriküle doğrudur. Şantın miktarı defektin büyüklüğü ile doğru orantılı, pulmoner vasküler direnç ile ters orantılıdır. Doğum sonrası

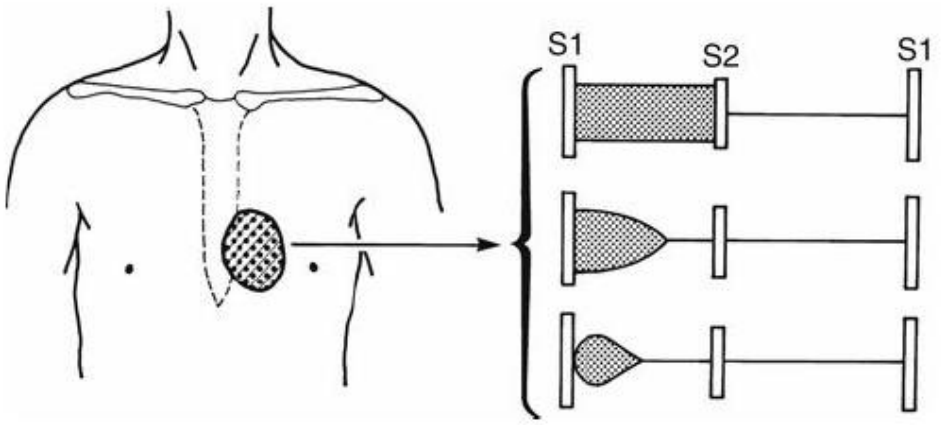
yüksek pulmoner vasküler direnç nedeniyle soldan sağa şant olmaz. Birkaç hafta içinde pulmoner vasküler direncin düşmesi ile soldan sağa şant olur ve VSD üfürümü duyulmaya başlar. Klinik belirtiler bu dönemde belirginleşir.

Klinik

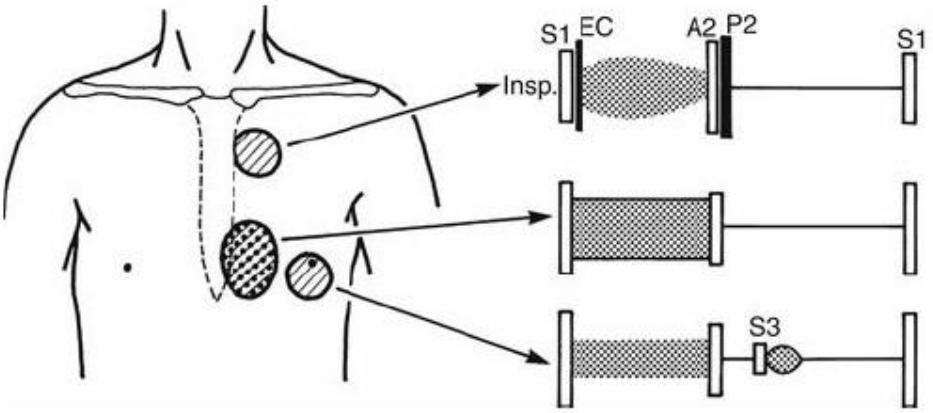
Küçük VSD'lerde hasta asemptomatiktir. Orta ve geniş VSD'lerde şantın artmasıyla birlikte bebekte kalp yetmezliği, beslenme güçlüğü, kilo alamama, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları görülebilir. Geniş VSD'li hastalarda pulmoner akımın artması pulmoner arter basıncında artışa neden olabilir. Pulmoner direncin artması, pulmoner arter basıncının suprasistemik seviyeye ulaşmasıyla soldan sağa şant sağdan sola döner. Bu tabloya 'Eisenmenger Sendromu' adı verilir.

Dinleme Bulguları

Tüm VSD'lerin tipik dinleme bulgusu mezokardiyak odakta pansistolik üfürümdür. Küçük VSD'lerde üfürümün süresi kısa olabilir (Şekil 4). Şant fazla ise pulmoner venöz dönüşün artması nedeniyle mitral kapaktan geçen kan miktarı artar ve apikal diyastolik üfürüm de duyulabilir. Pulmoner hipertansiyon gelişen hastalarda üfürüm hafifler, ikinci kalp sesi şiddetli duyulur (Şekil 5).



Şekil 4. Küçük VSD'nin dinleme bulguları. Regürjitan sistolik üfürüm en iyi sternumun sol alt kenarında duyulur; holosistolik veya holosistolikten daha kısa olabilir.



Şekil 5. Geniş VSD'nin dinleme bulguları. Sternumun alt kenarında holosistolik regürjitan üfürüm duyulur. Aynı bölgede sistolik trilpalpe edilebilir. Genellikle apekste middiyastolik rulman vardır, göreceli mitral darlık nedeniyle oluşur. S2 dar çifttir, P2 şiddeti artmıştır.

Telekardiyografi

Orta ve geniş VSD'li hastalarda telekardiyografide sol ventrikül ve sol atriyum genişleyerek kalp büyüklüğü artmıştır, pulmoner vasküler gölgeler artar. Eisenmenger sendromu gelişen hastalarda kalp büyüklüğü azalır, pulmoner arterlerin proksimal kısımları geniş görülür, distal kısımlarında damarlar kesintiye uğrar. Bu görünüme ''budanmış ağaç görünümü'' denir (Şekil 6).



Şekil 6. Geniş şantlı ve pulmoner hipertansiyonlu VSD'de posteroanterior ve lateral göğüs grafisi görüntüsü. Kalp boyutu atmıştır. Pulmoner vaskülarite artmış ve ana pulmoner arter segmenti belirginleşmiştir.

Elektrokardiyografi

Sol kalp boşluklarının genişlemesi nedeniyle sol ventrikül hipertrofisi bulguları görülür.

Tanı

Hastalar ekokardiyografi ile kesin tanı alır. Pulmoner hipertansiyonu olan veya ek anomaliden şüphelenilen hastalar kateter anjiyografi ile değerlendirilebilir .

Tedavi

Ventriküler septal defektler, yaklaşık %30-40 oranında kendiliğinden kapanır. Kendiliğinden kapanma küçük ve müsküler VSD'lerde daha sıktır. Geniş VSD'li çocuklarda 6-8. haftalarda kalp yetmezliği ve 6-12 aylarda pulmoner hipertansiyon gelişebilir.

Antikonjestif tedaviye yanıtsız kalp yetmezliği bulguları, büyüme geriliği ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonu varsa VSD'nin 6 ay-1 yaşta kapatılması gerekir. Daha büyük çocuklarda pulmoner hipertansiyon, pulmoner akımın sistemik kan akımının (Qp/Qs) 2 katından fazla olması ve ekokardiyografide aort yetmezliği gelişmesi nedeniyle VSD'nin kapatılması gerekir. Kapatma cerrahi veya transkateter yolla olabilir. Kalp yetmezliği bulguları olan çocuklara digital, diüretik, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ilaçlar verilebilir. Yüksek kalorili beslenme ve Respiratuar Sinsityal Virüs'e karşı korunma tedavisi bu hastalarda oldukça önemlidir.

PATENT DUKTUS ARTERİOZUS

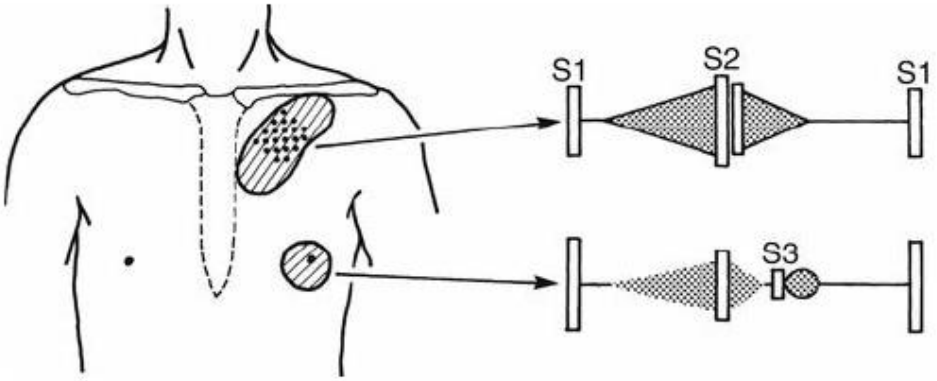
Duktus arteriozus; fetal hayatta aort ve ana pulmoner arter arasında bulunur. Duktus arteriozus doğumdan sonra 1 günde fonksiyonel, 2-3 haftada anatomik olarak kapanır. Duktus arteriozusun açık kalmasına Patent Duktus Arteriozus (PDA) denir. PDA; konjenital kalp hastalıklarının %5-10'unu oluşturur ve kız çocuklarında daha sık görülür. Prematüre bebeklerin önemli sorunlarındandır.

Hemodinamik değişiklikler

Aort basıncı pulmoner arter basıncından hem sistolde hem diyastolde daha yüksek olması nedeniyle PDA'da şant soldan sağa doğrudur. Şantın miktarı duktus genişliğine ve pulmoner vasküler dirence bağlıdır. Sol kalpte hacim yüklenmesine sebep olur. Geniş PDA'lı hastalarda kalp yetmezliği bulguları görülebilir. Uygun zamanda tedavi edilmeyen hastalarda Eisenmenger Sendromu gelişebilir.

Dinleme Bulguları

PDA'nın tipik dinleme bulgusu sol klavikula altında duyulan devamlı üfürümdür. Şant miktarı fazla ise rölatif mitral darlık nedeniyle middiyastolik üfürüm duyulabilir (Şekil 7).



Şekil 7. Patent duktus arteriyozusun dinleme bulguları. Noktalarla gösterilen bölgede sistolik tril olabilir.

Telekardiyografi

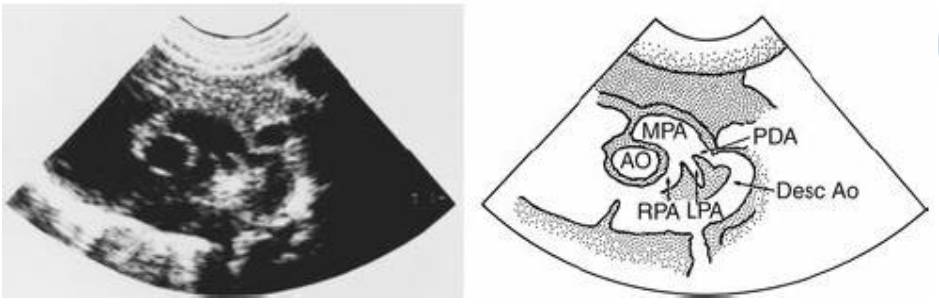
Sol atriyum ve sol ventrikül ayrıca çıkan aorta genişlemiştir. Pulmoner vasküler gölgelerde artma görülür.

Elektrokardiyografi

Sol ventrikül hipertrofisi bulguları görülür. Pulmoner hipertansiyon varsa sağ ventrikül hipertrofisi bulguları saptanır.

Tanı

PDA'lı hastalarda kesin tanı ekokardiyografi ile konulur (Şekil 8). Devamlı üfürüm yapan; Arteriovenöz fistül, VSD ve aort yetmezliği birlikteliği, pulmoner kapak yokluğu, aorta-pulmoner pencere, periferik pulmoner darlık gibi sebeplerle ayırıcı tanı yapılmalıdır.



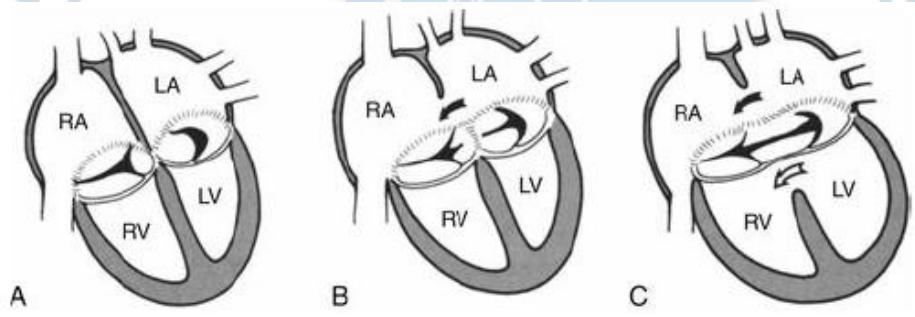
Şekil 8. Ekokardiyografide parasternal kısa eksen bakışta ana pulmoner arter ve inene aorta arasında bağlantıya neden olan patent duktus arteriyozus görülmektedir. PA, pulmoner arter; descAo, inen aorta; LPA, sol pulmoner arter; RPA, sağ pulmoner arter.

Tedavi

Prematürelerde duktusun kapanması için indometazin, ibuprofen, parasetamol gibi prostaglandin inhibitörleri kullanılır. PDA nedeniyle kalp yetmezliği bulguları olan hastalar digoksin, diüretik gibi antikonjestif ilaçlarla tedavi edilir. PDA kapatma transkteter veya cerrahi yolla olabilir. Cerrahi kapatma kateterizasyon ile kapatılmayan olgularda sol posterolateraltorakotomi ile yapılır.

ATRİYOVENTRİKÜLER SEPTAL DEFEKT

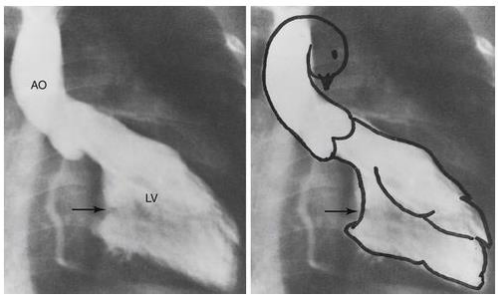
Atriyoventriküler Septal Defekt (AVSD), AV kanal defekti veya endokardiyal yastık defekti şeklinde de adlandırılabilir. AVSD; doğumsal kalp hastalıklarının %2'sini oluşturur. Komplet ASVD'de inlet VSD, primum ASD ve tek ortak AV kapak mevcuttur. Parsiyel AVSD'de primum ASD ve sıklıkla mitral kapakta yarık bulunur (Şekil 9). Down Sendromlu doğumsal kalp hastalıklarının %50'si AVSD'dir ve AVSD'li çocukların %70', Down Sendromludur.



Şekil 9. Parsiyel ve kompletAVSD'de AV kapak ve kalp septumlarının diyagramı. A, septaldefekt bulunmayan AV kapak. B, Mitral ve triküspit kapaklarda kleft ve primum ASD. C, Komplet AVSD. Geniş anterior ve posterior 'bridging' yaprakçıklarla birlikte ortak AV kapak var. LA, sol atriyum; LV, sol ventrikül; RA, sağ atriyum; Rv, sağ ventrikül.

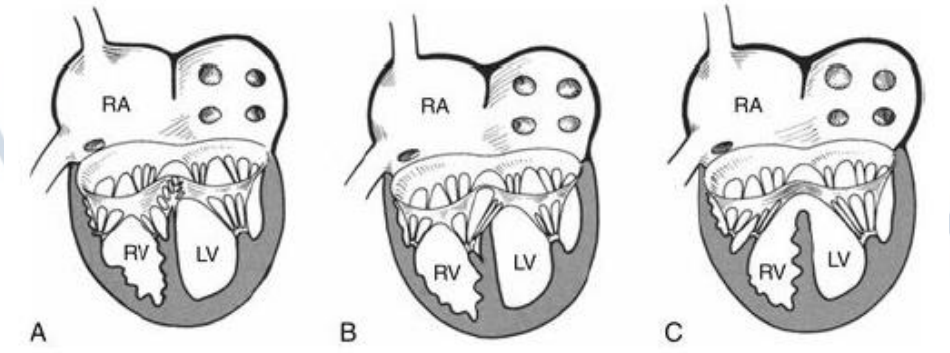
Hemodinamik değişiklikler

AVSD; ventriküler septumun inlet kısmının eksikliği, aşırı uzun infundibüler septum ve aort kapağının anormal pozisyonuyla karakterizedir. Bu durum ventrikül çıkış yolunda uzama ve daralmayla sonuçlanır, anjiokardiyogramdaki karakteristik 'kuğu boynu deformitesi' oluşur (Şekil 10).



Şekil 10. Parsiyel AVSD'li bir hastada kuğu boynu deformitesini gösteren frontal sol ventrikülogram. Sol ventrikül çıkış yolu uzamış ve daralmıştır. Oklar mitral klefti göstermektedir. Ao, aorta; LV, sol ventrikül.

Rastelli sınıflaması; anterior 'bridging' yaprakçıklarının ventriküler septumun ucu veya RV papiller kaslarıyla ilişkisine dayanır (Şekil 11). AVSD'lerin %50-70'i Tip A'dır ve sıklıkla Down Sendromu eşlik eder. Burada anterior bridging yaprakçık ventriküler septum ucuna bağlanır. Tip B'de (%3), anterior bridging yaprakçık ventriküler septuma bağlanmaz; daha çok anormal RV papiller kaslarına bağlanır. Tip C'de (%30) ise, serbest yüzen anterior yaprakçık anteriorpapiller kasa bağlanır. Tip C daha çok visseral heterotaksi ve konotrunkal malformasyonlarda görülür.

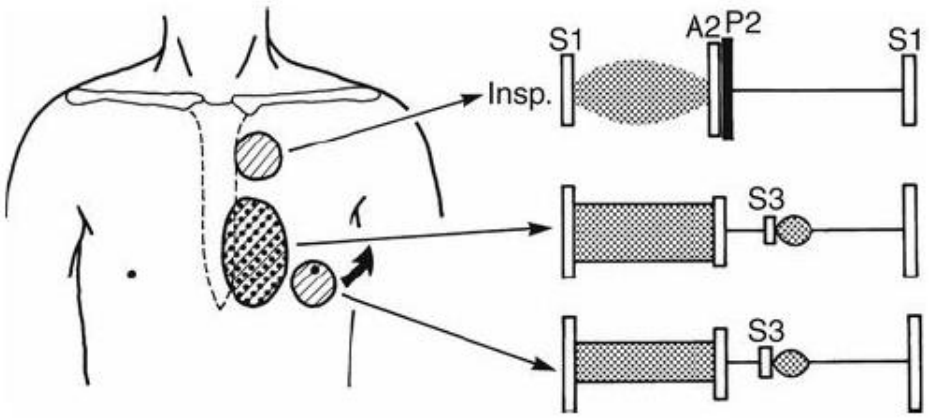


Şekil 11. AVSD'de Rastelli sınıflaması. LV, sol ventrikül; RA, sağ atriyum; RV, sağ ventrikül

Komplet AVSD'li çocuklarda doğumdan sonra 1-2. ayda kalp yetmezliği gelişir, büyüme geriliği, tekrarlayan akciğer enfekisyonları sıktır. İlk yaşın ikinci yarısında sağ kalanlarda pulmoner vasküleobstruktif hastalık gelişmeye başlar. Down Sendromlu bebekler süt çocukluğu döneminde erken pulmoner vasküleobstruktif hastalık gelişmesine eğilimlidirler.

Dinleme Bulguları

Komplet ASVD'lerde geniş VSD üfürümüne benzer sistolik üfürüm ve AV kapak yetmezliği üfürümü duyulur. Parsiyel AVSD'lerde pulmoner odakta sistolikejeksiyon üfürümü duyulur. Mitral kleft nedeniyle apikal pansistolik mitral yetmezlik üfürümü duyulabilir (Şekil 12).



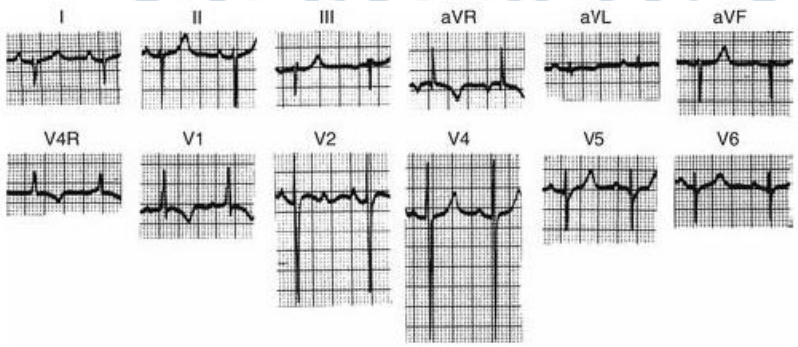
Şekil 12. Komplet AVSD'nin kalp bulguları, geniş VSD'ye benzer. Apikal holosistolik üfürüm (mitral regürjitasyona bağlı) sol aksillaya yayılabilir. İns, İnspiryum.

Telekardiyogram

Komplet AVSD'de kalp gölgesi büyüktür. Parsiyel AVSD'de sağ kalp ve pulmoner konus geniş görülür.

Elektrokardiyografi

Sol superior aks karakteristiktir (Şekil 13). Hastaların çoğunda PR aralığı uzar. Tüm olgularda sağ ventrikül hipertrofisi veya sağ dal bloğu bulunur. Hastaların çoğunda sol ventrikül hipertrofisi de vardır.



Şekil 13. Down Sendromu ve komplet AVSD'si olan 5 yaş erkek çocuğun EKG kaydı. Superior QRS aksı ve sağ ventrikül hipertrofisi görülmektedir.

Tanı

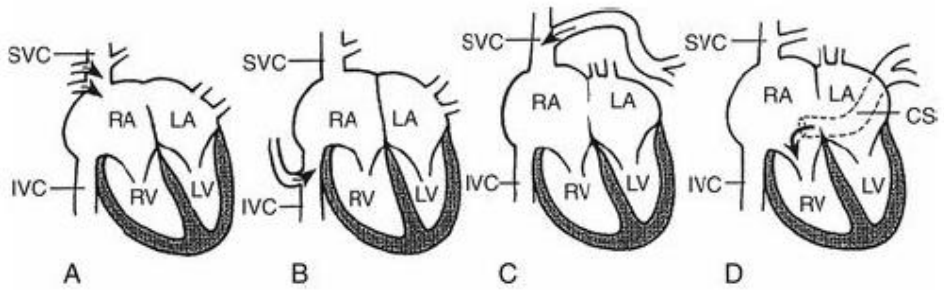
Ekokardiyografi ile konulur. ASD ve VSD'nin boyutu, yaprakçıkların anatomisi, kordaların yapışması, ventriküllerin göreceli ve mutlak boyutları cerrahi için önemli ipuçları veriri.

Tedavi

Önemli hemodinamik bozukluk cerrahi girişim ihtiyacını gösterir. Bu hastalarda genellikle tıbbi tedaviye yanıt veremeyen kalp yetmezliği bulunur. Pulmonervasküler direnç artışı sık ve erken dönemde görülür. Çoğu merkez 2-3 aylıkken cerrahi yapmaktadır. Bu durum, özellikle erken pulmoner vaskülerobstruktif hastalık gelişme eğilimi nedeniyle Down Sendromlu hastalarda önemlidir. Palyatif pulmoner arter band konulması yapılabilir ancak ta düzeltme onarım riskini arttıran ek anomalilerin bulunmadığı durumlarda artık pulmoner artere band konulması önerilmemektedir. Ventriküllerin boyutları uygunsa ve ek anomali eşlik etmiyorsa ASD ve VSD kapatılır, iki ayrı fonksiyonel AV kapak oluşturulur. Dengesiz AV kanallı hastalarda (sağ veya sol ventrikül hipoplazisi ile birlikte) pulmoner artere band konulması sonrasında modifiye Fontan ameliyatı ile tedavi edilebilirler.

PARSİYEL PULMONER VENÖZ DÖNÜŞ ANOMALİSİ

Parsiyel Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi'nde (PPVDA) bir veya birden fazla pulmoner ven sağ atriyuma açılır (Şekil 14). PPVDA tüm doğumsal kalp hastalıklarının %1'inden azını oluşturmaktadır.



Şekil 14. Parsiyel anormal venöz dönüşün sık tipleri. A, sağ pulmoner venler süperior vena cavaya açılıyor. Genellikle sinüs venozus ASD vardır. B, Sağ alt pulmoner venler inferior vena kavaya açılıyor. Genellikle ASD eşlik etmez. C, Sol pulmoner venler sol innominate vene açılıyor. D, Sol pulmoner venler koroner sinüse açılıyor. LA, sol atriyum; LV sol ventrikül; RA, sağ atriyum; RV, sol ventrikül.

Hemodinamik değişikler

Hemodinamik bozukluklar ASD'deki gibidir. Pulmoner yeniden dolaşımın miktarını anormal dönen pulmoner venlerin sayısı, ASD varlığı, boyutu ve pulmoner vasküler direnç belirler. Hastalar genellikle asemptomatiktir. Pulmoner hipertansiyon ve pulmoner obstruktif hastalık gelişirse siyanoz, egzersiz dispnesi gelişebilir. Sağ pulmoner venlerin inferior vena kavaya döküldüğü hastalarda akciğer enfeksiyonları sıktır.

Dinleme Bulguları

Kalp bulguları ASD'dekilere benzer. ASD eşlik ediyorsa S2'de sabit geniş çiftleşme duyulur. Midsistolik üfürüm sternumun sol üst kenarında duyulabilir.

Telekardiyografi

Bulgular sekundum ASD'dekilere benzer. Sağ atriyum ve sağ ventrikülü içeren kardiyomegali, pulmoner arter segmentinde belirginleşme ve pulmoner damarlanmada artış saptanır.

Elektrokardiyografi

Sağ ventrikül hipertrofisi, sağ dal bloğu veya normal EKG görülebilir.

Tanı

Ekokardiyografi ile PPVDA tanısı koymak için şüpheci olmak gerekir. Sağ atriyum ve sağ ventrikülde hafif genişleme saptanıp tüm dört pulmoner venin görülememesi PPVDA tanısını akla getirir. Şüphelenilen hastalarda tanı tomografi ile doğrulanır.

Tedavi

Ameliyat endikasyonu önemli sol-sağ şant olmasıdır. Cerrahi 2-5 yaşları arasında uygulanır. Kardiyopulmoner bypass altında cerrahi düzeltme yapılır. Girişim anormal dönüşün yerine göre yapılır. Mortalite oranı %1'den azdır.

** Metin içerisinde kullanılan şekiller 'Park MK, Salamat M. (Eds). Park'spediatriccardiologyforpractitioners, 7th ed, Elsevier, 2020.' kaynağından alıntılanmıştır.

Kaynaklar

1. Park MK, Salamat M. (Eds). Park'spediatriccardiologyforpractitioners; 7th ed, Elsevier, 2020.

2. Shaddy RE, Penny DJ, Feltes TF. Cetta F MD, Mital S. (Eds). Moss and Adams' heartdisease in infants, childrenandadolescents; 10th ed, WoltersKluwer, 2022.
3. Moller JH, Hoffman JI. (Eds).Pediatriccardiovascularmedicine; 2nd ed, Oxfort: Wiley-Blackwell, 2012.
4. Kliegman RM, St. Geme III JW (Eds). Nelson textbook of pediatrics; 21. ed, Elsevier, 2019.
5. Keane JF, Lock JE, Fyler DC (Eds). Nadas'pediatriccardiology;2. ed, Elsevier, 2006.
6. Ross M. Ungerleider, Jon N. Meliones, Kristen Nelson McMillan, David S. Cooper, Jeffrey P. Jacobs (Eds). Critical HeartDisease in InfantsandChildren; 3. rd, Elsevier, 2019.

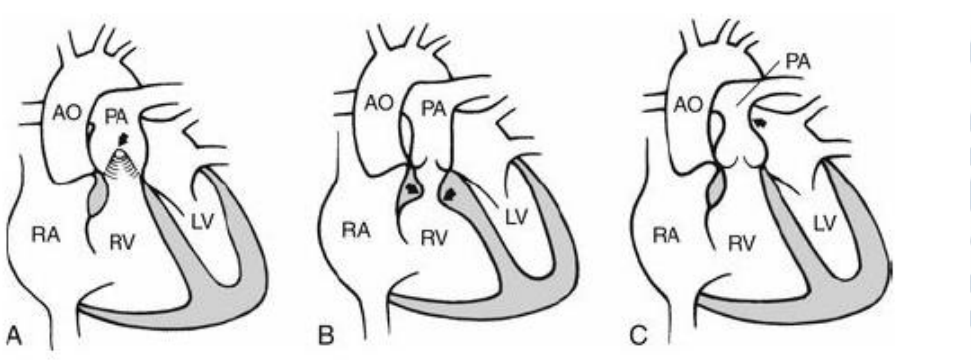
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
1992
TIP FAKÜLTESİ

OBSTRUKTİF KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI

Uzm. Dr. Merve Oğuz, Prof. Dr. Dolunay Gürses
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

PULMONER DARLIK

Pulmoner Darlık doğumsal kalp hastalıklarının %10'unu oluşturur. Sıklıkla Fallot tetralojisi, tek ventrikül gibi diğer doğuştan kalp hastalıklarıyla birlikte bulunur. Darlık, infundibuler, valvüler veya supravalvüler olabilir (Şekil 1).



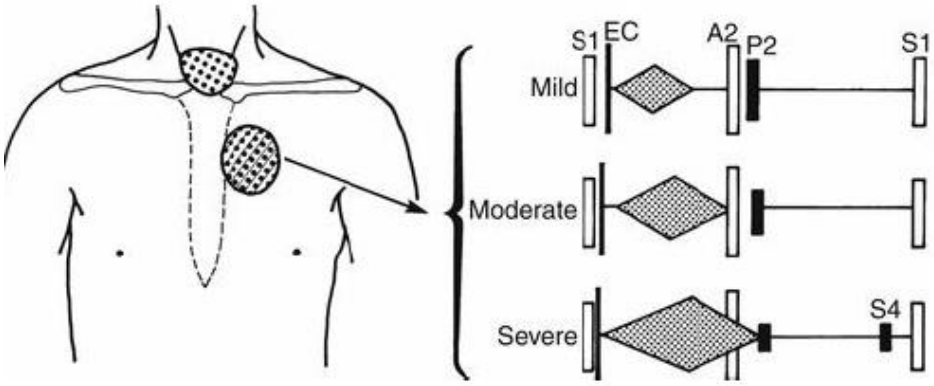
Şekil 1. Pulmoner darlığın anatomik tipleri. A, valvuler darlık. B, infundibuler darlık. C, Supravalvuler darlık. Ao, aort; LV, sol ventrikül; RA, sağ atriyum; RV, sağ ventrikül.

Klinik Özellikler

Hafif pulmoner darlıklı çocuklar tamemen asemptomatiktir. Orta şiddetli hastalarda egzersizle dispne ve kolay yorulma görülebilir. Ağır olgularda kalp yetersizliği veya egzersiz ile göğüs ağrısı olabilir. Ağır pulmoner darlık yenidoğan döneminde kalp yetmezliği ve siyanoza sebep olabilir. Duktusa bağımlı bir kalp hastalığıdır.

Dinleme bulguları

Valvüler darlıkta sternumun sol üst kenarında sırta da yayılan sistolik ejeksiyon üfürümü duyulur. Darlığın şiddeti arttıkça üfürüm şiddetlenir ve uzar. S2'de geniş çiftleşme ve P2 şiddetinde azalma olabilir (Şekil 2).



Şekil 2. Pulmoner kapak darlığında kalp bulguları. Anormal sesler koyu olarak göterilmiştir. Noktalı alanlar sistoliktril olan bölgelerdir. EC, ejeksiyon kliği

Telekardiyografi

Telekardiyografide pulmoner kan akımını azlığına bağlı pulmoner gölgeler azalabilir. Ana pulmoner arter poststenotik genişleme nedeniyle belirgindir.

Elektrokardiyografi

Hafif olgularda normaldir. Orta ve ağır pulmoner darlıklı hastalarda sağ ventrikül hipertrofisi bulguları mevcuttur. Sağ ventrikül hipertrofisi bulguları ile pulmoner darlık derecesi doğru orantılıdır.

Tanı

Ekokardiyografide parasternal kısa eksende kalın pulmoner kapak yaprakçıkları ve kısıtlı sistolik hareket görülür. Pulmoner kapak anülüs değerlendirilebilir. Ana pulmoner arter sıklıkla genişlemiştir. Doppler çalışması ile dar kapaktaki basınç gradienti hesaplanır. Ekokardiyografiye ek olarak kalp kateterizasyonu ile basınç gradienti ölçülür.

Tedavi

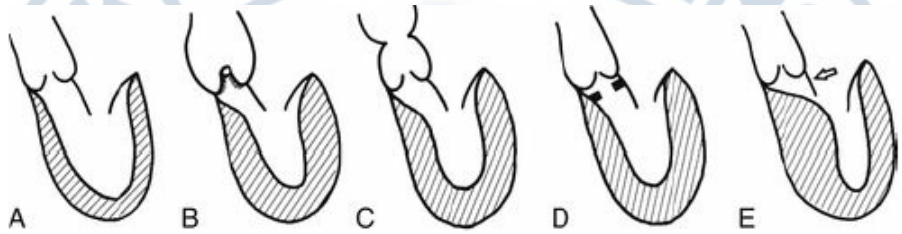
Tedavide hafif ve orta dereceli darlık bulunan, asemptomatik hastalar klinik olarak izlenir. Başlangıç Doppler gradienti 25 mmHg'den düşük olan hastaların %95'inde 25 yıllık takipte operasyon ihtiyacı olmamıştır.

Kritik pulmoner darlıklı, siyanozlu yenidoğanlarda mortaliteyi azaltmak için acil tedavi gereklidir. Bu bebeklerde Prostoglandin E1 infüzyonu verilip duktus arteriozusun açık tutulması geçici düzelme sağlayabilir. Pulmoner kapaktan etkin ileri akım sağlanamaz ve duktus bağımlılığı devam ederse girişim gerekir. Darlık eğer kapak düzeyindeyese transkateter

balonla genişletme ilk tedavi seçeneğidir. Pulmoner kapak darlığı olan adolesanlarda endikasyon varsa balon valvüloplasti veya cerrahi uygulanabilir.

AORT DARLIĞI

Sol ventrikül çıkım yolu darlıklarıdır. Aort darlığı; doğuştan kalp hastalıklarının %10 kadarını oluşturur. Erkek çocuklarda daha sık görülür. Darlığın yerine göre subvalvüler (%23), valvüler (%71), supravalvüler (%5-6) olabilir (Şekil 3). Kapak darlıklarında kapak yapısı biküspit olabilir. Supravalvüler darlıklar sıklıkla Williams Sendromu (mental retardasyon, karakteristik yüz, multiple pulmoner arter darlığı) ile birlikte görülür. Subaortik darlıklar müsküler ya da diskret fibröz membran şeklinde görülebilir.



Şekil 3. Aort darlığının anatomik tipleri. A, normal; B, valvüler darlık; C, supravalvüler darlık; D, Diskret subarortik darlık; E, idiyopatik hipertrofik subaortik darlık

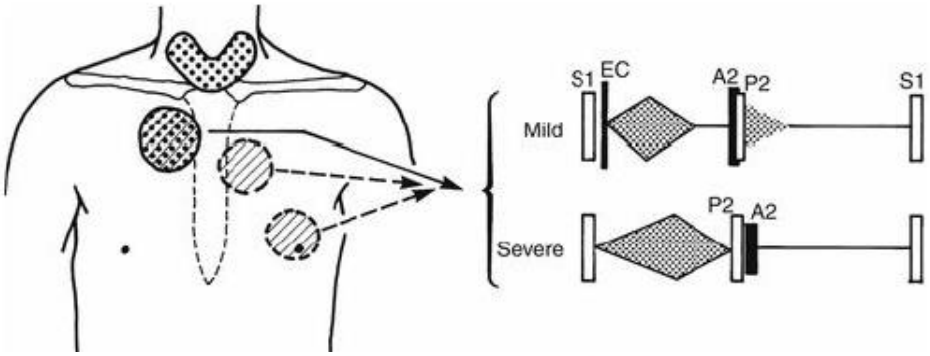
Klinik

Kritik aort kapak darlığı bulunan bebeklerde günler içinde pulmoner ödemle ilişkili solunum sıkıntısı ve dolaşım bozukluğu görülür. Bu durum duktus bağımlı bir patolojidir. Hafif-orta aort darlıklığı bulunan çocukların çoğu asemptomatiktir. Ağır derecede aort darlığı olan çocuklarda çabuk yorulma, egzersizle oluşan göğüs ağrısı veya senkop görülebilir.

Aort darlığı çocuklar asiyanotiktir ve gelişimleri normaldir. Ağır aort darlığında nabız basıncı daralır. Supravalvüler aort darlıklı hastalarda sol kola göre sağ koldan daha yüksek sistolik basınç alınabilir (Coanda etkisi).

Dinleme Bulguları

Aort odağında ve mezokardiyak odakta sistolik ejeksiyon üfürümü duyulur. Darlık arttıkça üfürümün şiddeti artar. Ağır darlıklarında ikinci kalp sesinde paradoks çiftleşme duyulur (Şekil 4).



Şekil 4. Aort kapak darlığında kalp bulguları. Anormal sesler koyu olarak gösterilmiştir. Sistoliktril olan bölgeler noktalarla gösterilmiştir. EC, ejeksiyon kliği

Telekardiyografi

Çocuklarda kalp boyutu genellikle normaldir. Bazen valvüler darlıkta darlık sonrası genişleme nedeniyle asendan aortada genişleme veya aort topuzunda belirginleşme görülebilir. Kritik aort darlığı olan yenidoğan bebeklerde kardiyomegali ve pulmoner konjesyon görülür.

Elektrokardiyografi

Hafif olgularda normaldir. Ağır olgularda sol ventrikül hipertrofisi bulguları olabilir.

Tanı

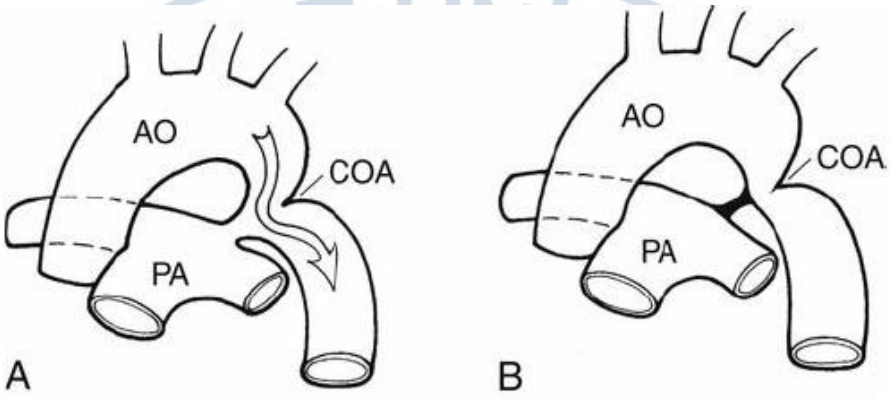
Aort darlığı tanısı ekokardiyografi ile konulur. Parasternal kısa eksende aort kapak kaspları ve hareketleri incelenir. Anülüs değerlendirilebilir. Doppler çalışması ile basınç gradienti hesaplanır. Gereklilik halinde kalp kateterizasyonu yapılır.

Tedavi

Konjestif kalp yetmezliği gelişmiş kritik hasta yenidoğanlarda cerrahi veya balon valvüloplasti öncesi hızlı etkili inotropik ajanlar ve diüretik ajanlarda kalp yetmezliği tedavi edilir. Prostaglandn E1 infüzyonu ile duktus açıklığı devamı sağlanır. Hafif ve orta darlıklı asemptomatik çocuklarda aralıklı izlem yeterliyken, ağır darlıklı olanlarda yakın izlem gereklidir. Çünkü her şiddetteki aort darlığı zamanla kötüleşme eğilimindedir. İzlemde endikasyonları olan hastalar kalp kateterizasyonu ile değerlendirilerek işleme (balon valvüloplasti, cerrahi) alınır. Cerrahide kommisürotomi, kapakreplasmanı ya da pulmonerotograftler (Ross ameliyatı) uygulanabilir. Subaortik darlık için balon etkili değildir.

AORT KOARKTASYONU

Aort Koarktasyonu doğumsal kalp hastalıklarının %8-10'unu oluşturur. Sıklıkla inen aortada sol subclavien arter çıkışının hemen distalinde yer alan darlıklardır. Darlık genellikle duktus arteriyozusun aorta ile birleştiği kısımdadır (Şekil 5). Erkeklerde daha sık görülür. Kızlarda görüldüğünde Turner sendromu akla gelmelidir. Turner sendromunda en sık görülen doğuştan kalp hastalığı aort koarktasyonudur (%30).Aort koarktasyonuna sıklıkla aort darlığı ve biküspit aortik kapak (%85) eşlik eder.



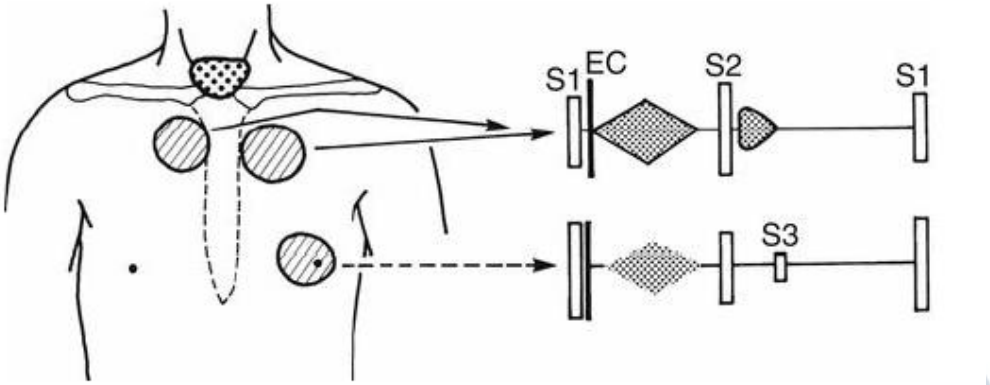
Şekil 5. Aort Koarktasyonlu bazı süt çocuklarında hayatın ilk günlerinde hemodinamik bozulmanın açıklanması. A, Jukstaduktal pozisyonda koarktasyonda daralmış aort (AO) lümenine duktus yoluya hacim eklenmiştir. B Duktus kapandıktan sonra eklenmiş olan lümen kaybolur, koarktasyonun şiddetinde değişme olmaksızın aortada ciddi darlık meydana gelir. PA, pulmoner arter

Klinik

Yenidoğan taburcu olurken duktusun aortik tarafı tam kapanmadığı için fizik muayene normal olabilir. Hayatın ilk 6 haftasında solunum sıkıntısı, yetersiz kilo alımı veya şok bulguları gelişebilir. Aort koarktasyonlu süt çocuklarında solukluk, solunum sıkıntısı, oligoüri, şok ciddi asidemi görülür. Diferansiyal siyanoz olabilir. Daha ileri yaşlarda hastalar asemptomatik olabilir. Sistemik hipertansiyon ve buna bağlı klinik bulgular nedeniyle tanı alabilirler. Aort koarktasyonunda darlık proksimalinde kan basıncı yüksek, distalde düşüktür. Darlık distalinde böbrek perfüzonu azaldığı için renin-anjiotensin-aldosteron sistemi aktive olur, periferik vazokonstruksiyon nedeniyle ve su tuz tutulumu artar. Eş zamanlı ölçülen alt ve üst ekstremite basınçlarından alt ekstremite basınçlarının eşit veya daha düşük olması ve femoral nabızların palpe edilememesi tanı koydurucudur.

Dinleme Bulguları

Sağ üst sternal kenarda ve sol orta-alt strenal kenarda 2-4/6 sistolik ejeksiyon üfürümü duyulabilir (Şekil 6). Koarktasyon üfürümü en iyi sırtta sol interskapüler alanda duyulur. Hasta süt çocuklarının %50'sinde kalpte üfürüm duyulmaz.



Şekil 6. Aort Koarktasyonunda kalp bulguları. Suprasternal çentikte sistolik tril olabilir. EC, ejeksiyon kliği

Telekardiyografi

Semptomatik süt çocuklarında genellikle belirgin kardiyomegali ve pulmoner konjesyon bulunur. Asemptomatik çocuklarda kalp boyutu normal veya hafif genişlemiş olabilir. Daha büyük çocuklarda 4. ve 8. kostalar arası kostalarda çentiklenme görülebilir ancak 5 yaş altında nadirdir.

Elektrokardiyografi

Aort koarktasyonu birçok süt çocuğunda normal veya sağ QRS aksı, sol ventrikül hipertrofisinden çok sağ ventrikül hipertrofisi veya sağ dal bloğu vardır. Sol ventrikül hipertrofisi daha büyük çocuklarda görülür. Asemptomatik çocuklarından %20'sinde EKG normaldir.

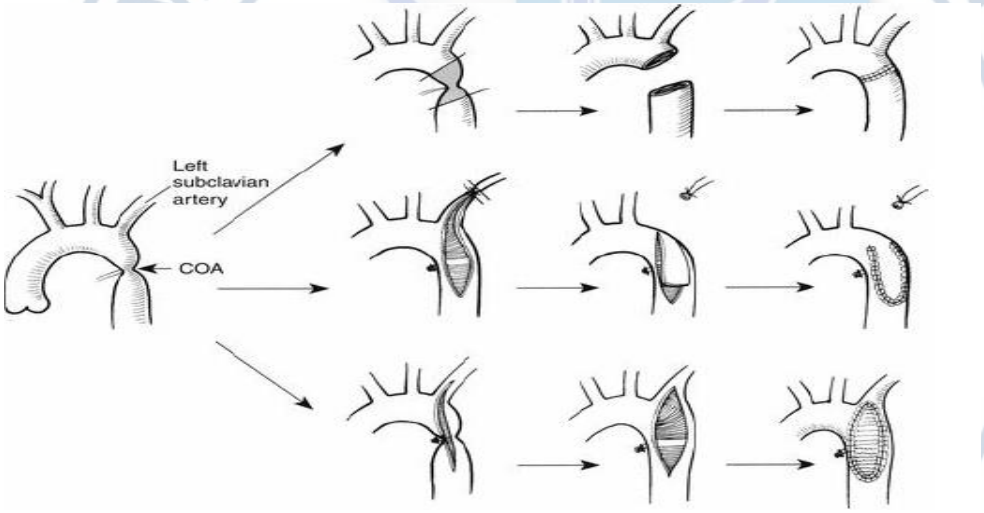
Tanı

Alt-üst ekstremite basınç farkı olan, femoral nabızları alınamayan hastalarda tanı ekokardiyografi ile doğrulanır. Bilgisayarlı tomografi ile de koarktasyon bölgesi anatomik olarak görüntülenebilir.

Tedavi

Semptomatik yenidoğanlarda duktusun açık tutulması gerekir. Kısa etkili inotrop ajanlar, diüretik başlanmalıdır. Erken dönemde kalp yetmezliği ve dolaşım şoku gelişirse acil cerrahi uygulanmalıdır. Cerrahide rezeksiyon ve uç uca anastomoz, subklavien flep, yama aortoplasti, kondüit yerleştirilmesi uygulanabilir (Şekil 7).

Özellikle ilk 1 yaş içinde cerrahi uygulananlar, rekoarktasyon açısından yakın izlenmelidir. Cerrahi girişim sonrası rekoarktasyon oranı balon anjiyoplastiye oranda daha azdır. Cerrahi sonrası hastalar sistemik hipertansiyon yönünden izlenmeli ve tedavi edilmelidir. Cerrahi girişim sonrası rekoarktasyon gelişen hastalarda balon anjiyoplasti ilk tedavi seçeneğidir.



Şekil 7. Aort koarktasyonu için cerrahi düzeltme teknikleri. Üstte, Uç uca anastomoz. Koarktasyon segmenti rezeke edilir, proksimal ve distal aorta uç uca anastomoz yapılır. Ortada, subklavien flep girişimi. Distal subklavien arter ayrılır, bu damarın proksimal kısmı flep olarak koarkte segmenti genişletmek için kullanılır. Altta, Yama aortaplasti. Eliptik Dakron Yama, lümeni genişletmek için yerleştirilir. Ameliyat tipine bakılmaksınız duktus arteriyozus her zaman bağlanır ve ayrılır.

*** Metin içerisinde kullanılan şekiller 'Park MK, Salamat M. (Eds). Park'spediatriccardiologyforpractitioners, 7th ed, Elsevier, 2020.' kaynağından alıntılanmıştır.*

Kaynaklar

1. Park MK, Salamat M. (Eds). Park'spediatriccardiologyforpractitioners; 7thed, Elsevier, 2020.
2. Shaddy RE, Penny DJ, Feltes TF. Cetta F MD, Mital S. (Eds). Moss and Adams' heartdisease in infants, childrenandadolescents; 10th ed, WoltersKluwer, 2022.
3. Moller JH, Hoffman JI. (Eds). Pediatriccardiovascularmedicine; 2nd ed, Oxfort: Wiley-Blackwell, 2012.
4. Kliegman RM, St. Geme III JW (Eds). Nelson textbook of pediatrics; 21. ed, Elsevier, 2019.
5. Keane JF, Lock JE, Fyler DC (Eds). Nadas' pediatriccardiology; 2. ed, Elsevier, 2006.
6. Ross M. Ungerleider, Jon N. Meliones, Kristen Nelson McMillan, David S. Cooper, Jeffrey P. Jacobs (Eds). Critical HeartDisease in InfantsandChildren; 3. rd, Elsevier, 2019.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ 1992 TIP FAKÜLTESİ

SİYANOTİK DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARI

Uzm. Dr. Merve Oğuz, Prof. Dr. Dolunay Gürses
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Bu bölümde siyanoz, Büyük Arter Transpozisyonu (BAT), Fallot Tetralojisi (TOF), Triküspit Atrezisi, Ebstein Anomalisi, Trunkus Arteriyozus ve Total Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi tartışılmıştır.

SİYANOZ

Redükte hemoglobinin 5 gr/dL'den fazla olmasıyla cilt ve muköz membranların mavi mor bir renk almasına siyanoz adı verilir. Santral siyanoz; arteriyel oksijen satürasyonun azalmasıyla muköz mebranlarda görülür. Periferik siyanoz ise; arteriyel oksijen satürasyonunun normal olduğu ve sadece ekstremitelerde görülen siyanozdur.

Oksijenden ayrılmış koyu mavi renkli hemoglobin redükte hemoglobin, oksijen taşıyan parlak kırmızı hemoglobin ise oksihemoglobindir. Siyanozun ortaya çıkmasında hemoglobin düzeyi önemlidir. Normalde deri venlerinde 2 gr/dL redükte vardır ve bunun 5 gr/dL üzerinde olmasıyla siyanoz ortaya çıkar. Sonuç olarak siyanoz; anemik hastalarda düşük oksijen satürasyon düzeylerinde bile geç saptanabilir.

Kalp, akciğer veya sinir sistemi sorunları sonucu oluşan siyanoz santral siyanozdur.Akciğer veya sinir sistemi sorunlarına bağlı olan siyanoz hasta ağlayınca hafifler ancak siyanotik doğuştan kalp hastalıklarında ise hasta ağladıkça siyanozu artar.

Siyanozun Komplikasyonları

1. ***Polisitemi:*** Böbreklerden eritropoetin salgılanması düşük arteriyel oksijen seviyelerinde artar. Hematokrit seviyesi %65'in üzerine çıkarsa hastalarda hipervizkoziteye bağlı baş ağrısı, yorgunluk semptomlar ve ayrıca tromboembolik olaylara ait bulgular görülebilir. Demir eksikliği veya dehidratasyon bu hastalarda klinik tabloyu kötüleştirir.

2. ***Parmaklarda Çomaklaşma (Clubbing):*** Hipertrofik osteroartropadir. Megakaryositlerden salınan büyüme faktörlerine bağlı olarak tırnak yatağının altındaki yumuşak dokunun fazla büyümesidir.

3. Santral Sinir Sistemi Komplikasyonları: Serebrovasküler olaylar ve beyin apsesi görülebilir. Doğumsal siyanotik kalp hastalığı bulunan çocuklarda enfeksiyon odağından periferik dolaşıma katılan bakteri yükü, arteriyel dolaşıma geçerek beyin apsesine neden olur.

4. ***Kanama bozuklukları*****:** Trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu, uzamış protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı, düşük fibrinojen, faktör 5 ve 8 düzeyi görülebilir.

5. ***Zeka geriliği:*** Kronik hipoksiye bağlı olarak zeka etkilenir.

6. ***Hipoksik nöbet (Siyanotik spell):*** Fallot tetralojisi'ne özgü bir komplikasyondur.

BÜYÜK ARTER TRANSPOZİSYONU

Büyük Arter Transpozisyonu (BAT) doğumsal kalp hastalıklarının %5-7'sini oluşturur. Erkeklerde daha sıktır. Yenidoğanlarda kardiyak nedenli siyanozun en sık nedenidir.

Aorta önde sağ ventrikülden, pulmoner arter arkada sol ventrikülden çıkar. Aortanın pulmoner arterin önünde ve sağında yerleştiği klasik tam transpozisyon D-transpozisyon olarak adlandırılır. Paralel dolaşım vardır, yaşam için karışım bölgesi gerekir.

Hastaların yaklaşık %50'sinde patent foramen ovale ve küçük bir PDA'dan başka eşlik eden defekt yoktur ve basit tiptir. Hastaların %30-40'ında da VSD vardır. Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu %10 hastada eşlik edebilir. Koroner arterlerde varyasyonlar görülebilir.

Klinik

Doğumdan hemen sonra siyanoz görülür. Solunum sıkıntısı, beslenme güçlüğü ilk bulgulardır. Fizik muayenede genellikle normal doğum ağırlıklı erkek bebeklerdir. Siyanoz, retraksiyon olmadan takipne görülür.

Arteriyel hipoksinin neden olduğu biyokimyasal bozulmalar (hipoglisemi, asidoz, elektrolit bozuklukları) görülebilir. Hipoksi ve metabolikasidoz; miyokardiyal disfonksiyon ile kalp yetmezliğine neden olur.

Dinleme Bulguları

S2 tek ve serttir. VSD ve sol ventrikül çıkış yolu darlıklarının eşlik etmediği olgularda üfürüm duyulmaz.

Telekardiyografi

Telekardiyografide kalp büyüklüğü genellikle artmıştır. Büyük damarların transpozisyonu nedeniyle kalp sapı daralır. Telekardiyografide yan yatmış yumurta şeklinde kardiyak silüet oluşur (Şekil 1).



Şekil 1. Büyük arterlerin tam transpozisyonu bulunan 2 aylık bir bebeğin arka-ön akciğer grafisi. Karakteristik olan dar kalp sapı ve pulmoner damar gölgelerinde artış ile birlikte yumurta şeklinde kalp ve kardiyomegali görülmektedir.

Elektrokardiyografi

QRS aksı sağa doğrudur. Sağ ventrikül hipertrofisi olabilir. Yaşamın 3. gününden sonra V1'de T pozitifliği varsa sağ ventrikül hipertrofisini düşündürmelidir.

Tanı

Kesin tanı ekokardiyografi ile konulur. İki boyutlu eko ve renkli Doppler çalışmalar D-BAT'lı hastaların yönetimi için gereken tüm anatomik ve fonksiyonel bilgiyi sağlar. İlave anomaliler belirlenerek tedavi planlanır.

Tedavi

Tedavi edilmeyen hastaların %50'si birinci ayda, %90ı ilk 6 ayda exitus olur.

Öncelikle asidoz, hipoglisemi, hipokalsemi, varsa kalp yetmezliği açısından hastanın tedavisi düzenlenmelidir. Prostaglandin E1 infüzyonu ile duktusun açık tutulması girişime kadar vakit kazandırır. Balon atriyalseptostomi (Raskind Prosedürü) kalp içi karışımın yetersiz olduğu hastalarda hayat kurtarıcıdır.

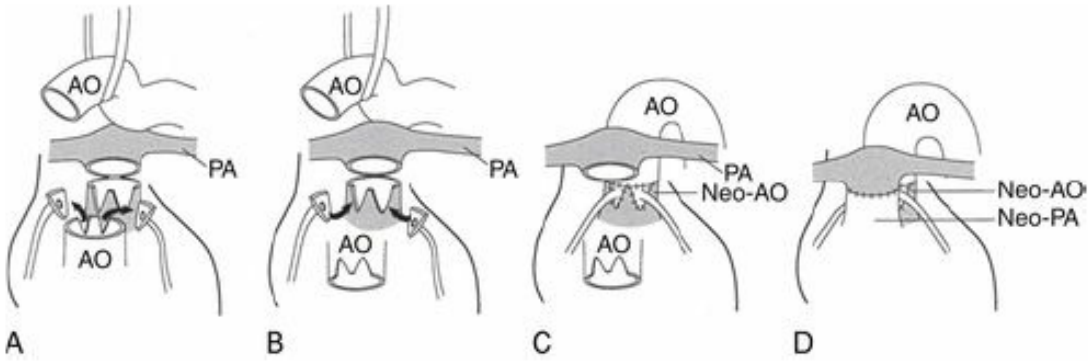
BAT hastalarında düzeltme amelıiyatları arteriyal, atriyal, ventriküler düzeyde gerçekleştirilebilir.

1- Arteriyalswich (Jatene) ameliyatı (Şekil 2): Günümüzde tedavi seçeneği olarak belirlenmiştir. Anatomik bir düzeltmedir. Transpoze büyük damarlar kapak

distalinden kesilir ve olması gereken yerlere dikilir. Koroner arterler de yeni aortaya dikilir. Pulmoner valvüler stenozu olan hastalarda uygulanamaz. İşlem ilk 7-15 gün içinde yapılmalıdır.

2- Atriyal‘baffle’ (Mustard ve Senning) ameliyatlar:. Kanın yönü atriyal düzeyde değiştirilir. İnteratriyal septuma konan yama ile sistemik ven kanı pulmoner artere yönlendirilir. İleri dönemde sağ ventrikül yetmezliği görülebilir.

3- Rastelli ameliyatı: VSD ve ağır pulmoner darlıklı hastalarda pulmoner ve sistemik venöz kanın yeniden yönlendirilmesi ventrikül düzeyinde gerçekleştirilir. Sağ ventrikül ile pulmoner arter arasında tüp greft uygulanır.



Şekil 2. Arteriyel switch ameliyatı A, Aorta (AO) koroner ostiumların biraz üzerinden kesilir, pulmoner arter (PA) yaklaşık aynı seviyeden kesilir. Çıkan aorta kaldırılır ve her iki koroner arter üçgen butonlarla aortadan çıkarılır. B, PA gövdesine uygun pozisyonda benzer boyutta üçgen butonlar yapılır. C, Koroner arterler PA gövdesine aktarılır. Çıkan Aorta PA’in arkasına getirilir ve neoaortayı oluşturmak için proksimal PA ile birleştirilir. D, proksimal aortada üçgen defektler tamir edilir ve proksimal aorta, ayrılmış PA’indistal kısmı ile birleştirilir. Yeni pulmoner arterin neoaortanın önünde olduğuna dikkat ediniz.

FALLOT TETRALOJİSİ

Fallot tetralojisi doğumsal kalp hastalıklarının %8-10’unu oluşturur. Yenidoğan döneminden sonra kardiyak nedenli siyanozun en sık nedenidir. Dört komponenti vardır.

1- Ventriküler septal defekt

2- Sağ ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu: En sık infindibüler darlık forumundadır (%45)

3- Ata binen aorta: Aort hem sağ hem sol ventrikülden kan alır.

4- Sağ ventrikül hipertrofisi: Kalpteki patolojiye sekonder gelişen bir olaydır.

ASD varsa Fallot pentalojisi olarak adlandırılır.

Sağ arcus aorta (%25), koroner arter anomalileri (%5), aorta pulmoner kollateraller gibi ilave patolojiler sıktır.

Klinik

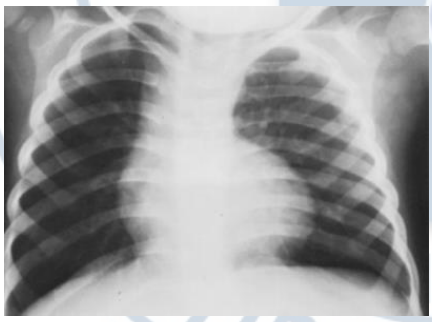
Pulmoner darlık kliniği belirler. Doğumda hastaların ¼'ünde siyanoz vardır, geri kalan hastlar ilk 1 yaşta siyanotik hale gelir. Çabuk yorulma, solunum sıkıntısı, çömelme görülür. Hipoksik nöbet geçirebilirler. Genellikle gelişim normaldir. Fizik incelemede siyanoz ve parmaklarda çomaklaşma saptanır.

Dinleme Bulguları

Sternumun sol orta üst bölümünde sistolik ejeksiyon üfürümü duyulur. İkinci kalp sesinin tek ve serttir. Üfürüm pulmoner darlıktan kaynaklanır.

Telekardiyogram

Telekardiyografide azalmış pulmoner akım nedeniyle bronkovasküler görünüm azalmıştır. Ana pulmoner arterde darlık ve hipoplazi nedeniyle pulmonerkonus çöküktür. Sağ ventrikülhipertrofisi nedeniyle apekssüperiora doğru yer değiştirir. Bu görünüm 'tahta pabuç manzarı' (Bootshape, Coeur en sabot) olarak adlandırılır (Şekil 3).



Şekil 3. Fallottetralojisinde arka ön göğüs radyogramı. Kalp büyüklüğü normaldir ve pulmoner damar gölgeleri azalmıştır. Hipoplastik ana pulmoner arter segmenti bot şekilli kalbin oluşmasına neden olur.

Elektrokardiyogram

Sağ aks deviasyonu ve sağ ventrikül hipertrofisi görülür.

Tanı

Ekokardiyografi ile kesin tanı konulur ve ilave anomaliler belirlenir. Kateterizasyon ekokardiyografinin yetersiz kaldığı hastalarda uygulanabilir.

Hipoksik Nöbet

Fallot Tetralojisine özgü bir komplikasyondur. Pulmoner kan akımının çeşitli nedenlerle ani azalması ve buna bağlı hipoksinin artmasının neden olduğu tipik klinik tablodur. Huzursuzluk, uzun ağlama, hiperpne, siyanozun artması ve üfürümün azalması ile karakterizedir. Nöbetler genellikle sabahlar ağlama, beslenme ve defekasyon sonrası görülür. En sık 2-4 ay arası infantlarda görülür. Siyanozun derecesi ile hipoksik nöbet olasılığı arasında ilişki yoktur. Merkezi sinir sisteminde ciddi komplikasyonlara yol açabileceği için erken tanı ve uygun tedavi gerekir.

Hipoksik nöbet tedavisinde;

1- Bebek göğüs diz pozisyonuna getirilir.
2- Subkutan veya intramuskuler morfin (0,2 mg/kg) solunum merkezini baskılar, hiperpneyi azaltır.
3- Oksijen verilir.
4- Asidoz bikarbonatla tedavi edilir böylece asidozun solunum merkezini uyarıcı etkisi azaltılır.
5- Bu yöntemlerle çözülemeyen olgularda ketamin ve genel anestezi uygulanabilir.

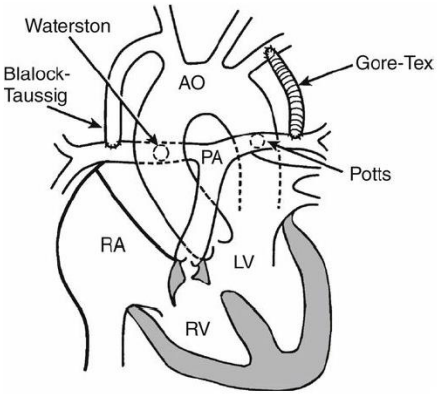
Tedavi

Hekimler hipoksik nöbeti tanımalı ve tedavi etmelidir. Bu konuda aile eğitilmelidir. Ağızdan 6 saatte bir 0,5-1,5 mg/kg propranolol tedavisi hipoksik nöbetleri önlemek için kullanılır. Hastalarda demir eksikliği açısından dikkatli takip edilmeli ve zamanında tedavi edilmelidir. Demir eksikliği olan çocuklar serebrovasküler komplikasyonlara karşı daha hassastır.

Cerrahi tedavide palyatif şant veya tam onarım ameliyatları yapılabilir. Tam düzeltme ameliyatı yapılamayan hastalarda belirtileri azaltmak, yaşam kalitesini arttırmak için sistemik-pulmoner şant ameliyatları yapılır. Bunlar pulmoner atrezili, hipoplastik pulmoner arteri olan Fallot Tetralojisi, uygunsuz koroner arter anatomisi, hipoksik nöbeti tıbbi tedavi ile yönetilemeyen 3-4 aylık bebekler veya ağırlığı 2500 gr altında olan bebeklerdir. Amaç pulmoner arterdeki kan akımını arttırmak böylece hipoksiyi azaltmaktır. Ameliyat tipleri (Şekil 4) şunlardır;

- Klasik Blalock Taussing şant (subklaviyen arter-pulmoner arter)

- Modifiye Blalock Taussing şant (subklaviyen arter ve pulmoner arter arasına Gore-Tex şant)
- Waterston şant (çıkan aorta- sağ pulmoner arter)
- Pott şantı (inen aorta-sol pulmoner arter)



Şekil 4. Azalmış pulmoner akımlı siyanotik kalp defekti olan hastalarda uygulanabilecek palyatif işlemler

Tam onarım ameliyatlarının zamanlaması, merkezler arası değişkenlik gösterse de genellikle 1-2 yaş arası tercih edilir. Oksijen saturasyonunun %75-80'den az olması çoğu merkezde onarım ameliyatları için endikasyondur. Ancak, anatomisi uygun olan hastalar 3-4 aylıkken de düzeltme ameliyatı yapılabilir. VSD kapatılarak, sağ ventrikül çıkım yolu darlığı giderilir. Pulmoner darlık yama ile giderildiğinden bu hastalarda pulmoner yetersizlik gelişir. EKG'de sağ dal bloğu ve tam AV blok; cerrahi ile ilgili önemli komplikasyonlardandır.

TRİKÜSİT ATREZİSİ

Tüm doğumsal kalp hastalıklarının %1-3'ünü oluşturan bu hastalıkta triküspit kapak gelişmemiştir. İntrauterin dönemde sağ ventriküle kan geçemediğinden sağ ventrikül gelişemez, hipoplaziktir. Yaşam için ilave ASD, VSD, PDA gerekir. Triküspit atrezi sınıflaması genellikle pulmoner darlık ve BAT varlığına göre yapılır. Olguların yaklaşık %30'unda transpozisyon bulunur. En sık büyük arter ilişkileri normal, küçük VSD'li ve pulmoner darlıklı tipi görülür (Şekil 5).

Klinik

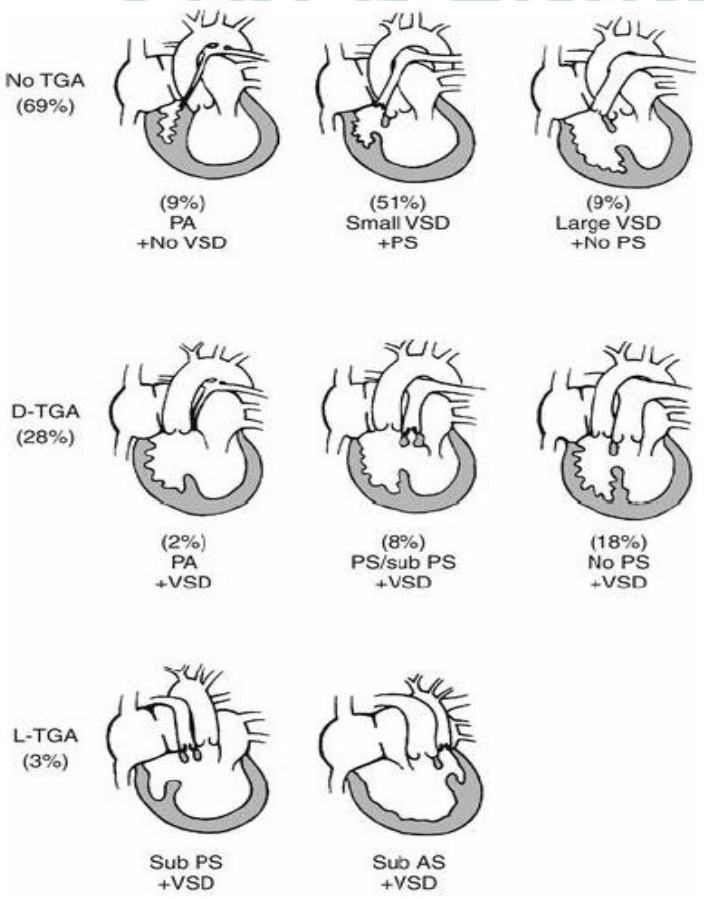
Klinik durumu intrakardiyak dolaşım ve pulmoner kan akımı belirler. Sıklıkla doğumdan itibaren ciddi siyanoz vardır. Pulmoner akımın fazla olduğu hastalarda kalp yetersizliği ve pulmoner hipertansiyon kliniği hakimdir.

Dinleme Bulguları

Genellikle sternumun sol alt kenarında VSD'ye ait 2-3/6 holosistolik üfürüm bulunur. S2 tektir. Pulmoner kan akımı fazla olan hastalarda nadiren apikal diyastolik rulman duyulabilir.

Telekardiyogram

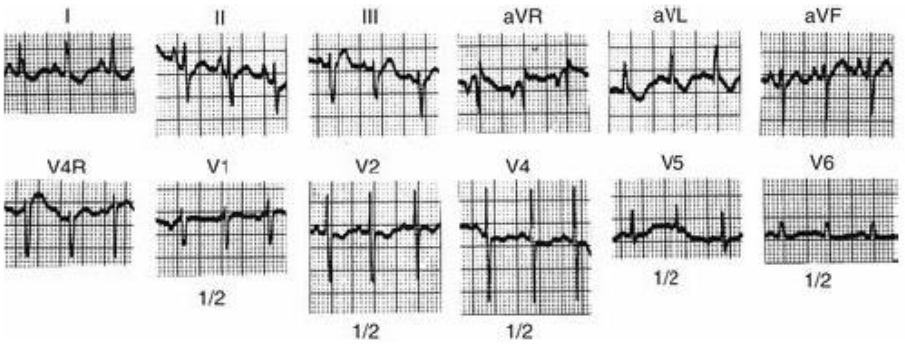
Kalp boyutları normal veya hafif artmış olabilir.



Şekil 5. Triküspit atrezisinin anatomik sınıflandırması. Olguların yaklaşık %70'inde büyük damar ilişkileri normaldir ve pulmoner arter (PA) hipoplazisinin eşlik ettiği küçük ventriküler septal defekt (VSD) bulunur. TGA, büyük arter transpozisyonu; PS, pulmoner darlık; PA, pulmoner atrezi

Elektrokardiyogram

Siyanotik doğumsal kalp hastalığı olan bir çocukta EKG'de sol kuvvetler hakimse önce triküspit atrezisi düşünülmelidir (Şekil 6).



Şekil 6. Altı aylık triküspit atrezili kız çocuğunun kaydında sol aks ve sol ventrikül hipertrofisi görülmektedir.

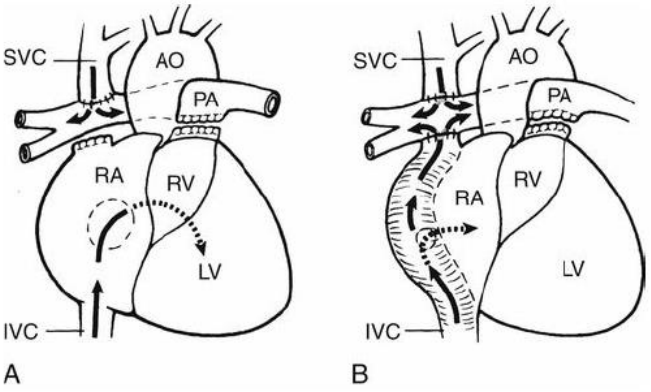
Tanı

Kesin tanı ekokardiyografi ile konulur. Kalp içi patolojilerin saptanmasını ve tedavi planlanmasını sağlar.

Tedavi

Ciddi siyanozu olan triküspit atrezili yenidoğanlarda doğum sonrası duktus açık tutulmalıdır. Artmış pulmoner akım ve pulmoner hipertansiyon varsa kalp yetmezliği tedavisi gereklidir. Restriktif atriyal septal defektte balon atriyalseptostomi (Raskind girişimi) uygulanır.

Hastalarda anatomik düzeltme yapılamaz. Evreli palyasyon cerrahi girişimleri Fontan girişimlerine ideal adaylar oluşturmak amacıyla uygulanır. Operasyonlar ile sistemik venler kalbe uğramadan doğrudan pulmoner artere yönlendirilir. Bunun için pulmoner arter basıncının artmamış olması gereklidir. Pulmoner arter basınçta artma varsa pulmoner artere bant konur. Pulmoner kan akımı yeterli değilse tek ventrikül ameliyatının yapılacağı yaşa hastanın rahat ulaşabilmesi için sistemik pulmoner şant operasyonları uygulanır. Eğer hastanın yaşı 6 aydan büyükse palyasyon amacıyla Glenn operasyonu (vena cava superiorun pulmoner artere uç yan anastomozu) yapılır. İnferior vena cava'nın pulmoner artere anastomoz edilmesi bu hastalardaki son cerrahidir (Şekil 7).

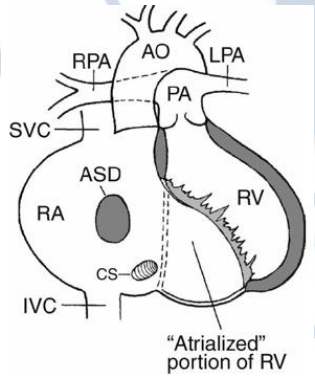


Şekil 7. Fontan ameliyatı. A, İki yönlü Glenn ameliyatı. B, Kavokavalbaffle-pulmoner arter (PA) bağlantısı, fenestrasyonlu veya fenestrasyonsuz. Ao, aort; IVC, inferior vena kava; LV, sol ventrikül; RA, sağ atriyum; RV, sağ ventrikül

Anatomik düzeltme yapılamadığından operasyonlar sonrası komplikasyonlar fazladır. Düşük kardiyak output, kalp yetmezliği, plevral-perikardiyal sıvı, asit, hepatik disfonksiyon, protein kaybettirici enteropati, trombüs, aritmi, AV blok sık görülür.

EBSTEİN ANOMALİSİ

Tüm doğumsal kalp hastalıklarının %1'inden azını oluşturan Ebstein Anomalisi'nde. triküspit kapak septal ve posterior lifletleri sağ ventrikülde normalden daha apikale yerleşirler. Bunun sonucu olarak atriyalize odacık oluşur ve bu durum sağ ventrikülün fonksiyonel hipoplazisiyle sonuçlanır (Şekil 8). Bu anomaliye sıkça WPW preeksitasyonu eşlik eder ve hastada SVT (supraventriküler taşikardi) yatkınlığı oluşturur.



Şekil 8. Triküspit kapağın Ebstein anomalisinin diyagramı. Triküspit kapak (genellikle septal ve posterior yaprakçıklar) sağ ventrikül (RV) içine doğru aşağıda yerleşmiştir. Sağ atriyum (RA) içinde sağ ventrikül bölümü bulunur. Triküspit kapaktaki regürjitasyon sağ atriyumda genişlemeye neden olur. Genellikle ASD vardır. AO, aort; IVC, inferior vena kava; CS, koroner sinüs; LPA, sol pulmoner arter; RPA, sağ pulmoner arter; SVC, süperior vena kava.

Klinik

Şiddetli olgularda siyanoz ve kalp yetmezliği ilk günlerde ortaya çıkar. Hafif olgulardahafifi siyanoz, yorgunluk, çarpıntı görülür. Bazen SVT öyküsü vardır.

Dinleme Bulguları

Karakteristik üçlü veya dörtlü ritim duyulabilir. BU ritimde çift S1, S3 ve S4'e ek olarak geniş çift S2 vardır. Genellikle tirküspit kapak yetmezliğinin yumuşak holosistolik üfürümü sol alt kenarda duyulur.

Telekardiyografi

Hafif olgularda kalp normal boyuttadır. Şiddetli olgularda balon şekilli kalple birlikte belirgin kardiyomegali görülür.

Elektrokardiyografi

Sağ atriyal genişleme belirgindir. Sağ dal bloğu, 1. Derece AV blok ve Wolf-Parkinson-White sendromu (%15-20) görülebilir.

Tanı

Ekokardiyografide Ebstein anomalisi tanısı, apikal dört boşluk görüntüde triküspit kapağın mitral kapak yerleşimine göre 8 mm/m^2 vücut yüzey alanından fazla apekse doğru yer değiştirmesiyle konur.

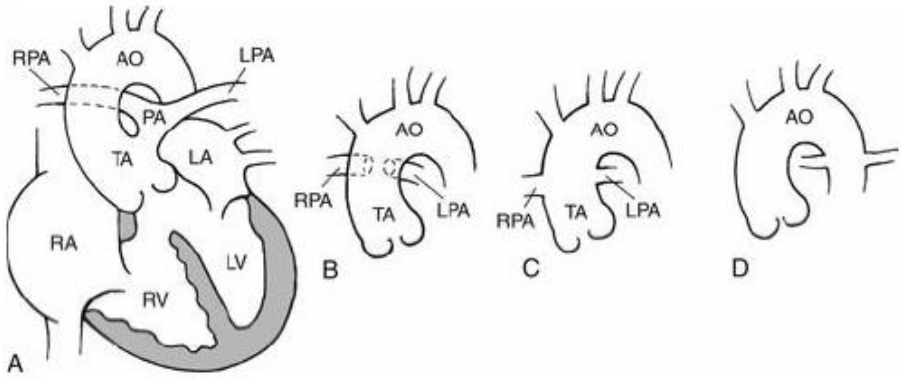
Tedavi

Semptomatik yenidoğanların yaklaşık %20'si yenidoğan döneminde kaybedilir. Şiddetli siyanotik yenidoğanlarda acil operasyondan önce duktusun açık tutulması gerekebilir. Hafif Ebstein anomalisi olan asemptomatik çocuklar düzenli izlenmelidir. Uygun hastalarda deüzeltici operasyonlar yapılabilir.

TRUNKUS ARTERİOZUS

Her iki ventrikülden koroner, pulmoner ve sistemik dolaşımı besleyen tek bir damar çıkmasıyla karakterize bir konotrunkal anomalidir. Tüm doğumsal kalp hastalıklarının %1-2'sini oluşturur. Hemen her zaman VSD vardır. Trunkal damar %60 olguda VSD'yi ortalar. Collet ve Edward sınıflamasına göre bu anomali 4 grupta incelenir (Şekil 9). Trunkal kapak patolojisi sıktır ve arkus aort patolojileri, anormal pulmoner venöz dönüş anomalileri, koroner anomaliler gibi anomaliler sıktır.

Trunkus Arteriozus hastalarının %20'si DiGeorge Sendromu'dur. DiGeorge Sendromlu hastalarda %26 oranında Trunkus Arteriozus görülür.



Şekil 9. Trunkus arteriozusun anatomik tipleri pulmoner arter dallanma şekillerine göre belirlenir. A, Tip 1'de ana pulmoner arter (PA) trunkustan çıkar ve sonradan sağ (RPA) ve sol pulmoner arter (LPA) dallarına ayrılır. B, Tip 2'de pulmoner arterler trunkusun arka kısmından ayrılır. C, Tip 3'te pulmoner arterler trunkusun yan kısımlarından ayrılır. D, Tip 4'te veya psödotrunkusarterozusta inen aortadan (AO) ayrılan arterler akciğerleri besler. LA, sol atriyum; LV, sol ventrikül; RA, sağ atriyum; RV, sağ ventrikül.

Klinik

Pulmoner kan akımı arttığı için siyanoz belirgin değildir. Kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon bulguları hastalarda daha ön plandadır.

Dinleme Bulguları

Sistolik klik ve özgün olmayan darlık üfürümleri duyulabilir. Trunkal kapak yetmezliğine bağlı erken diyastolik üfürüm de duyulabilir.

Telekardiyografi

Genellikle pulmoner damar gölgelerinde artma ile vaskülariteyle birlikte kardiyomegli bulunur. Olguların %30'unda sağ aortik ark vardır.

Elektrokardiyografi

QRS aksı normaldir. Olguların %70'inde biventriküler hipertrofi saptanır.

Tanı

Tanı ve tedavi planlanması için ekokardiyografi en iyi yöntemdir. Hemodinaminin kesin belirlenmesi gereken durumlarda kalp kateterizasyonu yapılır.

Tedavi

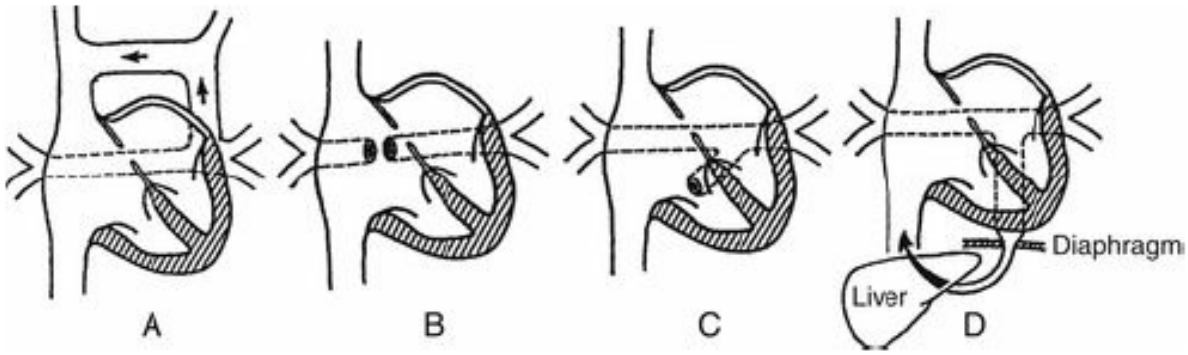
Medikal tedavi kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyona yöneliktir. En erken pulmoner vasküler hastalık gelişen doğumsal kalp hastalığıdır. Cerrahi ilk 6 ayda yapılmalıdır. Palyatif amaçla pulmoner artere bant konabilir.

TOTAL PULMONER VENÖZ DÖNÜŞ ANOMALİSİ

Tüm doğuştan kalp hastalıklarının %1'ini oluşturur. Pulmoner venlerin tamamı sol atriyum yerine başka bir kardiyovasküler yapıya açılır. Tedavi edilmeyen obstruktif olmayan tipteki hastaların 2/3'ü 1 yaş öncesi, obstruktif tip hastaların çoğu iki aydan önce kaybedilir.

Pulmoner venlerin açıldığı yere bağlı olarak 4 tipe ayrılır (Şekil 10).

1- Suprakardiyak (%50): Pulmoner venler kalp süperiorunde vena kava superior veya diğer venlere açılır.
2- Kardiyak (%20): Pulmoner venler koroner sinüs veya sağ atriyuma açılır.
3- İnfrakardiyak (%20): Pulmoner venlerdiaframı geçip karında venöz bir yapıya (vena kava inferior, vena porta, vena hepatika, duktus venozus) açılır.
4- Mikst tip (%10): Pulmoner venlerin yukarıdaki yapılara karışık açılması durumudur.



Şekil 10. Total anormal pulmonervenöz dönüşün anatomik sınıflaması. A, Suprakardiyak. B ve C Kardiyak. D, İnfrakardiyak.

Hem sistemik ven hem de pulmoner ven akımları sağ atriyuma ulaştığı için yaşam için ASD gereklidir. İntrauterin hayatta sol kalp boşluklarında dözellikle sol atriyumda akım az olduğu için atriyum hipoplazik olabilir. Pulmoner hipertansiyon vardır.

Klinik

Klinik pulmoner venöz obstrüksiyon olup olmamasına göre değişir. Klinik pulmoner venöz obstrüksiyon yoksa daha iyidir. Doğumdan itibaren hafif siyanoz, büyüme geriliği, sık akciğer enfeksiyonu, kalp yetmezliği bulguları görülür. Pulmoner venöz obtruksiyon varsa

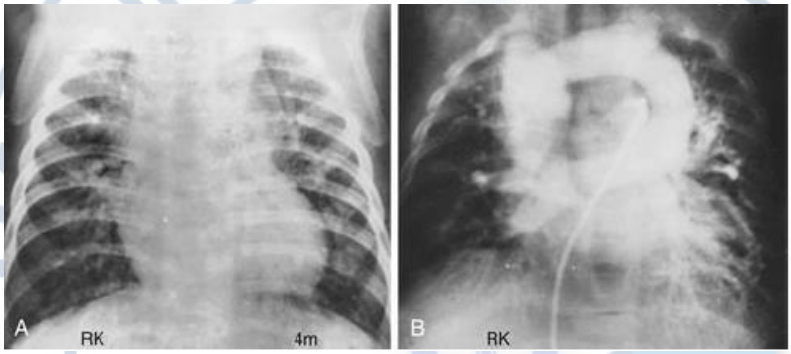
yenidoğandan itibaren siyanoz, respiratuvar distres özellikle infrakardiyak tipte beslenme sonrası siyanoz artışı görülebilir.

Dinleme Bulguları

Gallop ritmi vardır. S2 sert ve çifttir. Pulmoner akım artışına bağlı pulmoner sistolik ejeksiyon üfürümü duyulabilir.

Telekardiyografi

Telekardiyografide kalp büyüklüğü normal veya sıklıkla artmıştır. Suprakardiyak TAPVD anomalisinde mediastinum sağında vena cava süperior ve solunda vertikalvenin neden olduğu geniş görüntü tipik 'kardan adam manzarası'na neden olur (Şekil 11).



Şekil 11. Kardan adam belirtisini gösteren arka-ön göğüs grafisi (A) ve kardan adam belirtisinin oluşmasına yol açan anatomik yapıları gösteren anjiyokardiyogram (B)

Elektrokardiyografi

Sağ ventrikül hipertrofisi, sağ atriyum genişmesi bulguları vardır.

Tanı

Tanı için ekokardiyografi en iyi yöntemdir. Tedavi planlaması hakkında bilgi verir. Kalp kateterizasyonu pulmoner venlerin dönüşlerinin tam belirlenemediği durumlarda yapılabilir.

Tedavi

Erken cerrahi gereklidir. Hastalar cerrahi öncesi metabolik bozukluklar, asidoz, kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyona yönelik medikal olarak desteklenmelidir.

*** Metin içerisinde kullanılan tüm şekiller 'Park MK, Salamat M. (Eds). Park'spediatriccardiologyforpractitioners, 7th ed, Elsevier, 2020.' kaynağından alıntılanmıştır.*

Kaynaklar

1. Park MK, Salamat M. (Eds). Park'spediatriccardiologyforpractitioners; 7thed, Elsevier, 2020.
2. Shaddy RE, Penny DJ, Feltes TF. Cetta F MD, Mital S. (Eds). Moss and Adams' heartdisease in infants, childrenandadolescents; 10th ed, WoltersKluwer, 2022.
3. Moller JH, Hoffman JI. (Eds). Pediatriccardiovascularmedicine; 2nd ed, Oxfort: Wiley-Blackwell, 2012.
4. Kliegman RM, St. Geme III JW (Eds). Nelson textbook of pediatrics; 21. ed, Elsevier, 2019.
5. Keane JF, Lock JE, Fyler DC (Eds). Nadas' pediatriccardiology; 2. ed, Elsevier, 2006.
6. Ross M. Ungerleider, Jon N. Meliones, Kristen Nelson McMillan, David S. Cooper, Jeffrey P. Jacobs (Eds). Critical HeartDisease in InfantsandChildren; 3. rd, Elsevier, 2019.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ 1992 TIP FAKÜLTESİ

KALP YETMEZLİĞİ

Uzm. Dr. Emine Sayın, Doç. Dr. Münevver Yılmaz
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Kalbin, vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak yeterli kanı dokulara pompalayamaması ya da venöz dönüşü sağlayamaması sonucu oluşan sistemik ve pulmoner konjesyon ile karakterize patofizyolojik bir durumdur. Yalnızca ventriküllerin mekanik disfonksiyonu değildir. Nöroendokrin ve inflamatuvar değişiklikler sonucu oluşan bir klinik tablodur.

Patofizyoloji ve etiyoloji

Efektif kardiyovasküler fonksiyon, iyi bir sistemik arteriyel oksijenizasyon, uygun kalp hızı ve intravasküler volüm, sağlıklı bir miyokard, uygun sistemik ve pulmoner direnç varlığında mümkündür. Hemodinamik olarak kalp yetersizliği kardiyak debiyi etkileyen önyük (kalbin dolum hacmi), artyük (kan akımına karşı olan direnç) , kalp kasının kasılması ve kalp atım hızı gibi etmenlerden bir veya birkaçında oluşan değişiklikler sonucunda meydana gelir (Tablo 1) ve bu nedenlerin dağılımı yaş gruplarına göre de değişkenlik gösterir (Tablo 2).

Frank-Starling yasasına göre sağlıklı bir kalbin ön yükü arttıkça, sistolde pompaladığı kan hacmi de artar. Bu artış miyokard liflerinin gerilmesi ile sağlanır. Gerilme ne kadar artarsa kontraktilite de aynı oranda artar. Kritik bir noktadan sonra volüm artsa da kontraktilite artamaz. Sistemik ve pulmoner konjesyon bulguları ortaya çıkar. Artmış duvar gerilimi kalbin oksijen tüketimini de artırır.

Miyokard kontraktilitesindeki azalma, ventrikül diyastol sonu basınç ve volümün artması ile dengelenmeye çalışılır. Bu artışa bağlı olarak ventrikül dilatasyonu ve/veya hipertrofisi gelişir. Ancak diyastol sonu basıncın aşırı artması bir noktadan sonra artık kardiyak debinin azalmasına yol açar ve böylece kalp yetmezliği bulguları ortaya çıkar.

Kalp kası hasarı ve iş yükü artmasına bağlı olarak kardiyak debi azalır, bunu kompanse etmek amacıyla kalbin uyarılması (sempatik tonus artışı), hormonal mekanizma (renin-anjiyotensin ve aldosteron artışı) ile su ve tuz birikiminden (nörohumoral mekanizma) oluşan adaptasyon mekanizmaları devreye girer. Atriyumların çok gerildiği durumlarda atriyumdan ve beyinden natriüretik peptit salgılanır. Böbreklerden su ve tuz atılarak, su-tuz tutulması önlenmeye ve kısır döngü kırılmaya çalışılır.

Tablo 1. Kalp yetersizliğinin nedenleri

Kalp kasının kasılmasına ilişkin bozukluklar İskemik kalp hastalıkları Miyokard hastalıkları (miyokardit, kardiyomiyopati, metabolizma hastalıkları, bağ dokusu hastalıkları, vb)
Ön yükün artması Sol-sağ şantlı doğumsal kalp hastalıkları (VSD, PDA, ASD, vb) Kapak yetersizlikleri (MY, TY, pulmoner kapak yokluğu) Sistemik A-V fistüller Plasenta transfüzyonu Kan ve sıvı yüklenmesi, böbrek yetersizlikleri
Art yükün artması Çıkış yolunda obstrüksiyon (AS, PS, aort koarktasyonu, hipoplastik sol kalp sendromu) Giriş yolunda obstrüksiyon (MS, triküspid atrezisi, cor triatriatum, pulmoner venöz obstrüksiyon)
Kalp atım hızında değişiklikler Bradiaritmi Taşiaritmi
Kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması veya metabolizmasının artması Anemi Hipoksi Hipertiroidi

Miyokard performans bozukluğu: Kalbin hipertrofisi ve dilatasyonu sonucu kardiyomegali gelişir. Taşikardi ile birlikte gallop ritmi duyulabilir. Periferik nabızlar zayıf alınır ve buna bağlı ekstremiteler soğuk ve soluk, kapiller dolum zamanı ise uzamıştır. Ek olarak ulsus paradoksus ve pulsus alternans saptanabilir. Büyüme geriliği özellikle kronik dönemde kalp yetmezliğinin önemli bir bulgusudur. Sempatik uyarının artması sonucu terlemede artış, soğuk ve nemli cilt bulguları ortaya çıkar.

Pulmoner konjesyon: Takipne (interstisyel pulmoner ödem sonucudur), wheezing, raller, siyanoz, efor dispnesi (süt çocuğunda emme sırasında), yorulma, öksürük, ortopne (yatırılınca huzursuzluk).

Tablo 2. Değişik yaş gruplarında konjestif kalp yetersizliğine yol açan nedenler

Fetal Ağır anemi (hemoliz, fetal-maternal transfüzyon, hipoplastik anemi) Supraventriküler taşikardi Ventriküler taşikardi Komplet AV blok Kompleks kardiyak anomaliler Ciddi fetüs enfeksiyonları Miyokardit
Prematüre yenidoğan Sıvı yüklenmesi PDA VSD Bronkopulmoner displazi Hipertansiyon
Miadında yenidoğan Miyokard disfonksiyonu (asfiksi, sepsis, hipoglisemi, hipokalsemi, viral miyokardit) Doğumsal kalp hastalıkları (hipoplastik sol kalp sendromu, aort koarktasyonu, büyük arter transpozisyonu, kompleks kardiyak anomaliler) Disritmi Arteriovenöz malformasyonlar
Sütçocuğu Doğumsal kalp hastalıkları (büyük arter transpozisyonu, VSD, PDA, AVSD vb.) Disritmi Kardiyomiyopati
Büyük Çocuk Edinsel kalp hastalıkları (Enfektif endokardit, Akut romatizmal ateş, Pulmoner hipertansiyon) Diğer sistemik hastalıklar Postoperatif KKH (Sistemik pulmoner arter şantları, AY, MY, Prostetik kapak disfonksiyonu) Konjenital kalp hastalıkları (Eisenmenger send, Pulmoner stenoz, Ebstein anomalisi Disritmi

Kalp yetersizliği bulguları 3 alt grup altında incelenebilir;

Sistemik venöz konjesyon: Hepatomegali (KC ağrılı, büyük ve sert), boyun venlerinde distansiyon, periferik ödem (süt çocuğunda göz kapaklarında).

Fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmek için geliştirilmiş sınıflandırmalardan New York Kalp Derneği (NHYA, Modifiye ROSS derecelemesi aşağıda gösterilmiştir (Tablo 3-4).

Tablo 3. New York Kalp Derneği (NHYA) Sınıflaması

I	Normal fizik aktivite ile semptom yok
II	Olağan fizik aktiviteler semptoma yol açıyor
III	Hafif fizik aktivitede bile semptom var
IV	İstirahatte bile semptom var

Tablo 4. Modifiye Ross Derecelemesi.

	0	1	2	
Terleme	Başta	Aktif iken baş ve vücutta	İstirahatte baş ve vücutta	KKY yok: 0-2 Hafif KKY: 3-6 Orta derece KKY:7-9 Ağır KKY: 10-12
Takipne	Nadir	Genellikle	Sık	
Solunum şekli	Normal	Retraksiyon	Dispne	
Solunum hızı (dakika)	<50	50-60	>60	
Kalp hızı (0-1 yaş) (dakika)	<160	160-170	> 170	
Karaciğer büyüklüğü (cm)	<2	2-3	>3	

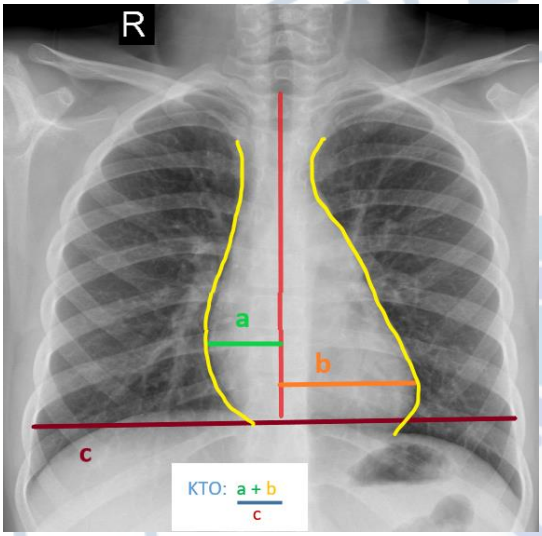
KKY; konjestif kalp yetersizliği

Kalp yetersizliğinin tanısı klinik bulgularla konur. Laboratuvar değerlendirmesi, kalp yetersizliğinin nedeninin bulunası ve kalp yetersizliği sonucu ortaya çıkan bozuklukların saptanmasında yararlıdır. Laboratuvar tetkiklerinde kan gazında arteriyel oksijen satürasyonunda düşme, solunumsal alkaloz, metabolik asidoz görülebilir. Hemogramda hemoglobin düşük saptanabilir. Su retansiyonuna bağlı hiponatremi, hipokloremi, bikarbonat düzeyinde artma saptanabilir. Hipoglisemi ve hipokalsemi özellikle yenidoğan ve süt çocuklarında kalp yetersizliğine neden olduğundan düzeyleri ölçülmelidir. İdrarda albuminüri, mikroskobik hematüri, oligüri görülebilir. Plazma B-tip natriuretik peptid (BNP), sol ventrikül diyastol sonu hacminin artmış olduğunu göstermektedir.

Elektrokardiyografide KKY'ne özgü bulgu yoktur ancak nedeni açıklamakta yardımcı olabilir.

Telekardiyografide kardiyomegali (artmış kardiyotorasik oran (KTO)) vardır. Kardiyotorasik oran erişkinlerde ve büyük çocuklarda <0,50; süt çocuklarında <0,55 ve yenidoğanlarda < 0.60-65 olmalıdır (Şekil 1).

Akciğerde isekonjesyon bulguları vardır. Perivasküler ve peribronşiyal sıvı birikimine bağlı olarak perihiler bölgede kelebek şeklinde puslu opasiteler görülebilir. İnterstisyel ödeme bağlı olarak Kerley A (hilustan yukarı doğru uzanan ince lineer çigiler) ve Kerley B (akciğerin periferinde kostofrenik açıya yakın horizontal linner densiteler) çizgileri izlenir.



Şekil 1. Kardiyotorasik oran hesaplanması

Ekokardiyografi ise miyokardın işlevsel yeteneğini ve ventrikül fonksiyonlarını belirlemek için kullanılır. Ekokardiyografi aracılığı ile ventriküllerin sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirilir. Kalp yetersizliğinin nedeni kardiyak bir patoloji ise Ekokardiyografi ile neden belirlenir. Ayrıca tedavinin etkinliğin değerlendirilmesi açısından faydalı olur.

TEDAVİ

Altta yatan nedenin tedavisi ve kalp yetersizliğinin kontrol altına alınması amacına yöneliktir. Doğumsal kalp hastalıklarında uygun medikal tedavi sonrası mümkün olan en uygun ve kısa zamanda cerrahi düzeltmeyi yapılmalıdır. Enfeksiyon, anemi, disritmi gibi hazırlayıcı ya da ağırlaştırıcı etkiler varsa düzeltilmelidir. Tedavi genel tedbirler, diyet ve ilaç tedavisinden oluşur.

Solunum sıkıntısını azaltmaya yönelik pozisyon verilmesi (başın yükseltilmesi), oksijen tedavisi (%40-50 nemli) verilmesi, gerekirse pozitif basınçlı ventilasyon, yüksek kalorili

besinlerle beslenme, büyük çocuklarda tuz kısıtlaması, günlük kilo takibi genel tedbirler ve diyet önerileri arasında sayılabilir.

Medikal tedavi

1. Diüretikler

Konjestif kalp yetersizlikli hastalar, hızlı etkili bir diüretik tedavisi ile semptomlar belirgin derecede düzelebilir. Özellikle akut tedavide tercih edilen hızlı etkili diüretikler (özllikle furosemid), henle kulpunda etkilidir. Kronik kullanımda tiyazid grubu diüretikler ve/veya aldosteron antagonistleri kullanılabilir. Diüretikler iyon dengesizlikleri ve hipokalemik alkaloza neden olduklarından, hastalar yakın takip edilmelidir. En sık kullanılan diüretikler hidroklorotiazid (2-4 mg/kg/gün, 2-3 doz), furosemid (İV: 1-2 mg/kg/doz, oral:1-4 mg/kg/gün, 2-3 doz) ve spironolaktondur (1-3 mg/kg/gün, 2-3 doz).

2. Hızlı etkili inotropik ajanlar

Kalbin kasılabilirliği ile birlikte kalp hızını da arttırırlar. Kalpte ß1,2 reseptörlere etkilidirler, kan damarlarındaki α-reseptör ile vazokonstrüksiyon yaparlar. Kan basıncını yükseltebilir. Post-operatif ve şok durumlarında IV verilirler. Bu grupta epinefrin (0,1-1 mikrogr/kg/dk), isoproterenol (0. 1-0. 5 mikrogr/ kg/dk), dobutamin (5-15 mikrogr/kg/dk) ve dopamin (5-15 mikrogr/kg/dk) İV olarak kullanılabilir. Kronik hastalarda ise dijitaller kullanılabilir.

Dijitalis glikozidleri

Pediatride tercih edilen pozitif inotrop dijitalis glikozidi digoksindir. Yarılanma ömrünün 36 saattir ve tamamının böbreklerle atılması 72 saat sonunda olur. Ağız yoluyla verildiğinde yaklaşık %75'i emilir. Etkisi 30 dakikada başlar, pik düzeye yaklaşık 2-6 saatte ulaşır. İntravenöz yoldan verildiğinde 15-30 dakikada başlayan etki 1-4 saatte pik düzeye ulaşır. İntravenöz doz, oral dozun %75'i olmalıdır.

Total Dijitalizasyon: Yaşa göre dozlar Tablo 6'da gösterilmiştir.

- Tedaviye başlamadan EKG çekilir, PR intervaline bakılır ve serum elektrolitleri değerlendirilir (Hipokalemi ve hiperkalsemi dijital zehirlenmesine yol açabilir).
- Total dijitalizasyon dozu hesaplanır. İki ayrı kişinin hesaplaması hataları azaltır.
- Total dozun 1/2'si hemen verilir, 6-8 saat sonra ¼'ü, takip eden 6-8 saat sonrasında da kalan 1/4'ü verilir.

- Total dijitalizasyondan 12 saat sonra EKG çekilerek idameye geçilir. Günlük doz 12 saat ara ile 2 defada verilir ve total dijitalizasyon dozunun 1/4'üdür. Maksimum doz 0,5 mg/günü geçmemelidir.

Tablo 6. Konjestif Kalp Yetersizliğinde Oral Digoksin Dozu

Yaş	Total dijitalizasyon dozu (mcg/kg/gün)	İdame dozu (mcg/kg/gün)
Prematüre	20	5
Yenidoğan	30	5
< 2 yaş	40-50	10-12
> 2 yaş	30-40	8-10

Genel durumu bozuk olmayan ve ayakta takibi yapılabilecek hastalarda idame dozunun 7-10 gün kullanılması total dijitalizasyonu sağlar. Hipertrofik kardiyomiyopati, tam AV blok ve kalp tamponadında digoksin kullanılmamalıdır.

Dijital tedavisinin monitorizasyonu, en iyi EKG ile yapılır. Dijital etki ve toksisitesinde EKG bulguları ortaya çıkar (Tablo 7). Genel olarak dijital etkisi ventriküler repolarizasyon üzerinedir, intoksikasyonda ise uyarının oluşturulması ve iletiminde bozukluklar ortaya çıkar. Kan Digoksin düzeyine; zehirlenme durumlarında, renal fonksiyon bozuklukları ya da ilaç etkileşimleri durumunda kullanımı ile ilişkili kuşkular olduğunda ya da toksisite bulguları ortaya çıktığında bakılmalıdır. Kan düzeyine son dozdan 6 saat sonra veya alınacak dozdan hemen önce bakılmalıdır. Terapötik aralık 0,8-2 ng/ml'dir.

Dijital toksisitesi:

Prematürelerde, böbrek yetersizliği ve hipotiroidili çocuklarda ve bazı ilaçlarla (kinidin, beta blokörler, verapamil, amiodaron gibi) etkileşimlerinde yüksek digoksin kan düzeyi nedeniyle; miyokardit, postoperatif inflamasyon, hipokalsemi, hiperkalsemi, hipoksi, alkaloz ve yüksek katekolamin salınımlarında ise miyokardın artmış hassasiyeti nedeniyle, dijital zehirlenmeleri görülebilir.

Toksisite durumunda kalp yetersizliği bulguları ağırlaşır, EKG bulguları ortaya çıkar. Bulantı, kusma, diyare, halsizlik, baş dönmesi ve görme bozuklukları gibi yakınmalar olabilir. Serum digoksin düzeyi yüksek (> 2 ng/ml) saptanır.

Dijital İntoksikasyonunda Tedavi:

- Dijital hemen kesilir, çok gerekli değilse diüretikler de kesilir.
- Devamlı EKG monitorizasyonu yapılır.

- Hipokalemi tedavi edilir.
- Aritmi varlığında nedene yönelik antiaritmik ilaçlar, pacemaker
- Gerekirse diyaliz
- Digoksin bağlayıcı antikorlar

Tablo 7. Digoksinin EKG Değişiklikleri

Etkileri	Kısa QTc dijitalin en erken bulgusudur. ST segmentinde baskılanma, T dalga amplitüdünde azalma (T vektörü değişmez) Kalp hızında yavaşlama
Toksisite	PR aralığımda uzama: bazen dijital almayan çocuklarda PR aralığında uzama görülür, bazal EKG çekilmesi gereklidir; uzama 2. derece AV bloğa ilerleyebilir. Belirgin sinüs bradikardisi ya da sinoatriyal blok Çocuklarda ventriküler aritmilerden daha sık olan atriyal yada nodal ektopik vuru gibi supraventriküler aritmi ve taşikardiler (özellikle AV blok eşlik ediyorsa) Dijital toksisitesi olan yetişkinlerde sık görülmesine rağmen çocuklarda çok nadir olan bigemine ve trigemine ventriküler aritmiler, çocuklarda nadir olmayan izole erken ventriküler vurular

3. Art-Yük Azaltan İlaçlar

KKY'de kompanzasyon mekanizmaları ile vazokonstrüksiyon gelişir (sempatik tonus artışı, ve RAS aktivasyonu). Artyükü azaltmak, kontraktiliteyi değiştirmeden ve miyokard oksijn tüketimini artırmadan aım hacmini artırır. Genellikle digoksin ve diüretiklerle birlikte kullanılır. Arteriel vazodilatatörler (hidralazin,nifedipin), venödilatatörler (nitrogliserin) ve miks olanlar (nitroprussid, kaptopril, enalapril, prozasin) bu gruptandırlar. En sık ACE inhibitörü olan kaptopril, enalapril kullanılmaktadır.

4. Beta adrenerjik blokörler

Standart dekonjestif tedaviye rağmen semptomatik kalan kronik KKY olan bazı hastalarda, dilate kardiyomiyopatilerde (KMP) faydalıdır. Metoprolol, (ß1-bloker) de verilebilir. Karvedilol, hem ß1,2-bloker hem de serbest radikal temizleyicisidir.

5. Fosfodiesteraz inhibitörleri

Fosfodiesterazı inhibe ederek hücre içinde c-AMP'nin yıkılmasını önler ve hücre içi kalsiyumu artar. Pozitif inotrop etkilidir. Vasküler dokudaprotein kinazı inhibe ederek vazodilatasyona neden olur. Dilate KMP' de önerilmektedir. En önemli yan etkisi hipotansiyondur. Milrinone, 0.25–1 µg/kg/dk/İV veya 50µg/kg yükleme dozunda kullanılır.

6. Kalp Yetmezliği Tedavisinde Yeni İlaçlar

- Kontraktil yapıyı kasiyuma daha duyarlaştıran ilaçlar; Primobendan, levosimendan, Vesnarinone
- Anjiyotensin reseptör (AT1) blokörleri; Losartan, Valsartan, Irbersartan, Candesartan
- Endotelin antagonisti: Bosentan
- Sentetik BNP (Rekombinant DNA): Nesiritide
- Selektif Fosfodiesteraz III inhibitörü: Enoksimon
- Vazopressin antagonisti: Tolvaptan

Kaynaklar

1. Park MK, Salamat M. Park's pediatric cardiology for practitioners. 7th ed:Philadphia, Elsevier, 2020:345-356.
2. Shaddy RE, Penny DJ, Feltes TF. Cetta F MD, Mital S. Moss and Adams' heart disease in infants, children and adolescents; 10th ed:Philadphia, Wolters Kluwer, 2022;5676-5735.
3. Moller JH, Hoffman JI.Pediatric cardiovascular medicine. 2nd ed:Oxfort, Wiley-Blackwell, 2012;1021-1031.
4. Kliegman RM, St. Geme III JW. Nelson textbook of Pediatrics; 21st ed:International Edition, Elsevier, 2019;9747-9771.
5. Ross RD, Bollinger RO and Pinsky WW Grading the severity of congestive heart failure in infants. Pediatr Cardiol 1992;13:72-75.

AKUT ROMATİZMAL ATEŞ

Prof. Dr. Dolunay Gürses, Doç. Dr. Münevver Yılmaz
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Akut romatizmal ateş (ARA), A grubu ß-hemolitik streptokoklar (AGBHS) kaynaklı üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası latent dönemi takiben duyarlı kişilerde ortaya çıkan; kalp, eklemler, beyin, kan damarları ve cilt altını tutan, gecikmiş otoimmun reaksiyon sonucu oluşan sistemik inflamatuvar bir hastalıktır.

Gelişmiş ülkelerde, son yıllarda insidansı azalmıştır; ancak, gelişmekte olan ülkelerde insidansı halen yüksektir. Ataktan sonraki yıllarda kalp kapak hasarı sonucuda kalıcı kapak yetmezliği ve/veya darlığına ve sonuçta romatizmal kalp hastalığına (RKH) neden olmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde genç erişkinlerde ve çocuklardaki edinsel kalp hastalığının en sık nedenidir. Ülkemizdeki insidansı giderek azalsa da tahmini ARA insidansı 8.84/100 000 olarak bulunmuştur. İki yaştan 65 yaş arasındaki her yaşta görülebilir ancak, en sık 5-15 yaş (%75)aralığında görülmektedir. Sonbahar, kış ve ilkbahar mevsimlerinde daha sıktır. Kore kızlarda daha sık görülmektedir, Kore görülen hastalar dışında belirgin cinsiyet ayrımı yoktur.

Patogenez:

A grubu B hemolitik streptokoklarla ARA'nın ilişkisi gösterilmiş olsa da,hastalığın patonezi tam olarak henüz bilinmemektedir. Akut romatizmal ateş bulguları, AGBHS ile oluşanboğaz enfeksiyonun2-4 hafta sonrasında (ortalama 18-21 gün) görülmeye başlar. Bu 3 haftalık r sessiz "latent" periyodun varlığı, hastalığın gelişmesinde immünolojik yolakların etkin rol oynadığını düşündürmektedir. Streptokoksik antijenlerle (M proteini, protoplast membranı, kapsüler hiyalüronat gibi) insana ait bazı dokular (kalp kasındaki miyozin, tropomiyozin; kapakların bazal membranındaki laminin; kapak glikoproteinleri, kıkırdak doku ve kapaklardaki kollajen I ve IV; subtalamik merkezler, nükleus kaudatus gibi) arasındaki antijenik benzerliğin gösterilmesi de bu görüşü desteklemektedir. Bu görüşe göre streptokokla insan dokuları arasındaki benzerlik immün sistemin kendinden olanla kendinden olmayanı ayırt etme yeteneğini bozmaktadır. Sonuç olarak; bakteri ile ortak antijenik özellikleri olan aşıyan dokularda sitotoksik T hücreleri ve sitokinler (TNF-a, IL-1, IFN-gama) yoluyla otoimmün bir inflamasyon oluşmaktadır.

Tedavi edilmeyen AGBHS farenjitli hastaların sadece %2-3'ünde ARA gelişmektedir. Aynı ailede birden fazla bireyde ARA görülmesi, ARA'lı hastalarda HLA tiplerinin bir kısmının daha sık saptanması ve B hücre alloantijenine (D8/17) karşı monoklonal antikor sıklığının daha fazla olması, hastalığın potogenezinde konak genetik etkenlerin rolünün olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca AGBHS'lar M proteinlerine sınıflandırıldığında M3, M8 gibi serotipleri (romatojenik serotipler) daha sıklıkla ARA'ya neden olmaktadır. Ek olarak; okul, kış ayları gibi sıkışık yaşam koşulları ve AGBHS farenjit tedavisinde aksamalara yol açan sosyo-ekonomik koşullar gibi çevresel faktörler de ARA'nın gelişimine katkıda bulunmaktadır. Sosyoekonomik ve çevresel kolaylaştırıcı faktörlere sahip olan genetik olarak duyarlı çocuklarda, romatojenik AGBHS'ların yol açtığı farenjit uygun şekilde tedavi edilmezse; 18-21 günlük latent periyodun ardından, ARA gelişmektedir.

Major Belirti ve Bulgular:

Gezici Artrit:

Eklemde şişlik, kızarıklık, sıcaklık, ağrı ve hareket kısıtlılığının olduğu tablodur. En sık görülen (%75-80), en non-spesifik bulgudur. Birden fazla eklem tutulabilir, genellikle büyük eklemleri tutar. En sık dirsek, diz, ayak-el bileği eklemleri etkilenir. Gezici ve geçici özelliktedir aatler içinde düzelebilirken, diğer ekleme geçer. Çok ağrılıdır çocuk eklemini hareket ettirmek istemez. Asetilsalisilik asite (ASA) dramatik cevap vardır. Eğer uygun dozda ASA tedavisine rağmen ilk 48 saat içinde düzelmez ise ARA tanısından uzaklaşılır. Artrit, kronikleşme eğiliminde değildir. Eklem yüzeyinde erozyon yapmaz, eklem deformitesi yapmaz. 7-10 gün içinde spontan, sekel bırakmadan iyileşir (< 6 haftada). Tek eklemi tutabilir. Beş yaşın altında artrit hafif seyreder, kardit belirgindir. Diğer nosteroid antiimflamatuvar (NSAİ) ilaçlar, ARA atritinin klasik gezici ve geçici karakterini değiştirebildiğinden, tanısı şüpheli artritli çocuklarda analjezik olarak parasetamol kullanılmalıdır.

Kardit* (Klinik ve/veya subklinik)*:

Kardit, ARA'lı hastaların %40-80'inde ilk atakta görülür. Sıklıkla artrit sonrası 1-2 hafta içinde ortaya çıkar. Kalbin her üç tabakasını tutarak pankardite neden olur. Pankardit, morbidite ve mortaliteye neden olan en önemli major bulgudur. Kardit, ARA'nın sekele ve kalıcı organ hasarına neden olan tek ve en ciddi klinik bulgusudur. "ARA eklemleri yalar; kalbi ısırır" sözü bu nedenle söylenmiştir. Valvulit (endokard tutulumu) mutlaka olmalıdır. Miyokardit ve/veya perikardit izole görülmez.

En sık mitral kapak, ardından mitral ve aortik kapağı birlikte tutulur. Triküspid ve pulmoner kapaklar ise çok nadiren tutulur. Subklinik kardit klinik bulgusu olmayan çocuklarda ekokardiyografik gösterilmiş patolojik valvulittir. Ağır kapak yetmezliklerinde, kalp yetmezliğinin semptom ve bulguları ortaya çıkmaktadır. P-A akciğer grafisi ve elektrokardiyorafide kardiyomegali bulguları görülebilir. Mitral yetersizliği, romatizmal karditli hastaların %50-70'inde görülür. Mitral yetersizliğinde en iyi apekste duyulan ve sol koltuk altına yayılan, 2-3/6 şiddetinde pansistolik üfürüm vardır. Ağır mitral yetersizliğinde, ek olarak göreceli mitral darlığına bağlı olarak apekste orta diyastolik üfürüm (Carey Coombs üfürümü) de duyulabilir. Aort yetersizliği ARA'lı hastaların % 20'sinde oluşur. İzole olabilirse de genellikle mitral yetersizliği ile birlikte görülür. Sağ ikinci interkostal aralıkta diyastolik üfürüm karakteristiktir. Ağır aort yetersizliğinde üfürüm şiddetlidir ve diyastolik trill alınabilir. Artmış nabız basıncına bağlı periferik nabızlar sıçrayıcıdır.

Miyokardit, genellikle valvulit ile birliktedir. Tek başına miyokarditte ARA tanısı şüphelidir. Perikardit nadirdir, karditli hastaların %10'unda görülür. Perikardit varlığında; tipik göğüs ağrısı, frotman ve perikardiyal efüzyon geliştiğinde, kalp seslerinde azalma olabilir. Tamponad görülmesi nadirdir, konstriktif perikardit gelişmez. EKG değişiklikleri saptanır. Ateşle uyumsuz taşikardi, karditin erken bir bulgusu olabilir. Elektokardiyorafide PR aralığında uzama, nodal taşikardi ve atriyo-ventriküler dissosiasyon görülebilir. Elektokardiyorafide yalnızca PR'nin uzun olması, tek başına kardit olarak kabul edilmez.

Kronik Kardit "Romatizmal Kalp Hastalığı (RKH)"

Kronik kardit, bir veya birden fazla atak geçirildikten yıllar sonra orta-ciddi kapak yetersizliğine ilerleme ve/veya kalp kapak darlığı gelişmesidir. Kalsifikasyon ve skarlaşma sonucu gelişen kalp kapak darlığı en geç bulgudur. Bu hastalarda 20-30'lu yaşlarda kapak replasmanı veya valvuloplasti gerekmektedir.

Sydenham Koresi

Sıklıkla prepubertal kız çocuklarında görülür. Akut romatizmal ateşli hastaların yaklaşık % 20 'sinde kore vardır. Korenin ortaya çıkması için geçen "latent" periyod 2-6 ay (ortalama 4 ay) gibi uzun olduğundan, sıklıkla diğer bulguların eşlik etmediği tek major bulgu olarak karşımıza çıkar. Duygusal dengesizlik ve belirgin kas güçsüzlüğü ile birlikte ekstremitelerde birdenbire başlayan; kontrol edilemeyen, istem dışı, amaçsız ve düzensiz hareketlerle karekterizedir. Dört ekstremiteyi ya da yalnızca vücudun bir yarısını (hemikore) etkileyebilir. Koresi olan çocuklarda huzursuzluk, aşırı sinirlilik, arkadaş ve kardeşleriyle iyi geçinememe,

çabuk ve sık ağlama gibi davranış bozuldukları görülebilir. Hastaların konuşmaları anlamsızlaşır; yürümede bozukluk, elindekileri düşürme, beceriksizlik (düğme ilikleyememe, ayakkabı bağlayamama) sıkça dile getirilen ilk yakınmalardır. Okul çocuklarında yazı şeklinin bozulması ilk dikkati çeken bulgulardandır. İstemsiz hareketler uykuda kaybolur, duygusal değişikliklerle artar. Tedavi edilmese de ortalama 3 ayda iyileşir (6-12 ay sürebilir). Kızlarda ve adölesanlarda daha sıktır. Koreli hastaların yaklaşık % 50'sinde kapak (sıklıkla mitral kapak) tutulumu, saptanır. Vakaların % 27'sinde RKH gelişir.

Latent period uzun olduğundan akut faz reaktanları ve streptokok antikorları negatiftir. Kore tek başına tanı koyduran bir majör bulgudur.

Eritema marginatum

Akut romatizmal ateşli hastalarının %10'undan azında görülür. Tipik olarak kaşıntısız, yayılan veya anuler eritematöz döküntüler özellikle gövdede ve ekstremitelerin proksimal iç yüzünde görülür; hiçbir zaman yüzde görülmez. Birkaç saat ile 2-3 gün içinde kaybolur, ardından tekrar ortaya çıkabilir. Merkezi soluk, kırmızı sınırlı, düzensiz, kaşıntısız, ağrısız, haritaya benzeyen maküler lezyonlardır. Bastırılınca solar, sıcakla artabilir. ARA için patognomik değildir, ilaç reaksiyonlarında ve glomerülonefritte de görülebilir.

Subkutan nodüller

Subkutan nodüller, hastalığın başlangıcında görülmediğinden, ilk tanıda çok yararlı değildir. Geç dönemde ve ağır karditli hastalarda vardır. Sıklıkla eklemlerin ekstensör yüzlerinde, baş derisinde ve omurganın spinöz çıkıntıları üzerinde ortaya çıkar. Sert, ağrısız ve mobil nodüllerdir ve 0,2-2 cm boyutundadır. Genellikle 1-4 hafta içinde sekelsiz olarak iyileşmektedir. Diğer romatizmal hastalıklarda görülebilir.

Minör Belirti ve Bulgular

Ateş ve monoartralji, minör bulgulardır. Solukluk, iştahsızlık, kilo kaybı, karın ağrısı da görülebilir.

Laboratuvar Bulguları

Akut faz reaktanlarında yükseklik (sedimentasyon ve C-reaktif protein), lökositoz ve anemi vardır.

Geçirilmiş AGBHS enfeksiyonunun kanıtlamak için boğaz kültürü, streptokok antijen ve antikor testleri kullanılmaktadır. Latent periyod nedeni ile hastaların yaklaşık %25'inde

boğaz kültüründe AGBHS üremektedir. Streptokokal antikor testlerinden en sık, antistreptolizin-O (ASO), antideoksiribonükleaz B, antihyaluronidaz kullanılmaktadır. Bu testlerin tanı sırasında yüksek olmalı veya izlemde artmalıdır. En sık kullanılan test olan ASO, AGBHS enfeksiyonundan 3-4 hafta sonra pik yapar, 6 ayda normale döner. Tüm ARA'lı hastaların %80-85'inde, normal insanların % 20' de ASO yüksek bulunur. ASO, antideoksiribonükleaz B ve antihyaluronidaz hepsi birlikte kullanıldığında ARA'lı hastaların %95-100'ünde yüksektir.

Tanı

Tanı ARA'da klinik bulgular ile konulur. Tanı koydurucu tek bir klinik bulgu veya test yoktur. Bu nedenle tanı için modifiye Jones kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 1). Dünyada bazı endemik bölgelerde insidansı yüksek olmasına rağmen gelişmiş ülkelerde daha düşük oranlarda görülmektedir. Bu nedenle Amerikan Kalp Akademisi (AHA) 2015 yılında tanı kriterleriniyeniden revize etmiştir. Düşük riskli toplum, ARA ≤ 2/100.000 okul çocuğu/yıl; RKH ≤ 1/1000 kişi, orta-yüksek riskli toplum ise ARA > 2/100.000 okul çocuğu/yıl; RKH >1/1000 kişi olarak tanımlanmaktadır. Ülkemiz 8.84/100 000 okul çocuğu/yıllık insidansla orta-yüksek riskli toplumlar grubundadır.

Geçirilmiş GAS enfeksiyonu kanıtları: Artmış veya yükselen anti-streptolizin O titresi veya diğer streptokok antikorları, A grubu β-hemolitik streptokoklar için pozitif bir boğaz kültürü, pozitif grup A streptokok hızlı antijen testi

*İki majör bulgu, bir majör ve iki minör bulgudan daha güçlü

*Artrit varlığında artralji, kardit varlığında uzun PR minör bulgu değil

*Olası ARA: ARA tanı kriterlerini karşılamayan hastaların, diğer ön tanılar dışlandıktan sonra, olası ARA olarak tedavisi ve 12 ay benzatin penisilin proflaksisi ile izlenmesi önerilir.

*Eritema marginatum ve subkütan nodüller tek majör bulgu olarak kullanılmaz.

*Özellikle orta-yüksek risk grubunda; sessiz kardit (subklinik kardit), kore ve tekrarlayan ARA gibi az sayıda hasta tüm kriterleri karşılamayabilir.

Tablo 1. Jones Kriterleri 2015

Geçirilmiş GAS tonsillofarenjit kanıtı olmak şartıyla;	
İlk atak ARA: İki majör veya bir majör, iki minor bulgu	
Tekrarlayan atak ARA: İki majör veya bir major, iki minör veya üç minör	
DÜŞÜK RİSKLİ TOPLUMLAR	
Major Kriterler	**Minor Kriterler**
Poliartrit	Ateş > 38.5
Kardit (klinik ve/veya subklinik)	Poliartralji
Sydenham koresi	Akut faz reaktanlarında artış:
Eritema marginatum	CRP ≥ 3 mg/dl ve/veya ESR ≥ 60 mm/h
Subkütan nodüller	PR uzaması veya tedaviyle kısalması
ORTA- YÜKSEK RİSKLİ TOPLUMLAR	
Major Kriterler	**Minor Kriterler**
Eklem tutulumu (Poliartrit, Monoartrit, Gezici Poliartralji)	Ateş, ≥ 38 Monoartralji
Kardit (klinik ve/veya subklinik)	Akut faz reaktanlarında artış:
Sydenham köresi	CRP ≥ 3 mg/dl ve/veya ESR ≥ 30 mm/h
Eritema marginatum	PR uzaması veya tedaviyle kısalması
Subkütan nodüller	

Tanıda sadece tanı kriterleri kullanıldığı için çok iyi bir ayırıcı tanı yapılmalıdır. Hastalığın ayırıcı tanısında; juvenil idiopatik artrit, reaktif artrit, sistemik lupus eritematozus, orak hücreli anemi, lösemi, Lyme hastalığı, piyojenik artrit akla gelmelidir.

Prognoz

Artritli hastaların gidişi çok iyidir. Artrit, hemen her zaman iyileşir. Koreli hastalar, bazen tedaviye geç yanıt verse de kalıcı merkezi sinir sistemi bulgusu olmadan iyileşirler. İyileşme sırasında oluşan fibrozis ve skar dokusu kalıcı kapak hasarına yol açabileceği için ARAlı hastalarda prognozun başlıca belirleyicisi kalp tutulumu yani kardittir. İlk atak sırasında kardit ne kadar ağır ise, kalıcı kalp hasarı yani romatizmal kalp hastalığı riski o kadar yüksektir. Eğer iyi ikincil korunma yapılmazsa, ARA tekrarlayabilir. Tekrarlar en sık ilk iki yılda olur, beşinci yıldan sonra tekrar görülme olasılığı çok azalır. Tekrarlar, ilk geçirilen atağa benzer (daha önceki atağı kardit ise hasta tekrarda da kardit geçirir gibi). Kardit ataklarının

tekrarlaması kalıcı kalp hasarı riskini arttırır. Gerçekten de RKH'lı bireylerin büyük çoğunluğu ikincil korumaya uyum göstermeyen, tekrarlayan atakları olan hastalardır. Romatizmal kalp hastalıklarının ciddi bir kardiyovasküler hastalık ve ölüm sebebi olduğu göz önünde tutularak ARA'nın birincil ve ikincil korumasına gereken önem verilmelidir ve hastaların her kontrolünde korumanın önemi yeniden vurgulanmalıdır.

Tedavi

Tedavi, Streptokokların eradike edilmesi (Tablo 2) ve profilaksisi (Tablo 3), romatizmal aktivitenin tedavisi ve varsa kalp yetersizliği tedavisinden oluşmaktadır. İlk ARA atağının önlenmesine primer proflaksi, önceden ARA geçirenlerde tekrarlamaların önlenmesine sekonder proflaksi denir. Primer proflakside tedavide önerilen doz ve süreye mutlak uyulmalıdır. Hasta yakınları tedavinin erken sonlandırılmaması konusunda bilgilendirilmelidir.

Tablo 2. Grup A Streptokokların Eradikasyonu (primer proflaksi)

Antibiyotik	Doz	Uygulama
Benzatin Penisilin G Veya Penisillin V	≤ 27 kg 600.000 Ü >27 kg 1200.000 Ü çocuk 250 mg x 2-3/gün erişkin 500 mg x 2-3/gün	İM, Tek doz PO, 10 gün.
Amoxilin Penisilinle alerjisi varsa Azitromisin Kloritromisin Klindamisin	50 mg/kg/gün (max. 1 gr) 12 mg/kg/gün, tek doz (max. 500 mg) 15 mg/kg/gün, 2 dozda (max. 500 mg) 20 mg/kg/gün, 3 dozda(max. 600 mg)	PO, 10 gün PO, 5 gün. PO, 10 gün PO, 10 gün

Sekonder proflaksi, karditi olmayan geçirilmiş ARA hastalarında 21 yaşına kadar ya da son ataktan itibaren 5 yıl süre ile; karditi olan ancak kalıcı olarak kapak hastalığı olmayan hastalarda 21 yaşına kadar yada son ataktan itibaren 10 yıl süre ile; kalıcı kapak hastalığı olan hastalarda en azından 40 yaşına kadar/ömür boyu yada son ataktan itibaren 10 yıl süre ile kullanılır.

Tablo 3. Sekonder proflaksi

Antibiyotik	Doz	Uygulama
Benzatin Penisilin G* veya Penisilin V veya Sulfadiazin	≤ 27 kg 600.000 Ü, 3-4 hafta >27 kg 1200.000 Ü 250 mg x 2 / gün ≤ 27 kg 0,5 gr / gün >27 kg 1 gr / gün	İM PO PO
Penisilin veya sulfadiazin alerjisi varsa Azitromisin	5 mg/kg/gün (max. 250 mg)	PO

Şüpheli olgularda (atipik artrit, atralji) hastalığın seyrini görme, ağrı ve ateşi kontrol için parasetamol kullanılmalıdır. Artrit (poliartrit, monoartrit) ve hafif kardit (kardiyomegali veya kalp yetersizliği olmayan) tedavisinde salisilatlar (ASA) kullanılır. Naproxen, İbuprofen de verilebilir. Ancak NSAI ilaçların, salisilatlara üstünlüğü gösterilmemiştir. Tedavide ASA, 2- 4 hafta boyunca, 50-100 mg/kg/gün (4 dozda, PO) , maksimum 3500 mg/gün dozunda kullanılıp, azaltılarak kesilir. Transaminazlarda yükselme olabileceğinden yakından izlenmelidir.

Orta veya ciddi karditli (kardiyomegali ve/veya kalp yetersizliği olan) hastaların tedavisinde ise, steroidler (prednisone, prednisolene) kullanılır. Prednizone, 2 mg/kg/gün, 2-3 hafta (4 dozda, PO) (maksimum: 60 mg) kullanıp, azaltılarak kesilir. Azaltmaya başlayınca reboundu önlemek için ASA 50 mg/kg/gün eklenir.

Kalp yetersizliği bulguları varsa, diüretikler, ACE inhibitörleri, digoksin verilebilir. Tedavinin çok önemli bir parçası da yatak istirahatidir. Atak sırasında; artriti varsa 1-2 hafta, karditte 6-12 hafta, korede 6-24 hafta mutlak yatak istirahati önerilmektedir.

Kore tedavisinde antienflamatuvar tedavi gerekmez ancak primer ve sekonder profilaksi zorunludur. Fenobarbital (15-30 mgx3-4/gün), haloperidol (0.5-2 mgx3/gün) ve sodyum valproat (15-20 mg/kg/gün) tedavide kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Park MK, Salamat M. Park's pediatric cardiology for practitioners. 7th ed:Philadphia, Elsevier, 2020:282-287.
2. Shaddy RE, Penny DJ, Feltes TF. Cetta F MD, Mital S. Moss and Adams' heart disease in infants, children and adolescents; 10th ed:Philadphia, Wolters Kluwer, 2022;4598-4694.
3. Moller JH, Hoffman JI.Pediatric cardiovascular medicine. 2nd ed:Oxfort:Wiley-Blackwell, 2012;888-904.
4. Kliegman RM, St. Geme III JW. Nelson textbook of Pediatrics; 21st ed:International Edition, Elsevier, 2019;9684-9693.
5. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Revision of the Jones criteria for the diagnosis of the rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement of the American Heart Association. Circulation 2015; 131: 1806-18
6. Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever. Lancet 2018;392:161-174.
7. Zühlke LJ, Beaton A, Engel ME, et al. Group A Streptococcus, acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: Epidemiology and clinical considerations. CurrTreat Options Cardiovasc Med 2017;19:1-23.
8. Gürses D, Koçak G, Tutar E, Özbarlas N. Incidence and clinical characteristics of acute rheumatic fever in Turkey: Results of a nationwide multicentre study. J Paediatr Child Health 2021;57:1949-1954.

ÇOCUKLUK ÇAĞI PERİKARDİT, MİYOKARDİT VE İNFEKTİF ENDOKARDİTİ

Uzm. Dr. Emine Sayın, Doç. Dr. Münevver Yılmaz
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

PERİKARDİT

Perikard; visseral ve pariyetal yaprakçıklardan oluşmaktadır. Visseral perikard; kalbin yüzeyini ve büyük damarların proksimalini çevreler, dıştaki fibroz yapıdaki pariyetal perikard ile arasında perikardiyal sıvı bulunmaktadır. Çeşitli nedenlerle bu tabakaların inflamasyonuna perikardit denilir ve genellikle bu inflamasyona yanıt perikardiyal sıvının artışıdır.

Etiyoloji

1. Özellikle süt çocukluğu döneminde olmak üzere perikarditin en sık nedeni viral enfeksiyonlardır (*Coxsackievirus B, Adenovirus, Echovirüs*).

2. Akut romatizmal ateşte izole perikardit nadirdir, genellikle pankardit (kapak tutulumları ile birlikte) görülür.

3. Bakteriyel nedenler (pürülan perikardit): *Staphylococcus Aureus, Haemophilus İnfluenza, Streptococcus Pneumonie*

4. Tüberküloz: Konstrüktif perikarditin en sık nedenidir.

5. Kalp cerrahisi sonrası (Postperikardiyotomi sendromu)

6. Kollajen doku hastalıkları (Juvenil idiyopati artrit, JİA ve sistemik lupus eritematozus, SLE gibi)

7. Onkolojik hastalıklara veya onların tedavileri sırasında (radyoterapi, ilaçlar)

8. Üremi

Patofizyoloji

Perikard sıvısı biriktiğinde intraperikardiyal sıvı basıncı artar. Sıvı yavaş birikiyorsa perikardın kompliyansı sayesinde kompanze edilir. Ancak bu kompliyans maksimum seviyeye ulaştığında az miktardaki sıvı artışı bile intraperikardiyal basınçta artışa neden olur. Bir diğer önemli etken ise miyokardın kapasitesidir. Eğer perikardite miyokardit de eşlik ediyorsa, göreceli olarak az miktardaki sıvının yavaş birikimi bile ciddi dolaşım yetersizliğine neden

olabilir. Perikardiyal effüzyonun en önemli hemodinamik etkisi; ventriküllerin dolumunu sınırlaması ve bunun sonucunda kalbin atım hacminin azalmasıdır. Bu durum taşikardi ve periferal vazokonstriksiyonla kompanse edilir. Sistemik arteriyal kan basıncı ve nabız basıncı belirgin şekilde azalır.

Klinik ve Fizik Muayene Bulguları

Öykü

Hasta üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü verebilir. Prekordiyal ve substernal, sıkıştırır tarzda, batıcı ya da künt tariflenen göğüs ağrısı mevcuttur. Ağrı öne eğilmekle azalabilir; supin pozisyonda, hareketle veya derin inspiryumda şiddetlenir. Ateş, öksürük, dispne ve karın ağrısı gibi nonspesifik semptomlar da görülebilir.

Fizik muayene

Perikardiyal yüzeylerin sürtünme sesi olan frotman duyulabilir. Bol miktarda sıvı varlığında frotman artık duyulamaz, ancak kalp sesleri derinden gelebilir. Taşikardi, daralmış nabız basıncı ve juguler venöz dolgunluk görülebilir. Kardiyak tamponadda beck triadı bulguları gözlenebilir:

1. Sistemik venöz basınçta artma (kalbin vücuttan kan toplayamaması sonucunda örneğin juguler venlerde dolgunluk)

2. Kan basıncında (KB) düşme

3. Kalp seslerinin derinden gelmesi.

Ayrıca artmış perikardiyal basınç, pulmoner venöz dönüşte azalma nedeni ile sol ventrikül diyastolik hacmi oldukça azalmıştır. Bunun sonucu olarak insprirasyon sırasında sistolik KB'nın 10 mmHg'dan fazla düşüş göstermesi pulsus paradoksus olarak tanımlanır.

Tanı

Elektrokardiyografi

Perikarditin klinik seyri sırasında biriken sıvının miktarına bağlı olarak EKG de değişiklikler olur. Masif sıvı birikiminde düşük QRS voltajı (ekstremite derivasyonlarında < 5 mm), elektiriksel alternans (kalbin sarkaç hareketine bağlı ortaya çıkan QRS amplitüdünün siklik değişkenliği) ve miyokardiyal etkilenmenin eşlik ettiği durumlarda ST-T değişiklikleri görülebilir. İlk 10-14 gün içinde ekstremite ve prekordiyal derivasyonlarda belirgin ST

segmenti elevasyonu görülür. Ardından ST segmenti normale dönerken T dalgaları düzleşir ve ters döner. Bir-iki hafta sonra EKG normale döner.

Telekardiyografi

Değişik derecelerde kardiyomegali görülebilir. Fazla miktarda efüzyonlarda çadır kalp manzarası görülür. Eğer tamponad geliştiyse pulmoner vaskülerite belirginleşebilir. Kronik perikarditli hastalarda perikardda kalsifikasyonlar görülebilir.

Ekokardiyografi

Perikardiyal sıvının miktarını ve yerini belirlemede ekokardiyografi kullanılır. Sağ atriyum ve/veya sağ ventriküle bası olması kardiyak tamponad belirtisidir.

Perikardiyosentez

Ekokardiyografi eşliğinde sıvının aspire edildiği invaziv bir yöntemdir. Tanısal ve tedavi amacıyla yapılır.

Tedavi

1. Perikardiyal tamponad varsa acil perikardiyosentez yapılıp, sıvının boşaltılması gerekmektedir.

2. Pürülan veya tüberküloz perikarditinden şüpheleniliyorsa tanısal amaçla perikardiyosentez yapılmalıdır. Sıvıdan yapılması gereken çalışmalar; hücre miktarı, cinsi, glukoz, protein, gram boyama, viral bakteriyel ve fungal kültürler, patolojik incelemelerdir.

3. Pürülan perikarditte acil cerrahi drenaj yapılmalı ve ardından 4-6 hafta süre ile i.v antibiyotik tedavisi verilmelidir.

4. Viral perikarditlerde spesifik bir tedavi yoktur. Yatak istirahati ve nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar verilir.

5. Pankarditle birlikte olan ağır romatizmal karditte kortikosteroidler yarar sağlar.

6. Üremi, kollajen doku hastalıklarında tedavi etiyolojiye yönelik olmalıdır.

7. Dijital preparatları kompansatuvar taşikardiyi engellemesi nedeniyle kontrendikedir.

KONSTRİKTİF PERİKARDİT

Perikardın kalınlaşıp rijid bir hal alması sonucu kalbin diastolik doluşunun bozulduğu bir durumdur. Geçirilmiş viral, tüberküloz perikardit, yetersiz drene edilmiş pürülan perikardit, hemoperikardiyum, neoplastik infiltrasyon mediastinal radyasyon ve kollajen doku hastalıkları konstriktif perikardite yol açabilir.

Fizik muayenede venöz dolgunluk, hepatomegali, asit, diyastolik perikardiyal vuru; EKG'de düşük QRS voltajı, T dalgası düzleşmesi; telekardiyografide perikardda kalsifikasyon, plevral efüzyon görülmesi; ekokardiyografide perikardiyal yapraklarda kalınlaşma, hepatik venlerde, inferior ve superior vena kava'da dilatasyon izlenir.

Tedavisi perikardın cerrahi rezeksiyonudur.

Ayırıcı tanıda restriktif kardiyomyopati düşünülmelidir.

POSTPERİKARDİYOTOMİ SENDROMU

Perikardiyotomi yapılan hastaların yaklaşık %30'unda gelişen, kardiyak cerrahi ardından, yaklaşık bir hafta sonra görülmeye başlayan göğüs ağrısı, ateş ve perikardiyal efüzyonla karakterize klinik tablodur. Hasarlanmış perikarda karşı otoimmun bir yanıt olarak ortaya çıktığı düşünülür. Cerrahi dışında, miyokard infarktüsü sonrası (Dressler sendromu), travmatik hemoperikardiyum, peruktan koroner girişim veya pacemaker implantasyonu sonrası da görülebilmektedir. Tedavide yatak istirahati, NSAİ ilaçlar, gerekirse steroid verilir.

MİYOKARDİT

Miyokardit; enfeksiyoz, otoimmun, granülomatöz, toksik veya idiyopatik nedenlerle miyokard dokusunda nekroz ve/veya hücre ölümü ile birlikte oluşan inflamasyondur. Oldukça değişken klinik bulguları olması nedeniyle insidansı ve prevalansı net bilinmemektedir. Postmortem incelemelerde genç erişkinlerdeki ani kardiyak ölümlerin %9-12'sinde, akut dilate kardiyomiyopatili çocukların %38'inde histopatolojik olarak miyokardit gösterilmiştir.

Etiyoloji

Çocuklarda en sık etken enfeksiyonlar olmakla birlikte, sistemik ve kollajen vasküler hastalıklar, ilaçlar ve toksinler de miyokardite yol açmaktadır (Tablo 1).

Klinik

Miyokarditin klinik bulguları asemptomatik EKG anormalliklerinden, konjestif kalp yetmezliğine (KKY) kadar değişken olabilir. Sıklıkla öncesinde gribal enfeksiyon veya gastroenterit öyküsü vardır. Genel halsizlik, çabuk yorulma, takipne, dispne görülebilir

Tablo 1. Çocuklarda miyokardit nedenleri

Enfeksiyöz Nedenler	
*Viral	Adenovirus, enterovirusler-özellikle koksaki B-, sitomegalovirüs, parvovirus B19, hepatit A ve C, HHV-6, HIV, influenza A ve B, HSV-1, RSV, ekovirus
*Bakteriyel	Mikobakteriler, difter, streptokok suşları, H. İnfluenza, mikoplazma pnömonia, riketsiya suşları, treponema pallidum
*Fungal	Aspergillus, kandida, koksidiyoides, kriptokok, histoplazma
*Protozoal	Tripanozoma kruzi (Chagas hastalığı), toksoplazmozis
*Parazitik	Şistozomiyazis, larva migrans
İmmunolojik Nedenler	
Sarkoidoz, skleroderma, sistemik lupus eritematozus, dev hücreli miyokardit, Kawasaki hastalığı, Churg-Strauss sendromu, inflamatuvar barsak hastalığı, tirotoksikoz, Takayasu arteriti, Wegener granülomatozu	
İlaç Ve Toksinlere Bağlı	
Antrasiklinler, trastuzumab, trisiklik antidepresanlar, kokain, ağır metaller, interlökin-2, etanol,sefalosporinler, sulfonamidler, diüretikler, akrep ve yılan zehirleri, dobutamin	
Radyasyon	

Sinüs taşikardisi ilk belirti olabilir. Kalp sesleri azalmış ve gallop ritmi duyulabilir. Kardiyak genişlemeye sekonder mitral ve triküspit kapak yetmezliğine bağlı üfürüm duyulabilir. Akciğerlerde raller ve hepatomegali saptanabilir. Yapısal veya fonksiyonel bozukluk olmadan ortaya çıkan konjestif kalp yetmezliği bulguları olan çocuklarda miyokardit akla gelmelidir.

Tanı

Miyokardit şüphesi olan hastaların değerlendirmesinde; tam bir öykü ve fizik muayenin ardından elektrokardiyografi (EKG), görüntüleme, laboratuvar tetkikleri bakılmalıdır. EKG'de; düşük QRS voltajı, nonspesifik ST segmenti ve T dalga anormallikleri, patolojik Q dalgası, T dalgası inversiyonu, aritmiler (ventriküler ekstra sistol, supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi, atrial fibrilasyon) görülebilir. Telekardiyografide değişik derecelerde kardiyomegali bulunabilir.

Ekokardiyografi tanısal amaçla seçilecek ilk görüntüleme yöntemidir. Sol ventrikül ejeksiyon ve kısalma fraksiyonları azalmıştır. Sol ventrikülde genişleme görülebilir. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) akut ve geç dönemlerde kardiyak tutulumun derecesini göstermek amacıyla son zamanlarda kullanıma girmiştir.

Kardiyak enzimler: LDH, CK-MB (nonspesifik); kardiyak troponin I ve T (spesifik) miyokardiyal etkilenmeyi işaret eder. Viral kültürler ve PCR; etkenin belirlenmesinde yararlıdır.

Endomiyokardiyal biyopsi; tanı koymada önemlidir ancak; invaziv ve uygun yerden örnek alınamama durumu dolayısıyla pratik olarak sınırlılıkları bulunmaktadır. Miyokardit tanısı için, enflamasyonla birlikte miyozit nekrozu ve/ veya dejenerasyonu görülmesi gerekir.

Tedavi:

Destekleyici ve semptomatik tedavi yapılır. Akut dönemde yatak istiriahati ve aktivite kısıtlaması önerilir. Düşük kardiyak output ve sistemik hipoperfüzyon bulguları varsa dopamin, dobutamin, epinefrin veya milrinon faydalı olabilir. İnotropik ilaçların miyokarddaki aritmojenik etkileri normal hastalara göre daha yüksek olduğundan bu ilaçlar dikkatli kullanılmalı; digoksin kullanılacaksa yarı dozdan başlanmalıdır. Kalp yetmezliği tedavisi için; ACE inhibitörleri ve diüretikler kullanılır. Kompanzasyon sağlandıktan sonra karvedilol gibi beta blokörler tedaviye eklenebilir.

Yüksek doz intravenöz immün globulin (IVIG) tedavisinin (2gr/kg) birçok hastada prognozu iyi etkilediği gösterilmiştir. Prednizolon, siklosporin veya azotiyoprin gibi immünsupresif ajanların rutin kullanımları önerilmemekle birlikte, IVIG dirençli ya da seçilmiş hastalarda fayda sağladığı görülmüştür.

Antiviral ajanlar ve sıklıkla miyokardite neden olan Coxsackie B, adenovirus ve parvovirus gibi viruslara karşı aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir.

Miyokarditli hastaların %70-80'i hafif-orta KKY bulguları ile seyreder ve çoğunluğu haftalar aylar içerisinde düzelir. Ancak uzun dönemde dilate kardiyomiyopati (KMP) de görülebilir. Ağır KKY ve şok bulguları ile seyreden hastalar kalp transplantasyonuna gider ya da kaybedilir. Bir kısmında ise dilate KMP gelişir.

ENFEKTİF ENDOKARDİT

Endokardiyal doku ve/veya kapaklara zarar verebilen trombüs oluşumunu (vejetasyon) içeren endokardiyum ve/veya kalp kapakçıklarının enfeksiyonudur. Çocuklarda nadir olmakla birlikte, önemli morbidite ve mortalite nedeniyle enfektif endokarditi (EE) tanımlamak ve tedavi etmek önemlidir. Son yıllarda çocuklarda kompleks doğuştan kalp hastalığı ameliyatı geçirmiş çocuk sayısındaki artış ve artmış santral venöz kateterlerin kullanımı sonucu EE sıklığında artış görülmektedir. Patogenezde 2 faktör önemli rol oynar:

1. Türbülan akıma yol açan bir neden; konjenital veya akkiz kalp defektleri (izole sekundum ASD hariç)
2. Bakteriyemiye neden olan bir girişim; diş girişimi, cerrahi girişimler vb.

Türbülan akım ya da basınç farkından dolayı kalpte endotel hasarı oluşur, bu durum trombosit ve fibrin birikimini tetikler. Böylece bakteriyel olmayan steril trombotik endokardit oluşur. Bakteriyemi sırasında mikroorganizmaların bu dokuya yerleşmesi ve çoğalması sonrasında enfekte vejetasyonlar meydana gelir. Bu vejetasyonlar genellikle defektin düşük basınçlı tarafında, ya defekt çevresinde ya da defektin jet akımına bağlı oluşan endotel hasarının bulunduğu karşıt yüzeyinde bulunur. Örneğin PDA veya sistemik pulmoner şantlı hastalarda pulmoner arter tarafında, mitral yetersizlikte mitral kapağın atriyal yüzeyinde olduğu gibi.

Fallot tetralojisi, ventriküler septal defekt, aort kapak hastalığı, büyük arter transpoisyonu ve patent duktus arteriozus risk oluşturan en sık konjenital kalp hastalıklarıdır. Daha az sıklıkla romatizmal kapak hastalıkları, prostetik kapak veya kalp içinde prostetik materyal bulunan hastalar da EE gelişimi için yüksek risklidirler.

İntravenöz ilaç bağımlılarında, immun sistemi baskılayan ilaç kullananlarda, santral venöz katateri ve hemodiyaliz şantları olan hastalarda da kalp hastalığı olmadan da EE gelişebilir.

Etiyoloji

En sık etkenler: *Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus ve enterokoklardır*. Son yıllarda özellikle yenidoğanlarda ve immun yetmezlikli çocuklarda sık görülen HACEK

organizmaları (*Haemophilus türleri, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella ve Kingella türleri*) ile meydana gelen EE olgularında artış görülmüştür.

Streptococcus viridans, en sık görülen etkendir. Özellikle diş girişimlerinden ve çene cerrahisinden sonra görülür. *Stafilakoklar (S.aureus ve S. Epidermidis)*, postoperatif dönemde, santral venöz katater, prostetik materyal/kapak ile ilişkili olan endokarditlerden sorumludur. *Enterokoklar* ve *E. Coli* daha sıklıkla genitoüriner ve GİS cerrahisi sonrası EE etkeni olabilir. Mantar endokarditleri immünsupresif alanlarda, umblikal ve venöz kataterin uzun süre bırakılması durumunda ve yenidoğanlarda görülebilir.

Klinik bulgular

Çoğu hastada altta yatan kalp hastalığı ve yakın zamanda geçirilmiş diş girişimi veya tonsillektomi öyküsü bulunabilir.

En önemli bulgu ateştir. Yorgunluk, artralji, miyalji, kilo kaybı, gece terlemesi, öksürük, gibi nonspesifik yakınmalar da ortaya çıkabilir.

Fizik muayenede ateş, yeni duyulan ya da şiddetinde artış olan üfürüm olması, taşikardi, splenomegali, embolik fenomenler (peteşiler, splinter hemoroji, Osler nodülleri, Janeway lezyonları, kalp yetmezliği bulguları, metastatik embolik veya immünolojik olaylar (pulmoner emboli, hematüri, böbrek yetersizliği, retinal kanamalar/Roth lekeleri, santral sinir sistemi embolilerine bağlı konvulzyon, hemiparazi vb.) görülebilir

Tanı

Enfektif Endokardit tanısı; ayrıntılı öykü ve fizik muayene, kan kültürü, laboratuvar sonuçları ve ekokardiyograma dayanır. Antibiyotik tedavisine başlamadan önce en az üç set kan kültürünün ayrı damar yolundan alınması bakteriyemiyi % 96-98 oranında saptar. Bu hastalarda lökositoz, sola kayma ve anemi sıklıkla vardır. Akut faz reaktanları yüksektir. Hipergammaglobulinemi, proteinüri, hematüri görülebilir.

Ekokadiyorafide vejetasyonlar, apseler, prostetik kapakta değişiklikler, yeni gelişen kapak yetersizlikleri görüntülenebilir.

EE tanısı için modifiye Duke kriterleri kullanılmaktadır.

Enfektif Endokardit Tanısında Modifiye Duke Kriterleri

Major Kriterler

A. Enfektif Endokardit İçin Pozitif Kan Kültürü

1. İki ayrı kan kültüründe enfektif endokardit için tipik mikroorganizmalarla uyumlu üreme: *S. viridans, S. Aureus, S. bovis*, HACEK grubu veya primer kaynak yokluğunda toplumdan edinilmiş enterokoklar; veya

2. Persistan olarak kan kültüründe enfektif endokarditle uyumlu mikroorganizma görülmesi: >12 saat ara ile alınan kan örneklerinde en az iki pozitif kültür, veya üç kültürün tümünde veya dört ayrı kan kültürünün çoğunda (ilk ve son kan örnekleri arasında en az bir saat ara) üreme olması

3. *Koksiella burnetti* için tek pozitif kan kültürü veya anti-faz lgG antikor titresinin >1:800 olması

B. Endokard Tutulumuna Ait Kanıt

Prostetik kapaklı, klinik kriterler ile "olası enfektif endokardit" olarak saptanmış hastalar veya komplike enfektif endokarditli hastalarda Transösafageal ekokardiyografi (TÖE), diğerlerinde ilk yöntem olarak transtorasik ekokardiyografi (TTE) önerilir.

1. Kapak üzerinde veya destek yapılarda regürjitan jet üzerinde veya implante materyal üzerinde alternatif anotomik açıklaması olmayan hareketli intrakardiyak kitle, veya

2. Apseler, veya

3. Prostetik kapakta yeni kısmi ayrılma, veya

4. Yeni valvüler regürjitasyon (önceden var olan üfürümün değişmesi veya artması majör kriter olarak yeterli değildir.)

Minör Kriterler

1. Yatkınlık: yatkınlık oluşturan kalp hastalığı veya damardan madde kullanımı

2. 38 derece üzerinde ateş

3. Vasküler fenomen: majör arteriyel emboli, septik pulmoner enfarktlar, mikotik anevrizma, intrakraniyal kanama, konjonktival kanamalar ve Janeway lezyonları

4. İmmunolojik fenomen: glomerülonefrit, Osler nodülleri, Roth lekeleri ve romatoid faktör pozitifliği

5. Mikrobiyolojik kanıt: Major kriterleri karşılamayan pozitif kan kültürü veya mikroorganizmaların aktif enfeksiyonuna ait serolojik kanıtlar

Kesin EE tanısı için;

- 1. Patolojik olarak mikroorganizmanın gösterilmesi
- 2. Klinik kriterlerden 2 major veya 1 major + 3 minör veya 5 minör kriterin bulunması

Olası EE tanısı:

- 1 major + 1 minör veya 3 minör kriter varsa

EE Tanısının Dışlanması:

- 4 gün ve daha az süreli antibiyotik tedavisi ile EE semptomları geriliyorsa
- 4 gün boyunca antibiyotik tedavisi ile cerrahi veya otopside EE'nin patolojik kanıtı yok ise,
- Diğer kriterleri karşılamıyorsa

Tedavi

Kültürlerin alınmasının ardından, vakit kaybetmeden, olası ajana yönelik ampirik tedavi başlanmalıdır. Kültürde üreyen mikroorganizmaya göre tedavi değişikliği yapılabilir. Tedavi, en az 4-6 hafta sürmelidir. Tek bir antibiyotik yerine, sinerjik etkisi olan bakterisidal antibiyotikler birlikte verilmelidir.

Ampirik tedavide genelde penisilin türevi (nafsilin, oksasilin veya metisilin) ve gentamisin kombinasyonu; metisilin dirençli mikroorganizmalarda ya da penisilin allerjisi olan hastalarda penisilin yerine vankomisin başlanabilir. Son antibiyotik seçimi kan kültüründe üreyen mikroorganizma ve antibiyogramına göre yapılır. HACEK grubu mikroorganizmalarda ampisiline direnç geliştiği için seftriakson veya ampisilin-sulbaktam tedavileri önerilir. Amfoterisin B fungal etkenlerin çoğu için en etkili ilaçtır.

Korunma

Enfektif endokardit açısından yüksek riske sahip hastalara antibiyotik profilaksisi önerilmektedir. Yüksek riskli hastalar aşağıda, önerilen antibiyotik profilaksisi ve dozları Tablo 2'de verilmiştir.

Antibiyotik Profaksisi Önerilen Yüksek Riskli Hastalar

1. Protez kapaklı veya prostetik materyal ile kapak onarımı yapılmış hastalar

2. Önceden EE geçirmiş hastalar

3. Siyanotik doğumsal kalp hastalığı olanlar

4. Prostetik materyalle onarım yapılmış herhangi bir doğumsal kalp hastalıklarında

-Cerrahi veya perkütan işlemden sonraki ilk altı ay

-Cerrahi veya perkütan işlem sonrası rezidüel şanti veya kapak yetersizliği olanlar

EE açısından yüksek risk taşıyan hastalara, aşağıdaki işlemlerden önce antibiyotik proflaksisi verilmesi önerilir;

1. Gingival veya mukozal kanamaya yol açan dental işlemler

2. Tonsillektomi, adenoidektomi, rigid bronkoskopi

3. Özöfageal dilatasyon

4. Genitoüriner ve gastrointestinal cerrahi işlemleri

5. Üretral dilatasyon, sistoskopi, üretral kateterizasyon, üriner sistem cerrahisi

6. İnfekte dokuların insizyonu ve drenajı

Tablo 2. Enfektif endokardit açısından yüksek riske sahip hastalara önerilen antibiyotik profilaksisi ve dozları

Penisilin alerjisi	**Antibiyotik**	**İşlemden 30-60 dk önce tek doz**
YOK	Amoksisilin veya Ampisilin*	50 mg/kg po/İv
VAR	Klindamisin	20 mg/kg po/İv

* Alternatif olarak: Sefaleksin 50 mg/kg İ.v , Sefazolin ya da Seftriakson 50 mg/kg İ.v

Kaynaklar

1. Park MK, Salamat M. Park's pediatric cardiology for practitioners. 7th ed:Philadphia, Elsevier, 2020:264-281.
2. Shaddy RE, Penny DJ, Feltes TF. Cetta F MD, Mital S. Moss and Adams' heart disease in infants, children and adolescents; 10th ed:Philadphia, Wolters Kluwer, 2022;4825-4876.
3. Moller JH, Hoffman JI.Pediatric cardiovascular medicine. 2nd ed:Oxfort, Wiley-Blackwell, 2012;871-887.
4. Kliegman RM, St. Geme III JW. Nelson textbook of Pediatrics; 21st ed:International Edition, Elsevier, 2019;9660-9741.
5. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2015 Nov 7;36(42):2921-296.
6. Şimşek-Yavuz S, Akar AR, Aydoğdu S, et. al. Consensus Report on Diagnosis, Treatment and Prevention of Infective Endocarditis by Turkish Society of Cardiovascular Surgery (TSCVS), Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (KLIMIK), Turkish Society of Cardiology (TSC), Turkish Society of Nuclear Medicine (TSNM), Turkish Society of Radiology (TSR), Turkish Dental Association (TDA) and Federation of Turkish Pathology Societies (TURKPATH) Cardiovascular System Study Group. Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg. 2020 Jan 23;28(1):2-42.
7. Habib A, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the management of Infective endocarditis of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2015;36:3075–3123.

PEDİATRİK DİSRİTMİLER

Uzm. Dr. Emine Sayın, Doç. Dr. Münevver Yılmaz
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

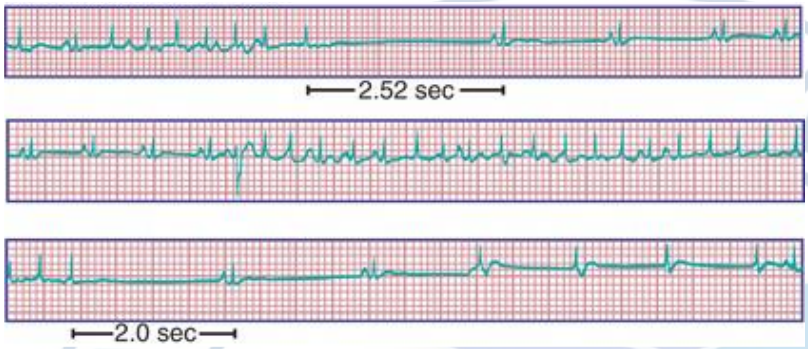
Çocukluk çağında ritm bozuklukları (disritmiler) geçici ya da kalıcı, konjenital (normal ya da anormal kalp) ya da edinsel (romatizmal ateş, miyokardit), toksinlerle (difteri) veya ilaçlarla ortaya çıkabilir. Doğuştan kalp hastalıklarının cerrahi tedavileri sonrasında ortaya çıkabilecekleri gibi, metabolik hastalıklarda veya fetal inflamasyona (annede SLE) bağlı da olabilir. Ritm bozukluklarının bir kısmı çok hafif olup çocuğa hayat boyunca hiçbir sıkıntı yaratmaz. Bir kısmı da ani ortaya çıkar, yüzme ya da spor sırasında ventrikül fibrilasyonuna sokarak yaşamı tehdit eder ve ani ölüme neden olabilir. Ritm bozuklukları hiçbir semptom vermeyebileceği gibi daha anne kamında kalp yetmezliğine neden olabilir. Yeni doğanlarda ve süt çocuklarında huzursuzluk ve beslenememe, daha büyük çocuklarda çarpıntı, göğüs ağrısı ve senkopa neden olur. En kötüsü de ani ölüm tek semptom olabilir. Bu hastalıkların tanısında Elektrokardiyogram (EKG), Eforlu EKG, Holter EKG (24 saat, Transtelefonik ya da Event recorder), ekokardiografi ve de elektrofizyolojik çalışma kullanılmaktadır.

Genel olarak ritm bozukluklarının bir kısmına tedavi vermek gerekli değildir. Gerekli olanlarda ilaç tedavileri kullanılabilir. İlaç başlarken hastalığın tanısı net konulmalı ilaç etkileşimlerine ve yan etkilere çok dikkat edilmelidir. Radyofrekans tedavi uygulamaları, pil (pacemaker) ve intrakardiak defibrilatörler diğer tedavi seçenekleridir.

Tedavi gerektirmeyenler	Tedavi gerektirenler
*Sinüs aritmisi	* SVT
*Gezinen atriyal uyarı (wandering atriyal pacemaker)	* VT
*İzole atriyal ekstra vurular	*2. ve 3. derece A-V Blok (semptom varsa)
*İzole ventriküler ekstra vurular	* Hasta sinüs sendromu
*1. derece A-V Blok	

Hasta sinüs sendromu (sinüs nod disfonksyonu)

Sinoatriyal nod, kalp hızını düzenlemekte yetersiz kalır. Hastada sıklıkla bradikardi vardır ve buna yanıt olarak taşikardi atakları ortaya çıkar. Belirgin sinüs bradikardisi, sinüs pause veya arrest, ektopik atriyal veya nodal ritm, atriyal flatter veya fibrilasyon, supraventriküler taşikardi görülebilir (Şekil 1). Senkop ve hattaölüme neden olabilir. Semptomatik çocuklara pil takılması gerekebilir.



Şekil 1. Sinüs arrest, sinüs pause, taşikardi ve bradiaritmi (4 no'lu kaynaktan alınmıştır).

Atriyo-Ventiküler Bloklar

Atriyumlar ve ventriküller elektriksel olarak birbirine sadece yapı atriyo-ventiküler (AV) nod ile bağlıdır. AV nod patolojilerinde iletimde gecikme ya da duraksama olması AV bloklara neden olur. AV bloklar 3 alt gruba ayrılırlar (Şekil 2);

1. derece blok; PR süresinin uzamasıdır ama tüm atriyal uyarılar ventriküle geçer. PR süresi çocuğun yaş ve kalp hızına göre uzundur.

2. derece blokta atriyal uyarıların ventriküle geçmez. Mobitz Tip 1 (Wenkebach) tipinde PR süresi giderek uzar ve ardından atriyal uyarılardan biri ventriküle geçmez (P dalgasından sonra QRS yoktur). Mobitz Tip 2 tipinde ise PR süresinde uzama olmadan atriyal uyarılardan biri ventriküle geçmez.

3. derece AV blokta (AV tam blok) ise hiçbir atriyal uyarı ventriküle geçmez. Atriyumlar ve ventriküller birbirinden bağımsız çalışır.

Konjenital AV tam blok; fetal ileti sisteminin otoimmun olarak hasarıyla ortaya çıkan, en sık tam blok tipidir. Annede lupus vb. otoimmun olay varlığında plasentadan geçen antikorlar yoluyla olur. Bloklarda semptomlar hafif çarpıntıdan, senkoplara kadar giden geniş bir yelpazede izlenir. Ani ölümler ortaya çıkabilir. Semptoma neden olan AV tam blokta çocuklarda pil takmak gerekebilir.

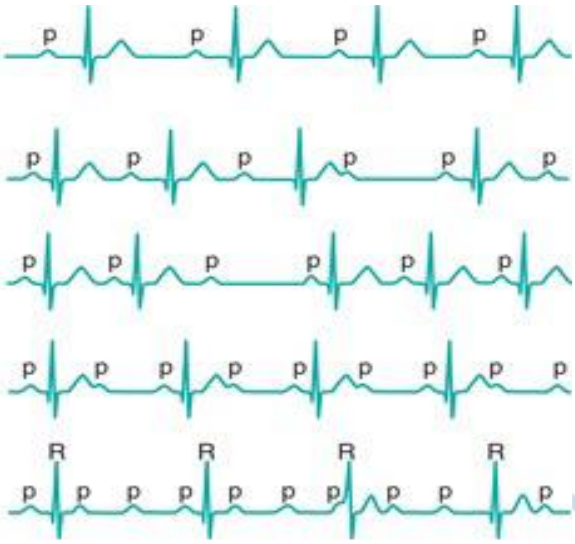
1. derece AV blok

2. derece AV blok
(Mobitz Tip 1)

2. derece AV blok
(Mobitz Tip 2)

2:1 derece AV blok

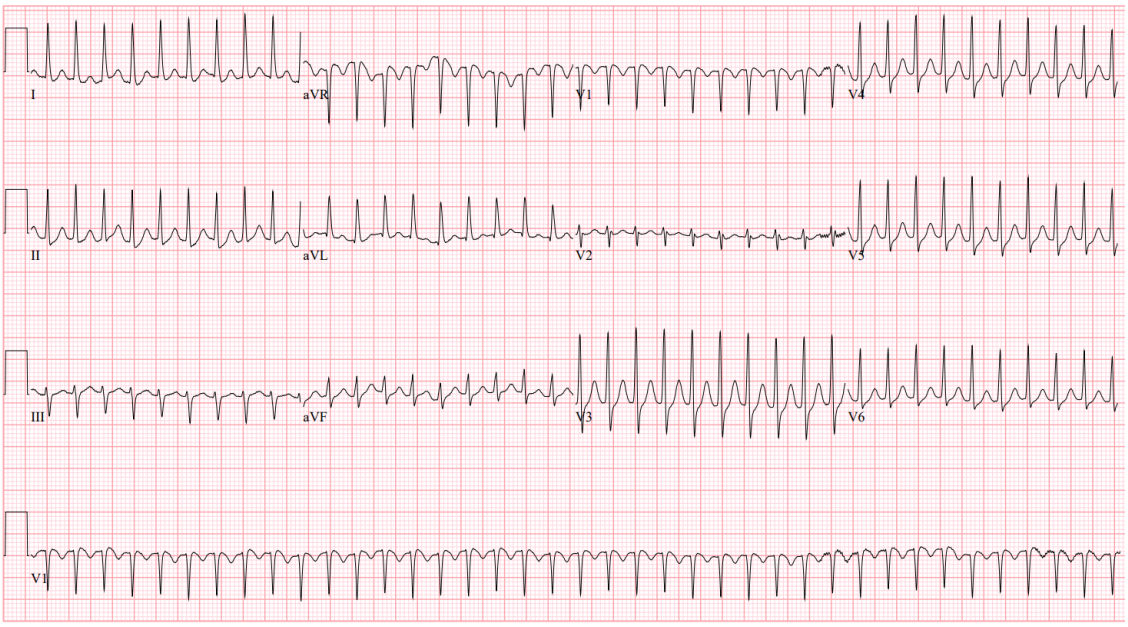
3. derece AV blok



Şekil 2. atriyo-ventiküler bloklar (1 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Supraventriküler Taşikardi (SVT)

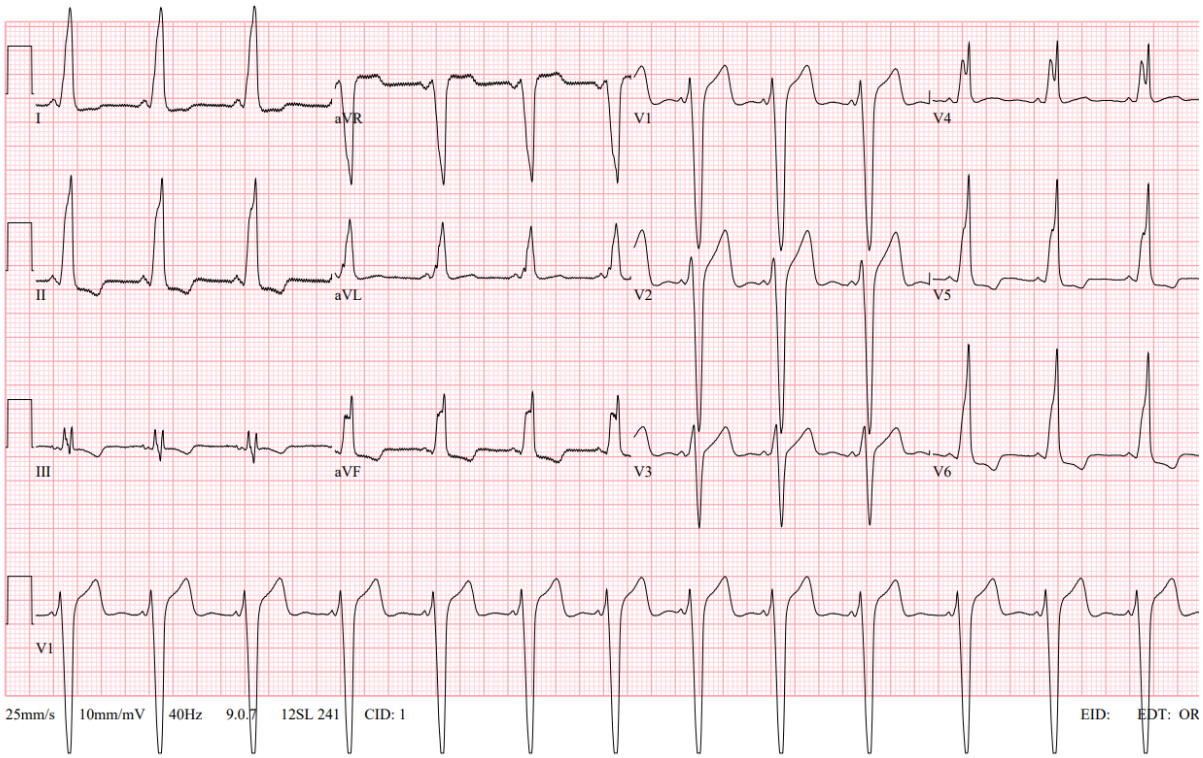
Çocuklarda en sık tedavi gerektiren disritmidir. Aksesuar yol ile re-entry, aksesuar yol olmaksızın re-entry ve otomatik taşikardi şeklinde ortaya çıkabilir. Ritim düzenli ve çocuğun yaşına göre belirgin hızlıdır (240±40/dk), P dalgası genelde görülmez, görüldüğünde de aksı anormaldir ve QRS'in hemen önünde veya arkasında yer alabilir. Genelde QRS dardır, QRS'in aberrans gösterdiği ve QRS'in uzadığı durumlarda ventriküler taşikardiden ayırt etmek zorlaşır (Şekil 3). Çocuklarda altta yatan mekanizma sıklıkla aksesuar yol ile oluşan re-entrydir. Tüm SVT'lerin %50-60 ilk bir yaşta ortaya çıkmaktadır ve bu çocuklarda SVT, beslenmenin bozulması, huzursuzluk, sulu dışkılama, solukluk ve siyanoz gibi nonspesifik bulgulara neden olur. Uzun sürmesi halinde konjestif kalp yetmezliğine neden olur. Büyük çocuklarda genellikle çarpıntı ilk şikayettir. Göğüs ağrısı, kendini kötü hissetme, baş dönmesi ve sersemlik hissi eşlik edebilir ancak, konjestif kalp yetmezliği nadirdir. Egzersiz sırasına veya hemen sonrasında başlayabilir, ancak sıklıkla dinlenme dönemlerinde ortaya çıkar. Genellikle ani olarak başlayıp aniden sonlanır, birkaç dakikadan birkaç saate kadar uzayabilir. Yapısal kalp hastalığı olmayan çocuklarda ve Wolf Parkinson White Sendromunda (WPW) ortaya çıkabilir. Doğumsal kalp hastalıklarından en sık Ebstein anomalisi ve corrected transpozisyonda görülür. Kardiyomiyopatilerde görülebilir ve sempatomimetiklerin etkisi ile ortaya çıkabilir.



Şekil 3. Supraventriküler Taşikardi

Wolf Parkinson White Sendromu

Atriyumlar ile ventriküller elektriksel olarak sadece AV nod ile bağlanır. Annulusların fibröz yapısı elektriksel olarak atriyumlar ile ventrikülleri birbirinden ayırır. Aksesuar yollar, atriyumlar ile ventriküller arasında AV noda ek olarak, elektriksel iletime neden olur. Normal ritimde atriyal uyarı ventriküllerin bir bölümüne aksesuar yol ile iletilir. Preeksitasyon ortaya çıkar. EKG de QRS delta dalgası olarak adlandılan daha eğimli bir şekilde başlar AV noddaki duraksama olmadığından daha kısa bir PR süresi kısalır ve QRS süresi uzar (Şekil 4). Bu sendrom konjenital kalp hastalıklarıyla birlikte görülebilir (özellikle Ebstein hastalığı).



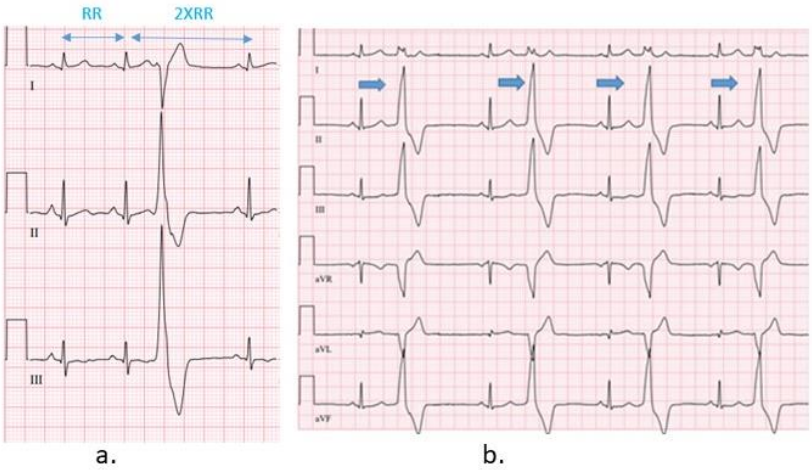
Şekil 4. Wolf Parkinson White Sendromu (kısa PR, delta dalgası, geniş QRS)

SVT'nin tedavisinin seçiminde, hastanın hemodinamik durumu çok önemlidir. Hemodinamik durumu stabil (bilinci açık, kan basıncı normal ve kalp yetmezliği bulgusu olmayan) çocuklarda, ilaç tedavisi öncesi vagal manevralar denenir. Küçük çocuklarda, yüze buz torbası koyulabilir, daha büyük çocuklardan ıkınması istenebilir ya da öğürme refleksi uyarılabilir. Bu manevralarla SVT durmazsa, hemodinamik olarak stabil çocuklarda üst ekstremiteden açılmış büyük bir damar yolundan 0,1-0,2 mg/kg/doz adenozin hızlıca uyulanır. Adenozin, hızlıca yıkıldığından, tedavi sırasında üçlü musluk kullanılmalıdır. Adenozinin hızlı puşesinden hemen sonra 2-4 ml serum fizyolojik verilerek; ilaç yıkılmadan, hızlıca kalbe ulaştırılmalıdır. SVT devam ederse, 0,3-0,4 mg/kg tekrar dozlar yapılabilir. Çocuklar için, ilk doz maksimum 6 mg ve tekrarlayan dozlarda ise 12 mg'dır. Bu dozlara da cevap vermeyen hastalara beta bloker erilabilir. Metoprolol 0,1 mg/kg/doz (maksimum 5 mg) damar yolundan 3-4 dakikada yavaş bir şekilde uygulanabilir. Esmolol tercih edilcekse; 250 mikrogram/kg yükleme yapıldıktan sonra, 50-100 mikrogram/kg/dk infüzyon şeklinde uygulanır. Amiadoron ve verapamil de kullanılabilir. Halen SVT devam ediyorsa veya hemodinamik bulguları kötü çocuklarda 0,5-1 joule/kg dozunda senkronize kardiyoversiyon yapılmalıdır. Atak sonrasında hastalar tekrar değerlndirilir ve SVT ataklarını önlemek için antiaritmik tedavi verilebilir. SVT atakları deam eden çocuklarda radyofrekans veya kriyo ablasyon uygulanabilir.

Ventriküler Ekstrasistol (VES)

Ventrikülden kaynaklanan ve daha erken ortaya çıkan atımlardır. Ventriküller farklı zamanlarda ve yavaş uyarıldığından, normalden daha geniş ve garip şekilli QRS'ler ortaya çıkar. Atriyumdan köken almadıkları için öncesinde P dalgası yoktur. QRS sonrası T dalgası, genellikle QRS'in tersi yöndedir. VES sonrası sinoatriyal uyarıda bir gecikme olur ve genellikle kompensatuar pause tamdır. QRS; aynı derivasyonda aynı şekle sahipse ise uniform, değişik şekillerde görünüyorsa multiform olarak adlandırılır (Şekil 5). Bir normal uyarının ardından bir VES'in görülmesine bigemine, iki normal uyarının ardından bir VES örülmesine ise trigemine ritm denir. İki adet VES'in arka arkaya gelmesi couplet, üç adet VES'in arka arkaya gelmesine ise triplettir. Üç adet VES'in arka arkaya gelmesine, yaşına göre yüksek kalp hızı eşlik ediyorsa buna ventriküler taşikardi (VT) denir.

VES'li çocuklar tamamen asempomatik olabilir ya da çarpıntı ile başvurabilir. EKG'de VES saptanan bir çocuk, Holter EKG, ekokardiyografi ve ardından çocuğun yaşı uygun ise efor testi ile değerlendirilmelidir. Tüm çocukluk çağında %10 oranında görülebilir. Myokardit, kardiyomiyopati, kardiyak tümör, uzun QT sendromu olan çocuklarda, digoksin zehirlenmesinde ve katekolamin, teofilin, kafein, amfetamin tedavisi sırasında görülebilir. Doğumsal kalp hastalığı (DKH) ve mitral kapak prolapsusu olan çocuklarda ayrıca doğumsal kalp hastalıklarının operasyonu sonrasında ortaya çıkabilir. Az sayıda, uniform ve egzersizle azalan veya kaybolan VES'ler benigndir ve tedavi gerektirmez. Egzersizle artış gösteren VES'lerde, senkop ve ani ölüme neden olabilen katekolaminerjik VT de akla gelmelidir. Semptomları olan, ventriküler taşikardiye neden olan, egzersizle artış gösteren, opere edilmiş ya da edilmemiş DKH'sı olan çocuklarda antiaritmik tedavi uygulanır. Antiaritmik tedavi için genellikle beta blokerker tercih edilir.

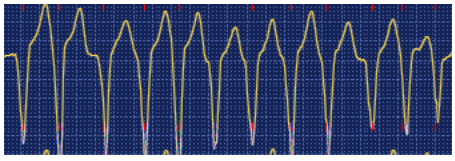


Şekil 5. a. Ventriküler erken vuru (tam kompansatuar pause) b. Bigemine uniform ventriküler erken vuru,

Ventriküler Taşikardi (VT)

Ventrikülden kaynaklı ard arda elen en az üç uyarı ve kalp hızının çocuğun yaşına göre normalden yüksek olması ile karakterizedir. Geniş QRS taşikardilerin acil tedavisi, aksi ispat edilene kadar ventriküler taşikardi gibi yapılmalıdır. Ventrikül köken alan geniş garip şekilli QRS'ler ve genellikle QRS'lerle ters yönde T dalgaları vardır (Şekil 6). Opere edilmiş ya da edilmemiş DKH'sı olanlarda, elektrolit bozukluklarında, miyokarditte, kardiyomiyopatide veya primer iyon kanal hastalıklarında daha sık VT ortaya çıkmaktadır. Çarpıntı, göğüs ağrısı, bayılmaya neden olabilir ve hatta kardiyak arrest ilk bulgu olabilir. VT'li çocuklar aralıklı olarak EKG, Holter ve efor testi ile izlenmelidir.

Tedavi hastanın hemodinamik durumuna göre yapılmalıdır. Hemodinamik stabil çocuklarda ilk seçenek lidokaindir. Altta yatan VT'ye neden olabilecek patolojiler hızla tedavi edilmelidir. Uzun QT'li hastalarda görülan Torsades pointes de IV magnezyum verilir. Hemodinamisi stabil olmayan çocuklara 1-2 joule/kg dozunda kardiyoversiyon yapılır. Atak sonrasında beta blokerlerle veya amiodarona geçilebilir ya da elektrofizyolojik çalışma ve ardından ablasyon uygulanabilir. Altta yatan DKH, kardiyomiyopati ve uzun QT'si olan çocuklarda gelişen "devamlı" VT'lerde ani ölüm riski nedeni ile "implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör" (ICD) yerleştirilmesi gerekmektedir.

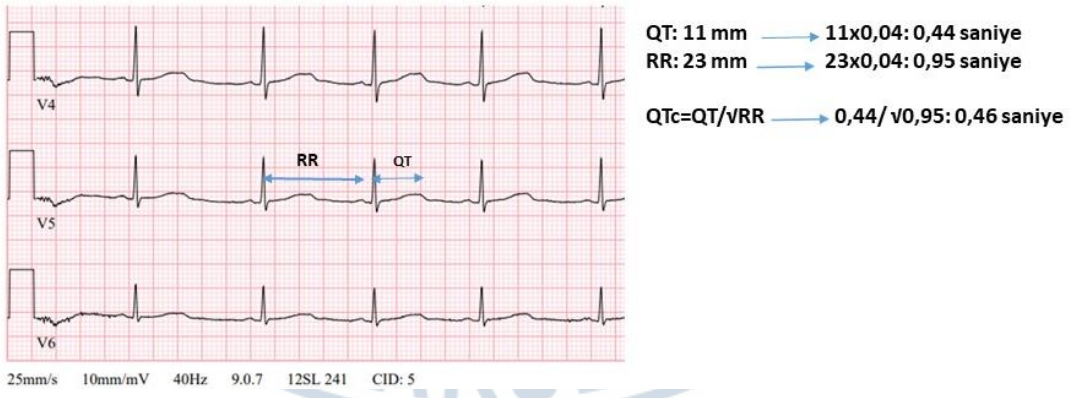


Şekil 6. Ventriküler taşikardi

Uzun QT Sendromları

Uzun QT Sendromlarında, gecikmiş ventrikül repolarizasyonu sonucu EKG'de QT mesafesinde uzamıştır (Şekil 7). Kendiliğinden veya bir uyarıcı sonrası ortaya çıkan polimorfik ventriküler taşikardi ve ardından gelişen ventriküler fibrilasyon ile ani ölüme yol açabilir. Jervell-Lange-Nielsen sendromu, Romano Ward herediter uzun QT sendromlarıdır. Sağırlık eşlik edebilir, senkop ve ani ölüm riski vardır. Azitromisin, terfenadin, trimetroprium-sülfametoksazol ve furosemid gibi bazı ilaçlar QT intervalini uzatabilir. Potasyum, kalsiyum ve magnezyum kan düzeylerinde düşme gibi elektrolit dengesizlikleri de QT intervalinde uzamaya yol açabilir.

Ventriküler taşikardi atakları genellikle, yüksek ses, yüzme gibi egzesizler ve duygusal streslerle tetiklenir. VT atağı ventriküler fibrilasyona ilerleyip, ani kardiyak arrestle sonuçlanabilir. Uzun QT sendromunda "Torsades de pointes" diye adlandırılan polimorfik ventriküler taşikardi görülür. Bu taşikardi atağı sırasında kardiyak debi düşebilir ve senkop meydana gelebilir. Bu nedenle senkopla başvuran hastalarda EKG değerlendirilerek QT süresi hesaplanmalıdır. QT'nin manuel olarak derivasyon II ve V5'ten ölçümü tavsiye edilmektedir. QT intervalleri de kalp hızı ile birlikte değişiklik göstermektedir. Bu sebeple QT intervali kalp hızına göre düzeltilir. Pratikte bu düzeltme için, sıklıkla 'Bazett formülü' (QTc=QT/√RR) yöntemi kullanılmaktadır. QTc intervali 0,45 saniyenin altında olmalıdır.



Şekil 7. Uzun QT

Uzun QT sendromlu hastalar ayrıntılı değerlendirilmeli ve bu hastalarda ani kardiyak arrest riski belirlenmelidir. Ani kardiyak arrest riski yüksek hastalara antiaritmik ilaçlar (beta blokerler) verilebilir veya seçilmiş hastalarda implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD) tedavisi gerekebilir.

Kaynaklar

1. Park MK, Salamat M. Park's pediatric cardiology for practitioners. 7th ed:Philadphia, Elsevier, 2020:312-344.
2. Shaddy RE, Penny DJ, Feltes TF. Cetta F MD, Mital S. Moss and Adams' heart disease in infants, children and adolescents; 10th ed:Philadphia, Wolters Kluwer, 2022;2003-2105.
3. Moller JH, Hoffman JI.Pediatric cardiovascular medicine. 2nd ed:Oxfort, Wiley-Blackwell, 2012;784-805.
4. Kliegman RM, St. Geme III JW. Nelson textbook of Pediatrics; 21st ed:International Edition, Elsevier, 2019;9605-9643.
5. Wern C. Concise Guide to Pediatric Arrhythmias. Oxfort, Wiley-Blackwell, 2011:32-162.
6. Drago F, Battipaglia I, Di Mambro C. Neonatal and Pediatric Arrhythmias. Card Electrophysiol Clin. 2018;10(2):397-412.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ 1992 TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLUK ÇAĞI ALERJİ ve İMMÜNOLOJİ HASTALIKLARI

ALLERJİK HASTALIKLARIN OLUŞ MEKANİZMALARI ve HİPERSENSİTİVİTE REAKSİYONLARI

Uzm. Dr. Cebbar Yıldırımçakar, Prof. Dr. Ebru Arık Yılmaz
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

Alerjik hastalıklar, besin alerjisi, astım, alerjik rinit, atopik dermatit, ilaç alerjileri, venom alerjileri, ürtiker ve anjiyoödem gibi genetik olarak heterojen, immün aracılı bir grup hastalığı içerir. Alerjik hastalıkların sıklığı değişen çevresel koşullar, beslenme alışkanlıkları, maruz kalınan kimyasallar gibi faktörlerle ilişkili olarak tüm dünyada giderek artmaktadır. Hem bireyin kendisini hem de aile ve toplum sağlığını; tanı, tedavi ve takiplerinde ise ülke ekonomisini etkileyebilen önemli sağlık sorunlarına yol açabilmektedirler.

Alerjik hastalıklar farklı sistemleri çeşitli derecelerde etkileyebilir. Her birinin patogenezinde kendine özgü farklı genetik ve çevresel etkileşimler söz konusudur. Alerjik hastalıkların ortaya çıkışında genetik faktörlerin önemli rolünün yanı sıra intrauterin dönemden itibaren maruz kalınan çevresel faktörler, bu çevresel faktörlere cevap olarak gelişen, şekillenen ve yanıt veren bir immün sistem ve dahası epigenetik faktörler yer almaktadır. Alerjik hastalıkların oluş mekanizmalarını ve hipersensitivite (aşırı duyarlılık) reaksiyonlarını daha iyi kavrayabilmek için bilinmesi gereken bazı tanımlar aşağıda verilmiştir.

Alerjen: İmmün sistemde anormal immün yanıta yol açabilen çevresel maddelerdir. Genellikle protein yapıdadır. Genellikle mukozalardan geçerek immün sisteme ulaşmasını ve immün sistemi uyarabilmesini sağlayacak şekilde 10-70 kilodalton büyüklüğündedirler. Oral, solunum, cilt veya enjeksiyon yolu ile vücudumuza girebilirler. Ev tozu akarları, polenler, küf sporları, kedi ve köpek alerjenleri, besinler, ilaçlar, arı venomu ve lateks bilinen ve sık görülen alerjenlerdir. Bir alerjende çok sayıda alerjenik protein bir arada bulunabilir. Örneğin inek sütü alerjeninde 20'den fazla farklı alerjenik protein bulunur. Her bir alerjenik proteininin kendine özgü birtakım görevleri vardır;

- Proteazlar; Tripsin (akarlar), Lizozim (yumurta akı), Papain (kivi), Fosfolipaz (arı venomu)
- Enzim inhibitörleri; Tripsin inhibitörü (soya), Alfa amilaz inhibitörü (buğday)
- Tohum depo proteinleri; Gluten (buğday), Glisilin (yer fıstığı),Visilin (baklagiller)
- Lipid bağlayan molekülleri; beta laktoglobulin (süt), lipid transfer proteinleri (buğday)
- Taşıyıcı proteinler; lipokalin (hayvan tüyü), serum albumin (et)
- Kalsiyum bağlayan proteinler; parvalbumin (balık), kazein (süt)

Alerji*:* Kişinin çevresel maddelere karşı verdiği aşırı bir anormal immün yanıttır.

Atopi (Duyarlanma*):* Çevresel alerjenlere özgü (spesifik) IgE antikoru oluşturma

Alerjik İnflamasyonda Rol Alan Hücreler:

- Epitel hücreler
- Dendritik hücreler (antijen sunan hücreler)
- Eozinofiller
- Mast hücreleri
- Bazofiller
- T lenfositler
- T yardımcı (Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 gibi)
- T regülatuvar hücreler
- B lenfositler
- B regülatuvar hücreler
- Doğal lenfoid hücreler (ILC)

Eozinofiller, alerjik yanıtın en önemli hücrelerinden biridir. Proliferasyon ve diferansiasyonu başlıca IL-5 tarafından sağlanır. Eozinofillerin içerisinde çok sayıda protein ve litik enzim içeren granüller bulunmaktadır. Bu granüllerde bulunan MBP (major basic protein), EDN (eozinofil derive nörotoksin), eozinofil peroksidaz ve eozinofil katyonik protein gibi maddeler epitel hasarına yol açabilir. Örneğin, eozinofil içerisinde bulunan bu maddeler ve eozinofillerden salınan mediyatör ve sitokinler alerjik astımda havayolundaki kalıcı değişiklik olan remodelinge ve fibrozise katkıda bulunur.

Mast hücreleri, aşırı duyarlılık reaksiyonlarında temel rol oynayan hematopoetik kökenli dokuda yerleşik inflamatuvar hücrelerdir. Doğal veya kazanılmış bağışıklık sinyallerine mediyatör salınımı ile cevap verirler. İçerdikleri granüllerde önceden sentezlenmiş Histamin, Triptaz, Kimaz, Karboksipeptidaz ve TNFα bulunur. Yüzeylerinde çok sayıda ve çok çeşitli reseptörler vardır. Bunlardan en önemlisi IgE'ye yüksek afinite ile bağlanan FcεRI'dir. Mast hücreler aktive olduklarında granüllerinde önceden sentezlenmiş olan mediyatörler açığa çıkar ve aktivasyon boyunca lökotrienler, Prostoglandin D2, Tromboksan A2, PAF gibi başka yeni mediyatörler, sitokinler ve kemokinler de üretirler.

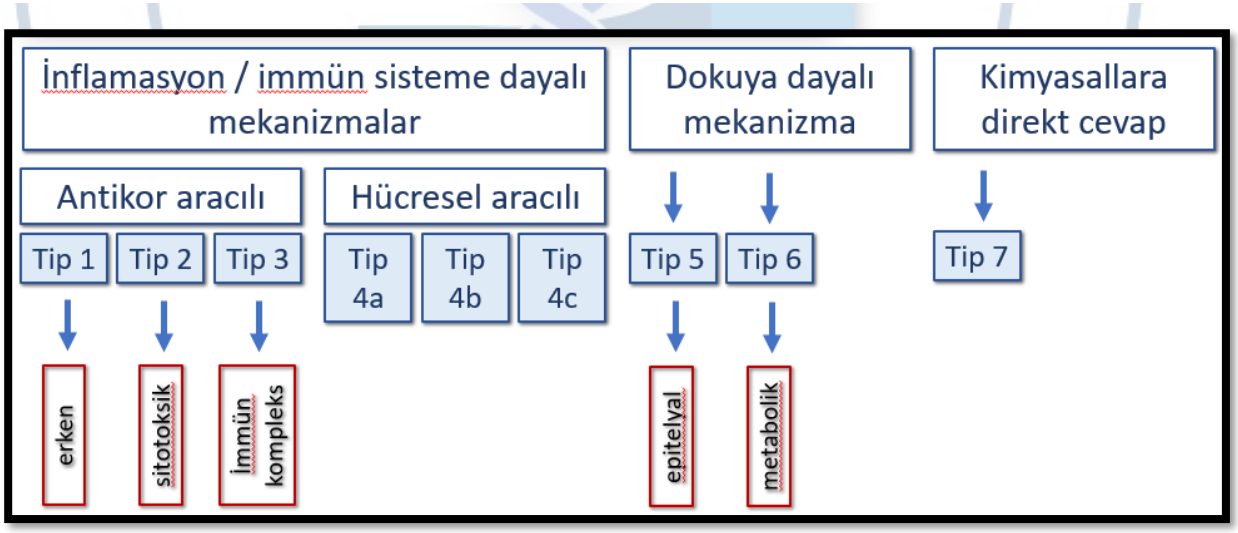
Bazofiller, mast hücreleri gibi yüzeylerinde FcεRI reseptörü bulundururlar. İçerisindeki granüllerinde bulunan temel mediyatör histamindir. Aynı zamanda aktive olduklarında hızla

sisteinil lökotrienler de üretirrek vasküler permeabilite artışı ve bronkokonstrüksiyona katkıda bulunurlar.

Th2 lenfositler, alerjenle uyarıldıklarında IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) salarlar. Bu sitokinlerden IL-3 eozinofil yaşam süresini uzatır; IL-4 Th0 (naive T hücreleri) lenfositlerin Th2'ye dönüşümünü artırır. Kemik iliğinden eozinofil üretimini artıran ve eozinofil yaşam süresini uzatan ana sitokin IL-5'tir. Eozinofillerin daha da artmasına neden olan, IgE sentezini uyaran, mukus yollarında hiperplazi, remodellinge sebep olan ise IL-13'tür. Mukozal immünitede ve indükte Treg hücrelerin oluşumuna katkıda bulunan Th3, antitümör immünite, alerji ve otoimmünitede rol oynayan Th9, kronik inflamatuar cevapta ve mantar ilişkili yanıtta önemli rol oynayan ise Th17'dir.

Hipersensitivite Reaksiyonları

Hipersensitivite (aşırı duyarlılık) reaksiyonları, karşılaşılan antijen veya alerjene vücudun verdiği anormal immün yanıt olarak tanımlanır. Gell&Coombs Sınıflamasına göre daha önce 4 tipte tanımlanan aşırı duyarlılık reaksiyonları, 2023 yılında European Academy of Allergy and Clinical Immunology (Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi) derneğinin güncel sınıflandırmasında genişletilerek 7 tip olarak tanımlanmıştır. (Şekil 1)



Şekil 1. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının güncel sınıflandırması

Tip I (Erken Tip veya IgE Aracılı) Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Hİpersensitivite reaksiyonları içerisinde en sık görülen ve patogenezi en iyi anlaşılmış olan tipidir. Alerjen ile ilk kez karşılaşıldığında klinik belirti olmaz, hastada sadece duyarlanma

gelişir. Sonraki karşılaşmalarda ise maruziyet sonrası hızla (dakikalar veya birkaç saat içinde) kendine özgü klinik bulgular ortaya çıkar. Bu reaksiyonlar IgE aracılı besin veya ilaç alerjileri, venom alerjileri, anafilaksi, alerjik astımın erken fazı, alerjik rinitin erken fazı, ürtiker ve anjiyoödemdir.

Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonları için 2 aşama gereklidir.

1. Alerjen ile karşılaşma sonrası IgE duyarlanma (alerjene özgü IgE antikoru oluşması)
2. Alerjen ile yeniden karşılaşma

Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonlarında alerjen, dendritik hücreler (antijen sunan hücreler) tarafından ilk karşılaşmada daha önce hiç alerjenle karşılaşmamış navie T hücrelerine sunulur. Naive T hücreleri genetik yatkınlık ve ortamdaki diğer sitokinler gibi faktörlere göre Th hücre alt tiplerine farklılaşır. Bu farklılaşma Th2 yönünde olursa aktive olan Th2 hücrelerinden salınan sitokinler ile (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) B hücreleri uyarılarak, alerjene özgü IgE antikoru üreten plazma hücrelerine dönüşür. Oluşan IgE antikorları mast hücre ve bazofil yüzeyinde bulunan yüksek afiniteli FcεRI reseptörlerine bağlanır. Bu durum 'atopi' veya 'alerjenik duyarlanma' olarak adlandırılır.

Tek başına IgE duyarlanma olması klinik olarak alerji anlamına gelmemektedir. Diğer bir deyişle atopik bireyler her zaman klinik olarak alerji geliştirmeyebilirler. Alerjene özgü IgE antikorları serumda 'alerjen spesifik IgE antikorları' olarak araştırılabilir. Bu antikorların varlığı aynı zamanda deri prik testleri ile de gösterilebilir. Alerjenle karşılaşma sonrası klinik bulgular olmadan bir anlam ifade etmezler. Kişide alerjik reaksiyon gelişebilmesi için alerjenle sonraki karşılaşmalarda alerjenin mast veya bazofil hücre yüzeyinde bulunan kendine özgü IgE antikoruna bağlanarak mast hücresini aktive etmesi gerekir. Aktive olan mast ve bazofil hücrelerinden granüllerde depolanmış veya aktivasyon ile birlikte yeni olarak sentezlenen çok sayıda mediyatör, sitokin ve kemokin açığa çıkar. Bu maddelerden en önemlisi histamin olup klinik belirtilerin çoğundan sorumludur. Tüm bu maddelerin alerjenle karşılaşma sonrası aniden salınması ile damarlarda vazodilatasyon, permeabilite artışı sonucu cilt ve mukozalarda kızarıklık, kaşıntı, kabarıklık, ürtiker, anjiyoödem oluşurken; farklı sistemlerde farklı etkiler olabilir. Örneğin nazal mukozanın etkilenmesi ile burunda kaşıntı, kızarıklık, tıkanıklık ve peş peşe hapşırıklar, göz etkilenmesi sonucu gözde kaşıntı, kızarıklık, sulanma; ağız mukozasının etkilenmesi ile ağızda, dilde veya damakta kaşıntı, karıncalanma hissi gelişebilir. Üst solunum yollarının etkilenmesi ile boğazda kaşıntı, karıncalanma hissi, seste boğuklaşma, stridor; alt solunum yollarının etkilenmesi ile bronkokonstriksiyon sonucu öksürük, vizing, nefes darlığı

gelişir. Mediyatörlerin gastrointestinal sistem mukozasındaki etkileri sonucu ise kramp şeklinde karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal gelişebilir.

Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonlarında tanı alerjenle karşılaşma sonrası aniden (dakikalar veya birkaç saat içinde) tipik klinik bulguların ortaya çıkması ve sorumlu alerjene özgü IgE antikorlarının serumda veya deri prik testinde gösterilmesi ile konulur. Öyküde tutarsızlık olması durumunda tanıyı kesinleştirmek için alerjen ile provokasyon (karşılaşma) testleri yapılabilir. Ancak bu testler gelişebilecek anafilaksi reaksiyonları açısından tedbirlerin alındığı bu konuda deneyimli alerji merkezlerinde yapılmalıdır.

Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tedavisi; alerjenin tamamen uzaklaştırılması ve kazara maruziyetlerde oluşan reaksiyonların tedavisidir. Cilt bulguları çoğunlukla antihistaminiklere iyi yanıt verir. Yanıt alınamadığı durumlarda sistemik steroidler kullanılabilir. Nazal semptomlar yine antihistaminik ve nazal steroidlerle, göz bulguları lokal antihistaminiklerle tedavi edilir. Alt solunum yolu bulguları inhaler kısa etkili beta 2 agonistlere yanıt verir. Birden fazla sistemin aynı anda etkilendiği anafilaksi durumunda ise tüm ilaç tedavilerinden önce adrenalin, intramüsküler olarak uygulanmalıdır.

Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında zamanla alerjene karşı doğal tolerans gelişebilir. Tolerans zamanı alerjenin tipine, klinik bulguların şiddetine, eşlik eden başka alerjik hastalıkların varlığına ve genetik ve çevresel koşullara göre değişkenlik gösterebilir. Tolerans gelişimi açısından alerjene özgü IgE antikoru düzeyleri alerjen tipine uygun test ve yöntemlerle (deri prik testi, serum sIgE düzeyi veya provokasyon testleri) ile belirli aralıklarla kontrol edilmelidir. Toleransın geciktiği durumlarda veya toleransın hızlandırılması gereken durumlarda tolerans indüksiyonu (alerjen spesifik immünoterapi) yapılabilir. Alerjenle herhangi bir reaksiyon olmadan karşılaşılabilmesine olanak sağlayan desensitizasyon (alerjenle duyarsızlaştırma) tedavisi de alternatifi olmayan IgE aracılı ilaç alerjileri durumunda kullanılabilir.

Tip II (Antikor Aracılı, Sitotoksik) Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Alerjenle karşılaşma sonrası antijenik komponente karşı IgM veya IgG tipte antikoru oluşması ve oluşan bu antikorların özellikle kan hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak hücrenin yıkımına ve doku hasarına yol açması ile ilişkilidir.

Tip II reaksiyonların gelişebilmesi için öncelikle oluşmuş antikorun hücre yüzeyindeki reseptörlere başlanması gerekir. Hücre yıkımı ise kompleman aktivasyonu veya antikor bağımlı hücresel sitotoksisite sonucu gerçekleşir.

Tip II aşırı duyarlılık reaksiyonlarına en sık neden olan alerjenler ilaçlardır. İlaçlar arasında ise en sık penisilin ve sefalosporinler grubu antibiyotikler işle görülür. Bu tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında ilaç molekülüne ait antijen öncelikle ilgili hücrelerin yüzeyine bağlanır veya hücre yüzeyindeki antijenin yapısını değiştirir. Bu durum immün sistem tarafından hücrenin yabancı olarak algılanmasına ve bu antijenlere yönelik antikor üretmesine neden olur. Üretilen antikorlarda özellikle IgG tipinde olanlar hedef hücrenin (çoğunlukla nötrofil, eritrosit ve trombositler gibi kan hücreleri) yüzeyine bağlanırlar ve bir opsonin görevi görürler. Böylece makrofajlar aktive olur ve hedef hücrenin fagositozu tetiklenir. Antikorlar hedef hücreye bağlandıklarında kompleman sistemini de aktive edebilirler. Böylece C3b oluşur ki bu da bir opsonin görevi görür ve makrofajların yüzeyine bağlanır. Kompleman sisteminin aktivasyonu ile oluşan ve anafilatoksin olarak da isimlendirilen C3a ve C5a, nötrofiller için bir kemotaktik bir faktör olup nötrofillerin bölgeye toplanmasına ve aktivasyonuna neden olur. Nötrofillerden salınan enzimler ve reaktif oksijen radikalleri dokuda hasara yol açar. Bunun en iyi örneklerinden biri kan transfüzyon reaksiyonudur. Burada A, B, O antijenlerine karşı oluşan antikorlar farklı kan grubu transfer edildiğinde ilgili kan grup antijeni ile bağlanır ve kompleman sistemi aracılığıyla hücreler lizise uğrar. Yenidoğan hemolitik hastalığında fetal antijenlere karşı oluşan IgG yapısındaki antikorlar plasentayı geçer ve fetal eritrositlerin lizisi gerçekleşir.

Tip II aşırı duyarlılık reaksiyonlarında klinik genellikle etkilenen hücre yıkımı ile ilgilidir. Alerjenle karşılaşmadan 5-8 gün sonra hücre yıkımı ile ilgili bulgular ortaya çıkar; hemolitik anemi, trombositopeni, nötropeni gibi. Öyküde bu süre içerisinde kullanılan ilaçlar, alınan kan transfüzyonları sorgulanmalıdır. Hücre yıkımının diğer olası nedenleri dışlanmalıdır. Şüpheli alerjenin kesilmesi ile birlikte bulgular genellikle düzelir. Bu tip reaksiyonların mekanizmasında IgE antikorunun rolü ve yeri olmadığından tanıda serum sIgE veya deri prik testlerinin de yeri yoktur. Tedavide sorumlu ajan tespit edilerek uzaklaştırılmalıdır. Klinik bulgulara göre gerektiğinde sistemik steroid verilebilir.

Tip II aşırı duyarlılık reaksiyonlarının farklı bir versiyonunda da hücre yüzey reseptörüne bağlanan antikorlar, fonksiyon artışına ya da azalmasına neden olabilir. Graves hastalığında tiroid hücrelerindeki TSH reseptörüne karşı oluşan IgG tipindeki antikorlar

antijenle birleştiğinde tiroid hormon üretimini uyarırken, Myastenia Gravis'te asetil kolin reseptörlerine karşı oluşan antikorların fonksiyonda azalmaya neden olması bu reaksiyonlara örnek olarak verilebilir.

Tip III Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Bu reaksiyonlardan sorumlu olan mekanizma antijen ve antikor kompleksinin kompleman sistemini aktivasyonudur. Alerjenle karşılaşma sonrası oluşan antikorlar ile alerjen bir kompleks yapar ve oluşan bu immün bu kompleksler ciltte damar duvarında, eklemlerin sinoviyal membranında, böbrekte glomerüler bazal membranda birikir ve çöker. Bu çökme klasik kompleman sistemini aktive eder. Kompleman yıkım ürünleri C3a, C4a, C5a ve mast hücre degranülasyonu ardından lokal vasküler permeabilite artışı olur. Ortaya çıkan C3b opsonin görevi yapar, membran atak kompleksi (MAC)'nin oluşumu ile doku hasarı ortaya çıkar. Serum hastalığı, sistemik lupus eritematozis, poliarteritis nodosa, post streptokokkal glomerülonefrit bu reaksiyon mekanizması sonucu ortaya çıkarlar.

Serum hastalığı Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonlarının en tipik örneğidir. Antiserumlar, aşılar, antitoksin ve streptokinaz gibi insana ait olmayan diğer türlere ait bir protein parçası içeren ilaçlar serum hastalığına neden olur Özellikle sentetik monoklonal antikorlar ve sefalosporin gibi bazı antibiyotikler gibi ilaçlar ile de 'serum hastalığı benzeri reaksiyonlar' görülebilmektedir. Sinek, böcek sokmaları ve kene ısırıkları da serum hastalığına neden olabilir.

Tip III reaksiyonlar alerjenle karşılaştıktan sonra 7-21 gün (genellikle 4-10 gün) sonra ortaya çıkar. Klinik bulgular kompleman sistemin aktivasyonu ile ilgilidir. Ateş, artrit, artralji, ciltte döküntü, periferik nörit ve nefrit bulguları olabilir. Tam kan sayımında nötropeni, eozinofili veya trombositopeni görülebilir. Eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) genellikle yüksektir. Serum kompleman C3 ve C4 düzeyleri ise genellikle düşüktür. Proteinüri görülebilir. Ciltte lezyonlardan biyopsi alındığında lökositoklastik vaskülit saptanabilir ancak hastalığa özgü değildir.

Bu tip reaksiyonların mekanizmasında IgE antikorunun rolü ve yeri olmadığından tanıda serum spesifik IgE veya deri prik testlerinin de yeri yoktur. Tedavide sorumlu ajan tespit edilerek uzaklaştırılmalıdır. Şiddetli olgularda sistemik steroid kullanılabilir.

Tip IV Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Tip IV aşırı duyarlılık antijenle karşılaştıktan en az 48 saat sonra ortaya çıkan, sitokin salgılayan aktive T hücrelerinin, makrofajların ve sitotoksik CD8+ T hücrelerinin dahil olduğu gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Kontakt dermatit ve gecikmiş tip ilaç aşırı duyarlılığı örnek verilebilir. Tip IV reaksiyonlar, ilgili T hücresi tipine (CD4 T-yardımcı tip 1 ve tip 2 hücreler) ve üretilen sitokinlere/kemokinlere göre tip IVa, IVb ve IVc olarak alt bölümlere ayrılır.

Tip IVa hipersensitivite reaksiyonları, Th1 ve Tc1 hücreleri ile ILC1'lerin baskın olduğu, klasik M1 makrofaj yanıtı üzerinden şekillenen bir bağışıklık mekanizmasıdır. Bu alt tipte başlıca IFN-γ, TNF-α ve lenfotoksin gibi sitokinler salınır. Bu sitokinler aracılığıyla makrofajlar aktive edilir, inflamatuvar yanıt artar ve özellikle granülom oluşumu ile kronik doku hasarı ortaya çıkar. Aynı zamanda IgG1 ve IgG3 gibi antikor izotiplerinin üretimi de teşvik edilir. Klinik olarak, alerjik kontakt dermatit, hipersensitivite pnömonitisin kronik fazı, çölyak hastalığı ve bazı astım alt tipleri bu mekanizma ile ilişkilidir.

Tip IVb hipersensitivite reaksiyonları, Th2 hücreleri, ILC2'ler, doğal öldürücü T (NK-T) hücreleri ve eozinofillerin baskın olduğu bir inflamatuvar profili temsil eder. Bu alt tipte IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 ve IL-9 gibi sitokinler rol oynar. IL-5 aracılığıyla eozinofiller aktive edilirken, IL-4 ve IL-13 IgE sınıf değişimini tetikler. IL-31 ise kaşıntı oluşumunun başlıca nedenidir. Bu mekanizma eozinofilik özofajit, kontakt dermatit, kronik atopik dermatit (özellikle eozinofilik fenotip) ve bazı ilaç reaksiyonlarında etkilidir.

Tip IVc aşırı duyarlılık, Th17 ve Tc17 hücreleri ile birlikte ILC3 ve γδ T hücrelerinin aktif olduğu bir immün profili yansıtır. Bu hücreler tarafından IL-17A, IL-17F ve IL-22 gibi sitokinler salgılanarak inflamasyonu yönlendirir. Özellikle IL-17 ailesi sitokinler nötrofilleri aktive eder ve bu da yoğun nötrofilik infiltrasyon, epitel hasarı ve akut inflamasyona yol açar. Klinik olarak nötrofilik astım, Th17 baskın atopik dermatit alt tipleri ve akut yaygın ekzantematöz püstüloz (AGEP) bu mekanizmayla ilişkilidir.

Tip V Epitelyal Bariyer Defekti

Tip V aşırı duyarlılık mekanizması, klasik immün yanıtların ötesinde deri ve mukozal bariyerin yapısal bütünlüğündeki bozulmalarla karakterizedir. Burada bağışıklık sisteminden önce, epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantı (tight junction) proteinlerinin zayıflaması gibi bariyer fonksiyonundaki hasar hastalık sürecini başlatır. Örneğin epitelyal homeostazda önemli bir protein olan Filaggrini kodlayan gen mutasyonları epidermal bütünlüğü bozarak atopik

dermatite yatkınlığı artırmaktadır. Ev tozu akarı alerjeni gibi bazı aeroalerjenlerin de proteaz aktivitesi ile hava yolu epitel hücresini aktive ederek IL-33 salınımını uyararak ve doğal lenfoid hücrelerini aktive ederek epitel sıkı bağlantılarını bozabileceği gösterilmiştir.

Çevresel faktörler (hava kirliliği, deterjanlar, gıda katkıları) bariyer bütünlüğünü daha da zayıflatarak normalde derin dokulara ulaşamayan bakteriler, toksinler ve alerjenlerin inflamatuvar yanıt oluşturmasına neden olur. Bu bariyer bozukluğu aynı zamanda mikrobiyal disbiyozu tetikleyerek deri ve bağırsak mikrobiyotasında çeşitliliğin azalmasına yol açar; Staphylococcus aureus gibi patojenlere karşı anormal IgE yanıtı gelişebilir.

Bozulmuş bariyer, T1, T2 ve T17 immün yanıtlarının aşırı aktivasyonu ile birlikte düzenleyici T hücreleri (Treg), B hücreleri (Breg) ve ILCreg hücrelerinin baskılanmasına neden olur. Histamin, lökotrienler ve reaktif oksijen türleri (ROS) gibi mediatörlerin aşırı salınımı da ek doku hasarına katkıda bulunur.

Tip V aşırı duyarlılık ile ilişkili hastalıklar arasında atopik dermatit, alerjik rinit/rinokonjonktivit, kronik rinosinüzit, astım, besin proteini kaynaklı enterokolit sendromu (BPİES), eozinofilik özofajit (EoE) ve çölyak hastalığı yer almaktadır.

Tip VI Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Tip VI aşırı duyarlılık, obezite ve diyabet gibi metabolik bozuklukların bağışıklık sistemi üzerinde oluşturduğu kronik inflamatuvar değişikliklerle karakterizedir. Bu durum, alerjik hastalıkların seyrini olumsuz etkileyebilir veya yeni klinik fenotiplerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Örneğin son yıllarda obezite astımı fenotipinde dramatik bir artış gözlenmiştir. Bu fenotip genellikle erişkin yaşta başlayan, kadınlarda daha sık görülen ve kortikosteroid tedavisine dirençli bir tablo olup, hastaneye yatış oranları yüksektir. Yağ dokusu, leptin, reaktif oksijen türleri (ROS), kemokinler ve akut faz reaktanları gibi proinflamatuvar mediatörler salgılayarak, T hücre polarizasyonundan bağımsız bir inflamatuvar yanıt oluşturur; bu tabloya genellikle belirgin bir T2 sitokin artışı eşlik etmez.

Metabolik bozukluklar, bağırsak bariyerinde sızıntıya (leaky gut) yol açar ve bağırsak mikrobiyotasında disbiyoz gelişir. Mikrobiyal çeşitliliğin azalması ve histamin gibi bakteriyel mediatörlerin artışı, bağışıklık yanıtını sapmaya uğratır ve alerji veya otoimmünite riskini yükseltir. Kronik düşük dereceli inflamasyon (mikro-inflamasyon) ise dolaşımda sürekli düşük düzeyde inflamatuvar belirteçlerin (sitokinler, kemokinler, akut faz reaktanları) tespit

edilmesine neden olur ve bu süreç hava yollarında yeniden yapılanma (remodelling) gibi patolojik değişiklikleri tetikler.

Tip VI aşırı duyarlılıkla ilişkili klinik durumlar arasında obez astım, metabolik sendrom, diyabet, bağırsak bariyer bozuklukları ve gıda alerjileri yer almaktadır.

Tip VII Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Tip VII aşırı duyarlılık, bağışıklık sisteminin klasik antijen-antikor mekanizmalarından bağımsız olarak, kimyasal maddeler ve özellikle ilaçlarla tetiklenen inflamatuvar yanıtlarını ifade eder. Bu reaksiyonların tipik örnekleri arasında nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) ve aspirin bulunur. NSAID'ler, siklooksijenaz (COX)-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe ederek prostaglandin sentezini azaltırken, lökotrien üretimini artırır. Bu biyokimyasal dengesizlik, cysteinyl lökotrienlerin (LTC4, LTD4, LTE4) aşırı salınımını tetikleyerek bronkokonstriksiyon, damar geçirgenliğinde artış, mukus üretimi ve inflamatuvar hücre göçünü uyarır.

Klinik açıdan, NSAID ile tetiklenen solunum yolu hastalıkları (N-ERD) özellikle astım, rinit ve nazal polip öyküsü olan hastalarda görülür. Kronik spontan ürtikerli bireylerde NSAID maruziyeti sonrası semptomlar şiddetlenebilirken, altta yatan başka bir hastalık olmadan gelişen akut ürtiker ve anjiyoödem vakaları da bu gruba dahildir. Bazı hastalarda hem solunum hem de deri bulguları birlikte gözlenebilir. Ayrıca, genetik yatkınlığı olan kişilerde ilaçlara karşı çapraz reaktif ve idiyosenkratik hipersensitivite reaksiyonları ortaya çıkabilir.

Tip VII aşırı duyarlılıkla ilişkili hastalık ve klinik örnekler arasında aspirin duyarlılığı (Samter Triadı: astım, tekrarlayan nazal polip ve aspirin intoleransı), NSAID'lere bağlı akut ürtiker, anjiyoödem veya solunum semptomları ve temizlik ürünleri veya katkı maddeleri gibi kimyasal maddelere karşı gelişen doğrudan inflamatuvar reaksiyonlar yer almaktadır.

Kaynaklar

1. Abbas M, Moussa M, Akel H. Type I Hypersensitivity Reaction. [Updated 2022 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
2. Wang, J, Zhou, Y, Zhang, H. et al. Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions. Sig Transduct Target Ther 8, 138 (2023).

3. Wilkerson RG. Drug Hypersensitivity Reactions. Immunol Allergy Clin North Am. 2023 Aug;43(3):473-489.
4. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. Allergy. 2023;78(11):2851-2874

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
1992
TIP FAKÜLTESİ

ANAFİLAKSİ

Uzm. Dr. Cebbar Yıldırımçakar, Prof. Dr. Ebru Arık Yılmaz
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

Giriş

Anafilaksi aniden ortaya çıkan, hızlı ilerleyen, sistemik ve hayatı tehdit edebilen şiddetli bir alerjik reaksiyondur. Hızla tanınması ve müdahale edilmesi gerekmektedir.

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Özelikle son yıllarda diğer alerjik hastalıkların sıklığı ile paralel olarak anafilaksi görülme oranları da giderek artmaktadır. Sıklığı toplumdan topluma, yaş gruplarına, cinsiyete ve altta yatan veya eşlik eden hastalıklara bağlı olarak değişebilmekle beraber hayat boyu tahmini prevalansı %0,3-5,1 arasındadır. Çocuklar ise tüm anafilaksi olgularının yaklaşık 1/4'ünü oluşturmaktadır. Anafilaksi hızla tanınıp uygun müdahale yapılmadığında yaşamı tehdit edebilmektedir. Anafilakside mortalite sıklığı 0,35-1,06/milyon hasta/yıl olup adölesan ve erişkinlerde bu oran küçük çocuklara göre daha yüksektir.

Toplumda bazı kişilerde anafilaksi geçirme veya anafilaksi nedeni ile hayatını kaybetme olasılığı daha fazladır. Anafilaksi riskinin veya anafilaksiye bağlı mortalitenin artabileceği durumlar şunlardır;

1- Yaş grupları: Süt çocukları, adölesan ve yaşlılar anafilaksi sıklığı veya yaşamı tehdit edebilen anafilaksi açısından risk grubundadırlar. Süt çocuklarında anafilaksi bulguları ani başlayan huzursuzluk gibi nonspesifik olabilir ve fark edilemeyebilir. Adölesanlarda ise risk alma davranışı diğer yaş gruplarına göre daha fazla olup alerjenden kaçınma ile ilgili uyarılara dikkat etmeyebilir ve yanlarında adrenalin oto-enjektörü taşımaktan çekinebilirler. Yaşlılarda ilaç kullanım sıklığının diğer yaş gruplarına göre daha fazla olması ve kronik veya kardiyovasküler hastalıklar gibi hastalıkların daha sık görülmesi gibi nedenlerle anafilaksiye bağlı mortalite daha yüksek olabilir.

2- Altta yatan hastalıklar: Eşlik eden alerjik hastalıklar (astım, alerjik rinit, besin alerjisi gibi), kronik solunum yolu ve kardiyovasküler hastalıklar, mastositoz gibi mast hücre hastalıkları olan hastalarda anafilaksi, genel popülasyona göre daha sık görülebilmekte veya mortal seyredebilmektedir. Eşlik eden psikiyatrik hastalıklara veya psikolojik rahatsızlıklara sahip olan hastalarda da belirtileri algılama ve tanımlamada yetersizlik olabileceği için anafilaksiye bağlı mortalite yüksektir.

3- İlaçlar: Beta-blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar anafilaksiye yatkınlık yaratabilir veya anafilaksi tedavisinde kullanılan ilaçlara yanıtsızlık oluşturabilirler. Sedasyon yapan ilaçlar ise anafilaksi belirtilerini algılamayı zorlaştırabilecekleri için anafilaksiye bağlı mortalitenin artmasına neden olabilirler.

Etiyoloji

Anafilaksiye neden olan faktörler yaş gruplarına ve bulundukları coğrafya şartlarına göre değişkenlik göstermektedir. Besinler, ilaçlar, venom (arı, böcek) anafilaksinin en yaygın nedenleridir. Çocuklarda anafilaksinin en sık nedeni besinlerdir. İnek sütü ve yumurta süt çocukları ve erken çocukluk döneminde; fındık gibi ağaç yemişleri, yer fıstığı ve deniz kabukluları ise adölesan ve erişkinlerde anafilaksiden en sık sorumlu besinlerdir. İlaçlar, erişkinlerde anafilaksinin en sık nedenidir. Bal arısı veya yaban arısı sokmaları sonucu ortaya çıkan anafilaksi ise her yaş grubunda anafilaksinin önde gelen nedenleridir. Bunlar dışında vücudumuz için yabancı olan ve maruz kaldığımız hemen her şey ilk karşılaşmada veya sonraki karşılaşmalarda anafilaksiye neden olabilir.

Patofizyoloji

Anafilaksi oluşumunda ana mekanizma ani mast hücre aktivasyonu ve degranülasyonudur. Anafilakside mast hücreler immünolojik veya immünolojik olmayan mekanizmalarla aktive olabilir. Ancak mekanizması halen açıklanamayan anafilaksiler de bulunmaktadır.

1. ***İmmünolojik Mekanizma ile Ortaya Çıkan Anafilaksi***

İmmünolojik mekanizma, IgE aracılı veya non-IgE aracılı olabilir. Patogenezi en iyi tanımlanmış olan IgE aracılı anafilaksi; besinler, venomlar, lateks ve ilaçlar ile olabilir. Bu tip mekanizmada öncelikle alerjen ile karşılaşma sonrası Th2 sitokinlerinin etkisi ile alerjene özgü IgE antikorları oluşur. Bu antikorlar mast hücre ve/veya bazofillerin yüzeyinde bulunan yüksek afiniteli IgE reseptörlerine bağlanır. Alerjenle tekrar karşılaşmada alerjen mast hücre yüzeyinde kendine özgü IgE antikoru ile birleşerek bağlı bulundukları mast hücrelerini aktive ederler. Aktive mast hücreleri aniden degranüle olarak açığa çıkan çok sayıda mediyatör ve sitokinler ile sistemik klinik bulgular ortaya çıkar. Bu mekanizma ile gerçekleşen anafilakside önceden alerjenle karşılaşma ve alerjene özgü IgE antikoru oluşması (duyarlanma olması) şarttır. Bu tip anafilakside alerjenle çok az veya eser miktarda karşılaşmalar bile anafilaksiye neden olabilir.

Non-IgE aracılı anafilakside ise IgE aracılı mekanizmadan farklı olarak alerjenle önceden karşılaşma gerekmez. Genellikle ilk kez yüksek dozda alerjene maruz kalma ile ortaya

çıkar. Örneğin radyokontrast madde, NSAİ ilaçlar, dekstranlar, biyolojikler bu mekanizma ile anafilaksiye yol açabilirler.

Anafilakside immünolojik mekanizmalar IgE ve non-IgE mekanizmalar dışında henüz belirlenemeyen immünolojik mekanizmalarla da ortaya çıkabilmektedir.

2- Non-İmmünolojik Mekanizma ile Ortaya Çıkan Anafilaksi

Mast hücre yüzeyinde çok sayıda ve çok çeşitli reseptörler bulunmaktadır. Anafilakside mast hücre aktivasyonu immünolojik mekanizmalar dışında egzersiz, soğuk gibi fiziksel faktörler, mikrobiyal ürünler ve bazı ilaçlarla da olabilir. Bu faktörler IgE veya başka antikorlardan bağımsız olarak mast hücrelerini direkt olarak aktive edebilirler.

Anafilaksi, ortaya çıkaran mekanizmadan bağımsız olarak mast hücre ve bazofillerin degranülasyonu ile sonuçlanan bir reaksiyondur. Bu degranülasyon ile mast hücrelerinden ani olarak, çok sayıda mediyatör, kemokin ve sitokin salınır. Bu mediyatörlerin bazıları hücre içinde önceden sentezlenmiş ve depolanmış (histamin, triptaz, kimaz, karboksipeptidaz, TNFα) mediyatörler olup; bazıları ise mast hücresinin aktivasyonu ile birlikte salınır (lökotrienler, prostoglandinler, tromboksan A2, sitokinler, platelet aktive edici faktör; PAF, büyüme faktörleri, serbest radikaller, subtans P). Bu mediyatörlerden histamin, anafilakside klinik belirtilerin ortaya çıkmasında rol oynayan temel mediyatördür. Histamin ve diğer vazoaktif mediyatörlerin etkisi ile sistemik olarak tüm damarlarda vazodilatasyon ve permeabilite artışına neden olarak vücut sıvısının damar içinden ekstravazasyonuna yol açar. Bu durum kalbe venöz geri dönüşte azalma ile sistolik ve diastolik basınçta azalma, diastolik basıncın azalması ile koroner perfüzyonda azalmaya neden olur. Sonuç olarak hastada hipovolemik ve/veya distribütif şok gelişebilir. Lökotrienler bronkospazm ve anjioödeme, prostaglandinler flushing ve vazodilasyona, PAF ise seratonin salınımı ve vasküler permeabilite artışına katkıda bulunur.

Klinik

Anafilakside alerjen ile karşılaşma sonrası ani olarak, dakikalar veya birkaç saat içinde gelişen ve hızlı ilerleyen sistemik belirtiler olur. Anafilakside genellikle en az iki sistem tutulumu olur ve sistemlere ait bulgular aynı anda veya peş peşe ortaya çıkar. Hastaların %80-90'ında cilt veya mukoza bulguları mevcuttur. Başka sistem bulguları ile birlikte cilt bulgularının olması anafilaksi tanısını kolaylaştırmakta; cilt bulgularının hiç olmaması ise tanı gecikmesine ve mortalite artışına neden olmaktadır. Kardiyovasküler ve solunum sisteminin etkilenmesi ise anafilakside mortaliteyi artırmaktadır. Anafilakside etkilenen sistemler ve ortaya çıkan klinik bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir.

Anafilakside klinik bulgular hemen her zaman alerjenle karşılaştıktan sonra ani olarak (dakikalar veya birkaç saat içinde) ortaya çıksa da nadiren geç başlangıçlı anafilaksiler olabilir. Bu özel ve ististnai durumlar 'α-gal alerjisi' (alerjenle karşılaştıktan 3-6 sa sonra) ve 'besinle indüklenen egzersizle tetiklenen anafilaksi' (alerjenle karşılaşılıp yoğun egzersiz yapıldıktan 2-3 sa sonra) olup besin alerjisi bölümünde daha detaylı anlatılmıştır.

Tablo 1. Anafilakside etkilenen sistemler ve ortaya çıkan klinik bulgular

Etkilenen sistem	Belirti ve bulgular
Cilt ve mukoza	Ciltte kızarıklık, kaşıntı, ürtiker, dudak, dil veya uvulada anjiyoödem, gözlerde kaşıntı ve kızarıklık, sulanma,
Üst solunum sistemi	Burun akıntısı, burunda kaşıntı, tıkanıklık, hapşırık, ses kısıklığı, seste kabalaşma, öksürük, stridor, disfoni, disfaji
Alt solunum sistemi	Öksürük, nefes darlığı, vizing, bronkospazm, siyanoz, solunum yetmezliği
Kardiyovasküler sistem	Hipotansiyon, taşikardi, disritmi, göğüs ağrısı, çarpıntı, arrest
Gastrointestinal sistem	Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, yutma güçlüğü, disfaji
Santral sinir sistemi	Huzursuzluk, ölüm korkusu, bilinç değişiklikleri, baş ağrısı, baş dönmesi, bulanık görme, konvülsiyon, bilinç kaybı
Diğer	İnkontinans, terleme, ağızda metalik tat, uterus krampları

Tanı

Anafilaksi tanısı klinik bulgulara göre konulur. Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) ve Dünya Alerji Topluluğunun (WAO) anafilaksi için önerdiği tanı kriterleri Tablo 2 ve 3'de verilmiştir.

Anafilaksi hızla tedavi edilmesi gereken acil bir durum olduğundan tanısı klinik olup, halihazırda anafilaksi tanısını hızlıca doğrulayabilecek bir laboratuvar tetkiki bulunmamaktadır. Ancak anafilaksi müdahalesi yapıldıktan sonra tanının doğrulanması için "serum triptaz düzeyi" bakılması anafilaksi tanısını doğrulamada güvenilir bir belirteçtir. Triptaz, mast hücre aktivasyonu ile birlikte mast hücrelerinden anafilaksi boyunca salınır. Serum triptaz düzeyi için kan örneği anafilaksi belirtilerinin başlamasından 15 dk ile 3 sa arasında alındığında ve serum triptaz düzeyi yüksek bulunduğunda (> 11.5 ng/ml) anafilaksi tanısını destekler. Serum Triptaz anafilaksiden sonra 24-48 saat içinde normal düzeyine geriler. Triptaz düzeyinin normal olması anafilaksi tanısını dışlamamaktadır. Serum triptaz düzeyinin normal olması durumunda anafilaksi semptomları düzeldikten sonraki ilk 24 saat içinde bazal

serum triptaz düzeyi bakılmalıdır. Anafilaksi sırasında alınan kan örneğinden bakılan değer; (anafilaksiden sonra bakılan bazal triptaz düzey x 1,2) +2 ng/ml'den büyük ise anafilaksiyi destekler.

Tablo 2. Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) tarafından önerilen anafilaksi tanı kriterleri

Aşağıdaki üç kriterden herhangi birinin karşılanması durumunda anafilaksi olasılığı çok yüksektir.
1. Ani olarak (dakikalar ile birkaç saat içinde) başlayan deri, mukoza veya her ikisinin tutulumuyla birlikte aşağıdakilerden en az birinin olması;
a. Solunum buğularının olması (dispne, hışıltı-bronkospazm, stridor, azalmış PEF ve hipoksemi gibi)
b. Kan basıncında azalma veya buna bağlı organ disfonksiyonu ile ilişkili semptomlar olması hipotoni, kollaps, senkop, inkontinans gibi)
2. Hasta için bilinen bir alerjene maruz kaldıktan sonra hızla (dakikalar veya birkaç saat içinde) ortaya çıkan aşağıdakilerden iki veya daha fazlası;
a. Deri-mukoza tutulumu (aygın ürtiker, kaşıntı, kızarıklık, anjiyoödem gibi)
b. Solunum bulguları (dispne, hırıltı-bronkospazm, stridor, azalmış PEF, hipoksemi)
c. Kan basıncında azalma veya buna bağlı organ disfonksiyonu ile ilişkili semptomlar olması (hipotoni, kollaps, senkop, inkontinans gibi)
d. Persistan gastrointestinal semptomlar (örn. kramp tarzında karın ağrısı, peş peşe kusma)
3. Hasta için bilinen alerjene maruz kaldıktan sonra hızla (dakikalar ila birkaç saat içinde) kan basıncında düşme olması
a. Bebekler ve çocuklar için yaşına göre düşük sistolik kan basıncı*, yetişkinler için sistolik kan basıncının <90 mmHg olması veya tüm yaş gruplarında sistolik kan basıncında > %30 düşme olması

*Çocuklar için düşük sistolik kan basıncı 1 ay ile 1 yaş arasında <70 mmHg; 1 -10 yaş arasında (70 mmHg + [2 × yaş]); 11-17 yaş arasında <90 mmHg olarak tanımlanır. (6 no'lu kaynaktan alınmıştır.)

Tablo 3: Dünya Alerji Topluluğunun (WAO) tarafından önerilen anafilaksi tanı kriterleri

1. Akut olarak (dakikalar ile birkaç saat içinde) başlayan deri, mukoza veya her ikisi ile ilgili bulgular (örneğin, yaygın ürtiker, kaşıntı veya kızarıklık, dudaklar-dil-uvulada anjiyoödem) ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
a. Solunum bulguları
b. Kan basıncında azalma* veya uç organ fonksiyon bozukluğu ile ilişkili semptomları (örn. Hipotoni, kollaps, senkop, inkontinans)
c. İnatçı gastrointestinal semptomlar (örn. şiddetli kramplı karın ağrısı, tekrarlayan kusma) (özellikle besin dışı alerjenlere maruz kaldıktan sonra ortaya çıkmışsa)
2. Hasta için bilinen veya kuvvetle muhtemel bir alerjenle karşılaştıktan sonra ani başlangıçlı (dakikalar ila birkaç saat içinde) tek başına hipotansiyon veya tek başına bronkospazm** veya tek başına laringeal+ tutulum olması

*Kan basıncında düşüş olarak tanımlanan hipotansiyon sistolik kan basıncının o kişinin başlangıç değerine göre %30'dan fazla olması veya < 10 yaş için < 70 mmHg + [2 x yaş]) olması, ≥ 10 yaş ve yetişkinler için <90 mmHg olması. **Sık görülen inhalan alerjenlerin veya sindirim olmaksızın "inhalasyon" reaksiyonlarına neden olduğu düşünülen besin alerjenlerinin tetiklediği alt solunum semptomları hariç. + laringeal semptomlar; stridor, vokal değişiklikler, odinofaji. 7 no'lu kaynaktan alınmıştır

Ayırıcı Tanı

Anafilaksi benzer belirtiler gösterebilen bazı klinik tablolar ile karışabilmektedir. Ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar Tablo 4'te verilmiştir.

Vazovagal senkop anafilaksi ile en çok karışabilecek klinik durumdur, çoğunlukla korku, ağrı, stres gibi durumlar ile tetiklenen ve ani baş dönmesi, bulantı ve baygınlık hissi, görmede bulanıklaşma ve hipotansiyon ortaya çıkabilir. Kaşıntı, kızarıklık gibi cilt bulgularının, bronkospazm gibi solunum bulgularının olmaması ve bradikardinin eşlik etmesi anafilaksiden temel ayırt edici özelliklerdir.

Herediter anjiyoödem, periferal anjiyoödeme eşlik eden veya izole larinks tutulumu olduğunda anafilaksi ile karışabilmektedir. Non-IgE besin alerjilerinden besin proteini ilişkili enterokolit sendromu klinik bulguları besinle karşılaşma sonrası 1- 4 saat içinde peş peşe kusma, solukluk ve hipotansiyona neden olabileceğinden anafilaksi ile karışabilirse de cilt ve solunum sisteminin etkilenmemesi ve besinin alımı ile belirtiler arası süresinin uzun olması nedeni ile anafilaksiden ayırt edilebilir.

Tablo 4: Anafilaksi ayırıcı tanısında yer alması gereken hastalıklar

• Akut astım atağı • Krup • Akut trakeit • Senkop (vazovagal senkop gibi) • Panik atak • Akut jeneralize ürtiker • Herediter anjiyoödem • Yabancı cisim aspirasyonu • Kardiyovasküler olaylar • Nörolojik olaylar (nöbet vb) • Postprandiyal sendromlar • Skombroidoz • Monosodyum glutamat • Endojen Histamin artışı ile seyredenler • Mastositoz • Bazofilik lösemi	• Flush sendromları • Karsinoid sendrom • Otonomik epilepsi • Feokromasitoma • Vokal kord disfonksiyonu • Hiperventilasyon • Psikosomatik epizod • Diğer şok tipleri • Hipovolemik • Kardiyojenik • Distribütif • Septik • Sistemik kapiller kaçış sendromu • Vankomisine bağlı kırmızı adam sendromu

Flushing (ani kızarıklık), çeşitli sebeplerle özellikle derinin en ince olduğu ve kutanöz damarların yüzeysel olarak yerleştiği ve en fazla sayıda bulunduğu yüz, boyun, kulak kepçesi üst gövdede kan akımının artmasına ikincil ortaya çıkan yaygın eritem durumudur. Karsinoid sendrom, feokromasitoma, organofosfat zehirlenmeleri gibi flushing nedenleri de ayırıcı tanı için akılda tutulmalıdır.

Anafilaksi Tedavisi

Anafilaksiye hızla tanı konulmalı ve tedavi edilmelidir. Alerjen biliniyorsa uzaklaştırılmalı; hastaya uygun pozisyon verilmeli, havayolu açıklığı sağlanarak dolaşım kontrol edilmelidir. Oksijenizasyon ve perfüzyon sağlanmalıdır. Adrenalin (epinefrin) anafilaksi tedavisindeki en önemli ve ilk kullanılması gereken medikal ajandır (Şekil 1). Adrenalin, güçlü bir adrenerjik reseptör agonisti olup tüm dokulardaki α ve β reseptörlerini uyararak yaygın vazokonstriksiyon, periferik vasküler dirençte artış, ile kalpte pozitif kronotropik ve inotropik etki gösterir. Mast hücresi ve bazofillerden histamin ve diğer

mediyatörlerin salınımını azaltır. Hava yollarındaki β2 reseptörlerini uyararak bronkodilatasyon yapar ve solunum mukozasındaki ödem ve konstrüksiyonda azalmaya neden olur. Adrenalin güçlü adrenerjik agonist ettkisi ile anafilakside aniden ortaya çıkan hemen tüm bulguları düzeltebilir. Anafilakside adrenalin verilmesine kontrendike herhangi bir durum yoktur.

Adrenalin, anafilaksi tedavisinde sulandırılmadan 0.01 mg/kg dozunda (<12 yaş çocuklar için maksimum doz 0.3 mg) uyluğun ön yan tarafına (vastus lateralis kası) intramusküler olarak uygulanmalıdır. Çocuk >12 yaş ve >50 kg ise maksimum doz erişkinlerdeki gibi 0,5 mg olarak yapılabilir. İlk adrenalin uygulamasına yeterli klinik yanıt vermez ise i.m. adrenalin tedavisi aynı dozda Adrenalin dozu ilk uygulandıktan sonra tedavi yanıtına göre 5-10 dakika arayla iki veya üç kez tekrarlanabilir. Tekrarlayan intramüsküler adrenaline yanıt alınamayan durumlarda intravenöz adrenalin infüzyonuna geçilmelidir. Pratik olarak 250 cc serum fizyolojik içine 1 mg 1/1000'lik adrenalin konulduğunda 1 ml de 4 mcg'lık solüsyon elde edilir. İntravenöz adrenalin, yavaş infüzyon ile 0,1-1 mcg/kg/dk başlanmalı, kardiyak monitörizasyon ile doz ayarlanmalıdır. Miyokard iskemisi gibi önemli kardiyak yan etkilere neden olabileceğinden bu tedavinin ileri basamak sağlık kuruluşlarında monitorize edilerek verilmesi daha uygundur.



Şekil 1. Anafilakside acil yaklaşım

Anafilakside başka hiçbir ilaç adrenalinin yerine veya önüne geçmemelidir. Örneğin, antihistaminikler sadece histaminin etkisini bloke eden ajanlar olup anafilakside ortaya çıkan bronkospazm, hipotansiyon gibi ciddi bulguları düzeltemeyeceği gibi bazen anafilaksi bulgularının maskelenmesine de sebep olabilir. Bu durumda anafilaksiye bağlı moratlite

artabilir. Özellikle yol açabildiği gastrointestinal semptomlar, sedasyon ve hipotansiyon nedeni ile 1.kuşak antihistamininkler hiç kullanılmamalıdır. Sadece kaşıntı ve ürtiker gibi semptomların giderilmesinde yardımcı olan antihistaminikler anafilakside adrenalinin önüne geçmemelidir.

Sistemik kortikosteroidler hangi yol ile verilirse verilsin (oral, im veya iv) etkileri 30.dk'da başlamakta ve optimum etkiye 4. saatte ulaşmaktadır. Bu nedenle anafilaksi gibi ani gelişen ve hızla tedavi gerektiren bir durumda kortikosteroidler adrenalin tedavisinin önüne geçmemelidir. Öte yandan anafilakside sistemik steroid verilmesinin bifazik reaksiyonları önleyebileceği konusunda yayınlar olsa da bu konuda kanıta dayalı bir veri henüz bulunmamaktadır.

Nebülize inhaler kısa etkili β2 agonistler (salbutamol 0,15 mg/kg/doz) anafilaksi tablosunda ortaya çıkan bronkospazm bulgularının gerilemesine yardımcı olabilir. Stridoru olan hastalarda da nebülize adrenalin verilebilir.

Beta-blokör ilaç kullanan hastalarda anafilaksi gelişmesi durumunda adrenalin tedavisine yanıtsızlık olabilir. Bu durumda glukagon (çocukta 20-30 µg/kg, en fazla 1 mg) intravenöz yavaş olarak verilmeli gerekirse 5-15 µg/dakika infüzyon ile devam edilmelidir.

Bifazik Anafilaksi

Anafilaksi sonrası tüm bulgular tamamen düzeldikten sonra alerjen ile tekrar karşılaşılmamasına rağmen hastada tekrar anafilaksi bulgularının ortaya çıkmasıdır. Sıklığı farklı çalışmalarda %0.18-20 olarak bildirilmiştir. Özellikle adrenalin yapılmasının gecikmesi veya yetersiz dozda uygulanması, başlangıçtaki reaksiyonun şiddetinin fazla olması, birden fazla adrenalin uygulanmasına ihtiyaç duyulması, başlangıçta çoklu sistem tutulumu olması, tetikleyicinin bilinmemesi, kuruyemiş veya egzersiz ile tetiklenmesi ve eşlik eden kronik ürtikerin olması bifazik anafilaksi için risk faktörleridir.

Anafilakside Gözlem ve Taburculuk

Avrupa Allerji ve Klinik İmmunoloji Derneği (EAACI), solunum semptomları ile başvuran hastaların en az 6-8 saat, hipotansiyon ve daha ciddi bir dolaşım bozukluğu eşlik eden hastaların ise 12-24 saat izlenmesi gerektiğini önermektedir.

Taburculuk öncesi hasta anafilaksinin tekrarlama olasılığı bakımından detaylı bir şekilde değerlendirilmeli; tekrarlama riski bulunan hastalarda gereken önlemler alınmalıdır. Anafilaksi geçirmiş veya anafilaksi geçirme olasılığı yüksek tüm hastalara yanında her zaman bulundurması ve acil durumlarda uygulaması için adrenalin oto-enjektörü (kalem) reçete edilmelidir. Adrenalin otoenjektörünün ülkemizde iki formu bulunmaktadır. Kilosu 7.5 – 25 kg

olan hastalara 0.15 mg formu; ≥ 25 kg olan hastalara ise 0.3 mg formu reçete edilmelidir. Hastaya ve yakınına adrenalin kalemlerin nasıl ve hangi durumlarda kullanması gerektiği öğretilmeli, anafilaksi acil eylem planı yazılı olarak verilmelidir.

Son olarak 2024 yılında nasal adrenalin sprey FDA (Food and Drug Administration) tarafından anafilakside kullanılmak üzere onay almıştır. Henüz ülkemizde ruhsatlı olmayan bu nazal adrenalin spreyi 1mg ve 2 mg dozlarında mevcut olup, 4 yaş üstü ve 15–30 kg arası çocuklarda tek burun deliğine 1 mg; 30 kg üstü çocuklarda ise tek burun deliğine 2 mg olacak şekilde sprey olarak sıkılması ve gerektiğinde 5 dk sonra ikinci dozun tekrar edilmesi önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Múgica García MV. Epidemiology of anaphylaxis. Clin Exp Allergy. 2015;45(6):1027-39.
2. Tanno LK, Bierrenbach AL, Simons FER, et al. Critical view of anaphylaxis epidemiology: open questions and new perspectives. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018;4;14:12.
3. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). Allergy. 2014;69(10):1397-404.
4. Orhan F, et al. Anaphylaxis: Turkish National Guideline 2018. Astım Allerji İmmunoloji.2018;16; 1-62.
5. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). Allergy. 2022;77(2):357-377.
6. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. World Allergy Organ J. 2020;30;13(10):100472.
7. Kraft M, Scherer Hofmeier K, Rueff F, et al. Risk Factors and Characteristics of Biphasic Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(10):3388-3395.e6.
8. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. Allergy. 2017;72(2):300-313.
9. Food and Drug Administration https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-nasal-spray-treatment-anaphylaxis

ÜRTİKER VE ANJİYOÖDEM

Uzm. Dr. Nuran Özçiftçi Ertuğral, Prof. Dr. Ebru Arık Yılmaz
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

Tanım ve Sınıflandırma

Ürtiker (kurdeşen) tipik olarak ciltte merkezi bir kabarıklığın eritemli keskin sınırlar ile çevrelendiği oldukça kaşıntılı bir lezyondur (Şekil 1). Vücudun çeşitli yerlerinde değişken boyutlarda olabilen ürtiker, geçicidir ve genellikle 30 dakika ila 24 saat içinde herhangi bir iz bırakmadan cilt normal görünümüne geri döner.



Şekil 1. Farklı morfolojide tipik ürtiker örnekleri (Pamukkale Üniversitesi Çocuk Alerji Bilim Dalı Arşivinden alınmıştır)

Anjiyoödem ise genellikle ürtiker ile birlikte ve çoğunlukla ürtiker ile aynı mekanizma ile alt dermiste ve subkutan bölgede ortaya çıkan, mukozayı tutan; ani, genellikle cilt ile aynı renkte asimetrik şişliktir (Şekil 2). Kaşıntılı değildir fakat karıncalanma, yanma, ciltte gerginlik hissi ve bazen ağrı eşlik edebilir. İyileşme süresi 72 saati bulabilir. Genellikle gevşek bağ dokusuna sahip bölgelerde olur. Sıklıkla göz kapakları, dudaklarda olmakla birlikte dil, uvula, eller, ayaklar ve genital bölgede de olabilir.



Şekil 2. Dudakta, dilde ve ayaklarda anjiyoödem (Pamukkale Üniversitesi Çocuk Alerji Bilim Dalı Arşivinden alınmıştır)

Ürtiker, süresine göre akut veya kronik; tetikleyicilere göre fiziksel (indüklenebilir) veya spontan olarak sınıflandırılabilir. Akut ürtiker, 6 haftadan kısa; kronik ürtiker ise 6 hafta ve daha uzun bir süre boyunca ürtiker tablosunun devam etmesi olarak tanımlanır. Fiziksel (indüklenebilir) ürtiker, sadece spesifik fiziksel bir tetikleyici ile ortaya çıkan ürtiker olup,fiziksel tetikleyici yokluğunda kendiliğinden oluşmaz. Spontan ürtikerde ise ürtiker, herhangi bir fiziksel tetikleyici olmadan kendiliğinden ortaya çıkar. Bazı hastalarda birden fazla ürtiker tipi bir arada olabilir. Bir hastada hem fiziksel hem spontan ürtiker bir arada olabilir. Farklı fiziksel ürtiker tipleri aynı hastada olabilir.

Epidemiyoloji

Araştırmalar, toplumun %15 ila %23'ünün yaşamları boyunca en az bir kez ürtiker atağı yaşadığını göstermiştir. Kronik ürtiker ise akut ürtikere göre daha nadir olup toplumdaki prevalansı %0,1 ila %0,7 arasında değişmektedir. Kronik ürtiker çocuklarda erişkinlere göre daha az görülür; erişkinlerde de kadınlarda erkeklere göre daha fazladır. Atopik bireyler, genel

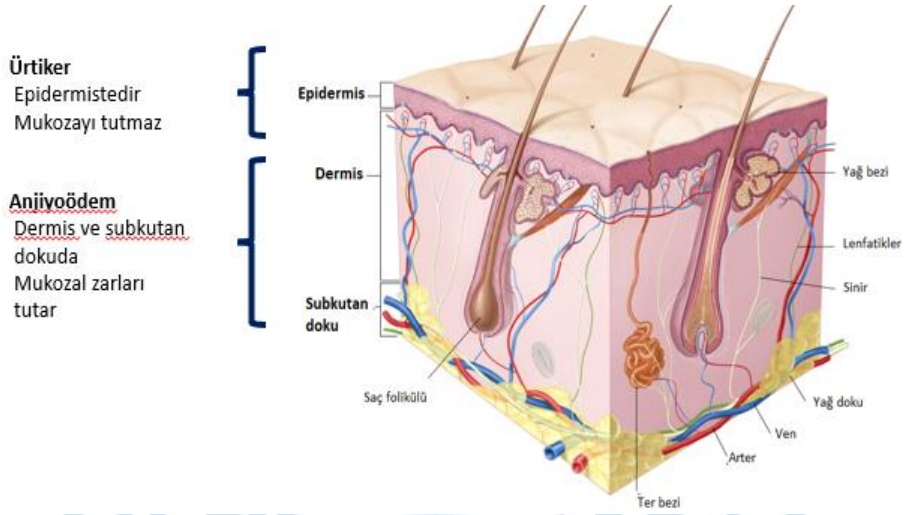
popülasyona göre akut ürtiker /anjiyoödem ve bazı fiziksel ürtiker türleri için yüksek risk altındadır; ancak kronik ürtikerli hastaların çoğunda atopi yoktur.

Patofizyoloji

Ürtiker ağırlıklı olarak mast hücre aktivasyonu ile ortaya çıkar. Ürtikerde mast hücresini aktive eden sinyaller çok çeşitli olup T hücre ilişkili sitokinleri ve otoantikorları içerir. Aktive olan deri mast hücrelerinden histamin, trombosit aktive edici faktör (PAF), prostaglandinler, sisteinil lökotrienler (LTC4, LTD4, LTE4), kemokinler ve sitokinler gibi çeşitli mediyatörler salınarak epidermiste duyusal sinir aktivasyonuna, vazodilatasyona ve plazma ekstravazasyonuna neden olur. Buna bağlı olarak ciltte lokal vazodilatasyon, kaşıntı ve şişlik meydana gelir. Histolojik olarak, kabarcıklar; üst - orta dermiste postkapiller venüllerin vazodilatasyonu ve geçirgenlik artışı ile karakterizedir.

Anjiyoödemde de benzer değişiklikler öncelikle alt dermiste ve subkutan dokuda meydana gelir (Şekil 3).

Ürtikerden etkilenen ciltte, T hücreleri, eozinofiller, bazofiller ve diğer hücrelerden oluşan, değişken yoğunlukta karışık bir inflamatuar perivasküler infiltrat vardır. Ürtikeryal vaskülitin bir özelliği olan damar duvarı nekrozu ürtikerde görülmez. Kronik spontan ürtiker hastalarının lezyonsuz cildinde endotel hücre adezyon moleküllerinin yukarı regülasyonu, eozinofil infiltrasyonu, sitokin ekspresyonunda değişiklik ve bazen mast hücre sayılarında hafif ila orta derecede artış görülür. Bu bulgular, dermal mast hücrelerinden histamin salınımının yanı sıra birçok özelliği de olan ürtiker patogenezinin karmaşık yapısının altını çizmektedir. Ürtikerin bu özelliklerinden bazıları, çeşitli inflamatuvar koşullarda da görülür ve bu nedenle ürtikere spesifik ve ürtiker için tanısal değildir. Kronik ürtiker ve anjiyoödemde mast hücre degranülasyonunun altında yatan neden genellikle belirlenemez. Lezyonlar, artan sayıda eozinofil, bazofil ve yardımcı T hücreleri ile küçük venüllerin etrafına sızan, nekrotizan olmayan bir mononükleer hücre infiltrasyonu gösterir.



Şekil 3. Ürtiker ve anjiyoödemin cilt yerleşimi (görsel, PDQ Cancer Information Summaries [Internet].Bethesda (MD):National Cancer Institute (US); 2002, kaynağından alınmıştır)

Akut Ürtiker

Etiyoloji

Akut ürtiker çocukluk ve erişkin dönemde en sık görülen ürtiker tipidir. Çocuklarda sıklıkla enfeksiyonlardan ve alerjen maruziyetinden kaynaklanabilir. Enfeksiyonlar, çocuklarda %48,4 ile akut spontan ürtikerin en sık nedenidir. En sık görülen enfeksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Adenovirüs, enterovirüs, rotavirüs, respiratuar sinsityal virüs, herpesvirüs gibi viral etkenler dahil olmak üzere *Streptococcus spp*. ve *Mycoplasma pneumoniae* gibi bakteriler ve parazitik enfeksiyonlar da akut ürtikere neden olabilir. Besinler (süt, yumurta, yer fıstığı, fındık, balık gibi), ilaçlar (nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, antibiyotikler, kemoterapotikler gibi) ve arı venomu (bal arısı, yaban arısı gibi) IgE aracılı mekanizma ile akut ürtikere neden olabilir. Bazı ilaçlar (opiyat, polimiksin, dekstran), radyokontrast maddeler, anaflotoksinler, peptidler ve proteinler ise IgE aracılı olmayan mekanizma ile ürtikere yol açabilir. Papüller ürtiker genellikle böcek ısırıklarının neden olduğu ürtiker tipi olup tipik olarak ciltte kaşıntılı ardışık papüller ürtikeryal lezyonlarlarla karakterizedir (Şekil 4). Akut ürtikerde %21-55 oranında tetikleyici belirlenebilmektedir. Tablo 1'de çocuklarda akut ürtikerin en yaygın görülen tetikleyicileri listelenmiştir.



Şekil 4. Papüller ürtikerin tipik görüntüsü, ardışık papüller lezyonlar (Pamukkale Üniversitesi Çocuk Alerji Bilim Dalı Arşivinden alınmıştır)

Tanı

Klinik Öykü: Ürtiker ve anjioyödemin değerlendirilmesinde en önemli tanısal prosedür, iyi alınmış bir anamnezdir. Ürtiker veya anjioödemin akut mu kronik mi olduğu, her bir lezyonun süresi, ürtiker için tanımlayıcı bir semptom olan kaşıntının mutlak varlığı, lezyonların ne zaman ortaya çıktığı, lezyonlar meydana geldiğinde hastanın maruz kaldığı çevresel faktörler, hastanın şüphelendiği tetikleyici ve önceki tedaviye yanıtı belirlenmelidir. Son geçirilen enfeksiyonlar, ilaç kullanımı, besinler, böcek sokmaları, derinin çeşitli ajanlarla doğrudan teması ve fiziksel uyaranlara maruziyet detaylı sorulmalıdır. Ürtikerin anafilaktik reaksiyonun parçası olup olmadığını belirlemek için beraberinde solunum, gastrointestinal veya kardiyovasküler sisteme ait semptomlar da sorgulanmalıdır.

Tablo 1. Çocuklarda akut ürtikerin sık görülen sebepleri

• Enfeksiyonlar Viral (adenovirus, enterovirus, rotavirus, influenza, RSV, CMV, HSV, Hepatit A, B, C, HHV-6), bakteriyel (*Streptococcus spp*. *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumonia* vs.), fungal, parazitik (*Blastocystis hominis, Giardia lamblia, Fasciola hepatica, Toxocara canis, Echinococcus granulosus* vs.)
• İlaçlar Non-Steroid antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ), antibiyotikler
• Besinler İnek sütü, yumurta, buğday, soya, yer fıstığı, ağaç yemişleri, balık, kabuklu deniz ürünleri
• Böcek ısırıkları/sokmaları Sivrisinekler, örümcekler, arılar, tahtakuruları, pireler, akarlar
• Temas alerjenleri Zehirli sarmaşık, besinler, hayvanlar, lateks

Fizik Muayene: Ürtikeryal lezonlar vücudun herhangi bir bölümünde olabilir. Deriden hafif kabarık, normal ciltten ayrımı iyi yapılabilen çevresi basmakla solan eritemli kaşıntılı plaklar olması ürtiker için tanısaldır. Ürtikere eşlik edebilecek anjiyoödem varlığı araştırılmalıdır. Ayrıca akut ürtikerin anafilaksinin bir parçası olabileceği göz önünde bulundurularak anafilaksi bulgularının varlığı da fizik muayenede araştırılmalıdır.

Laboratuvar: Ürtiker tanısında rutin laboratuvar testleri önerilmemektedir. Öyküde şüphe var ise IgE aracılı besin, ilaç veya venom alerjisini doğrulamak için deri prik testi ve in-vitro serum alerjene spesifik (s) IgE testleri kullanılabilir. Belirli bir olası nedenin yokluğunda, laboratuvar değerlendirmesi minimum düzeyde olmalı ve tanıyı doğrulamak için biyopsi veya görüntüleme çalışmaları rutin olarak yapılmamalıdır.

Ayırıcı Tanı

Çok sayıda hastalık ürtiker veya ürtikere benzer bir klinikle kendini gösterebilir. Ayırıcı tanıda düşünülecek hastalıklar Tablo 2'de verilmiştir. Ürtikeryal vaskülit ürtikerle sıklıkla karışabilen ve ürtikerden ayırt edilmesi gereken hastalıklardan biridir. Ürtikeryal vaskülitte lezyonlar 24 saatten daha uzun sürer, basmakla solmaz ve iyileşirken yerinde pigmentasyon bırakır. Hastalarda ateş, artralji, artrit, karın veya göğüs ağrısı olabilir. Kompleman 3 ve 4 düzeyi normal veya düşük olabilir. Tanı için yapılan cilt biyopsisinde lökositoklastik vaskülit bulguları görülür. Ürtikeryal vaskülit sistemik steroid ile tedavi edilir. Yirmi dört saatten uzun süren, bilateral veya simetrik ürtikeryal döküntülere ateş, artralji, halsizlik gibi sistemik semptomlar eşlik ediyorsa ve iyileşirken lezyonlar hiperpigmentasyon bırakıyorsa otoenflamatuvar hastalıklar düşünülmelidir. Ürtiker olmadan izole anjiyoödem varlığında beraberinde tekrarlayan karın ağrıları da eşlik ediyorsa mutlaka herediter veya kazanılmış anjiyoödem mutlaka dışlanmalıdır. Kutanöz mastositoz, doku mast hücrelerinin aşırı çoğalması ve birikmesi ile karakterize edilen ve deride pigmente lezyonlarla ortaya çıkabilen bozuklukları içerir. Bu pigmentli lezyonlar, ayırt edici Darier belirtisini gösterir. Darier bulgusu lezyon olmayan ciltte fiziksel sürtünme ile ürtiker gelişmiyorken; lezyon olan bölgede fiziksel sürtünme ile ürtiker plakları gelişmesi olarak tanımlanır ve bu bulgunun pozitif olması durumunda hastaya mastositoz tanısını kesinleştirmek için cilt biyopsisi yapılmalıdır. Darier bulgusu Şekil 5'te gösterilmiştir.

Tablo 2. Ürtiker ayırıcı tanısında yer alması gereken hastalıklar

Ürtikeryal vaskülit
Kutanöz mastositoz
Mast hücre aktivasyon sendromu
Bradikinin aracılı anjiyoödem (Herediter anjiyoödem)
Egzersiz ile indüklenen anafilaksi
Otoinflamatuar hastalıklar Kriyopirin ilişkili periyodik sendromlar (CAPS) Muckle-Wells sendromu (Ürtiker, sensorinöral sağırlık, ateş, artrit, amiloidoz) Ailesel soğuk otoinflamatuar sendrom (FCAS) (Periyodik ateş, ürtiker, lökositoz) Schnitzler sendromu (Tekrarlayan ateş, artrit, artralji, HSM, LAP, monoklonal gammapati) Gleich sendromu (Epizodik anjiyoödem, eozinofili, IgM gamapati) Well's sendromu (Granulomatöz dermatit, eozinofili)



Şekil 5. Kutanöz mastositozdaki pozitif Darier bulgusu (Pamukkale Üniversitesi Çocuk Alerji Bilim Dalı Arşivinden alınmıştır)

Tedavi

Ürtiker tedavisinde ilk olarak belirlenebilmiş ise tetikleyici neden ortadan kaldırılmalıdır. Tedavide temel prensip semptomların giderilmesidir. Antihistaminler, akut ürtiker veya anjiyoödem tedavisinde ilk basamak tedavi seçeneğidir. İlk keşfedilen H1 antihistaminlerden 1. kuşak H1-antihistaminlerin etki süresi 4 ila 6 saattir, kan-beyin bariyerini geçer ve sedatif, antikolinerjik, antiseratoninerjik etkilere sahiptir; analjezik, hipnotik, sedatifler gibi diğer ilaçlarla etkileşim gösterebilir. Bu nedenle çocuklarda 1. kuşak H1-antihistaminlerin kullanımı önerilmemektedir. İkinci kuşak H1-antihistaminlerin etki süresi ise 12-24 saattir ve

genellikle kan beyin bariyerini geçmezler. Sedatif etkileri çok azdır veya yok kabul edilir. Antikolinerjik etkileri yoktur. Ürtikerde birinci basamak tedavide standart doz 2. kuşak H1-antihistaminlerin kullanılması önerilmektedir. Çocuklarda en yaygın kullanılan ikinci kuşak H1 antihistaminler setirizin, levosetirizin, loratadin, desloratadin, bilastin, rupatadin ve feksofenadindir. Standart dozda 2. kuşak H1-antihistamin tedavisine yanıt alınamayan hastalarda antihistamin dozunun dört katına kadar artırılması tavsiye edilir. Antihistamine yanıt vermeyen hastalarda kısa süreli sistemik kortikosteroid (metilprednizolon 1-2 mg/kg/gün, maksimum 40-60 mg) kullanılabilir, ancak uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır.

Kronik Ürtiker

Tanım ve sınıflama

Ürtiker plakları 6 hafta veya daha uzun bir süre boyunca sürekli veya sıklıkla ortaya çıkmışsa kronik ürtiker olarak tanımlanır. Etkilenen hastaların yaklaşık %50'sinde ürtiker ve anjiyoödem bir arada, %40'ında yalnızca ürtiker ve %10'unda izole anjiyoödem görülür. Tüm kronik ürtiker vakalarının %25'i indüklenebilir (fiziksel) iken %75'i kronik spontan ürtikerdir (Tablo 3). Kronik spontan ürtiker, bilinen veya bilinmeyen sebeplerle kendiliğinden ortaya çıkabilir. Fiziksel ürtiker ise herhangi bir fiziksel tetikleyici ile ortaya çıkabilir. En sık görülen fiziksel ürtiker tipi dermografik ürtiker olup genel popülasyonun yaklaşık %5'inde ortaya çıkabilir. Fiziksel ürtiker örnekleri Şekil 6'da, fiziksel ürtiker tanısı için kullanılan tanı yöntemleri ise Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 3. Kronik ürtiker sınıflaması

Kronik Spontan Ürtiker	Kronik Fiziksel Ürtiker
	Semptomatik dermografizm
	Soğuk ürtikeri
	Geç basınç ürtikeri
	Sıcak ürtikeri
	Solar ürtiker
	Titreşim anjiyoödemi
	Kolinerjik ürtiker
	Temas ürtikeri
	Akuajenik ürtiker

Tablo 4. Kronik fiziksel ürtiker alt tipleri (1 no'lu kaynaktan alınarak düzenlenmiştir)

Fiziksel Ürtiker Tipi	Tetikleyici	Tanı
Semptomatik dermografizm (Dermografik ürtiker)	Çizmek, sürtünmek, ovalamak	Kalem, dil basacağı, dermografometri (FricTest®)ile ≤36 g/mm^2 basınçla çizerek
Kolinerjik Ürtiker	Vücut ısısının arttığı durumlar: egzersiz, sıcak su, aşırı heyecan, stres, baharatlı gıdalar	Egzersiz bisikletiyle terlemeye başladıktan 15 dk, Ön kola 42°C sıcak banyo, tere reaksiyonun kanıtı
Soğuk ürtikeri	Cildin soğuk hava, soğuk obje veya soğuk sıvılara maruz kalması	Buz küp testi (ön kola 5 dk buz uygulanması) TempTest™: Temperature 'threshold' test
Sıcak ürtikeri	Cildin direkt olarak ılık/sıcak objeye temas etmesi	TempTest™/44°C su dolu tüp ile temas
Geç basınç ürtikeri	30 dk-12 sa basınca maruz kalma	7 kg ağırlıkla 15 dk omuz askısı
Akuajenik (su) ürtiker	Herhangi bir sıcaklıkta su ile temas	Gövdeye 10 dk 35°C sulu kompres
Solar ürtiker	Spesifik dalga boyunda güneş ışığına maruz kalmak	UVA, UVB veya görünür ışığa maruz bırakma
Titreşim (Vibratuvar) ürtikeri	Çim biçme, binicilik bisiklet, titreşimli makinelere maruz kalma	Ön kolu vorteks platformunda 10 dk tutmak

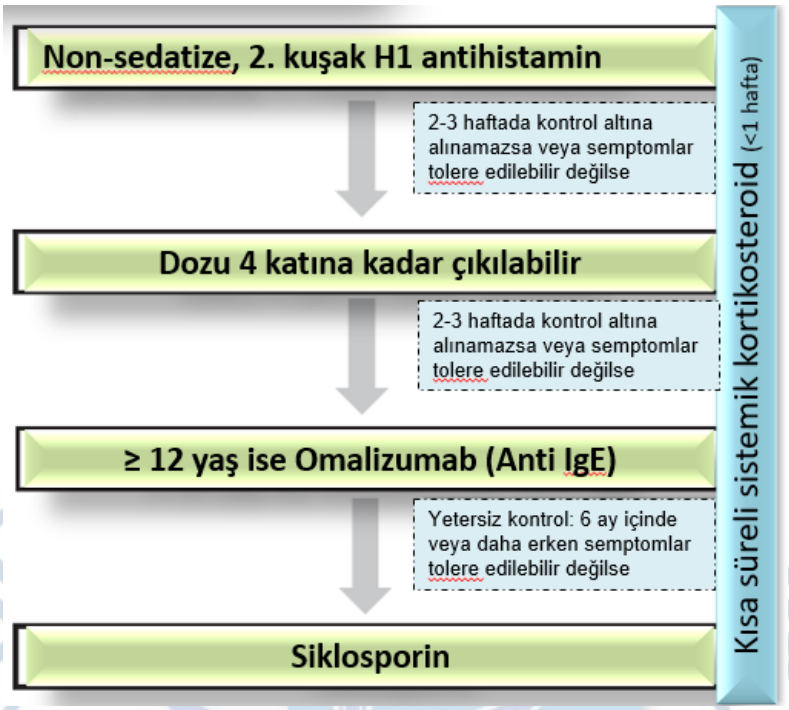


Şekil 6. Farklı fiziksel ürtiker tipleri, solda dermografik ürtiker, sağda buz küp testi ile ortaya çıkarılmış bir soğuk ürtikeri (Pamukkale Üniversitesi Çocuk Alerji Bilim Dalı Arşivinden alınmıştır)

Etiyoloji: Kronik spontan ürtikerde etiyoloji sıklıkla belirlenememektedir. Nedeni belirlenebilenler arasında kronik enfeksiyonlar (viral, bakteriyal, paraziter), otoimmün hastalıklar (Hashimato tiroiditi, sistemik lupus eritematozus, çölyak hastalığı gibi), nadiren bazı alerjenler (besinler, aeroalerjenler, besin katkı maddeleri, doğal salisilat içeren besinler, histamin içeren besinler) ve maligniteler sayılabilir. Kronik spontan ürtikerli hastaların %30-40'ının serumunda fonksiyonel otoantikorlar bulunur. Bu antikorlar IgE antikoruna veya IgE antikorunun bağlandığı FCƐR1'e karşı oluşmuş IgG tipi antikorlardır ki bunlar otolog serum testi ile saptanabilir. Bu testin sensitivitesi %70, spesifitesi %80'dir. Otolog serum testinin çocuklardaki önemi bilinmemekle birlikte erişkinde kötü prognoz, persistans ve tedaviye direnç ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Tanı: Kronik ürtiker tanısı detaylı anamnez ve tipik ürtikerin görüldüğü sistemik fizik muayene ile konulur. Gerekli ise tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), tiroid hormonları ve otoantikorları, deri prik testi istenebilir.

Tedavi: Öncelikli olarak altta yatan sebep bulunabilirse bu tetikleyiciden kaçınmak veya altta yatan hastalığı tedavi etmek tedavinin en önemli basamağıdır. Fiziksel ve emosyonel stres çoğunlukla lezyonları tetikleyebileceğinden kaçınılmalıdır. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar kronik ürtikeri zemininde anjiyoödemi tetikleyebileceğinden uzak durulmalıdır. Farmakolojik tedavide 2.kuşak H1-antihistaminler kullanılır, tedavi algoritması Şekil 7'de gösterilmiştir. İkinci kuşak H1-antihistamin ile tedaviden fayda görmeyen hastalarda ikinci basamak tedavi antihistamin dozunu standart dozun 4 katına kadar artırmaktır. Buna rağmen fayda görmeyen hastalarda bir sonraki tedavi seçeneği Omalizumab (anti-IgE)'tır. Omalizumab, IgE'ye karşı geliştirilmiş rekombinan humanize monoklonal IgG antikoru olup kandaki serbest IgE'yi bağlar, mast hücre fonksiyonlarını azaltır. Omalizumabın 12 yaş üzeri çocuklarda kronik spontan ürtiker tedavisinde etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Omalizumab tedavisinden yeterli fayda sağlamayan dirençli ürtikerli hastalarda siklosporin verilebilir.



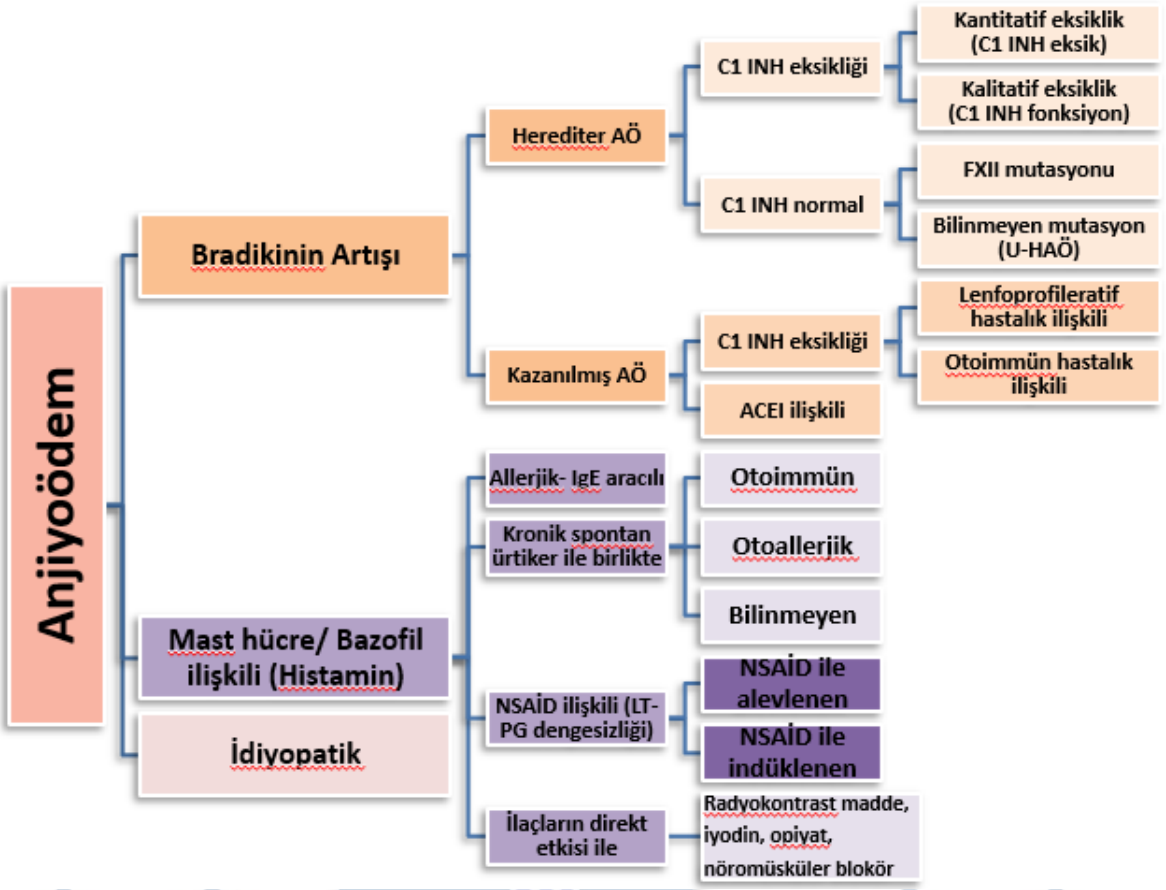
Şekil 7. Ürtiker tedavisinde önerilen tedavi algoritması (1'nolu kaynaktan düzenlenmiştir)

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için genellikle Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS) kullanılmaktadır. Özellikle son 7 günü içeren ÜAS7 skorlamasının kullanılması önerilmektedir. Çocuklarda genel olarak prognoz erişkinlere göre daha iyi olmakla birlikte başlangıçta ÜAS7 skoru ne kadar yüksek ise prognozun o kadar kötü olduğu gösterilmiştir. Çocukluk çağında ürtikerin başlangıcından itibaren ilk bir yılda %10,6, ilk 5 yılda %44,5, 7 yılda %96 remisyon görülmektedir. Ürtikere anjiyoödem eşlik ediyorsa anjiyoödem aktivite skoru kullanılmalıdır. Ürtikerin şiddeti zamanla değişkenlik gösterebileceğinden ve spontan remisyon herhangi bir zamanda ortaya çıkabileceğinden hastaların her 3-6 ayda bir yeniden değerlendirilmesi önerilir. Kronik ürtikerli hastalarda kontrolde valide edilmiş Ürtiker Kontrol Testleri (ÜKT) kullanılmalıdır.

Ürtikerin Eşlik Etmediği İzole Anjiyoödem

Ürtikerin eşlik etmediği izole anjiyoödem, ana mediyatörün histamin olduğu mast hücre aracılı mekanizmalar dışında farklı mekanizmalardan da kaynaklanabilir (Şekil 8). Histamin dışında en bilinen mekanizma "bradikinin ilişkili anjiyoödem" olup, antihistamin, sistemik steroid ve antiIgE tedavisine yanıt vermeyen izole anjiyoödemlerde anjiyoödemin bradikinerjik mekanizma ile ortaya çıkmış olabileceği akla gelmelidir. Bradikinin de tıpkı histamin gibi vazoaktif bir peptid olup fazla olması mukoza ve cilt altı dokuda küçük damarlarda vazodilatasyon ve permeabilite artışına yol açarak anjiyoödeme neden olur.

Bradikinerjik anjiyoödem anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile oluşabilir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim, bradikinini parçalayan bir peptidazdır ve ACE inhibitörü bradikinin katabolizmasını azaltarak anjiyoödeme yol açabilir. Ancak ACE inhibitörleri ile ilişkili anjiyoödem çocukluk çağında çok nadirdir ve asıl olarak 40 yaşından sonra görülür.



Şekil 8. Mekanizmasına göre anjiyoödem sınıflaması

Ürtiker olmaksızın tekrarlayan izole anjiyoödem varlığında Herediter Anjiyoödem (HAÖ) düşünülmelidir. Herediter Anjiyoödem, cilt ve mukozada tekrarlayan izole anjiyoödem atakları ile karakterize 1/10000-50000 sıklıkta görülen genetik bir hastalıktır. Kız ve erkeklerde eşit oranda görülür. Otozomal dominat geçişli bir hastalık olup kuşak atlamaz ancak %20-25 oranında de-novo mutasyon ile ortaya çıkabilir. Genetik mutasyon sonucu genellikle C1 esteraz inhibitör (C1 INH) eksikliği veya fonksiyon görememesi sonucu hastalık bulguları ortaya çıkar. Plazma kinin-kallikrein sisteminde önemli bir inhibitör protein olan C1INH'ün eksikliği veya fonksiyon görmemesi sistemin aşırı aktive olarak, yüksek moleküler kininojenin bir yıkım ürünü olan bradikininin aşırı üretilmesine neden olur. Aşırı bradikinin üretimi anjiyoödem ataklarına neden olur. Herediter Anjiyoödem C1 INH düzeyi eksik/ anormal ve normal olanlar

olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Anormal /eksik C1 INH olan vakalarının %85'i HAÖ Tip1'dir. HAÖ Tip1'de C1 inhibitör düzeyi düşüktür. Tip2'de (%15'i) ise C1 INH düzeyi normal fakat fonksiyonu düşüktür. Normal C1 INH olan HAÖ'de ise Faktör 12 (F12), Anjiyopoetin 1 (ANGPT1), Plazminojen (PLG), Kininojen1 (KNG1), Myoferlin (MYOF), *heparan sülfat* 3-O-sülfotransferaz 6 (HS3ST6) genlerinde mutasyon sonucu ortaya çıkabilir. Ancak bu tipte mutasyon her zaman saptanamayabilmektedir.

Herediter anjiyoödemli hastaların yaklaşık yarısı, yaşamın ilk on yılında belirti göstermeye başlar ve neredeyse tüm hastalar 18 yaşına kadar semptomatiktir. Çocukluk çağında genellikle ekstremiteleri (periferal ödem), yüz, göz kapağı, dudak, dil, uvula, üst solunum yolu (larinks ödemi) veya gastrointestinal sistemi (abdominal ataklar) etkileyen şişlikler olur ve bu şişlikler yüksek doz antihistamin, kortikosteroid, epinefrin veya antiIgE tedavilerine yanıt vermez. Ataklar genellikle 2-5 gün sürer ve sıklıkla stres, travma, cerrahi girişim, enfeksiyon ve hormonal değişiklikler (endojen veya ekzojen östrojen artışı) ile tetiklenebilir. Ancak herhangi bir tetikleyici olmadan da ataklar ortaya çıkabilir. Puberte veya gebelikte belirtiler artabilir. Herediter Anjiyoödemde atak yerinde karıncalanma, gerginlik, uyuşma hissi, bulantı gibi atak öncüsü belirtiler olabilir. Atak öncüsü bulgular arasında anjiyoödem atağı başlamadan önce genellile gövdede ciltten kabarık olmayan kaşıntısız kızarıklıklar şeklinde ortaya çıkan eritema marginatum da bulunmaktadır.

Herediter Anjiyoödem C1 INH eksik tipinde tarama testi olarak serum kompleman 4 (C4) düzeyi kullanılmaktadır. Serum Kompleman 4 (C4) düzeyi HAÖ'de atak sırasında hemen her zaman düşüktür. Ancak hastaların %2'sinde atak aralarında normal olabilir. Nadiren C4'ün normal olduğu tipler de bulunmaktadır(C1 INH normal tip HAÖ). Özellikle HAÖ düşündüren klinik bulguları olan, aile öyküsü olan tüm bireyler HAÖ açısından taranmalıdır. Ancak 1 yaşından küçük sağlıklı çocuklarda da kompeman düzeyleri erişkinlere göre daha düşük seyredebildiğinden anormal testler mutlaka 1 yaşından sonra tekrarlanmalıdır. Aile öyküsü olan 1 yaşından küçük tüm bebeklere tanı dışlanana kadar HAÖ olarak yaklaşılmalıdır. Normal C1 INH HAÖ tipinde ise tipik HAÖ kliniği olmasına rağmen serum C4 düzeyi normaldir ve bu hastalarda tanı tipik klinik bulguların varlığında spesifik genetik mutasyonun gösterilmesi ile konulur.

Herediter anjiyoödem tedavisinde akut atakta plazma kaynaklı C1 inhibitör konsantresi veya bradikinin reseptör 2 antagonistleri (ikatibant) kullanılır. Tanı konulmamış hastalarda larengeal tutuluma bağlı asfiksi ve ölüm sıktır. Spesifik ilaçlara ulaşmanın mümkün olmadığı

durumlarda ciddi ataklarda taze donmuş plazma kullanılabilir. Ancak plazma HAÖ atağını tetikleyebilecek substratlar da içerdiğinden atağı kötüleştirebileceği de akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Zuberbier T,Latiff AHA, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GALEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy.2022;77(3):734-766.
2. Kolkhir P,Giménez-Arnau AM,Kulthanan K,et al. Urticaria. Nat Rev Dis Primers. 2022;15;8(1):61.
3. Metz M, Altrichter S, Buttgereit T, et al. Diagnostic workup in chronic spontaneous urticaria – what to test and why? J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9:2274-2283.
4. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract 2021;9:132.
5. Maurer M, Khan DA, Elieh Ali Komi D, Kaplan AP. Biologics for the Use in Chronic Spontaneous Urticaria: When and Which. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(3):1067-1078.
6. Joshi SR, Khan DA. Urticaria and Angioedema In: Pediatric Allergy: Principles and Practice 4th Edition. eds Leung D, Akdis C, Bacharier L, Cunningham-Rundles C, Sicherer S, Sampson H. China, Elsevier 2021;39:329-339.
7. Saini SS. Urticaria and Angioedema In: Holgate ST,O'Hehir RE, Broide DH, Bacharier LB, Hershey GK, Peebles RS es. Middleton's Allergy Principles&Practice, 9.ed. Elsevier 2020;35:562-575.
8. Kudryavtseva AV, Neskorodova KA, Staubach P. Urticaria in children and adolescents: An updated review of the pathogenesis and management. Pediatr Allergy Immunol. 2019;30(1):17-24.
9. Maurer M, Metz M, Brehler R, et al.Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence. J Allergy Clin Immunol. 2018;141:638- 649.
10. Antia C, Baquerizo K, Korman A, et al. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. J Am Acad Dermatol. 2018;79(4):599-614.
11. Maurer M, Staubach P, Raap U, et al. H1-antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: it's worse than we thought - first results of the multicenter real-life AWARE study. Clin Exp Allergy. 2017;47(5):684-692.

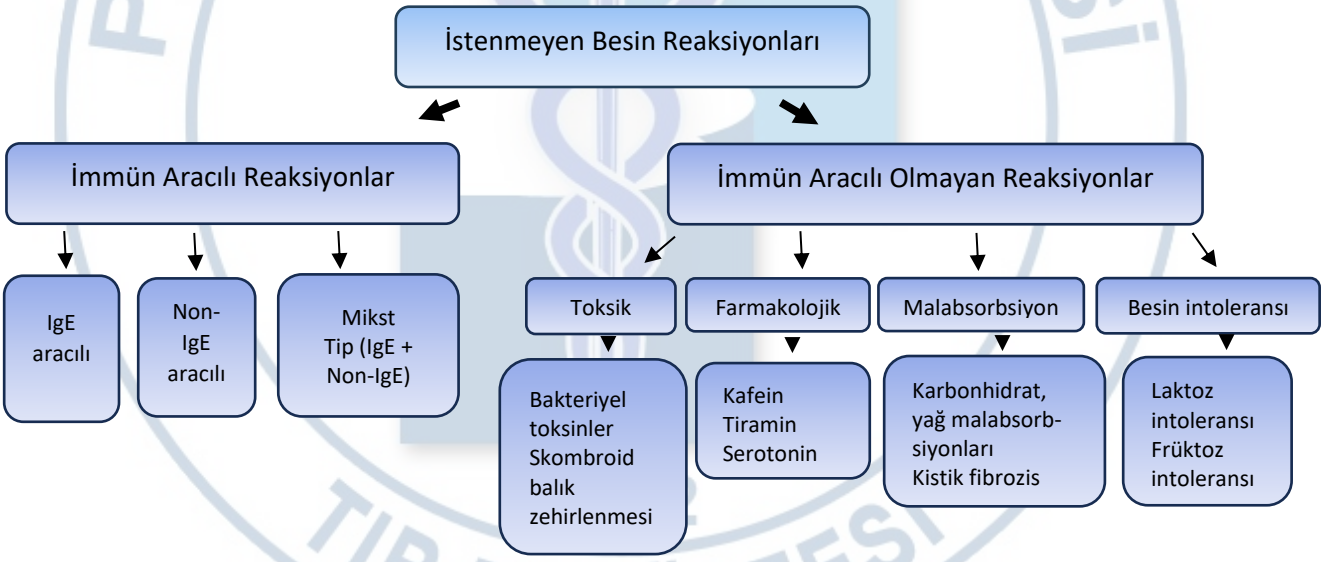
12. Arik Yilmaz E, Karaatmaca B, Cetinkaya PG, Soyer O,Sekerel BE, Sahiner UM. The persistence of chronic spontaneous urticaria in childhood is associated with the urticaria activity score. Allergy Asthma Proc 2017;38(2):136- 142.
13. Netchiporouk E, Sasseville D, Moreau L, et al. Evaluating comorbidities, natural history, and predictors of early resolution in a cohort of children with chronic urticaria. JAMA Dermatol.2017;153:1236- 1242.
14. Kocatürk E, Can PK, Akbas PE, et al. Management of chronic inducible urticaria according to the guidelines: A prospective controlled study. J Dermatol Sci. 2017;87(1):60-69.
15. Ferrante G, Scavone V, Muscia MC, et al. The care pathway for children with urticaria, angioedema, mastocytosis. World Allergy Organ J. 2015;8(1):5.

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA BESİN ALERJİLERİ

Uzm. Dr. Nuran Özçiftçi Ertuğral, Prof. Dr. Ebru Arık Yılmaz
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

Tanım ve Sınıflandırma

Besin alımı sonrası ortaya çıkan anormal belirti ve bulgular "istenmeyen besin reaksiyonları" olarak adlandırılır. İstenmeyen besin reaksiyonları, immünolojik veya immünolojik olmayan mekanizmalarla ortaya çıkabilir (Şekil 1). Besin alımı sonrası immünolojik mekanizmalarla ortaya çıkan tüm reaksiyonlar "besin alerjisi" olarak adlandırılır. Besin alerjisi, belirli bir besine maruz kalındığında tekrarlanabilir şekilde ortaya çıkan, besine özgü anormal bir immünolojik yanıttır. Besin alerjilerinde immünolojik mekanizma, immünoglobulin E (IgE) aracılı, IgE aracılı olmayan veya iki mekanizmanın birlikte olabildiği mikst tipte olabilir.



Şekil 1. İstenmeyen besin reaksiyonlarının sınıflandırılması

Epidemiyoloji

Besin alerjileri hemen her yaşta ortaya çıkabilse de en çok çocukluk çağında görülür ve yaşla birlikte sıklığı azalır. En yüksek yaygınlık 1-5 yaş arasında görülmektedir. Sıklığı yaş ile birlikte giderek düşer. Besin alerjisi sıklığı besinin coğrafik dağılımı, beslenmedeki yeri, besinle ilk tanışma zamanı, besinin işleniş şekli veya formu gibi faktörlerle ilişkili olarak toplumdan topluma değişkenlik göstermektedir. Kanıtlanmış besin alerjisi sıklığı tüm dünyada

%1-10,8 arasındadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda besin alerji sıklığının Karadeniz bölgesinde 6-9 yaşta %0,8, Adana'da 0-1 yaşta %2,4 olduğu gösterilmiştir.

Risk Faktörleri

Besin alerjisi gelişimini kişi (host) ile veya alerjenle ilgili birtakım özelliklerle ilişkilidir. Kişi ile ilgili risk faktörleri genetik faktörler, yaş, ırk, etnik köken, gen ve çevre etkileşimidir. Aynı zamanda gastrointestinal sistemdeki (GİS) fiziksel ve kimyasal bariyerler, mukozal immün sistem, GİS mikrobiyatası; deri bariyer fonksiyonun bozulması, egzema gibi kutanöz predispozan faktörler de besin alerjisi gelişiminde rol alır. Çoğunlukla protein yapıda olan besin alerjenlerinin vücuda giriş yolu, giriş zamanı, antijenin formu (besin hazırlama veya işlemden geçirme), alerjen miktarı, ısı veya proteaz direnci ve birlikte alınan diğer besinler de alerjen ile ilgili özellikler arasında yer alır.

Patogenez

Gastrointestinal sistem, alınan besinlere anormal immün cevap oluşmasını engelleyen fizyolojik, kimyasal ve immünolojik bariyerlerden oluşmaktadır. Fiziksel bariyerler; intestinal epitel bütünlüğü, mikrovillus membran yapısı, mukus (glikokaliks) ve peristaltizmdir. Gastrik pH, gastrik asit, pepsin, pankreatik ve intestinal enzimler ise kimyasal bariyerlerdir. İmmünolojik bariyerler ise; bağırsak ilişkili lenfoid doku (GALT), intestinal lümendeki sekretuar IgA, doğal ve adaptif sistem elemanlarından oluşur. Besin antijenleri intestinal bölgeye gelene kadar birtakım işlemlerden geçer ve bu işlemlerin çoğu karmaşık protein yapısının aminoasitlerine kadar parçalanarak alerjenin alerjik özelliğini kaybettirebilir. Proteolizden kaçarak intestinal lümene gelen besinsel antijenlerin mukoza bağlantısı intestinal tek katlı kolumnar epitel, epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar ve glikokaliks ile engellenir. Epitel hücrelerinin arasında glikokaliks tabakasının çok az, mikrovillusların ise çok kısa olduğu Membranöz/Mikrofold denilen M hücreleri vardır. Bu M hücreleri parçacıklı antijenleri bağırsak yüzeyinden epitel altındaki lamina propriadaki organize lenfoid dokuya taşır. Bu koruyucu immün cevabın başlaması için gereklidir; fakat M hücreleri bu antijenlerin subepitelyal bölgeye girmesi için bir cep gibi mukozaya giriş yolu sağlaması nedeniyle epitel bariyerinin savunması zor alanlarıdır. Fizyolojik koşullarda intestinal lümene ulaşmış intakt proteinlerin yaklaşık %2'si intestinal lenf dokuya ulaşabilir. İntestinal lenf dokuya kadar ulaşan besin antijenleri, normalde klinik belirtilere neden olmaz çünkü çoğu kişi, bu antijenlere karşı tolerans geliştirir. Bu "oral tolerans" olarak da bilinen besine özgü bir immün tepkisizlik durumudur. Besin proteinlerine tepkisizlik üç mekanizmadan kaynaklanabilir: T hücresi delesyonu, T hücresi anerjisi veya regülatuvar T hücrelerinin indüksiyonu. Oral tolerans

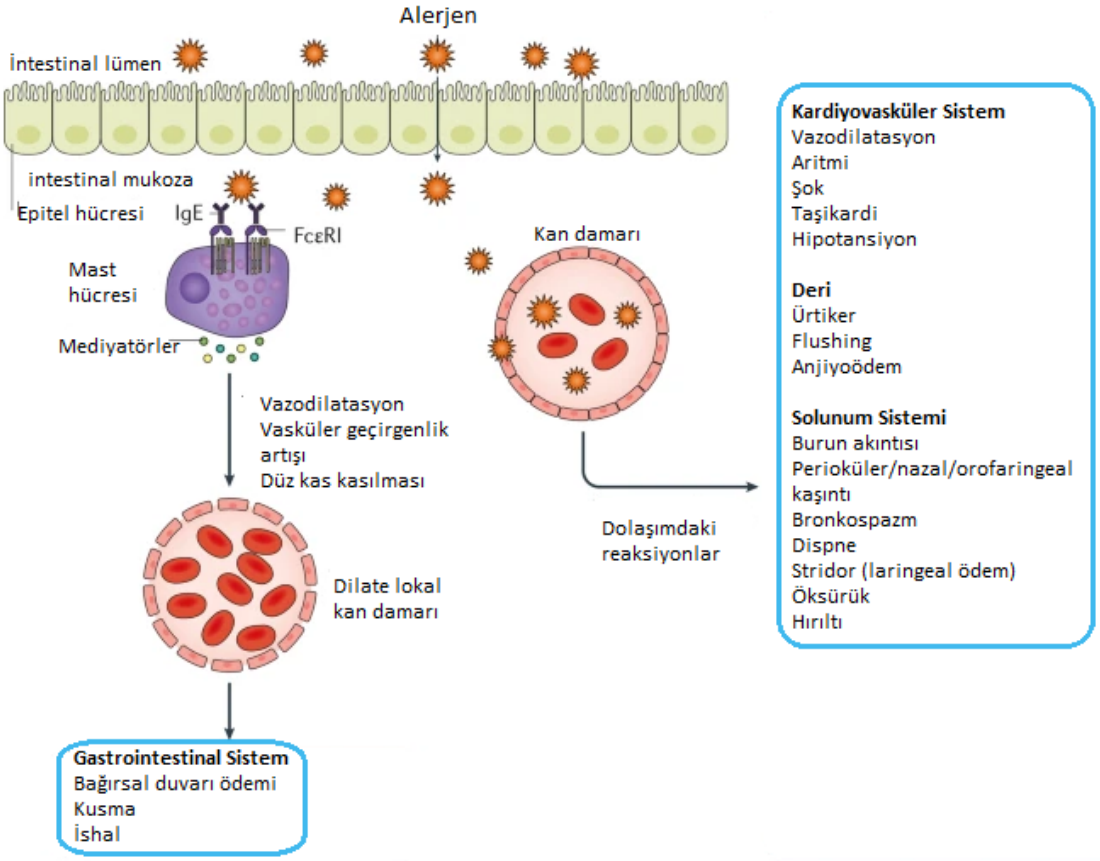
gelişiminde en kritik hücreler olan regülatuvar T hücreleri (Treg), düşük doz antijene yanıt olarak mukozal lenfoid dokuda üretilir. Regülatuvar T hücreleri direkt veya indirekt olarak tüm diğer efektör T hücre alt gruplarını, proliferasyonunu, proinflamatuar sitokin salınımlarını baskılar. Regülatuvar T hücrelerinin uyarılmasıyla IL-10 ve TGF-beta salınır. Bu sitokinler alerjik inflamayonda süpresör etkiye sahiptir ve besin spesifik (s) IgE oluşumunu baskılayarak besine özgü IgG4 ve IgA antikorları oluşumunu uyarır. Oluşan bu blokan antikorlar besin sIgE'nin mast veya bazofil hücrelere bağlanmasını engeller. Çocuklarda GIS bariyerlerin henüz olgunlaşmamış olması veya yetersizliği ile birlikte oral toleransın bozulması veya yetersiz olması besin alerjisi gelişimine katkıda bulunur. İmmünolojik mekanizması en iyi açıklanmış olan besin alerjileri IgE aracılı besin alerjileridir. Bu tip besin alerjilerinde önce Tip 2 sitokinler B hücrelerini IgE üreten plazma hücrelerine farklılaştırır ve besine özgü sIgE antikorları oluşur. Bu antikorlar mast veya bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörlerine (FcƐR1) bağlanır. Bu duruma "besin alerjeni ile duyarlanma" veya "atopi" denilir. Besin alerjeni ile yeniden karşılaşma olduğunda mast hücrelerinin degranüle olmasıyla salınan çeşitli sitokin ve mediyatörlerle besin alımından sonra 1-2 saat içerisinde belirtiler ortaya çıkar (Şekil 2).

Klinik

Altta yatan immün mekanizmaya göre besin alerjisi belirtileri farklılık gösterir. Örneğin, IgE-aracılı besin alerjisinde belirtiler besinin alımından kısa bir süre sonra (genellikle dakikalar-2 saat içinde) gelişir.

Besin alerjilerinde IgE aracılı alerjik reaksiyonlar; sistemik (anafilaksi), kutanöz (ürtiker, anjiyoödem, kaşıntılı morbiliform döküntü), gastrointestinal (oral alerji, kusma, ishal) ve solunum sistemlerini (hapşırma, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, öksürük, hırıltı) etkileyebilir. Anafilaksi, ani başlayan, hızlı ilerleyen, şiddetli ve ölümcül olabilen sistemik bir alerjik reaksiyonudur. Çocukluk çağı anafilaksilerinin en sık nedeni besinlerdir.

Besin alımı sonrası belirtilerin hızla ortaya çıkması IgE aracılı reaksiyonları ile diğer besin alerjilerinden ayrılır. Ancak bu durumun istisnaları bulunmaktadır. Örneğin IgE aracılı bir besin alerjisi olan alfa-gal alerjisinde belirtiler besin alımından 3-6 saat sonra ortaya çıkar. Bu besin alerjisinde memelilerde bulunan bir oligosakkarit olan galaktoz-alpha-1,3-galaktoz (Alpha Gal) genellikle bir kene ısırığı ile insanlara ulaşır ve bu oligosakkaride karşı IgE antikorları üretilir. Daha sonra aynı oligosakkaride sahip bir memeli eti (kırmızı et) tüketimi sonrası hastada geç başlangıçlı (3-6 saat sonra) IgE aracılı bir besin alerjisi ortaya çıkar.



Şekil 2. Ig-E aracılı besin alerjisi patogenezi (10 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)

Besin-bağımlı egzersizle tetiklenen anafilaksi de belirtilerin geç dönemde ortaya çıktığı IgE aracılı bir besin alerjisi olup IgE duyarlı olduğu ancak tolere edebildiği bir besinin alımından sonraki ilk 2-4 saatte yapılan ağır egzersizle birlikte anafilaksi belirtilerinin ortaya çıkmasıdır. Genç erişkinlerde daha sık görülür. Sıklıkla buğday, meyve, fıstık, kereviz, balık ve deniz ürünleri sorumludur. Egzersizle mast hücre aktivasyonu söz konusudur. Buğdayla ilişkili, egzersizle tetiklenen anafilakside bir gluten komponenti olan omega-5 gliadin sorumludur.

Non- IgE aracılı besin alerjilerinde ise belirtiler IgE aracılı reaksiyona göre daha geç (1 saat-7 gün arasında) görülür. Semptomların gelişmesinde esas olarak T hücreleri rol oynar fakat patogenezi IgE aracılı besin alerjileri kadar net değildir. Bu besin alerjileri genellikle tek bir sistem ile ilişkilidir. Örneğin besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPİAP), besin proteini ilişkili enteropati (BPE) ve besin proteini ilişkili enterokolit sendromu (BPİES) sadece gastrointestinal sistemi, Heiner sendromu sadece solunum sistemini tutmaktadır.

Besin Proteini İlişkili Alerjik Proktokolit (BPİAP):

Her yaşta görülebilmekle birlikte çoğunlukla yaşamın ilk 6 ayında görülen bu besin alerjisinin tek bulgusu gaitada kan, mukus ve/veya ishal olmasıdır. Büyüme gelişmesi

yaşıtlarına göre normal, diğer yönlerden sağlıklı, genellikle sadece anne sütü ile veya mama ile beslenen bebeklerde görülür. Sorumlu besin proteinleri en sık inek sütü, ikinci sırada yumurtadır. Tanısı gaitada kana neden olabilen diğer tüm nedenlerin dışlanması sonrasında o toplumda BPİAP'a en sık neden olan besinin beslenmeden uzaklaştırıldıktan sonra belirtilerin düzelmesi, beslenmeye tekrar eklenmesi ile birlikte belirtilerin tekrar ortaya çıkması ile konulur. Tanıda IgE aracılı besin alerjilerinden farklı olarak deri prik testi ve besin sIgE testlerinin yeri yoktur. Sorumlu besinin diyetten çıkarılması ile genellikle belirtiler 72 saat içinde düzelir. Ancak bazı durumlarda besin eliminasyonuna yanıt için 2-4 hafta beklenebilir. Genellikle 1-3 yaş arasında tolerans gelişir.

Besin proteini ilişkili enterokolit Sendromu (BPİES):

Yaşamın her döneminde görülebilen bu tip besin alerjisi yine özellikle en sık ek gıdaya yeni başlanmış veya mama ile beslenen ilk 1 yaş bebeklerde görülür. Belirtilerin ortaya çıkma süresine göre akut ve kronik olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. Akut BPİES, sorumlu besini aldıktan 1-4 saat sonra peş peşe ve bol miktarda kusma, dehidratasyon ve letarji gelişmesidir. Kronik BPİES'de ise büyüme geriliği, huzursuzluk, hipoalbuminemi gibi malabsorbsiyon belirtileri görülür. En sık tetikleyici besinler; inek sütü, yumurta, balık ve buğdaydır. Tanısı tipik öykü ile ve benzer belirtilere neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanması ile konur. Kesin tanısı sorumlu besinin eliminasyonundan sonra belirtileri düzelen hastalarda hastane şartlarında yapılan oral besin provokasyon testleri ile konulur. Bu tip besin alerjisi de non-IgE aracılı olduğundan deri testleri ve besin sIgE testleri negatiftir ve tanı sırasında yapılması önerilmez. Ancak hastaların %4-30'unda takipte sorumlu besine veya başka bir besine IgE yanıtı gelişebilir. Tedavide sorumlu besin elimine edilir. Tolerans gelişmesi besine ve hasta ile ilgili bazı faktörlere göre değişkendir. İnek sütü ile ilişkili BPİES genellikle 3 yaşta düzelirken, balık ile ilişkili BPİES persistan seyretmektedir.

Besin proteini ilişkili enteropati (BPE):

İnek sütü, soya, pirinç, yumurta, tavuk ve balık gibi sorumlu besin proteini alımından sonra ishal, kusma, büyüme geriliği, ödem, malabsorpsiyon sendromu ve protein kaybettiren enteropati gelişmesidir. En sık 2 ay-2 yaş (çölyak hastalığı >6 ay) arasında görülür. Tetkiklerinde anemi, demir eksikliği, hipoproteinemi, vitamin K eksikliği ve steatore saptanabilir. Tanıda klinik bulguların yanında endoskopi ve biyopsi kullanılır. Deri testi ve sIgE testleri negatiftir. Tedavisinde sorumlu besinin elimasyonu yapılır. Genellikle 2 yaşından önce tolerans gelişir, çölyak hastalığı ise ömür boyu sürer.

Mikst tip besin alerjileri:

Genellikle kronik, nükseden bir seyre sahiptir. Atopik dermatit en tipik örneklerinden biridir. Ayrıca eozinofilik GİS hastalıkları da bu gruptadır. Eozinofilik GİS hastalıkları tutulan bölgeye göre eozinofilik özefajit, eozinofilik gastrit, eozinofilik enteropati, eozinofilik kolit olarak isimlendirilir. Tutulan histolojik tabakaya göre mukozal, musküler, serozal ve panmural olabilir. Tablo 1'de besin alerjisi ile ilişkili hastalıkların etkilenen organa ve altta yatan immünolojik mekanizmaya göre sınıflaması görülmektedir.

Tablo 1. Besin alerjisi ile ilişkili hastalıkların altta yatan immün mekanizma ve etkilenen sisteme göre sınıflaması (9 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Hastalık	IgE aracılı	Non-IgE aracılı	Mikst tip
Deri	Ürtiker Anjiyoödem Flushing Akut morbiliform döküntü Akut kontakt ürtiker	Kontakt dermatit Dermatitis herpetiformis	Atopik dermatit Kontakt dermatit
Gastrointestinal sistem	Besin-polen sendromu Gastrointestinal anafilaksi	Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu Besin proteini ilişkili enteropati	Eozinofilik gastrointestinal hastalıklar
Solunum sistemi	Allerjik rinit Akut bronkospazm	Pulmoner hemosiderozis (Heiner sendromu)	Astım
Sistemik reaksiyonlar	Anafilaksi Besine bağlı egzersiz ile indüklenen anafilaksi		

Tanı Yöntemleri

Besin alerjisi şüphesi olan hastanın değerlendirilmesinde en önemli basamak ayrıntılı bir öykü alınması ve ardından tam bir fizik muayene yapılmasıdır. Öyküde semptomların ortaya çıkış süresi ve besinle her karşılaşmada belirtilerin yinelemesi önemlidir. Besin alerjisi tanısında kullanılan laboratuvar yöntemleri reaksiyonun IgE aracılı olup olmamasına göre değişmektedir. Tanıda in-vitro (besin spesifik IgE ölçümü, total IgE ölçümü, bileşene dayalı tanı) ve in-vivo (deri prik testleri, yama testleri, besin yükleme testleri) yöntemler kullanılır.

İn-vitro testler

a-) Serumda besin sIgE ölçümü

Besin alerjisi tanısında sık kullanılan, duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü deri testlerine göre düşük, sistemik reaksiyon riski oluşturmayan, hastanın ilaç kullanımından etkilenmeyen ve kantitatif sonuç veren pahalı testlerdir. Yaygın cilt reaksiyonu nedeniyle deri testlerinin yapılamadığı hastalarda kolaylıkla uygulanabilir. Serum sIgE düzeyi çoğu besin için klinik bulguların şiddeti ile ilişkilidir. Fakat besin sIgE'nin negatif olması her zaman besin alerjisi olmadığını göstermemektedir. Total IgE düzeyi ile birlikte bakılmalıdır. Nitekim total IgE düzeyinin çok yüksek olması sIgE düzeylerinde yalancı pozitifliklere neden olabilir. Tek başına tanı koydurucu değildir, hastanın öyküsü ile birlikte değerlendirilmelidir. Besin alerjilerinde bir tarama testi olarak kullanılmamalıdır.

b-) Bileşene Dayalı Tanı

Bir besinin içerisindeki farklı protein gruplarının ayrıştırılarak, her bir farklı protein grubuna bağlanan IgE düzeyinin ayrı ayrı ölçüldüğü ileri düzey moleküler testlerdir. Klinik reaksiyon şiddetini ve besin alerjisi prognozunu öngörmede yardımcıdır.

İn vivo testler

a-) Deri prik testi

Yenidoğan döneminden itibaren her yaştan çocukta uygulanabilen, düşük maliyetli, güvenli ve etkili testlerdir. Çocuklarda ön kol iç yüzü veya sırtın üst kısmı test alanı olarak tercih edilir. Deri prik testinde besin alerjenleri delme tekniği ile epidermise sunulur. Duyarlı bir bireyde besin alerjeni hastada bulunan spesifik IgE antikoruna bağlanır ve derideki mast hücrelerinin degranülasyonuna neden olarak histamin salınır, bu da ciltte kısa süreli eritem ve endurasyona neden olur. Negatif kontrolden en az 3 mm veya daha büyük kabarıklık çaplarına neden olan gıda alerjenleri için test pozitif kabul edilir. Tek başına tanı koydurucu değildir, klinik ile birlikte değerlendirilmelidir. Deri testinin besin alerjenleri için negatif öngörü değeri oldukça yüksektir; test negatif ise besin alerjisi tanısından uzaklaşılabilir. Bu testler, deneyimli kişiler tarafından ve mutlaka acil müdahale şartlarının olduğu bir ortamda, hekim gözetiminde yapılmalıdır, nadir de olsa sistemik reaksiyon riski vardır.

b-) Besin Yükleme Testleri (Oral besin provokasyon testleri)

Besin yükleme testleri, şüpheli besinin standardize protokoller ile belirli aralıklarla ve giderek artan miktarlarda hastaya yedirilerek, hastanın reaksiyon gelişimi açısından gözlendiği ve o besinin reaksiyondan gerçekten sorumlu olup olmadığını gösteren testlerdir. Test sırasında, sistemik reaksiyon/anafilaksi gelişim riski olduğundan mutlaka anafilaksi için müdahale

şartlarının sağlandığı bir ortamda ve bir alerji uzmanının gözetiminde yapılmalıdır. Hem IgE aracılı hem de non-IgE aracılı besin alerjilerinde hem tanısal amaçlı hem de tolerans gelişmini belirlemek amacıyla kullanılır. Besin karşılaşma testleri; açık, tek kör- plasebo kontrollü ve çift kör- plasebo kontrollü olarak yapılabilir. Çift kör- plasebo kontrollü oral besin yükleme testi, besin alerjisi kesin tanısı için altın standarttır.

c-) Yama Testi

Besin alerjenlerine karşı gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonlarının değerlendirilmesi için yapılan bir testtir. Bazı non-IgE aracılı ve mikst tip besin alerjisine neden olan besini saptamakta yarar sağladığı bildirilmişse de tanısal değeri oldukça düşüktür ve negatif saptanması tanıyı dışlamak için yeterli değildir, bu nedenle tanıda rutin kullanımı önerilmemektedir. Besin alerjisinde kullanılabilecek testler immünolojik mekanizmaya göre Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Besin alerjisi tanısında kullanılabilecek testler (9 no'lu kaynaktan alınmıştır)

	IgE aracılı reaksiyonlar	IgE aracılı olmayan reaksiyonlar	Mikst tip reaksiyonlar
Deri testi/Prik-to-prik test	+	-	+/-
Spesifik IgE ölçümü	+	-	+/-
Eliminasyon diyeti	+	+	+
Besin yükleme testleri	+	+	+
Atopi yama testi*	-	?	?
Endoskopi/biyopsi	-	+	+
Bileşene dayalı tanı yöntemleri†	+	-	+/-
Bazofil aktivasyon testi‡	+	-	+/-

Tedavi

Besin alerjisi tedavisindeki genel prensipler:

• Sorumlu besinden kaçınma ve beslenmenin düzenlenmesi
• Hasta ve ailenin eğitimi
• Kazara besin ile karşılaşmanın önlenmesi
• Reaksiyonların tedavisi
• Acil durumların tedavisi (adrenalin oto-enjektörü kullanımı)
• Komplikasyonların izlemi (beslenme, büyüme ve gelişme, psikolojik sorunlar)

Besin alerjilerinde sorumlu besinin saptanması ve bu besinden mutlak suretle kaçınılması tedavinin en önemli basamağıdır. Eliminasyon diyeti yapılan çocuklarda gerekli besin ve nütrisyonel içeriklerin yerine konulması ve büyümenin izlenmesi önemlidir. Anne sütü alan bebekte, anne bebeğin tek beslenme kaynağı ise veya annenin şüpheli besin alımı ile

bebekteki belirtilerin ilişkisi kesin olarak gösterilmişse annenin diyetinden şüpheli besin çıkarılarak anne sütüne devam edilmelidir. Uzun süreli eliminasyon diyetinde hasta ve ailelerine eğitim verilmelidir. Antihistaminler genellikle yalnızca ürtiker ve anjiyoödem gibi besin kaynaklı hafif reaksiyonların tedavisi için verilir. Hastalarda IgE-aracılı besin alerjisi varlığında anafilaksi durumunda kullanılmak üzere adrenalin oto-enjektör kullanımı önerilmeli ve eğitimi verilmelidir.

Besin spesifik immünoterapi, IgE aracılılı besin alerjilerinde tolerans gelişimini hızlandıran son yıllarda kullanımı giderek artan bir tedavi yaklaşımıdır. Bununla birlikte her besin için etkinliği kanıtlanmış standardize protokollerinin olmaması, etkinliği ile ilgili farklı sonuçların bildirilmesi ve anafilaksi gibi yan etki risklerinin olması nedeniyle sadece seçilmiş hastalarda ve bu konuda deneyimli merkezlerde yapılması önerilmektedir.

Prognoz

Hastalar, öykü ve klinik bulguların şiddeti ile birlikte belirli aralıklarla değerlendirilmelidir. Alerji durumları, alerjene maruziyet riski, kaza ile karşılaşma durumları ve reaksiyonları, beslenme durumları ve tolerans gelişmesi açısından takip edilmelidir. Besin alerjilerinin çoğuna zamanla tolerans gelişmektedir. Tolerans gelişimi hastanın besin alerjisinin şiddetine, geçirdiği reaksiyonlarına, besinin özelliklerine, deri prik testi reaktivitesi ve besin spesifik IgE düzeyleri gibi faktörlere göre değişkenlik göstermektedir. Süt, yumurta ve buğday alerjilerine karşı tolerans genellikle fıstık, kabuklu ağaç yemişleri ve balık alerjilerine göre daha erken gelişmektedir. Astım/alerjik rinit gibi bir başka alerjik hastalığın eşlik etmesi, çoklu besin alerjisi, ciddi semptomların varlığı ve IgE seviyelerinin yüksek olması durumunda IgE aracılı reaksiyonların daha uzun sürmesi beklenir.

Korunma

Bütün bebekler ilk 4-6 ay sadece anne sütü ile beslenmeli ve ek gıdalara geçişi yaşamın ilk 4-6 ay arasında yapılmalı ve geciktirilmemelidir. Yüksek riskli çocuklarda gebelik ve emzirme döneminde diyet kısıtlamasının besin alerjisi gelişimini etkilemediği; ayrıca probiyotik ve prebiyotik kullanımının ve omega- 3 yağ asidi ilavesinin de riski azaltmada etkili olmadığı gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. Sicherer SH, Sampson HA. Evaluation of Food Allergy In: Pediatric Allergy: Principles and Practice 4th Edition. eds Leung D, Akdis C, Bacharier L, Cunningham-Rundles C, Sicherer S, Sampson H. China, Elsevier 2021: 264-269.

2. Sampath V, Abrams EM, Adlou B, Akdis C, Akdis M, et al. Food allergy across the globe. J Allergy Clin Immunol. 2021;148(6):1347-1364.
3. Halken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, et al. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). Pediatr Allergy Immunol. 2021;32(5):843-858.
4. Sampson HA, Burks AW, Nowak-Wegrzyn A. Reactions to foods. In: Holgate ST,O'Hehir RE, Broide DH, Bacharier LB, Hershey GK, Peebles RS es. Middleton's Allergy Principles&Practice, 9.ed. Elsevier 2020;79:1294-1325.
5. Nowak-Wegrzyn A, Berin MC, Mehr S. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(1):24-35.
6. Barni S, Liccioli G, Sarti L, Giovannini M, Novembre E, Mori F. Immunoglobulin E (IgE)-mediated food allergy in children: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. Medicina (Kaunas) 2020;56:111.
7. Calvani M, Anania C, Caffarelli C, Martelli A, Del Giudice MM. Food allergy: an updated review on pathogenesis, diagnosis, prevention and management. Acta Biomed. 2020;15;91(11-S):e2020012.
8. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. Allergy Clin Immunol. 2018; 141:41–58.
9. Food Allergy: Turkish National Guideline 2017. Ed: Altıntaş DU. Asthma Allergy Immunol 2017;15:/Supplement:1, 1-140.
10. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, et al. Food Allergy. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:17098.
11. Doğruel D, Bingol G, Altıntaş DU, Yılmaz M, Guneşer Kendirli S. Clinical Features of Food Allergy during the 1st Year of Life: The ADAPAR Birth Cohort Study. Int Arch Allergy Immunol. 2016;169:171- 180.
12. Arik Yilmaz E, Cavkaytar O, Buyuktiryaki B, Sekerel BE, Soyer O, Sackesen C. Factors associated with the course of egg allergy in children. Ann Allergy Asthma Immunol 2015;115:434-43.
13. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy 2014;69:1008-1025.

14. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Aksoy A, Baki A, Gedik Y. Prevalenceof immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban school children in the eastern Black Sea region of Turkey. Clin Exp Allergy. 2009;39:1027-1035.
15. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Adverse reactions to foods. Med Clin North Am. 2006;90:97-127.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
1992
TIP FAKÜLTESİ

ATOPİK DERMATİT

Uzm. Dr. Nuran Özçiftçi Ertuğral, Prof. Dr. Ebru Arık Yılmaz
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

Tanım ve Sınıflandırma

Atopik dermatit (AD) çocukluk çağının en sık görülen kronik, kaşıntılı, tekrarlayıcı inflamatuar deri hastalığıdır. Yaşa göre değişen dağılım paterni ve lezyonların morfolojisi tipiktir. Ciltte eozinofilik/spongiotik bir inflamasyon oluşturur. Alerjik yürüyüşün (atopik marş) ilk basamağıdır ve sıklıkla diğer alerjik hastalıklarla birliktedir.

Epidemiyoloji

Atopik dermatit tipik olarak erken çocukluk döneminde ortaya çıkar. Çocukların %10-20'sini etkilerken, erişkinlerin %1-3'ünde görülür. Hastalığın görülme sıklığı özellikle bebeklik döneminde fazla iken yaş ile birlikte azalma gösterir. Hastaların yaklaşık %45'inde ilk 6 ayda, %85'inde 5 yaşından önce başlar. Gelişmiş ülkelerde sıklık daha fazladır.

Etiyoloji

Atopik dermatit genetik yatkınlık, immün disregülasyon, epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle oluşan bir hastalıktır. Bir dizi genetik çalışmada, AD gelişiminde hem epidermal bariyeri hem de immün sistem tepkisini etkileyen pek çok genetik değişken gösterilmiştir.

Epidermisin en üst tabakası stratum korneum (SK), konak ile çevresel faktörler arasında ilk savunma mekanizmasıdır. Bu tabakayı oluşturan matriks, korneodesmozomlar ve sıkı bağlantı (tight junction-TJ) noktaları, mikroorganizmaların ve alerjenlerin vücuda girişini önleyen, aynı zamanda derinin su kaybını da engelleyen hem fiziksel hem de fonksiyonel bir epidermal bariyer oluşturur. Epidermal farklılaşmada anahtar görev üstlenen Filagrin (Filament-aggregating protein, FLG) proteinini kodlayan genin mutasyonları epidermal bariyer bozukluğuna neden olarak AD gelişiminde rol oynamaktadır. Özellikle FLG geninde homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar, erken başlangıçlı ve şiddetli AD ile ilişkilidir. Epidermal farklılaşma ve bariyer oluşumunda rol alan SPINK5, SPRR3, TMEM79, CLDN1 gibi çeşitli genlerdeki mutasyonlar da AD ile ilişkili bulunmuştur.

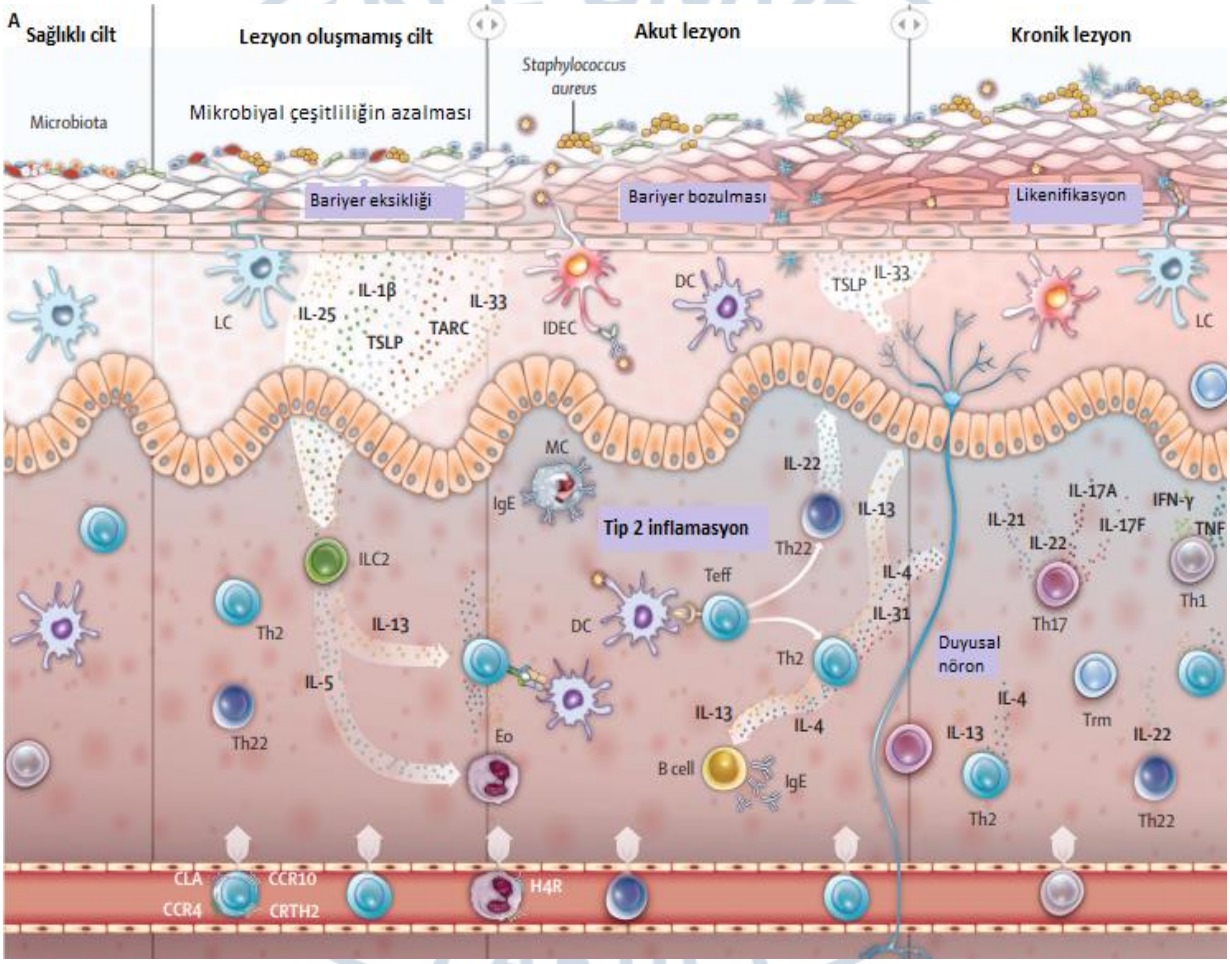
Atopik dermatitli çoğu hasta besinlere ve çevresel alerjenlere karşı IgE yanıtı geliştirmek için genetik bir yatkınlığa sahiptir. Anormal IgE yanıtları, yardımcı T hücreleri (Th2) ile ilişkili sitokinlerin aşırı üretimi sonucu oluşur. Tip 2 inflamasyon da denilen bu durum

AD'de erken başlangıç ve artmış besin ve solunum alerjisi riski ile ilişkilidir. Sanayileşmenin artışı ile birlikte değişen yaşam tarzı, artan çevre kirliliği ve sigara dumanı maruziyeti gibi bir takım çevresel faktörler genetik dizilimde belirgin bir değişikliğe neden olmaksızın genlerin ifadesinde değişikliğe yol açarak AD sıklığında artışa sebep olabilirler. Epigenetik de denilen bu süreç epidermal bariyer ve immün sistemin cevabını etkileyerek AD patogenezinde rol oynayabilir.

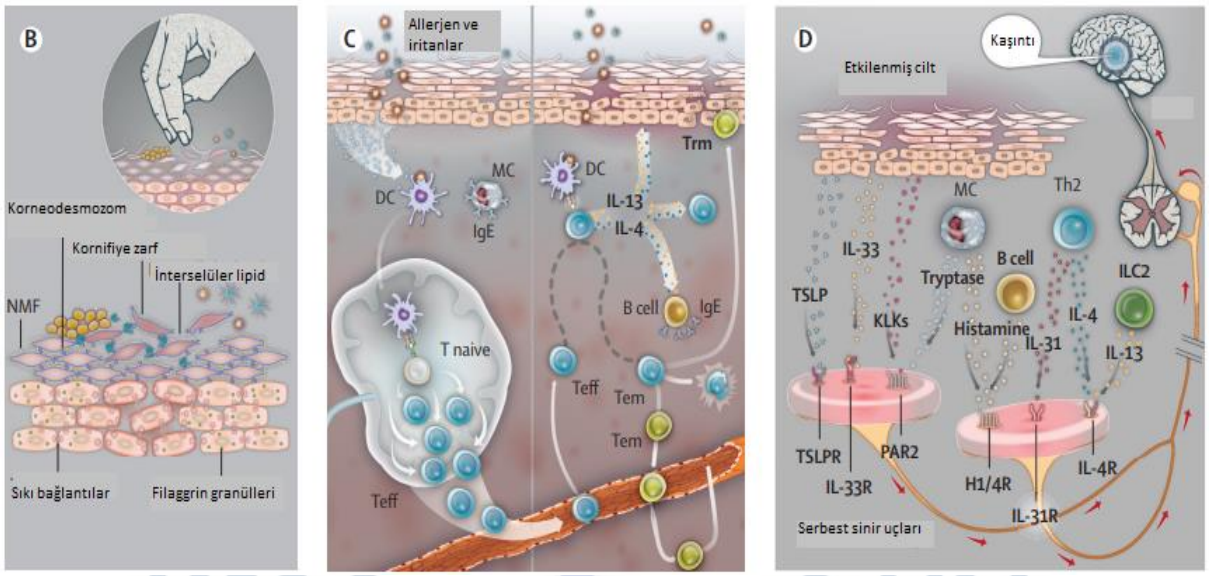
Patogenez

Deri, vücudumuzu travma, ultraviyole, radyasyon, ısı, mikroorganizmalar ile irritan, alerjen ve toksin gibi dış etkenlerden koruyan immünolojik bir organdır. Filagrin, stratum korneum bariyerinin oluşturulmasında önemli bir proteindir. Filagrin mutasyonları sonucunda cildin bariyer fonksiyonu bozulur ve transepidermal su kaybı artar. Ayrıca çevresel antijen ve patojenlerin epidermisten immün sisteme girmeleri kolaylaşır. Atopik dermatitin immünopatogenezinde epitel hücreleri, epidermal keratinositler, antijen sunan dendritik hücreler (langerhans hücreleri), lenfositler, mast hücreleri ve eozinofiller, doğal lenfoid hücreler (ILC) ile fibrositler rol alır (Şekil 1 ve 2). Atopik dermatitte hücre infiltrasyonunda ağırlıklı olarak CD4+ T lenfositleri (yardımcı T hücreleri) ile bir miktar CD8+ T lenfositleri de (sitotoksik T hücreleri) bulunmaktadır. Farklı alerjenler bu hücreleri aktive ederek ortamda bulunan deriye özgün kemokinlerin etkisiyle inflamatuar yanıt oluşturmaktadır. Özellikle mast hücreleri ve bazofillerin aktifleşerek degranüle olmasıyla histamin, prostaglandin, lökotrien, proteaz gibi mediyatörler ile IL-6, IL-8, IL-31 ve TNF-a gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ve yeniden sentezi gerçekleşir. Hasarlı deri epitel hücrelerince salgılanan timik stromal lenfopoietin (TSLP) de bu süreçte Th2 tip immün yanıtı daha da pekiştirir. Atopik dermatitli hastaların lezyonlarında bulunan Langerhans hücreleri Th2 tipte immün yanıtı indükleyerek akut fazda görülen reaksiyonlara neden olmaktadır. AD immünopatogenezinde çevresel alerjen ve mikroorganizmalara karşı aşırı T hücre yanıtı; özellikle akut dönemde Th2 tip immün yanıt baskın görülür. Akut fazda Th2 hücreleri artmış miktarlarda IL-4, IL-5 ve IL-13 salgılayarak IgE üretimini ve dokuya eozinofil göçünü artırır. Kronikleşme ise Th1, Th2, Th17 ve Th22 immün yanıtların etkisiyle oluşur. Derideki Langerhans hücrelerince ve keratinositler tarafından salgılanan inflamatuvar sitokinlerden IL-12 ve IL-18 ve kemokinler makrofaj, bazofil, eozinofil, nötrofil ve T hücrelerinin enflamatuvar bölgeye birikmesine ve Th1 immün yanıtın aktivasyonuna neden olur. Th1 hücrelerince salınan interferon gamma (IFN-γ) keratinosit apopitozunu indükleyerek egzemanın oluşumundan sorumludur. Öte yandan, Th22 hücreleri de derinin kalınlaşmasını ve derideki yeniden yapılanmayı (remodeling) indükler. Antimikrobiyal peptitlerin azalması, lipid/seramid içeriğinin azalması, endojen proteolitik

enzim seviyeleri artışı epidermal bariyerin disfonksiyonu ve deri mikrobiyotasının bozulması AD'de Staphylococcus aureus gibi patojenlerin kolonizasyonunda önemli rol oynar. Ekzojen maruziyetler (bazik sabun kullanımı gibi) cilt pH'sini ve endojen proteazların aktivitesini arttırarak epidermal bariyer fonksiyonunun bozulmasına ve sonuç olarak deriye alerjen girişinin artmasına ve mikrobiyal kolonizasyona katkıda bulunur. Atopik dermatitte kaşıntının oluşum mekanizmalarında histaminden bağımsız mekanizmalar rol oynamaktadır. Kaşıntı kutanöz sinir lifleri, geçici reseptör potansiyeli (TRP) A1, proteinaz ile aktive olan reseptörler çeşitli mediyatörler aracılığıyla tetiklenir.



Şekil 1. Atopik dermatitin patogenezi, ana mekanizmaları ve patofizyolojisi. (A) Klinik olarak etkilenmemiş ciltte yüzey mikrobiyomunun çeşitliliğinin azalmasıyla birlikte bozulmuş bir epidermal bariyer işlevi vardır. (5 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)



Şekil 2. Atopik dermatit patogenezinde Kaşıntı, çeşitli pruritojenler tarafından indüklenir ve kaşıntılı sinyali kutanöz pruriseptif birincil duyusal sinirler tarafından beyine iletilir (B-D). CCR=CC kemokin reseptörü. CLA= kutanöz lenfositle ilişkili antijen. CRTH2= Th2 hücresinde eksprese edilen kemoatraktan reseptör-homolog molekül. DC=dendritik hücre. H1/4=histamin 1/4. IDEC=inflamatuar dendritik epidermal hücre. KLK=kallikrein ile ilişkili peptidaz. LC=lenfoid hücre. MC=mast hücresi. NMF=doğal nemlendirme faktörü. PAR2=proteazla aktive olan reseptör 2. TARC=timus ve aktivasyonla düzenlenen kemokin. Teff=efektör T hücresi. Tem=efektör bellek T hücresi. Tnaive=naif T hücresi. Trm=dokuda yerleşik bellek T hücresi.) (5 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)

Tanı

Atopik dermatit tanısı klinik olarak konulur. Kaşıntılı, kronik olarak tekrarlayan egzemanın yaş gruplarına göre değişen lezyon dağılımı tanı için yeterlidir. Akut AD, kaşıntılı eritematöz papüller, ödem, ekskoriyasyonlar, küçük vezikülasyonlar ve seröz eksüda ile karakterizedir. Sızıntı, sulanma ve kabuklaşma görülebilir. Kronik AD ise likenifikasyon gösteren kalınlaşmış deri ile karakterizedir (Şekil 3). Cilt kuruluğu AD'de hayatın ilk günlerinden itibaren görülür.

Atopik dermatitin diğer dermatitlerden en ayırt edici özelliği yaş gruplarına göre egzemanın değişen lokalizasyonudur (Şekil 4).

1- **Bebeklik dönemi:** Bebeklerde AD genellikle ilk olarak yanaklarda ortaya çıkar. Yüz, kafa derisi ve ekstremitelerin ekstansör yerlerini etkiler ancak tipik olarak bebek bezi bölgesinde görülmez.

2- **Çocukluk dönemi:** Çocuklarda egzematöz lezyonların devam ettiği fakat likenifikasyonun daha ön planda olduğu daha çok ekstremitelerin fleksör alanlarında (fleksural egzema), baş bölgesinde ve ağız çevresinde döküntü gözlenir.

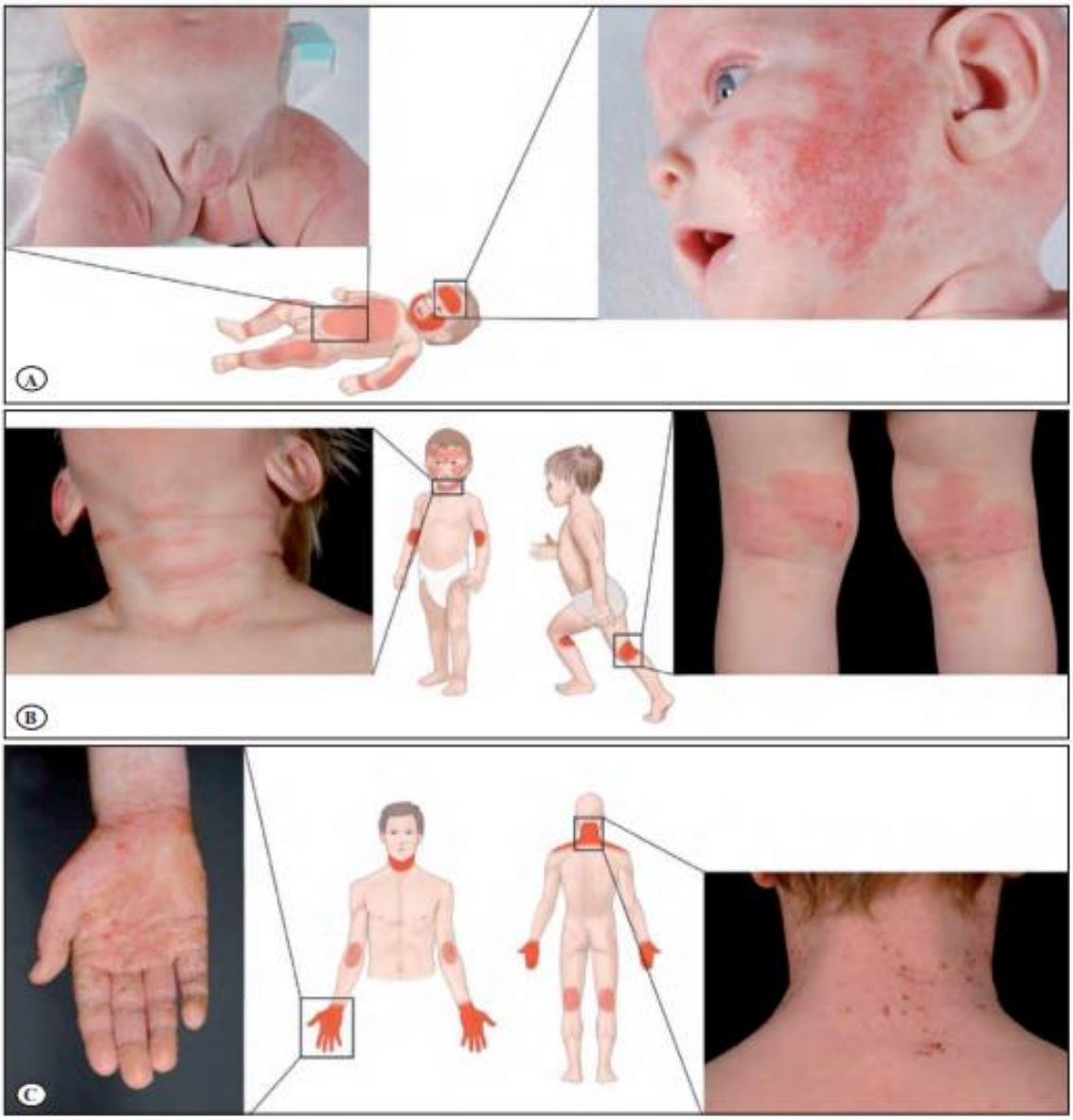
3- **Ergenlik ve genç erişkin dönemi:** Ergenler ve genç erişkinlerde baş, boyun ve ekstremite fleksör alanlarında görülür.



Şekil 3. Akut atopik dermatit (solda), kronik atopik dermatit (sağda) (Pamukkale Üniversitesi Çocuk Alerji Bilim Dalı Arşivinden alınmıştır)

Atopik dermatitte rutin laboratuvar tetkikleri şart değildir. Eozinofili ve/veya serum total IgE yüksekliği olabilir ancak bu testler AD'e özgü olmayıp tanı koydurucu değildir. Atopik dermatite besin alerjisi veya aeroallerjen duyarlılığı eşlik edebilir ve egzamayı alevlendirebilir. Böyle bir şüphe durumunda; deri prik testi, besin veya aeroalerjen spesifik IgE ve gerekirse provokasyon testleri yapılabilir.

Atopik dermatitte tanıya yardımcı olabilmek için bazı kriterler tanımlanmıştır. Bunlardan en çok bilineni 1980 yılında ortaya konan Hanifin-Rajka kriterleridir. Dört majör ve 23 minör kriterden oluşur. Tanı için 3 majör kriter ve 3 minör kriterin olması gerekmektedir (Tablo 1). Diğer öne çıkan kriterler İngiliz çalışma grubunun önerisi olan Williams tanı kriterleri olup bir temel bulgu ve beş majör kriterden oluşmakta ve herhangi bir laboratuvar testi içermemektedir (Tablo 2). Günümüze kadar yapılan çalışmalarda Williams kriterlerinin AD tanısı için yüksek özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiş, epidemiyoloijk ve klinik çalışmalarda ve günlük pratikte uygulanabilir bir kriter olduğu kabul edilmiştir.



Şekil 4. Farklı yaş gruplarında atopik dermatitin tipik görüntü ve lokalizasyonu. A) Bebeklik döneminde yanaklarda, ekstremite ekstansör yüzeylerinde olur. Ağız çevresini ve bez bölgesini tutmaz. B) İki yaşından itibaren ekstremitelerin fleksör kısımlarında görülmeye başlar. C) Ergen ve erişkinlerde baş ve boyun, omuzlar ve gövde üst kısmı, el ve ayak bileği, ekstremite fleksör alanlarında likenifiye ve kaşıntılı plaklar şeklinde görülür. (18 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Atopik dermatitin şiddeti hafif, orta veya ağır olabilir. Şiddeti belirlemek için farklı skorlama ölçekleri kullanılmaktadır. Bu ölçekler SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index) "Atopik dermatit ağırlık ölçeği", EASI (Eczema Area and Severity Index) "Egzema alanı ve ağırlık indeksi" ve POEM (Patient-Oriented Dermatit Measure) "Hasta odaklı egzema ölçeği"dir.

Tablo 1. Hanifin-Rajka Kriterleri (14 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Majör kriterler	
1.Kaşıntı 2.Tipik morfoloji ve dağılım gösteren deri lezyonları (ergen ve erişkinlerde fleksural, bebek ve küçük çocuklarda ise ekstansör bölümlerde ve yüzde tutulum) 3.Kronik, yineleyen dermatit 4.Kişisel ya da ailesel atopi öyküsü	
Minör Bulgular	
1. Kserozis 2. İktiyozis/palmar hiperlinearite/keratozis pilaris 3. Tip-1 deri testlerinde reaktivite 4. Artmış serum IgE 5. Erken başlangıç yaşı 6. Deri enfeksiyonlarına eğilim 7. Özgül olmayan el ve ayak dermatitlerine eğilim 8. Meme başı egzeması 9. Keilitis 10. Yineleyen konjunktivit 11. "Dennie-Morgan" infraorbital kıvrımları 12. Keratokonus	13. Anterior subkapsüler katarakt 14. Orbital koyulaşma 15. Yüzde solukluk ya da eritem 16. Pitriyazis alba 17. Ön boyun kıvrımları 18. Terlemeye bağlı kaşıntı 19.Yün ve lipid çözücülere karşı intolerans 20. Perifolliküler belirginleşme 21. Besin intoleransı 22. Çevresel ve emosyonel faktörlerden etkilenme 23. Beyaz dermografizm

Tablo 2. İngiliz Çalışma Grubu Tanı Kriterleri (William's) (14 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Mutlaka olması gereken kriter
Deride kaşıntılı dermatoz varlığı (veya küçük çocuklarda böyle bir durumun anne-baba tarafından bildirilmesi gerekmektedir)
Diğer kriterler
1. Fleksural tutulum varlığı (popliteal fossa, antekubital bölge, boyun, ayak bileğinin ön yüzü; 10 yaşından küçüklerde ayrıca yanakların tutulması) 2. Kişisel astım veya saman nezlesi öyküsü (dört yaşından küçük çocuklarda birinci derece yakınlarından birisinde atopik hastalık öyküsü) 3. Yaygın deri kuruluğu öyküsü (son bir yılda) 4. Görünür fleksural egzema (dört yaşından küçüklerde ayrıca yanakların, alın ve ekstremitelerin dış yüzeylerinin tutulması) 5. Döküntünün iki yaşından önce başlamış olması (dört yaşından küçüklerde bu özellik kullanılmamaktadır)

Ayırıcı Tanı

Atopik dermatit tanısı klinik olarak konulduğundan benzer klinik bulgu ve belirtilerle seyredebilecek diğer hastalıklardan ayırıcı tanısını çok iyi yapmak gerekir. Bu hastalıklar Tablo 3'te verilmiştir. Örneğin Seboreik dermatit (SD) yaş grubundan bağımsız olarak saçlı deri, kaşlar, burun, yanaklar, kulak arkası ve kulak içi, göğüs ortası, sırt ortası, nadir olarak da koltuk altı ve kasık bölgelerini tutar. Eritemli zeminde sarımsı, yağlı krutlu skuamlar olması ve belirgin kaşıntı olmaması ile AD'den ayırt edilebilir (Şekil 5).



Şekil 5. Seboreik dermatit (Pamukkale Üniversitesi Çocuk Alerji Bilim Dalı Arşivinden alınmıştır)

Kontakt dermatit, lezyonların sadece egzemaya neden olan spesifik ajanın (nikel, kemer tokası, kolye gibi) cilde temas ettiği yer ile sınırlı olması ile AD'den ayırt edilebilir. Nummüler egzama, genellikle madeni para şeklindeki plaklarla karakterizedir. Uyuzda lezyonların genellikle koltuk altı ve kasık bölgelerinde olması ve yoğun kaşıntılı lineer lezyonların varlığı onu AD'den ayırır. Ancak bebeklik ve çocukluk çağında erişkindeki gibi lineer lezyonlar görülmeyebilir. Ekzematöz döküntülerle kendini gösterebilen immün yetmezlikler arasında Wiskott-Aldrich sendromu, ağır kombine immün yetmezlik, hiper-immünoglobulin E (IgE) sendromu, X'e bağlı poliendokrinopati ve enteropati ile giden immün yetmezlik (IPEX) yer alır. Ağır AD saptanan hastaların hepsi mutlaka primer immün yetmezlik açısından araştırılmalıdır.

Tedavi

Atopik dermatit tedavisi birden fazla bileşeni olan uzun süreli bir tedavidir. Bu tedavinin ana başlıkları şunlardır;

1- Tetikleyici faktörlerden uzaklaşma
2- Derinin hidrasyonu ve nemlendiriciler
3- Topikal anti-enflamatuvar ilaçlar
4- Kaşıntı giderici veya azaltıcı tedavi
5- Anti-bakteriyel önlemler

Tablo 3. Atopik dermatit ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar

Kronik dermatozlar	Malignensi
– Seboreik dermatit	– Kutanöz T hücreli lenfoma
– Kontakt dermatit	– Letterer-Siwe Hastalığı
– Numnüler dermatit	Konjenital hastalıklar
– Psöriazis	– Netherton sendromu
– İktiyozis	– Familyal keratozis pilaris
Enfeksiyon, enfestasyon	Metabolik bozukluklar
– Skabies	– Çinko eksikliği
– HIV dermatiti	– Pridoksin eksikliği
– Dermatofitler	– Multipl karboksilaz eksikliği
İmmün yetmezlikler	– Fenilketonüri
– Wiskott-Aldrich sendromu	Otoimmün hastalıklar
– Hiper IgE sendromu	– Dermatitis herpetiformis
– IPEX sendromu	– Graft Versus Host
Ağır kombine immün yetmezlikler	– Dermatomiyozis

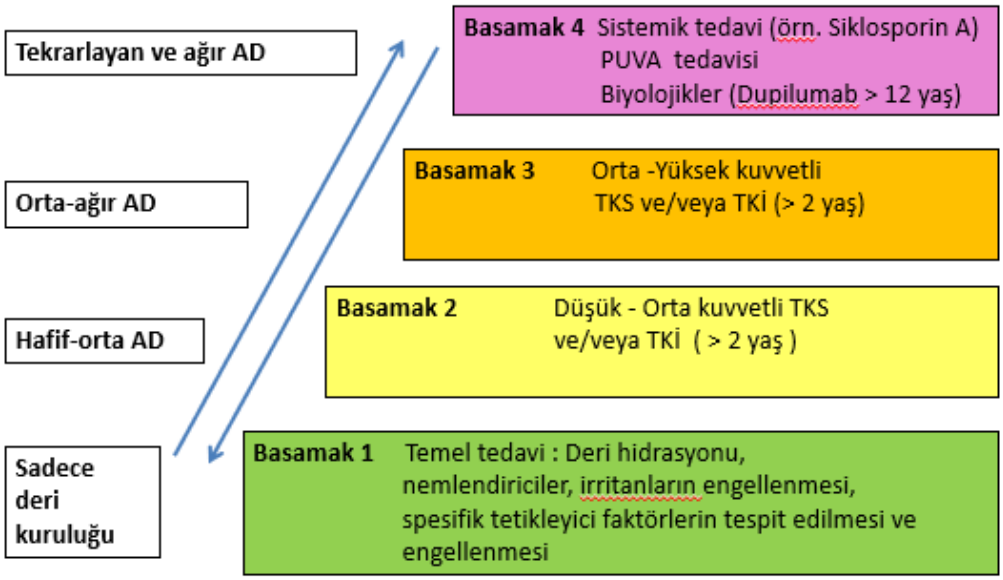
Atopik dermatiti alevlendirebilecek genel (tahriş edici /irritan maddeler, terleme, sıcak, enfeksiyöz ajanlar ve stresörler gibi) ve hastaya özgü (besin /aeroalerjenler) tetikleyicilerden uzaklaşmak ve derinin hidrasyonunu sağlamak tedavinin temelini oluşturmaktadır. Atopik dermatitli çocuklar, sağlıklı çocuklardan farklı olarak cilt koruyucu yağ tabakasını kaybetmeye eğilimli oldukları için bu hastalar haftada en fazla iki/üç kez yıkanmalıdır. Bu sayede irritanların, allerjenlerin ve patojenlerin ciltten uzaklaştırılması ve aynı zamanda semptomatik rahatlama sağlanır. Banyoda geçen süre ortalama 10 dakikayı geçmemelidir. Yıkanma işleminin son iki dakikasında epidermisten su kaybını önlemek için banyo yağları kullanılabilir. Sonrasında yumuşak bir havlu ile nazikçe tamponlanarak cilt kurulanır. Bariyer fonksiyonu bozuk olan, kuru, aşırı duyarlı ve geçirgen olan derinin hidrasyonu, düzenli olarak nemlendirici/emolyentler ile günde birkaç kez desteklenmelidir. Nemlendirme özellikle banyodan sonra 5 dk içinde yapılmalıdır. Böylece var olan nem korunabilir. Nemlendiricinin daha uzun kalması için özel kıyafetler de önerilebilir.

Anti-inflamatuvar tedavide topikal kortikosteroidler (TKS) her yaşta kullanılabilen, ilk seçenek ilaçlardır. Akut dönemde kısa süreli kullanımı (3-7 gün) önerilir. Antiinflamatuvar tedavi akut alevlenmeler sırasında (aktif tedavi) kullanılabileceği gibi sık tekrarlayan

alevlenmelerle giden dirençli vakalarda haftada 2-3 gün olacak şekilde idame tedavi (proaktif) olarak da uygulanabilir. Kullanılacak TKS'in kuvveti (zayıf, orta, güçlü), şekli (losyon, krem, pomad) ve kullanma süresi egzemanın şiddetine, derinin kalınlığına, kullanılacak yüzey alanına, derinin emebilme kapasitesine göre seçilir. Losyon formunda sulu kısım daha fazladır, çabuk emilir, saçlı deri lezyonlarında tercih edilir. Kremlerde yağ-su oranı dengelidir, sulantılı lezyonlarda lezyonu kurutmada etkilidir. Pomadlarda ise yağ oranı çok yüksek olup kuru/likenifiye ve kabuklu lezyonlarda tercih edilir. Aynı derişimde etken maddeye sahip olan ürünler arasında potensi en fazla olan pomad formu; en az olan ise losyon formudur. Nemli ciltte TKS'nin potensi artar. Bu nedenle cilt nemli iken düşük potensli TKS kullanılmalıdır. Topikal steroidlerde uzun süreli veya yüksek potens kullanımda deride strialar, telenjektazi, atrofi gibi yan etkiler oluşabilirken nadiren Cushing sendromu gibi sistemik yan etkileri gözlenebilir. Bu nedenle TKS'ler özellikle küçük çocuklarda dikkatli kullanılmalıdır.

Topikal pimekrolimus ve takrolimus, topikal kalsinörin inhibitörleri (TKİ) olup, AD'de ikinci seçenek anti-inflamatuvar ilaçlardır. Aynı zamanda immünmodulatuvar etkileri de bulunmaktadır. İki yaş ve üzeri çocuklarda ruhsatlandırılmıştır. Sadece immün hücrelere etkili olmaları, fibroblastları etkilememeleri ve deride atrofiye neden olmamaları TKS'lere göre avantaj sağlar. Topikal kortikosteroidlerin yan etkilerinden dolayı tercih edilmediği durumlarda ve derinin ince olduğu yüz, göz kapakları, ağız çevresi, koltuk altı, genital bölge ve kasık kıvrımlarında kullanılır.

Klasik tedavi yaklaşımları ile yanıt alınamayan AD'li hastalarda bazı sistemik tedaviler denenebilir. Bu ilaçlar; sistemik kortikosteroidler, siklosporin, azatiopürin, metotreksat gibi immünmodülatör ajanlar, janus kinaz (JAK) inhibitörleri (upadasitinib, abrositinib) ve Dupilumab (Anti-IL-4Rα) ve omalizumab (Anti-IgE) gibi biyolojik ajanlar olup optimum topikal tedaviye yanıtsız orta-ağır AD tedavisinde en yaygın kullanılan sistemik ilaçlardır. Psöralenler (fotosensitizasyonu arttıran ilaçlar) ve UVA ışınlarının birlikte kullanıldığı tedavi şekli PUVA, ağır AD tedavisinde bakteriyel kolonizasyonu ve TKS gereksinimini azaltarak etkili olabilir. Eğer tespit edilen alerjisi var ise seçilmiş hastalarda alerjen spesifik immünoterapi uygulanabilir. Atopik dermatitte tedavi algortiması Şekil 6'da özetlenmiştir.



Şekil 6. Atopik dermatitte basamak tedavisi (17'nolu kaynaktan düzenlenmiştir)

Komplikasyonlar

Atopik dermatit sıklıkla bakteriyel, fungal veya viral enfeksiyonlarla komplike hale gelebilir. Atopik dermatitli olgularda ciltte yüksek oranda S. aureus kolonizasyonu saptanmıştır. Atopik dermatitli kişilerde görülen bakteriyel enfeksiyondan en sık sorumlu ajanlar da S. Aureus ve grup A streptokoklar (S.pyogenes)'dır. İmpetigo gibi sekonder cilt enfeksiyonları geliştiğinde topikal antibiyoterapinin yanı sıra sistemik antibiyoterapi de verilmelidir. Bakteriyel ajanlar dışında AD'de lezyonlar molluscum contagiosum ve egzema herpetikum gibi deri enfeksiyonları ile de komplike olabilir. Atopik dermatitli hastalarda ortaya çıkan oküler komorbiditeler arasında atopik keratokonjonktivit (AKC) ve vernal keratokonjonktivit bulunur. Bir komplike AD olgusu Şekil 7'de verilmiştir.



Şekil 7. Komplike atopik dermatit olgusu (Pamukkale Üniversitesi Çocuk Alerji Bilim Dalı Arşivinden alınmıştır)

Prognoz

Atopik dermatit lezyonları genellikle iz bırakmadan iyileşir ve genellikle yaşla birlikte remisyona girer. Özellikle ağır AD'li hastalarda besin allerjisi tetikleyici rolünde bu tabloya eşlik etmektedir. Atopik hastalıkların doğal gelişim sürecini ifade eden alerjik yürüyüşün (atopik marş) ilk basamağı AD'dir. Besin allerjisi ile birlikte AD atopik yürüyüşün erken basamağını, allerjik rinit ve astım ise geç basamağını oluşturur. Erken başlayan ağır atopik dermatit, erken besin duyarlanması ve kuvvetli aile öyküsü olan çocuklarda astım/allerjik rinit daha sık görülür.

Kaynaklar

1. Akdis C. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions?. Nat Rev Immunol. 2021;21(11):739-751.
2. Boguniewicz M, Leung DYM. Evaluation and Management of Atopic Dermatitis In: Pediatric Allergy: Principles and Practice 4th Edition. eds Leung D, Akdis C, Bacharier L, Cunningham-Rundles C, Sicherer S, Sampson H. China, Elsevier 2021;38:318-328.
3. Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic Dermatitis In: Holgate ST,O'Hehir RE, Broide DH, Bacharier LB, Hershey GK, Peebles RS es. Middleton's Allergy Principles&Practice, 9.ed. Elsevier 2020;33:530-552.
4. Chovatiya R. Atopic Dermatitis (Eczema). JAMA. 2023;17;329(3):268.
5. Sinéad M Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. Lancet. 2020;1;396(10247):345-360.
6. Martin MJ, Estravís M, García-Sánchez A, Dávila I, Isidoro-García M, Sanz C. Genetics and epigenetics of atopic dermatitis: an updated systematic review. Genes (Basel). 2020;11: 442.
7. Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, Ong PY. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(1):91-101.
8. Drislane C, Irvine AD. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;124:36-43.
9. Bonamonte D, Filoni A., Vestita M., Romita P., Foti C., Angelini G. The Role of the Environmental Risk Factors in the Pathogenesis and Clinical Outcome of Atopic Dermatitis. Biomed. Res. Int. 2019;2019:2450605.

10. Abuabara K, Yu AM, Okhovat JP, Allen IE, Langan SM. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Allergy. 2018;73: 696–704.
11. Abuabara K, Hoffstad O, Troxel AB, Gelfand JM, McCulloch CE, Margolis DJ. Patterns and predictors of atopic dermatitis disease control past childhood: an observational cohort study. J Allergy Clin Immunol. 2018;141:778–80.
12. Dizon MP, Yu AM, Singh RK, et al. Systematic review of atopic dermatitis disease definition in studies using routinely collected health data. Br J Dermatol. 2018;178:1280–87.
13. Weidinger S, Beck L.A., Bieber T., Kabashima K., Irvine A.D. Atopic dermatitis. Nat. Rev. Dis. Prim. 2018;4:1.
14. Aksu K, Arga M, Asılsoy S, Avcıl S, Çetınkaya F, et al. Diagnosis and Management of Atopic Dermatitis: National Guideline 2018. Asthma Allergy Immunology. 2018;16:Supplement: 2, 1-95.
15. Chalmers JR, Haines RH, Mitchell EJ, et al. Effectiveness and costeffectiveness of daily all-over-body application of emollient during the first year of life for preventing atopic eczema in high-risk children (the BEEP trial): protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2017;21;18(1):343.
16. Roduit C, Frei R, Depner M, et al. Phenotypes of atopic dermatitis depending on the timing of onset and progression in childhood. JAMA Pediatr. 2017;171: 655–62.
17. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. Allergy. 2006;61: 969-987.
18. Paller AS, Siegfried EC, Simpson EL, et al. Dupilumab Safety and Efficacy up to 1 Year in Children Aged 6 Months to 5 Years with Atopic Dermatitis: Results from a Phase 3 Open-Label Extension Study. Am J Clin Dermatol. 2024 Jul;25(4):655-668.
19. Paller AS, Ladizinski B, Mendes-Bastos P, Siegfried E, Soong W, Prajapati VH, et al. Efficacy and safety of Upadacitinib treat ment in adolescents with moderate-to-severe atopic dermati tis: Analysis of the Measure Up 1, Measure Up 2, and AD Up randomized clinical trials. JAMA Dermatol. 2023;159(5):526 535.

HIŞILTILI ÇOCUK

Prof. Dr. Ebru ARIK YILMAZ
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

Hışıltı (Vizing) Nedir?

Hışıltı, alt hava yollarının herhangi bir nedenle daralması sonucu ekspiryumda hava çıkışının zorlanması nedeniyle akciğer oskültasyonunda duyulan müzikal bir sestir. Daralma çok şiddetli olduğunda dışarıdan da duyulabilir. Bu ses toplumsal ve kültürel farklılıklara göre aileler tarafından göğüste ötme sesi, ıslık sesi, miyavlama sesi olarak da adlandırılabilir. Hışıltılı çocukta hışıltı nedenlerini araştırmadan önce sesin gerçekten alt hava yollarından gelip gelmediği ayırt edilmelidir.

Hışıltı çocukluk çağında en sık görülen solunum belirtilerinden biridir. Üç yaşından küçük neredeyse her 3 çocuktan biri, 6 yaşından küçük her iki çocuktan biri hışıltı şikayeti ile başvurabilmektedir. Hava yolu çapının daha dar olması ve solunum yolu enfeksiyonlarına daha fazla maruz kalması gibi nedenlerle okul öncesi çocuklarda erişkinlere göre daha fazla karşılaşılmaktadır. Özellikle anatomik olarak hava yolu çapının daha küçük olduğu erkek bebek-çocuklarda, < 2 yaşta, prenatal veya postnatal sigara maruziyetinde, doğumda solunum problemi yaşamış olanlarda, yeterince anne sütü almamış olanlarda ve kalabalık ev-kreş şartlarına maruz kalanlarda hışıltı daha fazla görülmektedir.

Alt hava yollarının daralmasının bir işareti olan hışıltının çocukluk çağında çok farklı sebepleri olabilmektedir. Alt hava yollarını içerden daraltan veya dışarıdan bası yolu ile daraltan nedenler olabileceği gibi hava yolunun kendisinin de inflamasyon veya bronkospazm ile daralması hışıltıya neden olabilir. Bu nedenler etkiledikleri yerlere göre Tablo 1'de verilmiştir.

Hışıltılı Çocuğa Yaklaşım

İyi bir öykü ve fizik muayene ve öykü ve fizik muayenenin yönlendirdiği laboratuvar veya görüntüleme yöntemleri ile hışıltının nedeni çoğunlukla ortaya konulabilmektedir.

Tablo 1. Havayolunda etkiledikleri yere göre hışıltı nedenleri

Hava yolunu içeriden daraltan nedenler	**Havayolu inflamasyonu**	**Hava yolunu dışarıdan daraltan nedenler**
• Aspirasyon sendromları Yabancı cisim aspirasyonu Gastroözefagial reflü • Mukosiliyer sistem bozuklukları Kistik fibrozis Primer siliyer diskinezi • Enfeksiyöz Endobronşiyal tüberküloz • Malignensi Endobronşial tümör	• Enfeksiyöz Viral (Respiratuvar sinsityal virüs, rinovirüs, influenza, parainfluenza insan metapnömovirüsü, adenovirüs Bakteriyel (Klamidya gibi) Diğer (Tüberküloz gibi) •Alerjik (Astım gibi) •Diğer kronik inflamasyon Bronkopulmoner displazi Bronşiolitis obliterans	• Malignensi / Tümörler • Lenfadenopati • Özefagus yabancı cisim • Konjenital anomaliler Havayolu anomalileri (bronkojenik kist gibi) Konjenital kalp-damar hastalıkları; Sağ atrium genişlemesi ile seyredenler, vasküler ring, dilate pulmoner arter gibi vasküler anomaliler)

Öykü

Öyküde öncelikli olarak hışıltının süresi sorgulanmalıdır. Hışıltı 1-2 hafta sürmüşse akut; 4 haftayı geçmişse persistan, arada düzelmelerle 3 ve daha fazla tekrarlamışsa tekrarlayan hışıltı olarak adlandırılır. Hışıltı süresine göre nedenler Tablo 2'de verilmiştir. Hışıltılı çocuğa yaklaşımda bir diğer önemli nokta hastanın yaşıdır. Yaş gruplarına göre hışıltı etiyolojisi Tablo 3'te verilmiştir. Etiyolojiyi belirlemeye yönelik ayrıca eşlik eden diğer belirtilerin varlığı (ateş, öksürük, balgam gibi), hışıltının pozisyonla veya beslenmeyle ilgisi, olası tetikleyiciler (efor, koku gibi), beslenme güçlükleri, büyüme/gelişimi, kilo alımı, kilo kaybı, tedavi yanıtı, hospitalizasyon, acil başvuru öyküsü sorulmalıdır. Özgeçmişte ayrıca prenatal (sigara maruziyeti gibi), natal (gestasyon yaşı) ve postnatal (entübasyon, O_2 ihtiyacı öyküsü gibi) sorulmalıdır. Soygeçmiş öyküsünde ebeveyn akrabalığı, kardeş ölüm öyküsü, ailede benzer şikayet olup olmadığı sorulmalıdır. Yaşam koşulları özellikle kalabalık ortam, kreş sorulmalı, ev içi sigara maruziyeti, evcil hayvan varlığı, tüberküloz teması sorgulanmalıdır.

Tablo 2. Hışıltı süresine göre hışıltı nedenleri

AKUT HIŞILTI (1-2 hafta)	TEKRARLAYAN (Aralarda düzelme olmak koşulu ile herhangi bir zamanda 3 kez hışıltı atağı) veya PERSİSTAN HIŞILTI (> 4 hafta)
Akut bronşiyolit	Astım
Yabancı cisim aspirasyonu	Gastroözefagial reflü
Allerjik reaksiyon (anafilaksi komponenti gibi)	Kistik fibrozis, Primer siliyer diskinezi gibi mukosilier sistem bozuklukları
Astım ilk atağı	İmmün yetmezlik
Toksik gaz inhalasyonu	Bronkopulmoner displazi
	Bronşiolitis obliterans
	Konjenital anomaliler
	Yabancı cisim aspirasyonu
	Kitle

Tablo 3. Yaş gruplarına göre hışıltı etiyolojisi

Süt çocuğu	Okul öncesi	Okul çağı
Enfeksiyonlar	Astım	Astım
Konjenital anomaliler	Kistik fibrozis	Gastroözefagial reflü
Doğumla ilgili	Primer siliyer diskinezi	Allerjik reaksiyon
İmmün yetmezlik	İmmün yetmezlik	Vokal kord disfonksiyonu
Kistik fibrozis	Gastroözefagial reflü	Tüberküloz
Allerjik reaksiyon	Yabancı cisim aspirasyonu	Kistik Fibrozis
Astım ilk atağı	Allerjik reaksiyon	Primer siliyer diskinezi
Yabancı cisim aspirasyonu	Konjenital anomaliler	Kitle
Bronkopulmoner displazi		
Bronşiolitis obliterans		

Fizik muayene

Hışıltılı çocukta detaylı bir sistemik muayene yapılmalıdır. Solunum sayısı, kalp atım hızı, oksijen saturasyonunu içeren vital bulguları kaydedilmeli, boy ve kilo ölçülmelidir. Solunum muayenesinde solunum eforunda artma olup olmadığı, dispne bulguları, her iki hemitoraksın solunuma eşit katılılıp katılmadığı, solunum seslerinde artma veya azalma olup olmadığı, vizingin özelliği (monofonik, polifonik, bifazik gibi), eşlik eden başka patolojik ses (ral, ronküs, stridor gibi) varlığı değerlendirilmelidir. Kardiyovasküler sistemde patolojik bir bulgu olup olmadığı, ciltte siyanoz, egzema veya hemanjiyom varlığı, parmaklarda çomaklaşma (clubbing) varlığı araştırılmalıdır.

İleri incelemeler

Öykü ve fizik muayenenin yönlendirdiği şekilde hışıltının spesifik nedenini belirleyebilmek için ileri laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri yapılır (Tablo 4).

Tablo 4. Hışıltı etiyolojisinde ileri incelemeler

- İki yönlü akciğer grafisi
- Tam kan sayımı, periferik yayma
- IgA, IgG, IgM, IgE
- Ter testi
- PPD
- Ph monitorizasyonu
- Baryumlu özefagus-mide-duodenum grafisi
- Ekokardiyografi
- BT anjiyografi
- İleri görüntüleme (Toraks BT)
- Bronkoskopi

Tedavi Yaklaşımı

Hışıltılı çocukta tedavi tamamen hışıltı nedenine yöneliktir.

Kaynaklar

1. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med. 1995;19;332(3):133-8.
2. Bisgaard H, Szefler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. Pediatr Pulmonol. 2007;42(8):723-8.

3. Doss AMA, Stokes JR. Viral Infections and Wheezing in Preschool Children. Immunol Allergy Clin North Am. 2022;42(4):727-741.
4. Eid NS, Morton RL. Rational approach to the wheezy infant. Paediatr Respir Rev. 2004;5 Suppl A:S77-9.
5. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi, Türkiye Ulusal Alerji ve İmmünoloji Derneği ile Türk Toraks Derneği, 2020, (ed. Gülfem Çelik) ISBN: 978-605-74980-0-7
6. Global initiative for asthma (GINA), Global strategy for asthma management and prevention, updated 2023 https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/ Erişim Tarihi 01.07.2023

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
1992
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLUK ÇAĞI ASTIMI

Prof. Dr. Ebru Arık Yılmaz
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

Giriş

Astım, tekrarlayan hışıltı, öksürük ve nefes darlığı atakları ile seyreden çocukluk çağının en sık görülen kronik solunum yolu hastalığıdır. Tüm dünyada 300 milyondan fazla kişiyi etkileyen ve her yıl 250000 kişinin ölümüne yol açabilen astım önemli bir sağlık sorunudur. Toplumdan topluma ve yaş gruplarına göre değişmekle birlikte çocuklarda tahmini prevalansı %2.6-30.5 arasındadır. Ülkemizde çocukluk çağında astım prevalansı %6.9-%13.8 olup bu da neredeyse her 10 çocuktan birinde astım olduğunu göstermektedir.

Alt hava yollarında birbirinden farklı patofizyolojik mekanizmalar sonucu gelişen kronik inflamasyon ile karakterize heterojen bir hastalık olan astım, belirtilerinin başlama yaşı, atak sıklığı, hastalık şiddeti, seyri farklı olan çok sayıda fenotipe sahiptir. Örneğin çocukluk çağı astımı, erişkin (geç) başlangıçlı astım, alerjik astım, non-alerjik astım, egzersizle tetiklenen bronkospazm, öksürük varyant astım, persistan hava akım kısıtlılığı ile seyreden astım gibi. Astım, kliniğe yansıyan bulgulara (fenotip) göre veya altta yatan farklı patofizyolojik mekanizmalara (endotip) göre sınıflandırılabilmektedir. Astımda çoğunlukla bulunan ortak özellikler ise alt hava yollarında kronik bir inflamasyonun varlığı, hava yollarının aşırı duyarlılığı (hiperreaktivite) ve geri dönüşümlü olabilen, değişken bir ekspiratuvar hava akım kısıtlılığıdır. Bu üç ana özellik her fenotipte ve her hastada farklı şekillerde ve şiddette olabilir.

Patogenez

Astım genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Günümüze kadar yapılan çok sayıda çalışmada astıma yatkınlık yaratan çok sayıda genetik değişken ve çevresel faktör bildirilmiştir. Çevresel faktörlere gebelikte veya yaşamın erken döneminde maruz kalmak belirli genetik değişkenlerle etkileştiğinde astım riskini artırıp azaltabilir. Çocukluk döneminde karşılaşılan bazı çevresel faktörler de astım belirtilerini ortaya çıkarabilir veya astım ataklarını tetikleyebilir. Bu çevresel faktörler, solunum alerjenleri (aeroalerjenler olarak ta adlandırılan ev tozu akarı, polenler, küf mantarları, hayvan tüyleri gibi), iç ve dış hava kirleticileri, solunum yolu enfeksiyonları ve strestir. Astım gelişim riski ile ilişkili olabilecek bazı risk faktörleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Astım riskini artıran veya artırdığı öne sürülen risk faktörleri

Değiştirilemeyen risk faktörleri	Değiştirilebilir risk faktörleri
• Genetik faktörler • Ailede astım • Erkek cinsiyet • Atopik dermatit • Allerjik rinit • Aeroallerjen duyarlılığı • Besin allerjisi	• Sigara ve hava kirleticileri • Hayatın erken döneminde sık veya şiddetli alt solunum yolu enfeksiyonu (özellikle RSV ve rinovirüs) • Annenin gebelikte strese maruz kalması • Annenin gebelikte parasetamol kullanımı • Sezeryan ile doğum

Astımda patogenez Th2 sitokinlerinin rol aldığı ve eozinofilik infalamasyonla seyreden Tip2 inflamasyon ve diğer sitokinlerin rol aldığı Tip2 olmayan inflamasyon olarak ikiye ayrılır. Tip2 inflamasyon alerjik veya nonalerjik eozinofilik inflamasyon şeklinde olabilir. Alerjik eozinofilik Tip2 inflamasyonda önce alerjenle duyarlanma gelişir ve alerjene özgü IgE antikoru oluşur. Alerjenle tekrar karşılaşma sonrası mast hücre degranülasyonu ile prostoglandin ve lökotrienler gibi inflamatuvar mediyatörler salınır. Th2 hücreler aracılığıyla salınan Th2 ilişkili sitokinler (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) de hava yolunda eozinofilik inflamasyon, ödem ve hava yolu hiperreaktivitesine neden olur. Alerjik olmayan eozinofilik Tip 2 inflamasyonda ise epitel hasarı ile açığa çıkan IL-33 ve TSLP, bazofil ve grup 2 doğal lenfosit hücrelerini (ILC2) uyararak, Th2 sitokinlerin salınmasına neden olurlar. Tip2 olmayan inflamasyonda ise nötrofilik ve IL-17 ile ilişkili olabilecek bir mekanizma olduğu ileri sürülmüştür. Astımda patogenez ne olursa olsun zamanla havayollarında "remodeling" denilen kalıcı yapısal değişiklikler ortaya çıkmakta ve bu durum persistan hava yolu akım kısıtlılığına neden olabilmektedir.

Klinik

Astımın başlıca belirtileri değişen şiddet ve sıklıkta ataklar halinde ortaya çıkan göğüste hışıltı (vizing), peş peşe kuru öksürük nöbetleri, nefes darlığı ve göğüste baskı hissidir (bunu ifade edemeyen bebek ve küçük çocuklarda huzursuzluk). Bu belirtilerin aralarda tamamen veya kısmen düzelmelerin olduğu ataklar halinde, tekrarlayıcı olması, bir takım tetikleyicilerle (Tablo 2) karşılaşma sonrası ortaya çıkabilmesi, gece ortası veya sabaha karşı ortaya çıkması ve kendiliğinden veya ilaçlarla düzelebilmesi astımın ayırt edici özelliklerindendir. Ataklar dışında hasta sağlıklı görünür ve fizik muayeneleri normaldir. Ancak tetikleyicilerle birlikte alt hava yolları daralır ve ekspiryumda hava çıkış zorlaşır. Bu durum hastada nefes darlığı, göğüste hışıltı, kuru öksürük nöbetleri ve göğüste baskı hissine neden olur. Hasta dispneik ve takipneik

görünebilir. Dispne şiddetine göre subkostal, interkostal, suprasternal retraksiyonlar olabilir. Hipoksi gelişmişse ajitasyon ve siyanoz; hiperkarbi gelişmişse uyku hali olabilir. Değişken hava yolu obstrüksiyonu nedeni solunum sesleri her iki hemitoraksta eşit duyulmayabilir. Alt hava yollarındaki obstrüksiyon nedeni ile ekspiryumda hava çıkışının azalması nedeni ile ekspiryum uzar, ekspiryum sonu veya ekspiryum boyunca vizing duyulabilir. Şiddetli obstrüksiyon varlığında vizing dışardan da duyulabilir. Hava yolu obstrüksiyon akciğerin havalanmasını bozacak şekilde şiddetli olmuşsa o bölgede atelektazi veya konsolidasyon gelişebilir. Bu durumda etkilenen akciğer alanında solunum sesleri azalmış olabilir veya hiç solunum sesi alınamayabilir. Hava giriş çıkışının çok azaldığı şiddetli yaygın obstrüksiyon varlığında ise solunum sesleri akciğerin hiçbir dinleme alanında alınamaz. Bu duruma "sessiz akciğer" denir. Astımda atağa eşlik eden bir başka patoloji olmadıkça krepitan ral duyulmaz. Solunum sistemi bulguları dışında hastada taşikardi gelişebilir. Şiddetli hava yolu obstrüksiyonu varlığında inspiryum sırasında sistolik kan basıncının 10 mmHg ve daha fazla düştüğü pulsus paradoksus (paradoksal nabız) görülebilir.

Tablo 2. Astım ataklarında tetikleyiciler

Nonspesifik Tetikleyiciler	**Spesifik (hastaya özgü) Tetikleyiciler**
• Solunum yolu enfeksiyonları (rinovirüs, RSV gibi) • Soğuk hava • Egzersiz, yoğun efor • Sigara dumanı • İç ve dış hava kirleticileri • Yoğun ve güçlü kokular	• Ev tozu akarları • Polenler (ağaç, çim, tahıl polenleri) • Hayvan alerjenleri (kedi, köpek gibi) • Küf mantarları (alternaria, aspergillus, clodosporium gibi)

Astım atağı hafif-orta-ağır veya hayatı tehdit edici şiddette olabilir. Yaş gruplarına göre astım şiddeti sınıflaması Tablo 3 ve 4'te verilmiştir.

Tablo 3. Beş yaşından küçük çocuklarda astım atak şiddeti

Belirti ve Bulgular	**Hafif**	**Şiddetli**
Bilinç değişikliği	Yok	Ajite, konfüze ve uyku hali
Konuşma	Cümle kurabilir	Kelimelerle duraklayarak konuşur
Oksijen saturasyonu	≥ %95	< %92
Siyanoz	Yok	Olabilir
Hışıltı (vizing)	Değişken	Hışıltı duyulmayabilir (sessiz akciğer)
Nabız	< 100/dk	> 200/dk (0-3 yaş); >180/dk (4-5 yaş)

4 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir

Tablo 4. Altı yaş ve üzeri çocuklarda astım atak şiddeti

Belirti ve Bulgular	Hafif-Orta	Ağır	Hayatı tehdit eden atak
Bilinç değişikliği	Yok	Ajite	Konfüze ve uyku hali
Konuşma	Cümle kurabilir	Kelimelerle durarak konuşur	Konuşamaz, çok bitkindir
Pozisyon	Oturmayı tercih eder	Öne doğru eğilerek oturmayı tercih eder	Öne doğru eğilerek oturmayı tercih eder
Solunum sayısı	< 30/dk	> 30 /dk	> 30 /dk
Nabız	100-120/dk	> 120 /dk	> 120 /dk, hipotansiyon, aritmi, bradikardi olabilir
SaO2	%90-95	< %90	< %90, siyanoz
Hışıltı (vizing)	Vizing	Vizing	Sessiz akciğer
PEF (%) (SFT veya PEFmetre ile)	> %50	< %50	Yapamaz

SaO2; oksijen saturasyonu, SFT; solunum fonksiyon testi, 4 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir

Şiddetli astım atağı için yüksek riske sahip olan hastaların özellikleri Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Hayatı tehdit edici şiddetli astım atağı için risk faktörleri

• Daha önce herhangi bir zamanda astım atağı nedeni ile yoğun bakım ünitesine yatırılmış olmak ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olmak
• Son 1 yılda şiddetli astım atağı nedeni ile acil servis başvurusu veya hospitalizasyonu olmak
• Kısa etkili β2 agonistleri çok sık kullanmak (> 1 kutu /ay tüketilmesi)
• Kontrol edici ilaç kullanmamak, düzensiz kullanmak veya tedaviye uyumsuz olmak
• Oral kortikosteroid kullanmak veya yakın zamanda kesmiş olmak
• Kendilerinde veya ebeveynlerinde psikiyatrik, psikososyal problemler olması
• Kardiyak hastalık gibi komorbiditesi olmak,
• Besin alerjisi olmak
• Yazılı astım atak planının olmaması

Tanı

Astımla ilişkili tipik solunum belirti paterni olan hastalarda değişken ekspiratuvar hava akım kısıtlılığı varlığında astım tanısı konulur. Astım tanısı klinik olarak konulduğundan benzer semptomlara neden olabilecek diğer tüm hastalıklar ile ayırıcı tanısını yapmak gerekir. Astım ayırıcı tanısında dikkat edilmesi gereken hastalıklar Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Astım ayırıcı tanısında dikkat edilmesi gereken hastalıklar

Hastalık Grupları	Örnekler
Solunum Yolu Enfeksiyonları	• Viral • Bakteriyel (B. pertusssis gibi) • Tüberküloz • Parazitik • Fungal
Kronik üst solunum yolu öksürük sendromu (eski adı postnazal akıntı sendromu)	
Konjenital anomaliler	**Solunum yolları ile ilgili** • Laringotrakeomalazi • Trakeal stenoz • Trakeomalazi • Bronkomalazi • Bronkojenik kist **Solunum yolları dışı** • Konjenital kalp hastalıkları • Vasküler ring
Akciğer ile ilgili diğer hastalıklar	Mukus tıkacı ile seyreden hastalıklar • Kistik fibrozis • Primer siliyer diskinezi Diğer kronik akciğer hastalıkları • Kronik obstrüktif akciğer hastalığı • Bronkopulmoner displazi • Bronşiektazi • Alfa1 antiripsin eksikliği
Aspirasyon Sendromları	• Yabancı cisim aspirasyonu • Gastroözefagial reflü
Hiperventilasyon, disfonksiyonel solunum, vokal kord disfonksiyonu	
Trakeobronşiyal tumör	

Öykü ve fizik muayenede bazı önemli ipuçları astım tanısından uzaklaştırabilir (Tablo 7).

Tablo 7. Çocukluk çağı astımında beklenmeyen belirti ve bulgular

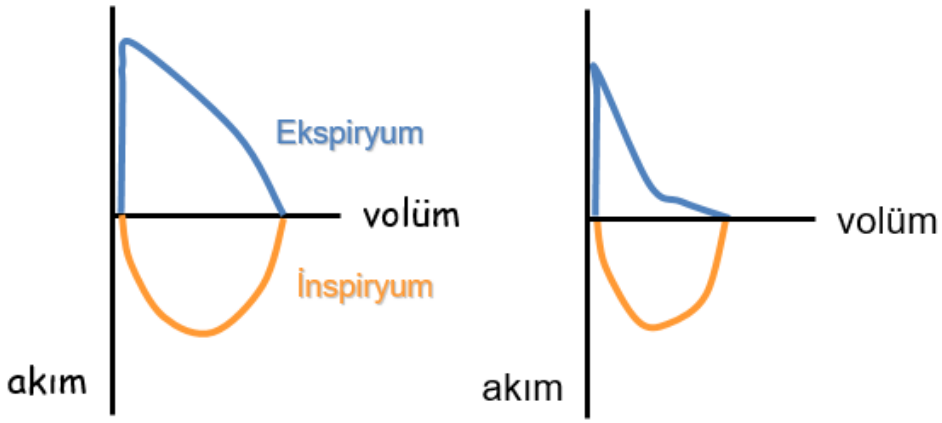
• Büyüme geriliği
• Yenidoğan veya erken süt çocuğu döneminde başlayan ve persiste eden semptomlar
• Arada düzelmelerin olmadığı, sürekli bir vizing olması
• Kronik balgamlı öksürük
• Astım için kullanılan kontrol edici tedaviye yanıtsızlık
• Fokal akciğer veya kardiyovasküler bulgu olması
• Çomak parmak

Astım tanısı yaş gruplarına göre farklı yaklaşımlar gerektirebilmektedir.

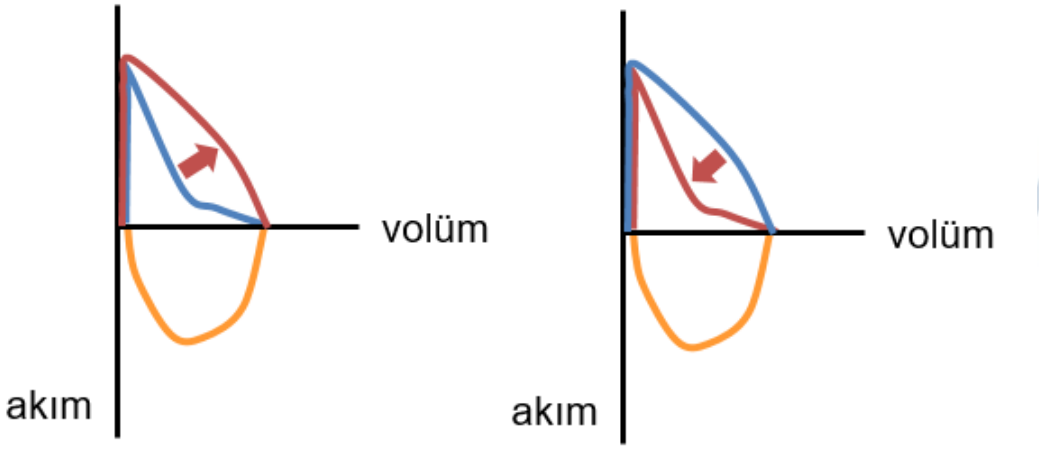
Okul öncesi çocuklarda astım tanısı (< 6 yaş) : Astım tanısı 6 yaşından küçük okul öncesi çocuklarda tamamen öyküde astım düşündüren tipik solunum bulgularının olmasına ve benzer belirti ve bulgulara neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanmasına dayanır. Hastalarda diğer tüm nedenler ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene ile dışlandıktan sonra 2-3 ay süre ile düşük doz inhaler kortikosteroid (İKS) ile semptomların kontrol altına alınıp, tedavi kesildikten sonra belirtilerin tekrar ortaya çıkmasının gösterilmesi bu yaş grubunda astım tanısını destekler.

Okul çağı çocuklarında astım tanısı (≥ 6 yaş) : Bu yaş grubunda klinik bulguların yanı sıra bazı yardımcı testler tanıyı desteklemek için kullanılabilir. Alt hava yollarının akım ve kapasiteleri hakkında bilgi veren solunum fonksiyon testleri (SFT) bunlardan biridir ve FEV_1 < %80 iken FEV_1/FVC < %80 olması veya akım-volüm eğrisinin ekspiratuvar döngüsünün konkav olması hastada alt hava yollarında obstrüksiyon varlığını gösterir. Hava yolu obstrüksiyonu varlığında hastaya inhaler kısa etkili beta 2 agonist (KEBA) verilmesinden 10-15 dk sonra FEV_1'de bazal değerine göre %12 veya 200 ml artış olması hastada "geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu" varlığını gösterir (reversibilite testi) ve astım düşündüren belirtileri olan bir hastada astım tanısını destekler. Geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu 4 haftalık İKS içeren kontrol edici tedavi sonrası yine aynı bulguların saptanması ile de desteklenebilir. Ayrıca 2 haftadan uzun süre ile günde iki kez PEFmetre ile değerlendirilen hastalarda günlük PEF değişimlerinin %13 ve üzerinde olması da hava akımındaki değişkenliğin göstergesidir. Bazal SFT'de hava yolu obstrüksiyon bulgularının olmadığı durumlarda hastaya bronkokonstrüktör bir ajan (metakolin, provokalin gibi) inhale ettirildiğinde FEV_1'de bazal değere göre %20 veya daha fazla düşme olması hastada "bronş hiperreaktivitesi"ni gösteren bir bulgudur. Bronş provokasyon testi denilen bu test astım benzeri bulguları olan bir hastada astım tanısını koymaya yardımcı olur. "Egzersiz provokasyon testi"nde de egzersiz sonrasında FEV1'de %12 ve daha fazla düşme olması egzersizle tetiklenen hava yolu aşırı duyarlılığını gösterir. Şekil 1'de sağlıklı bir çocukta ve astımlı çocukta SFT örneği verilmiştir.

Hastada sık görülen aeroalerjenlere karşı IgE duyarlılığının araştırıldığı deri prik testleri astım için tanısal olmamakla birlikte astım tanısı konulan bir hastada fenotipi belirlemek (atopik astım, nonatopik astım) ve astım ataklarını tetikleyebilecek alerjen varlığını belirlemek amacıyla yapılmaktadır. Deri prik testinde duyarlılığı araştırılan aeroalerjenler ev tozu akarları, polenler, hayvan alerjenleri ve küf mantarı sporlarıdır.



Şekil 1. Solunum fonksiyon testi ile bir akım-volüm eğrisi oluşur. Bu eğride üstte kalan eğri alt hava yollarındaki, altta kalan eğri ise üst hava yollarındaki hava akımlarını ve kapasitelerini yansıtır. A- Normal solunum fonksiyon testi, B- Alt hava yollarında hava akımını kısıtlayan obstrüktif patoloji varlığını gösteren bir SFT örneği. Zorlu ekspiryumun 1. Saniyesinde akciğerlerden çıkarılan hava volümünü gösteren FEV_1 (forced expiratory volume in 1 second) alt hava yollarını ilgilendiren obstrüksiyon varlığında düşer ve akım-volüm eğrisinin ekspiyum döngüsünde bir konkavite oluşur. FEV_1 değerinin %60-80 arasında olması hafif, %40-60 olması orta dereceli, <%40 olması ise ağır hava yolu obstrüksiyonunu gösterir.



Şekil 2. Reversibilite ve Bronş Provokasyon testleri, A, Alt hava yollarında obstrüksiyon olması durumunda reversibilite varlığını araştırmak amacıyla inhaler KEBA verilmesinden 15 dk sonra FEV_1'deki değişim ölçülür. B, Solunum fonksiyon testi normal olan bir hastaya inhaler bronkokonstrüktör ajan verildikten sonra FEV_1'de bazal değere göre değişim ölçülür.

Astım tanısında rutin olarak görüntüleme tetkikleri önerilmemektedir. Ancak astım benzeri belirtileri olan çocuklarda konjenital nedenleri ve ayırıcı tanıda yer alabilecek diğer nedenleri dışlayabilmek için veya eşlik edebilecek komorbiditelerden şüphelenilmesi

durumunda akciğer grafisi çekilmelidir. Astımda ataklar dışında akciğer grafisi tamamen normaldir. Şüphelenilen bir komplikasyon yoksa şiddetli olmayan astım ataklarında rutin akciğer grafisi çekilmesi önerilmemektedir. Atak sırasında ön-arka akciğer grafisinde hava hapsine bağlı olarak diyaframda ve kostalarda düzleşme, göğüs ön arka çağında artış, diyafram üzerinde ve retrosternal alanlarda hava hapis alanları görülebilir. Obstrüksiyon şiddetine bağlı olarak atelektazi, konsolidasyon görülebilir. Astım ataklarında en çok atelektaziye uğrayan alan sağ orta lobtur. Bu bölgeyi havalandıran sağ orta bronş oldukça dar bir açı ile ana bronştan ayrılmakta olup nispeten incedir, bu nedenle mukus veya bronkosspzam ile kolaylıkla daralabilir. Sağ orta bronşun obstrüksiyonu sonucu ortaya çıkan sağ orta lob atelektazisi "sağ orta lob sendromu" olarak ta adlandırılır. Şüphe durumunda sağ yan akciğer grafisi de çekilmelidir. Ağır ataklarda pnömomediastinium, pnömoperikardiyum, pnömotoraks veya cilt altı amfizem görülebilir.

Astımda tanı ve takipte rutin kan tetkiklerine gerek yoktur. Ancak özellikle tanı aşamasında ayırıcı tanıda düşünülen hastalıklara yönelik tetkikler yapılabilir. Orta ve daha şiddetli ataklarda kan gazı bakılmalıdır.

Tedavi

Astım tedavisinde temel prensip; semptomları kontrol altına almak, semptomların tekrar ortaya çıkmasını engellemek veya azaltmak, astım ile ilgili gelişebilecek morbidite ve mortaliteleri önlemek ve hastanın hayat kalitesini normalleştirmektir. Tedavinin iki ana bileşeni; eğitim ve farmakolojik tedavidir.

I- Eğitim: Hasta ve ailesinin astım konusunda eğitimi, astım tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Astımın kronik özelliği, ataklar ve arada düzelmelerle seyreden doğası, astım ataklarını tetikleyen genel ve varsa hastaya özgü tetikleyiciler ve korunma önlemleri anlatılmalıdır. Düzenli kullanması gereken ilaçlar, atak sırasında kullanması gereken ilaçlar ve bu ilaçların kullanım tekniği, hangi durumlarda kullanacağı anlatılmalı ve yazılı bir plan olarak hastaya verilmelidir.

II-Farmakolojik Tedavi: Astımda medikal tedavi, atak tedavisi ve profilaksi olmak üzere iki ana bölümde incelenir.

1- Atak Tedavisinde Kullanılan İlaçlar: Astım ataklarında kullanılan medikal tedaviler direkt olarak hava yollarına hızlı bir şekilde ulaşabilen ve hızlı bronkodilatasyon yapabilen ilaç gruplarıdır. Bu ilaçlar Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Astım atakları sırasında kullanılabilecek semptom giderici ilaçlar

• İnhaler Kısa Etkili Beta-2 Agonistler (KEBA)
• İnhaler Kısa Etkili Antikolinerjikler
• Sistemik Kortikosteroidler
• Magnezyum Sülfat
• Düşük Doz Budesonid ve Formeterol Kombinasyonu

a-İnhaler Kısa Etkili Beta-2 Agonistler (KEBA): Bu ilaçlar (salbutamol, levosalbutamol, albuterol ve terbutalin) inhaler olarak verildiğinde direkt olarak havayollarındaki β2 adrenerjik reseptörlerini uyararak kısa süreli bir bronkodilatasyona neden olurlar. Etkileri birkaç dakika içinde başlar ve 3-4 saat kadar sürer. Düşük antiinflamatuar etki, mukosiliyer klirensi artırma ve hava yolu ödemini azaltma etkileri de bulunmaktadır. En sık görülen yan etkileri taşikardi, tremor, ajitasyon, baş ağrısı, hipokalemidir. Güncel kılavuzlar şiddetli atakları önlemede ve semptom kontrolünde daha üstün olduğu için 6 yaş ve üzeri çocuklarda atak sırasında tek başına KEBA kullanımı yerine, her KEBA dozu ile birlikte düşük doz İKS kullanımını önermektedir.

En yaygın kullanılan KEBA salbutamoldür. Ülkemizde ölçülü doz inhaler (ÖDİ) ve nebülizer formları bulunmakta, intravenöz formu bulunmamaktadır. Oral formunun astım ataklarında yeri yoktur. Ölçülü doz inhaler formu 6 ay-11 yaş çocuklarda aracı tüp yardımıyla; 12 yaş ve üzeri çocuklarda direkt olarak kullanılabilir. Her püskürtmede 100 mcgr salbutamol bulunmakta olup astım ataklarında < 6 yaş çocuklarda 2-6 püskürtme (200-600 mcgr/doz); ≥ 6 yaş çocuklarda ise 4-10 püskürtme (400-1000 mcgr/doz) uygulanabilir. Hafif ataklarda tek sefer; orta ve şiddetli ataklarda 20 dk ara ile 3 kez kullanılabilir. Nebülizer formunda ise bir flakonda (2.5 ml) 2.5 mg salbutamol bulunmaktadır; 0.15 mg/kg/dozda (en fazla 2.5 mg) 3 ml serum fizyolojik içinde, 6-8 L/dk O2 ile birlikte verilebilir. Ağır / hayatı tehdit eden astım ataklarında 15 dk'da bir > 4 nebülizasyon (sürekli nebülizasyon) yapılabilir. Ağır olmayan astım atağı ile acil servise başvuran çocuklarda yapılan çalışmalarda salbutamolün aracı tüp ve ÖDİ ile verilmesinin nebülizatörle verilmesine benzer etki gösterdiği ve acil serviste kalış süresini kısalttığı bulunmuştur. Nebülizatör kullanımı ile çevreye viral saçılım olabileceğinden hastada solunum yolu ile bulaşıcı bir enfeksiyon varsa tedavinin negatif basınçlı bir odada yapılması önerilir.

Salbutamolün kardiyak yan etkileri bakımından daha düşük olan levo-formudur. Ülkemizde tek başına veya ipratropium bromid ile kombine olarak ÖDİ formunda bulunmaktadır.

b- İnhaler Kısa Etkili Antikolinerjikler (İpratropium Bromid): Hava yollarındaki muskarinik reseptörleri bloke ederek bronkodilatasyon sağlarlar. Bronkodilatör etkileri KEBA'lara göre daha az olup birlikte verildiklerinde KEBA'ların bronkodilatör etkisini artırırlar. Aynı zamanda mukus sekresyonunu da azaltırlar. Etki başlama zamanı KEBA'lara göre daha yavaş olup 15-30 dk'dır; etki süresi 3-5 sa'dir. Nebülizatör ile verildiğinde orta ve ağır astım ataklarında < 6 yaş çocuklarda 250 mcgr/doz (en fazla 1 mg/gün); ≥ 6 yaş çocuklarda ise 500 mcgr/doz (en fazla 2 mg/gün) kullanılabilir. Astım ataklarında KEBA ile birlikte 20 dk ara ile 3 kez verildikten sonra ilk 24-48 sa 4 doz/gün devam edilebilir. Çocukluk çağı orta-ağır astım ataklarında KEBA ile birlikte ilk 48 sa verilmesinin astıma bağlı hastaneye yatışları azalttığı, ancak hospitalize edilmiş çocuklarda hastanede kalış süresini azaltmadığı gösterilmiştir.

c- Sistemik kortikosteroid: İnhaler bronkodilatör tedavilere yanıt vermeyen, şiddetli ataklarda verilmelidir. Güçlü antiinfalamatuvar etkisi ile hava yolu ödem ve inflamasyonunu azaltır. Metilprednizolon 1-2 mg/kg/gün (< 2 yaş 20 mg; 3-5 yaş 30 mg; 6-11 yaş 40 mg geçmemelidir) 3-5 gün süre ile oral, intravenöz veya intramüsküler verilebilir. Veriliş yolları arasında etki başlama süresi bakımından fark olmayıp ortalama 30 dk'dır. Optimum etkiye ise 4 sa'de ulaşır ve 24 sa sürer. Çocuklarda ajitasyon ve huzursuzluğu artırabileceğinden intramüsküler yolla uygulama tercih edilmemelidir. En sık yan etkileri uyku bozuklukları, duygu değişimleri, iştah artışı, gastroözefagial reflü, hiperglisemidir. Az sayıda çalışmada oral deksametazonun 0.6 mg/kg/doz (1-2 gün) (en fazla 8-12 mg) da kullanılabileceği belirtilmiştir.

d- Magnezyum Sülfat: Bir kalsiyum kanal blokörü olan Magnezyum Sülfat 2 yaşından büyük, inhaler tedavilere yanıt vermeyen, şiddetli ve hayatı tehdit edebilen ataklarda kullanılabilir. Magnezyum sülfat intravenöz olarak 40-50 mg/kg dozda (en fazla 2 gr) serum fizyolojik içerisinde yavaş bir infüzyonda (20-60 dk) tek doz verilmeli, gerekirse doz 24 sa sonra tekrar edilmelidir. Etkisi hızlı başlar ve 24 sa sürer. Nebülizer formu 2 yaşın üzerindeki çocuklarda şiddetli ataklarda ilk 1 sa içinde 3 kez 150 mg verilebilir. Yan etki olarak yüzde kızarma, yorgunluk, baş ağrısı, hipotansiyon ve bulantı yapabilir. Solunum depresyonu yapabileceğinden hastalar mutlaka monitorize edilmelidir.

e- Düşük Doz Budesonid ve Formoterol Kombinasyonu: Son yıllarda yapılan çalışmalar özellikle hafif astımı olan adölesan ve erişkinlerde atak sırasında düşük doz budesonid ve formoterol kombinasyonu kullanımının, tek başına KEBA kullanılmasına göre şiddetli atakları azaltmada daha üstün olduğunu göstermiştir.

Astım Atak Tedavisi: Astım atak tedavisinin amacı hızla oksijenizasyon ve bronkodilatasyonu sağlayarak hastayı rahatlatmak ve gelişebilecek komplikasyonları önlemektir**.** Oksijen saturasyonu %94-98 arasında tutacak şekilde nazal (2 L/dk) veya maske ile (6-8 L/dk) oksijen verilmelidir. Hafif-orta astım atakları birinci basamak sağlık kuruluşlarında tedavi edilebilirken ağır ve hayatı tehdit edebilen ataklar atak tedavileri başlanarak uygun koşullarda hızlıca bir üst merkeze sevk edilmelidir. Acil serviste atak tedavi algoritması Şekil 3'te verilmiştir. Çocuklarda astım atak tedavisinde lökotrien reseptör antagonistlerinin, mukolitik, ekspektoran ve antitusiflerin, sedatiflerin, rutin antibiyotik kullanımının ve göğüs fizyoterapisinin yeri yoktur. Tüm hastaların mutlaka yazılı astım atak planları olmalı, bu plan içerisinde hangi durumlarda, hangi ilaçları, ne doz, sıklık ve süre ile kullanacağı, hangi durumlarda sistemik kortikosteroid alacağı ve acile başvuracağı yazılmalıdır. Atak tedavisi sonrası atağın olası nedenleri (tetikleyiciler, uygunsuz, hatalı, eksik profilaksi kullanım vb.) sorgulanmalı ve nedenlere yönelik düzenlemeler yapılmalıdır. Atak tedavisinden 1-2 gün sonra hasta kontrole çağrılmalıdır.



Şekil 3. Acil servis ve hastanede 6 yaş ve üzeri çocuklarda akut astım atağı yaklaşımı

2- Astımda profilaktik (uzun dönem koruyucu) tedavi: Amaç atakların önlenmesi ve azaltılması, hastanın hayat kalitesinin normalleştirilmesidir. Astımda uzun dönemde kullanılabilecek tedaviler her hasta için bireyselleştirilmeli, optimum etkiye en az yan etki ile ulaşabilecek ilaçlar seçilmelidir. Bu ilaçlar Tablo 5'te verilmiştir.

a-İnhaler kortikosteroidler (İKS): Astımın uzun süreli koruyucu tedavisinde ilk seçenek ilaçlardır. Hava yollarındaki kronik inflamasyonu nonspesifik olarak inhibe ederler. Çocukluk çağı astımı çoğunlukla düşük doz inhaler kortikosteroid ile kontrol altına alınabilmektedir. Her

birinin potensi ve biyoyararlanımı farklı olan İKS'ler (budesonid, flutikazon, siklezonid, beklometazon ve mometozon) ölçülü doz inhaler (ÖDİ), kuru toz inhaler (KTİ) ve nebülizer olarak verilebilir. Düzenli ve doğru teknikle kullanıldıklarında etkileri 1-2 haftada başlar, optimum etkiye 4-6 haftada ulaşır. Oral moniliyazis, ses kısıklığı, seste değişme gibi lokal yan etkileri önleyebilmek için kullanım sonrası ağız bol su ile çalkalanmalıdır. Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks baskılanması, Cushing sendromu, kemik mineral dansitesi azalması (osteopeni / osteoporoz), boy kısalığı, glokom, katarakt gibi sistemik yan etkilere neden olabilir.

b- İnhaler Uzun Etkili Beta-2 Reseptör Agonisti (UEBA / LABA) (Formoterol ve Salmeterol): Havayolarındaki β2 adrenerjik reseptörleri uyararak uzun süreli bronkodilatasyon sağlarlar. Aynı zamanda düşük düzeyde antiinflamatuvar etkileri de bulunmaktadır. Etki süreleri 12-24 sa olup yan etki olarak taşikardi, baş ağrısı, kramp, tremor yapabilir. Bu ilaç grubu 6 yaşın üzerinde ve ancak İKS ile birlikte kullanılabilir.

c- Lökotrien Reseptör Antagonistleri (LTRA) (Montelukast ve Zafirlukast): Havayollarında oluşan sisteinil lökotrienlerin (LTC4, D4 ve E4) yol açtığı inflamasyon, bronkospazm, ödem ve mukus hipersekresyonunu inhibe ederler. Antiinflamatuvar etkileri İKS'lere göre daha zayıftır. Çocuklarda 6 aylıktan itibaren kullanılabilmektedir. Etkileri ortalama 90 dk'da başlar. Halüsinasyon, davranış değişiklikleri, gece korkuları gibi nöropsikiyatrik yan etkileri altta yatan dikkat eksikliği ve hiperaktivite olanlarda daha fazladır.

d- İnhaler Uzun Etkili Muskarinik Antagonistler (Tiotropium, Glikopironyum bromür): Havayollarındaki muskarinik reseptörleri baskılayarak uzun süreli bronkodilatasyon sağlarlar. Astımda 6 yaş ve üzeri İKS kullanan çocuklarda ayrı bir inhaler olarak eklenebilir; İKS ile kombine formları ise 18 yaş ve üzeri için uygundur.

e- Biyolojik ajanlar: Astımda son zamanlarda altta yatan patogenezden sorumlu moleküllere yönelik biyolojik ajan kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bu tedaviler;

- Anti-IgE (Omalizumab) (> 6 yaş, subkutan)
- Anti-IL5 (Mepolizumab) (> 6 yaş, subkutan)
- Anti-IL5 (Reslizumab) (>18 yaş, intravenöz)
- Anti-IL5R-α (Benralizumab) (>12 yaş, subkutan)
- Anti-IL4R-α (Dupilumab) (>12 yaş, subkutan)
- Anti-TSLP (Tezepelumab) (>12 yaş, subkutan)

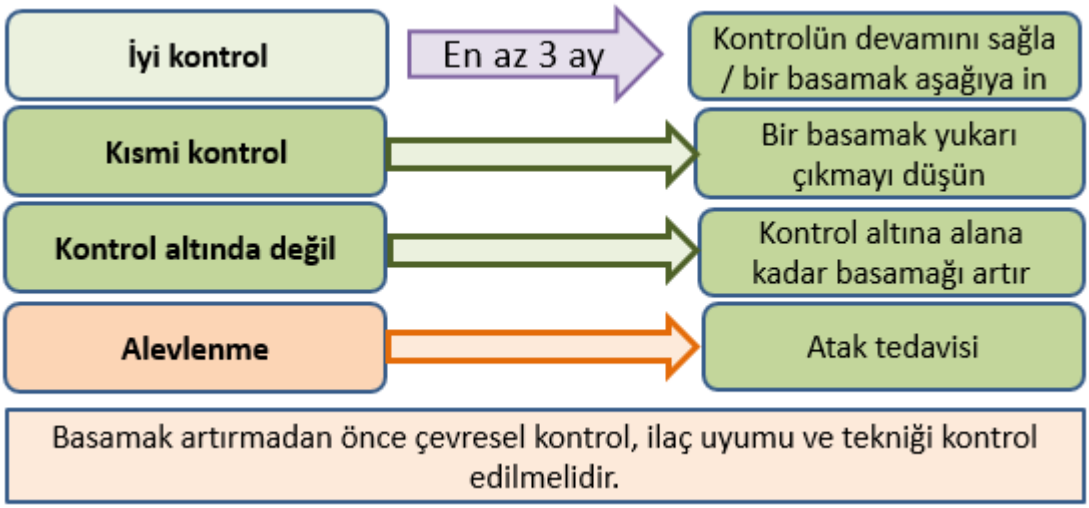
Astımda profilaktik tedavi başlandıktan en erken 4-6 hafta sonra tedavi yanıtı değerlendirilmeli, bu süre 2-3 ayı geçmemelidir. Daha sonra hastanın kliniğine göre 3-6 ay

aralıklarla takip edilmelidir. Çevresel tetikleyicilere dikkat edip etmediği, ilaç kullanımı ve tekniği, ilaç yan etkileri, astıma eşlik edebilecek komorbiditeler (alerjik rinit, gastroözefagial reflü, uyku apnesi, anksiyete gibi) ve son 4 hafta içerisindeki astımla ile ilgili kontrol parametreleri her karşılaşmada sorgulanmalıdır (Tablo 9). Boy ve kilo ölçümleri ile birlikte sistemik bir muayenenin yanı sıra yapabiliyorsa (≥ 6 yaş) SFT ile hasta değerlendirilmelidir

Tablo 9. Astım kontrol parametreleri (son 4 hafta içerisinde)

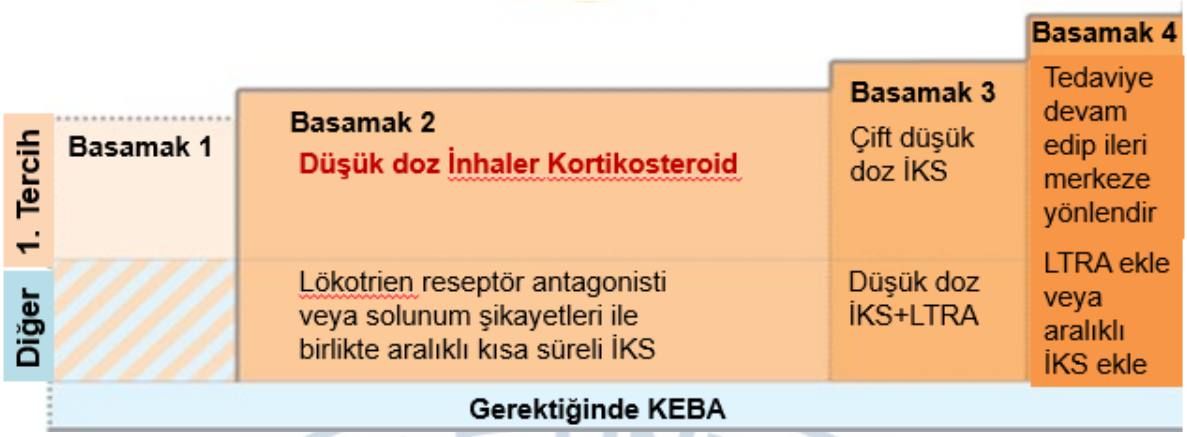
Kontrol Parametreleri	Kontrol altında	Kısmi kontrol	Kontrolsüz
• Gündüz semptomları >2 / hafta • Gece uykudan uyandıran astım semptomları • Aktivite / efor kısıtlaması • Semptom giderici ilaç gereksinimi >2 / hafta	Hiçbiri yoksa	1-2'si varsa	3-4'ü varsa

Astımın uzun dönem tedavisinde astım kontrol düzeyine göre basamakların azaltılıp artırıldığı basamak tedavisi uygulanır. Astımda kontrol parametrelerine göre basamak tedavisinin düzenlenmesi Şekil 5'te verilmiştir. Astımın kontrol altında olmadığı durumlarda öncelikle hastanın tedaviye uyumu, ilaç tekniği, devam eden çevresel alerjen veya irritan maruziyeti, eşlik edebilecek komorbiditeleri ve astım tanısının doğruluğu da kontrol edilmelidir.

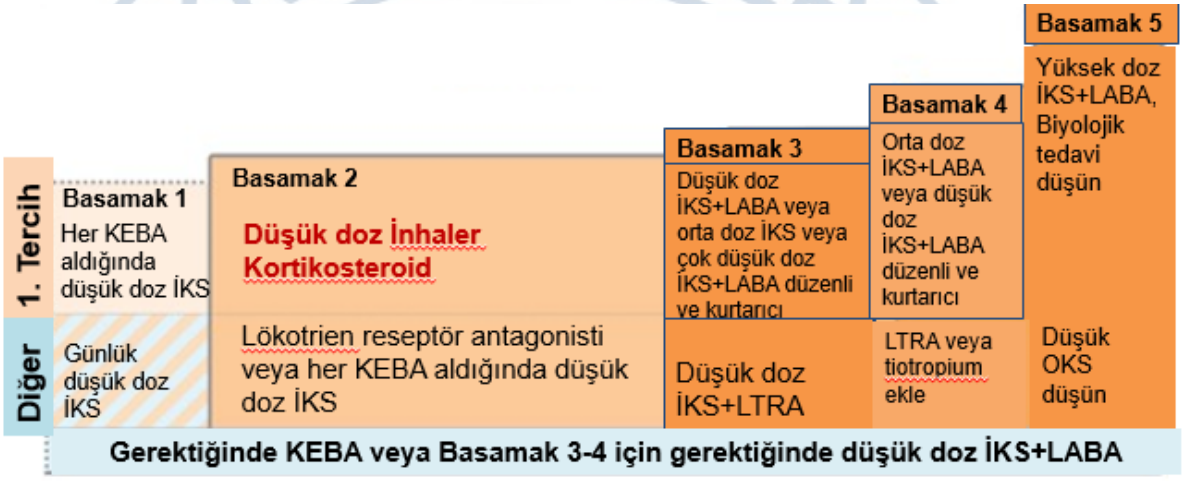


Şekil 4. Astımda kontrol parametrelerine göre basamak tedavisinin düzenlenmesi

Son GINA (Global Initiative for Asthma) rehberine göre yaş gruplarına göre astımda basamak tedavisi önerileri Şekil 5 ve 6'da verilmiştir.



Şekil 5. Çocuklar için astımda basamak tedavisi (≤ 5 yaş) (3 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)



Şekil 6. Çocuklarda astımda basamak tedavisi (6-11 yaş**) (**3 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir)

Prognoz

Yetişkin dönemde astımı olan hastaların %50'si ilk belirtilerinin çocukluk döneminde ortaya çıktığını belirtmişlerdir. Geniş kohortlu ve uzun izlemli çalışmalar çocukluk döneminde belirtileri başlayan astımın %15-64'inin adölesan veya yetişkin dönemde remisyona girdiğini, bu remisyonun da çoğunlukla 14-21 yaş arası geliştiğini göstermiştir. Çocukluk döneminde şiddetli astım, aeroalerjen duyarlılığı ile alerjik rinit ve kız cinsiyet astımın erişkin dönemde de persiste etmesi için risk faktörleri olarak bulunmuştur. Günümüzde farmakolojik tedavideki tüm gelişmelere rağmen astımda oluşmuş olan remodeling (yeniden yapılanma) geri döndürülememektedir. Aeroalerjen duyarlılığı ve alerjik riniti olan hafif astımlı hastalarda uygun endikasyonda başlanan alerjen spesifik immünoterapi alerjene karşı oluşan Th2 yanıtını Th1'e kalıcı olarak dönüştürerek persistansı engelleyebilmektedir.

Kaynaklar

1- Asher MI, García-Marcos L, Pearce NE, Strachan DP. Trends in worldwide asthma prevalence. Eur Respir J. 2020;56(6):2002094.

2- Saraçlar Y, Kuyucu S, Tuncer A, Sekerel B, Saçkesen C, Kocabaş C. Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish schoolchildren: an International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2 study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;91(5):477-84. Erratum in: Ann Allergy Asthma Immunol. 2004;92(1):87.

3- Global initiative for asthma (GINA), Global strategy for asthma management and prevention, updated 2023 https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/ Erişim Tarihi 01.07.2023

4- Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi, Türkiye Ulusal Alerji ve İmmünoloji Derneği ile Türk Toraks Derneği, 2020, (ed. Gülfem Çelik) ISBN: 978-605-74980-0-7

5- Gaillard EA, Kuehni CE, Turner S et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5-16 years. Eur Respir J. 2021 4;58(5):2004173.

6- Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, et al. Wheezing and bronchial hyperresponsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. Lancet 2008; 372: 1058-64.

7- Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Feb;8(2):429-440. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.008. Erratum in: J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(5):1779

8- Feleszko W, Jartti T, Bacharier LB. Current strategies for phenotyping and managing asthma in preschool children. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2022;1:22(2):107-114.

9- Conrad LA, Cabana MD, Rastogi D. Defining pediatric asthma: phenotypes to endotypes and beyond. Pediatr Res. 2021;90(1):45-51.

10- Danvers L, Lo DKH, Gaillard EA. The role of objective tests to support a diagnosis of asthma in children. Paediatr Respir Rev. 2020;33:52-57.

11- Martin J, Townshend J, Brodlie M. Diagnosis and management of asthma in children. BMJ Paediatr Open. 2022;6(1):e001277.

12- Saglani S, Fleming L, Sonnappa S, Bush A. Advances in the aetiology, management, and prevention of acute asthma attacks in children. Lancet Child Adolesc Health. 2019;3(5):354-364.

13- Moral L, Vizmanos G, Torres-Borrego J et al. Asthma diagnosis in infants and preschool children: a systematic review of clinical guidelines. Allergol Immunopathol (Madr). 2019;47(2):107-121.
14- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. N Engl J Med 2006;354:1985-97.
15- Szefler SJ, Baker JW, Uryniak T, et al. Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2007;120:1043-50.
16- Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, et al. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. Chest 2006; 130(6):1733-1743.
17- Hasegawa K, Craig SS, Teach SJ, Camargo CA Jr. Management of Asthma Exacerbations in the Emergency Department. J Allergy Clin Immunol Pract. 202 ;9(7):2599-2610
18- Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment ofacute asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2013;8:CD000060.
19- Powell C, Kolamunnage-Dona R, Lowe J, et al. Magnesium sulphate in acute severe asthma in children(MAGNETIC): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med 2013;1:301-8.
20- Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. J Pediatr. 2004;145(2):172-7
21- Mortimer K, Reddel HK, Pitrez PM, Bateman ED. Asthma management in low and middle income countries: case for change. Eur Respir J. 2022; 15:60(3):2103179.
22- Bernstein JA, Mansfield L. Step-up and step-down treatments for optimal asthma control in children and adolescents. J Asthma. 2019;56(7):758-770.
23- Reddel HK, Bateman ED, Schatz M, Krishnan JA, Cloutier MM. A Practical Guide to Implementing SMART in Asthma Management. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10(1S):S31-S38.
24- O'Byrne PM, Fitzgerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide formoterol as needed in mild asthma. N Eng J Med 2018; 378(20):1865-1876

25- Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy and safety of tiotropium in school-age children with moderate-to-severe symptomatic asthma: A systematic review. Pediatr Allergy Immunol. 2017;28(6):573-578.
26- Szefler SJ, Vogelberg C, Bernstein JA et al. Tiotropium Is Efficacious in 6- to 17-Year-Olds with Asthma, Independent of T2 Phenotype. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(7):2286-2295.e4.
27- Tai A, Tran H, Roberts M, et al. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. J Allergy Clin Immunol 2014;133:1572-8.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
1992
TIP FAKÜLTESİ

KİSTİK FİBROZİS

Uzm. Dr. Cebbar Yıldırımçakar, Prof. Dr. Ebru Arık Yılmaz
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

Giriş ve Epidemiyoloji

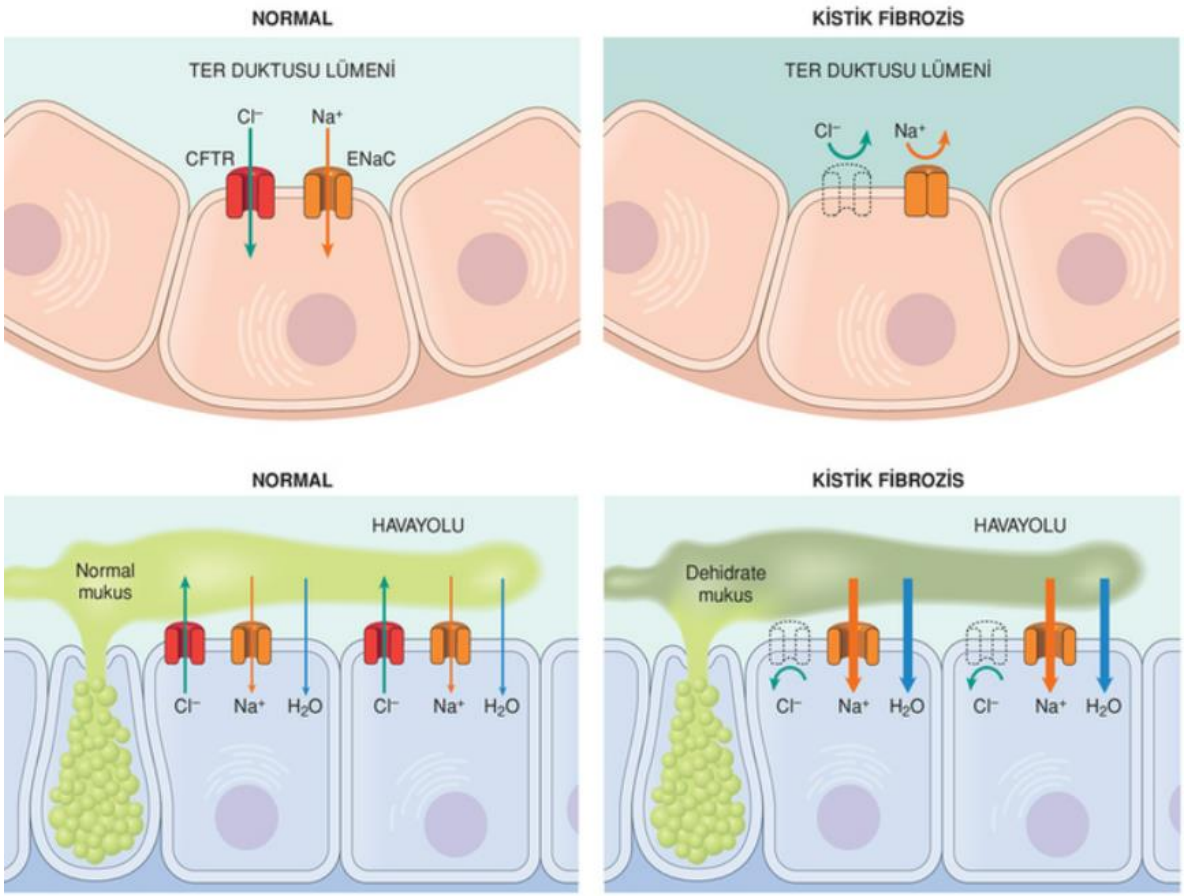
Kistik fibrozis (KF), otozomal resesif kalıtılan, solunum sistemi ve gastrointestinal sistem başta olmak üzere çok sayıda sistemi etkileyerek mortaliteye neden olabilen tüm dünyada yaygın görülen bir hastalıktır. Hastalık beyaz ırkta daha fazla görülmekte olup, görülme sıklığı 1/2000-3500 canlı doğumda birdir; taşıyıcılık oranı ise 1/25 olarak bildirilmiştir.

Patogenez

Kistik fibrozis tek gen hastalığı olup, hastalığa neden olan gen 7. kromozomun q22-31 bölgesinde yer almaktadır. Bu gen KF Transmembran Regulatuvar (KFTR) olarak adlandırılan bir proteinin sentezinden sorumludur. Sekresyon yapan epitel hücrelerinin apikal membranlarına yerleşik bir klor kanalı olarak görev yapan bu protein, başta üst ve alt havayolları, pankreas, karaciğer gibi gastrointestinal sistem organları, ter bezleri ve üreme organları olmak üzere çok sayıda sistemde bulunmaktadır. Bu proteini kodlayan gende ortaya çıkan mutasyonlar sonucu KFTR hiç sentezlenmeyebilir veya fonksiyon görmeyebilir. Tüm dünyada *KFTR* geninde 2000'den fazla mutasyon bildirilmiştir. En sık görülen mutasyon tüm hastaların yaklaşık 2/3'ünde tespit edilen delF508'dur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Türkiye'de en sık görülen mutasyonlar sırasıyla delF508 (%25.2), 1677delTA (% 5.2), N1303K (%4.3), 2789+5G-A (%3.1) ve G85E (%3.8) bulunmuştur.

Mutant proteinin etkisi en çok akciğerler ve gastrointestinal sistemde görülmektedir. Kistik fibrozis Transmembran Regulatuvar genindeki mutasyonlar sonucu yetersiz veya fonksiyon göstermeyen KFTR proteini sonucu membranlardan klor transportu ve beraberinde sodyum ve su transportu bozularak sekrete edilen sıvı koyu kıvamda olur. Koyulaşan sekresyon hava yollarında mukosiliyer klirensi bozarak patojen mikroorganizamalara uygun bir ortam sağlar. Bu durum hem lokal hem de sistemik ve sürekli bir immün yanıta neden olur. İnflamasyon alanındaki nötrofillerin açığa çıkardığı DNA parçacıkları ile mukus daha da koyu hal alır. Kronik süreç akciğer ve havayollarında hasara, bronşlarda kalıcı genişlemelere

(bronşiektazi), obstrükstif ve restriktif akciğer hastalığına ve en sonunda solunum yetmezliğine kadar ilerleyebilir (Şekil 1).



Şekil 1. KFTR normal fonksiyonu ve mutasyonu sonrası Kistik Fibrozis de mukus tabakası üzerindeki değişiklikler. Kistik Fibrozis ter duktuslarındaki klor kanalı defekti, ter de sodyum ve klor yoğunluğunun artışına yol açar. KF' de havayollarına klor atılımı azalır, sodyum ve su emilimi artışı olur ve epitel hücrelerini kaplayan mukus yoğunluğunda artışa, mukosiliyer fonksiyonda azalmaya ve yoğun mukus tabakalarının oluşmasına neden olur. CFTR, kistik fibrozis transmembran iletim regülatörü, ENaC, intrasellüler sodyum iletiminden sorumlu epitelya sodyum kanalı. (6 no'lu kaynaktan alınmıştır.)

Mutant protein sonucu oluşan koyu mukus, gastrointestinal sistem ve üreme organları gibi diğer salgı yapan sistemlerde de kanalların tıkanmasına neden olarak ilgili organların fonksiyonlarını ilerleyici bir şekilde bozar. Pankreras en çok etkilenen organlardan biridir. Koyu kıvamlı ve yapışkan sekresyonun pankreastaki duktusları tıkaması sonucunda pankreas enzimleri bağırsak lümenine ulaşamaz. Bu durum oral yolla alınan besinlerin yeterince enzimatik sürece maruz kalamaması ve sindirilememesine yol açar ve sonuç olarak hastada

kronik, yağlı kötü kokulu ishal, malabsorbiyon bulguları, büyüme gelişme geriliği ve yağda eriyen vitaminlerde eksiklik gibi bulgular ortaya çıkabilir.

Klinik Bulgular

Birden fazla sistemi tutması ve *KFTR* geninde günümüze kadar bildirilen 2000'den fazla mutasyon olması nedeniyle KF'de klinik bulgular oldukça değişkendir. Yenidoğan tarama programları erken tanı için uygun olmakla birlikte yine de olguların yaklaşık %10'una tanı konulamayabilir. Kistik fibroziste tanıya yardımcı olabilecek yaş gruplarına göre sık rastlanan klinik bulgular Tablo 1'de verilmiştir.

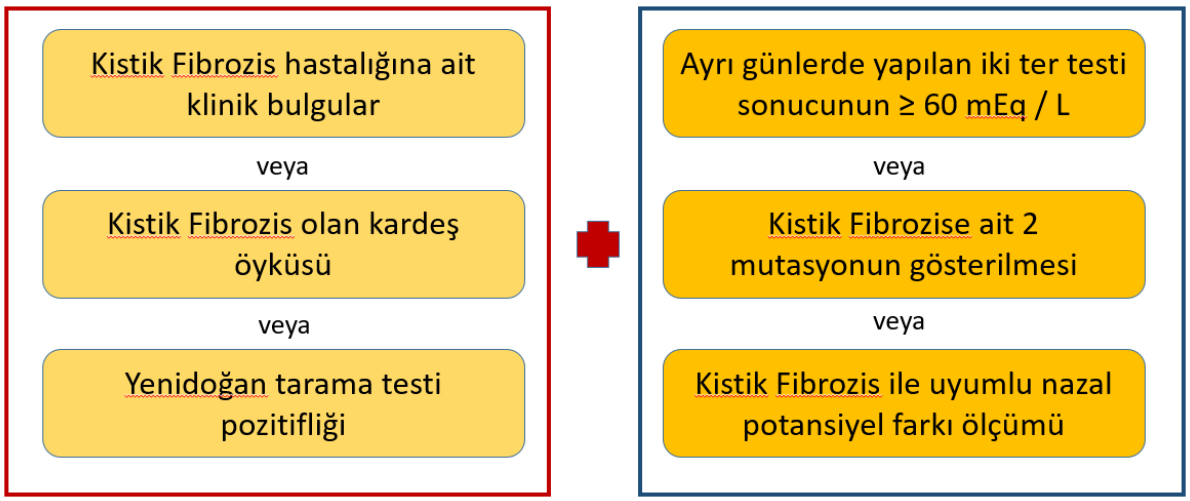
Tanı

Kistik fibrozisli hastalar için ülkemizde yenidoğan tarama programının başlaması erken tanı açısından çok önemli bir gelişme olmuştur. Bunun yanı sıra bu yöntem ile tüm hastaların yenidoğan döneminde tanı alamayacağı bilinmelidir. Kistik fibrozisli hastaların tamamının erken tanı ve tedavi alabilmeleri için, KF düşündüren bulguları olan hastalarda KF'in ayırıcı tanıda düşünülmesi ve gerekli durumlarda tanıyı kesinleştirmek için ter testi istenmesi gerekmektedir. Kistik fibrozisin klinik özelliklerini taşıyan ya da kardeşinde KF öyküsü olan ya da pozitif yenidoğan tarama testi pozitif olan hastalarda 2 kez yüksek ter klorür konsantrasyonu saptanması veya *KFTR* genindeki mutasyonların tanımlanması veya nazal epitel iyon transportunda karakteristik anormalliklerin gösterilmesi ile tanı konulur (Şekil 2).

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ 1992 TIP FAKÜLTESİ

Tablo 1. Kistik Fibrozisin prenatal dönemden erişkin döneme kadar yaş gruplarına göre sıklıkla karşılaşılabilen klinik bulguları

Yaş Grupları	Klinik Bulgular
Prenatal dönem	• Bağırsak perforasyonu • Ultrasonografide hiperekojenik bağırsak
Yenidoğan	• Mekonyum ileus→ %7-10 • İntestinal atrezi • Uzamış, direkt hiperbiluribinemi ile giden sarılık • Abdominal ve skrotal kalsifikasyon • Yenidoğanın hemorajik hastalığı
İnfant ve çocukluk dönemi	• Kronik balgamlı öksürük • Kronik-tekrarlayan hışıltı atakları • Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları • Kronik yağlı ishal ve kilo alamama • Terde tuz tadı • Bronşiektazi • Hemoptizi • Tekrarlayan nazal polip • Pansinüzit • Çomak parmak • Rektal prolapsus • Abdominal distansiyon • Kolestazis, safra taşı • Akut pankreatit • Hipoproteinemi ve yaygın ödem • Distal intestinal obstruksiyon sendromu • Psödo Bartter sendromu (Hipokloremik hiponatremik metabolik alkaloz) • Hemolitik anemi (Vitamin E eksikliğine bağlı) • Kserozis (Vitamin A eksikliğine bağlı) • Cilt döküntüleri (esansiyel yağ asidi eksikliği ile)
Adölesan ve erişkin dönemi	• Bronşiektazi • Atelektazi • Kronik pansinüzit ve tekrarlayan nazal polipler • Hemoptizi • Tekrarlayan pankreatit • Siroz, portal hipertansiyon ve varis kanamaları • Gecikmiş puberte • Azospermi, infertilite • Distal intestinal obstrüksiyon sendromu • Çomak parmak



Şekil 2. Kistik Fibrozis Tanısı

Yenidoğan Tarama programı

Türkiye' de 2015 yılından itibaren uygulanan KF yenidoğan tarama testi, topuk kanında immünreaktif tripsinojen (IRT) ölçümüne dayanmaktadır. Yüksek IRT konsantrasyonu KF'de görülen pankreatik tutulumu gösterir fakat IRT yüksekliği KF için spesifik değildir. Başlangıç testinde yüksek IRT saptanan hastalarda IRT testi 1-3 hafta sonra tekrarlanabilir veya başlangıçta alınan kan örneğinde *KFTR* mutasyon analizi yapılabilir. Tekrarlanan ölçümün de belirlenen düzeyin üzerinde çıkması durumunda, ter testi yapılmalıdır.

Ter Testi

Ter testi KF'in kesin tanınması ya da dışlanması için en önemli testtir. Doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde terdeki elektrolit düzeyleri sağlıklı yenidoğanlarda geçici olarak yüksek olabileceğinden, ilk 2 gününden sonraki iki farklı zamanda bakılan ter testinde yüksek klor (Cl) düzeylerinin saptanmasını tanısaldır.

Standart ter testi metodu ile toplanan terde klor ölçülür. Ter testinde Cl düzeyinin tüm yaşlarda 60 mmol/L ve üzeri olması pozitif kabul edilir. Ter testinde Cl ölçümlerine göre test yorumu Tablo 2'de verilmiştir. Ter testi sonucunun yanlış negatif ya da yanlış pozitif sonuçlanmasına neden olabilecek durumlar Tablo 3' de belirtilmiştir.

Tablo 2. Ter testinde ölçülen klor değerlerinin yorumlanması (2 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Yaş	Terde klor düzeyi (mmol/L)	Yorum
<6 ay	<30	Negatif test. Kistik fibrozis olasılığı çok düşük
≥6 ay	<40	Negatif test Kistik fibrozis olasılığı çok düşük
<6 ay	30-60	Sınırda değer. Test tekrarı ve ileri inceleme gerekir
≥6 ay	40-60	Sınırda değer. Test tekrarı ve ileri inceleme gerekir
Tüm yaşlar	≥60	Pozitif test. Kistik fibrozis tanısını destekler.

Tablo 3. Ter testinde yalancı pozitif ve negatif sonuca neden olan durumlar

Yalancı Negatif Ter Testi	Yalancı Pozitif Ter Testi
• Teknik nedenler, yetersiz ter toplanması • Ödem, hipoproteinemi • Sistemik 9 α fludrocortisone tedavisi • Dehidratasyon • Malnütrisyon, • Hipokloremi	• Postnatal ilk 48 saatte • Dehidratasyon • Düşük kilolu (boya göre ağırlık <%75) • Malnütrisyon (kilo <3p; boy <10 p) • Egzema • Ter üretimini azaltan bazı ilaçlar (topiramat gibi) • Tedavi edilmemiş Adrenal Yetmezlik • Psödohipoaldosteronizm • Mukopolisakkaridoz • Nefrojenik Diabetes İnsipitus • Glikojen Depo Hastalığı • Ektodermal Displazi • Hipotiroidizm

Fekal Elastaz ve Pankreas Yetersizliğinin Değerlendirilmesi

Özellikle yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde yağlı, sık, yumuşak, kötü kokulu dışkılama, abdominal distansiyon, büyüme gelişme geriliği görüldüğünde pankreatik fonksiyonları değerlendirmek için fekal yağ (steatore), fekal elastaz veya serum tripsinojen

düzeyleri değerlendirilebilir. Klinikte fekal elastaz düzeyin en sık başvurulan test olup <200 mikrogr/gr olması pankreatik yetmezliği gösterir.

Kistik Fibrozis Tedavisi

Hastalığın kesin tedavisi olmamakla birlikte özellikle son yıllarda hastaların hayat kalitesini ve yaşam süresini artırabilecek önemli gelişmeler olmuştur. Solunum sistemi KF'de mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli sistem olduğundan özellikle solunuma yönelik tedaviler hastalığa tanı konulmasıyla birlikte başlanmalıdır.

Kistik fibroziste yoğun ve yapışkan sekresyonlardan dolayı bronşlar tıkanmakta, siliyer klirens bozulmakta ve ilerleyen zamanlarda bronşiektazi gibi kalıcı bronş genişlemesi ve kronik solunum yetmezliği gelişebilmektedir. Hastalarda solunum sistemi ile ilgili herhangi bir belirti olmasa bile göğüs fizyoterapisi tanı ile birlikte başlanmalıdır. Göğüs fizyoterapisi günde iki kez yapılabileceği gibi hastanın kliniğine ve ihtiyacına göre sayısı artırılabilir.

İnhaler mukolitikler KF'li hastalarda kalın ve koyu mukusun uzaklaştırılması için tedavinin temelini oluşturmaktadır. Bu tedavilerden etkinliği kanıtlanmış ve en sık kullanılan mukolitik ajan Dornaz alfadır (Pulmozyme nebul®). Dornaz alfa, KF'li hastaların balgamında nötrofillerden ortaya çıkan DNA'yı parçalayarak balgamın kıvamını azaltarak balgamın atılımını kolaylaştırır. Dornaz alfa kullanımı hastalığın şiddetinden bağımsız olarak solunum fonksiyonlarında iyileşme sağlar. Dornaz alfa hayatın ilk günlerinden itibaren kullanılabilir. Günde bir kez 1 nebül ve göğüs fizyoterapisinden 30-60 dk önce uygulanması önerilir.

Hipertonik salin (%7'lik NaCl) (Hyaneb®), solunum yolu yüzey sıvının hidrasyonunu arttırarak mukosiliyer klirensi artırırak etki eder. Orta ve ağır derecede akciğer hastalığı olan > 6 yaş hastalarda kullanılabilir. Bronkospazm yapabileceğinden öncesinde bronkodilatör verilmelidir.

Mannitol (Bronchitol®) tedavisi ise >18 yaş hastalarda ve FEV1 > %30-40 olması durumunda kullanılabilir. Bronş hiperreaktivitesi olan hastalarda kontrendikedir.

Akut Pulmoner Alevlenme

Kistik fibroziste akut ve kronik bakteriyel enfeksiyonlar hastalığın gidişini etkileyen en önemli faktörlerdendir. Balgam miktarında artış, renginde değişiklik, öksürükte artış, solunum sıkıntısı, yeni gelişen veya artmış hemoptizi, halsizlik, düşkünlük, yüksek ateş, iştahsızlık, kilo kaybı akciğer muayene bulgularında değişiklik, pulmoner fonksiyonlarda değişiklik, akciğer enfeksiyonunu düşündüren yeni radyolojik bulgular olduğunda akut pulmoner alevlenme

düşünülmelidir. Kistik fibroziste solunum yollarında kolonizasyona ve enfeksiyona en sık neden olan patojenler *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Psödomonas aeruginosa* ve *Burkholderia cepacia* 'dır. Klinik olarak hastayı en çok etkileyen organizma ise *psödomanas aeruginosadır*. Psödomonas siliyer hareketleri ve mukosiliyer transportu bozar ve oksidatif stresi artırarak KFTR aracılı klor transferinin daha da bozulmasına ve akciğer bulgularının daha da kötüleşmesine neden olur. İlk saptandığı andan itibaren eradike edilmelidir. Pseudomonas üremesi tespit edilen KF'li bir hastada ikili antipsödomonal tedavi intravenöz olarak verilmelidir (seftazidim, sefepim, sefaperazon, imipenem, meropenem, piperasilin-tazobaktam ile birlikte amikasin gibi). Tedavi seçimi antibiyotik duyarlılığına göre yapılmalıdır. Tekrarlayan Pseudomonas üremesi olan hastalarda ise kronik Pseudomonas enfeksiyonundan bahsedilir ve hastaya kültür duyarlılık sonuçlarına göre profilaktik antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Profilakside inhaler tobramisin (TOBİ) veya inhaler kolistin kullanılabilir.

Kistik fibrozisli hastalarda akut pulmoner alevlenme dönemleri dışında da olası bakteriyel kolonizasyonları tespit edebilmek için belli aralıklarla solunum yolu kültürlerinin alınması önerilmektedir. Balgam çıkarabilen KF'li hastalarda balgam kültürlerinin alt solunum yolu mikroorganizmalarını doğru olarak yansıttığı kabul edilebilmektedir.

Alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) Akciğerlerde Aspergillus fumigatus'a bağlı gelişen bir aşırı duyarlılık tepkimesi olup, nadiren aspergilloma veya gerçek doku invazyonu ile karakterize bir enfeksiyona yol açarlar ve KF'li hastalarının yaklaşık %10'unda görülebilir. Sıklıkla yüksek IgE düzeyleri ve yüksek eozinofil sayısı (>1000/mm3) ile karakterizedir. Kistik Fibrozis Vakfı (CFF), KF'li hastalarda ABPA tanısı kriterlerini revize etmiştir;

1. Öksürük, hırıltı, balgam veya akciğer fonksiyonlarında bozulma (diğer bir nedene bağlanmayan)

2. Total serum IgE düzeyi 1000 IU/ml'den fazla veya başlangıç düzeyine göre iki kattan fazla artış

3. Aspergillus deri testi veya spesifik IgE pozitifliği,

4. Aşağıdakilerden herhangi biri

- Aspergillus presipitinleri veya artmış Aspergillus spesifik IgG

- Akciğer grafisinde veya BT incelemesinde görülen yeni infiltrasyonlar (antibiyotik tedavisi ile düzelmeyen)

Hastalarda yeni radyolojik bulgular, semptomlar veya bazal total IgE'de 500 IU/ml'den fazla artış varsa, o durumda bile KF hastalarına ABPA düşünülmeli ve tedavi edilmelidir.

Kistik Fibroziste Diğer Sistemlere Yönelik Tedavi Yaklaşımları

Kistik fibroziste kliniği belirleyen en önemli organ etkilenimlerinden biri de pankreastır. Pankreasın ekzokrin fonksiyonlarını yapamaması, üretmiş olduğu enzimleri bağırsak lümenine ulaştıramaması nedeni ile besinler yeterince sindirime uğrayamaz. Özellikle yağ emiliminde sorunlara yol açan bu durum hastada yağda eriyen vitaminlerin eksikliğine yol açar. Bu nedenle pankreatik ekzokrin bez fonksiyonlarının sağlanamadığı tüm hastalara pankreatik lipaz (Kreon®) desteği de sağlanmalıdır. Her öğünde besinlerle birlikte verilmelidir. Bebeklerde 2000 ünite lipaz ile; < 4 yaş çocuklara 1.000 U lipaz/kg/öğün, > 4 yaş çocuklara ise 500 U lipaz/kg/öğün ile başlanabilir. Toplam günlük doz 10.000 U lipaz/kg'ı aşmamalıdır.

Kistik Fibrozis hastalarının enerji gereksinimleri sağlıklı kişilere göre 1,5-2 kat daha fazladır. Günlük enerjilerinin %40-50'sinin karbonhidratlardan; %35-40'ı yağlardan; %15-20'si proteinden sağlanmalı, dengeli beslenilmelidir. Özellikle yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K) takviyesi sağlanmalıdır.

Kistik fibrozisli hastalara günlük tuz desteği sağlanmalıdır. Günlük tuz 0- 6 ay arasında 0,5 gram; 6 - 12 ay arası 1 gram, 1 - 5 yaş arası 2 gram ve > 5 yaş çocuklarda 3-5 gramdır. Ancak yaz dönemlerinde, sıcak havalarda, egzersiz sırasında veya kusma, ishal gibi durumlarda tuz kaybı artabilir. Bu durumda hastalarda hiokloremik metabolik alkaloz tablosu (pseudobartter sendromu) ortaya çıkabilir. Tuz kaybının artabileceği durumlarda tuz desteği de artırılmalıdır.

Kistik Fibrozisli Hasta Takibi

Tüm KF'li hasta ve ebeveynleri hastalık ve seyir hakkında bilgilendirilmelidir. Kistik Fibrozis multidisipliner yaklaşım ve izlemin gerekli olduğu kompleks bir hastalıktır. Hastalar ilk 6 aylık dönemde ayda 1; 6 ay-1 yaş arası 1-2 ayda 1; >1 yaşta 3 ayda 1 düzenli olarak takip edilmelidir. Her kontrolde beslenme ve büyümenin değerlendirilmelidir. Her kontrolde antropometrik ölçümler (vücut ağırlığı, boy, baş çevresi, boya göre ağırlık ve vücut kitle indeksleri) ölçülmelidir. Oksijen saturasyonu ve vital bulgularla birlikte tüm sistemik muayenenin yanı sıra yapabilen hastalar solunum fonksiyon testi istenmelidir. Kontrollerde ayrıca en az yılda bir kez olmak üzere tam kan sayımı, karaciğer fonksiyonu testleri, elektrolitler, koagülasyon testleri araştırılmalı; hastalar A, D, E, K vitamin eksikliklerinin

oluşturabileceği tablolar açısından değerlendirilmelidir. Her kontrolde derin boğaz kültürü veya balgam çıkarabilenler için balgam kültürü alınmalıdır. Karaciğer hastalığının izleminde yılda bir abdominal ultrasonografi yapılmalıdır. Tüm hastalara günlük egzersiz ve spor önerilmelidir. Pankreas hasarı nedenli Kistik Fibrozis İlişkili Diyabet (KFİD) gelişme olasılığı akılda tutulmalıdır. Endokrin pankreas hasarına bağlı gelişen KFİD'in ilk bulgusu tokluk kan şekeri yüksekliği olup daha sonra açlık şekeri yükselmesi izlemektedir. KF tanılı on yaş ve üzerindeki olgularda yılda bir oral glukoz tolerans testi ile yükleme testi yapılmalı veya herhangi bir nedenle hastaneye yatırılan KF'li çocukda ilk 48 saatte tokluk şekeri bakılmalıdır.

Kistik Fibroziste Yeni Tedavi Yaklaşımları

Yeni tedavi yaklaşımları KFTR'deki genetik defektin ya da moleküler patolojinin düzeltilmesine yöneliktir. Kistik fibrozis trans membran düzenleyici klor kanalına yönelik tedaviler mevcuttur. Bu tedaviler gendeki defekte ve defekt sonucu ortaya çıkan ürünün düzeltilmesine yöneliktir. Ivacaftor (> 6 yaş), Lumacaftor + Ivacaftor sadece dF508 homozigot mutasyona sahip (> 12 yaş), Tezacaftor + Ivacaftor dF508 mutasyonuna sahip (> 6 yaş), Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor kombinasyonu ise dF508 mutasyonu sahip (≥ 12 yaş) hastalarda kullanılabilen klor kanalına yönelik tedavilerdir.

Prognoz

Hastalığın ilk tanımlanmasından bu yana geçen süre içinde KF'li hastaların yaşam süresini ve kalitesini artırma konusunda büyük ilerleme kaydedilmiştir. Yaşamın erken döneminden itibaren multidisipliner yaklaşım ve yeni geliştirilen tedaviler ile yaşam süresi ve kalitesi önemli ölçüde artmıştır. Kistik Fibrozis'te tedavinin nihai amacı klinik bulguların giderilmesinin yanında hastanın hayat kalitesinin artırılmasıdır.

Kaynaklar

1- Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. Türk Toraks Dergisi 2011;12(2):8-12,27-30

2- Ulusal YenidoğanTarama Programı Kistik Fibrozis Taraması, Ter Testi Rehberi, 2015, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

3- Martiniano SL, Hoppe JE, Sagel SD, Zemanick ET. Advances in the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. Adv Pediatr. 2014;61(1):225-43.

4- Yılmaz E, Erdem H, Özgüç M, et al. Study of 17 mutations in Turkish cystic fibrosis patients. Human Heredity 1995;45:175-7.

5- Harrison F. Microbial ecology of the cystic fibrosis lung. Microbiology (Reading). 2007 Apr;153(Pt 4):917-923.
6- McBennett KA, Davis PB, Konstan MW. Increasing life expectancy in cystic fibrosis: Advances and challenges. Pediatr Pulmonol. 2022 Feb;57 Suppl 1(Suppl 1):S5-S12.
7- In: Robbins Basic Pathology, 10th ed. Philadelphia: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. 2018;251

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
1992
TIP FAKÜLTESİ

DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK KUSURLARI SINIFLANDIRMASI VE ÖZELLİKLERİ

Uzm. Dr. Mustafa Beykan İstanbullu, Uzm. Dr. Nuran Özçiftçi Ertuğral,
Prof. Dr. Ebru Arık Yılmaz
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Denizli

Tanım ve Sınıflandırma

Doğuştan Bağışıklık Kusurları (DBK), doğal veya adaptif immün sistem bileşenlerinin gelişimi veya fonksiyonunu etkileyen genlerde tanımlanmış veya henüz tanımlanmamış çeşitli defektler sonucu ortaya çıkan heterojen bir hastalık grubudur. İlk kez 1952 yılında Bruton tarafından tekrarlayan sepsisi ve gammaglobulin yokluğu olan bir erkek çocukta bildirildiğinden bu yana günümüze kadar genetik defekti bilinen 500'ün üzerinde DBK tanımlanmıştır. Bu genetik defektler, otozomal resesif, otozomal dominant veya X-kalıtım ile aktarılabilmekte veya hastalık de-novo mutasyonlar sonucu ortaya çıkabilmektedir. Doğuştan bağışıklık kusurları, hakkında bilinirliğin ve farkındalığın dünya genelinde giderek artmasına rağmen halen "nadiren tanınan" hastalıklar grubudur. Tüm dünyada prevalansının 1:1000–1:5000 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Hastalıkların toplumdaki bilinirliği, yeni doğan tarama programları, hasta kayıt sistemleri, genetik testlere erişim, akraba evliliği oranı toplumdaki DBK prevalansını etkilemektedir. Örneğin Avrupa'daki kayıt sistemlerine göre DBK insidansı yılda yaklaşık 1:12.000 canlı doğumdur. Nadir bir immün yetmezlik tipi olan ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) sıklığı ise yenidoğan taraması uygulanan ülkelerde 1:58.000–1:100.000 arasında bildirilmiştir.

İmmün sistem bileşenlerini etkileyen genetik defektler etkilediği yere göre erken bebeklikten erişkin döneme kadar herhangi bir yaşta belirti verebilmektedir. Örneğin major bir hücre grubunu gelişim basamaklarının erken evresinde etkileyen bir mutasyon erken bebeklik döneminde tanınıp uygun şekilde tedavi edilmezse fatal seyredebilir. Bazı genetik defekter ise erişkin dönemde belirti verebilir veya hayat boyu asemptomatik seyredebilir. Etkilenen hücre ve bileşenlerine göre DBK'lar sık, tekrarlayıcı, ağır, komplike, fırsatçı enfeksiyonlar, otoimmünite, otoinflamatuar hastalıklar, malignite, alerjik hastalıklar ve immündisregülasyon şeklinde farklı fenotiplerle kendini gösterebilir. Her yaş grubunda DBK'nın en sık prezentasyonu genellikle enfeksiyonlardır.

Genetik bir defekt olmadan, başlangıçta normal iken sonradan gelişen bazı nedenler ile doğal veya adaptif immün sistem bileşenlerini sayısal veya fonksiyonel olarak etkileyerek immün yetmezlik tablosuna yol açan durumlar ise 'sekonder immün yetmezlikler' olarak adlandırılır. Sekonder immün yetmezlik nedenleri Tablo 1'de verilmiştir. Doğuştan Bağışıklık Kusuru tanısını koymadan önce her hastada mutlaka sekonder immün yetmezlik nedenleri araştırılmalı ve dışlanmalıdır.

Tablo 1. Sekonder immün yetmezlik nedenleri

Protein düşüklüğü veya kaybı ile giden durumlar (İmmünglobulin düşüklüğüne yol açarlar)	• Ağır Malnütrisyon • Protein kaybettiren enteropati • İntestinal lenfanjiektazi • Nefrotik sendrom • Ağır yanıklar • Karaciğer yetmezliği
İmmünglobulin hiperkatabolizması	• Ağır/şiddetli enfeksiyonlar, sepsis
İlaçlar	• İmmün süpresif ajanlar (sistemik steroid, kemoterapötikler gibi) • İmmün modülatuvar ajanlar • Antiepileptik ilaçlar (fenitoin, karbamazepin)
Malignensiler	• Non hodgkin lenfoma, B hücreli maligniteler gibi
Enfeksiyonlar	• HIV, EBV, konjenital CMV gibi

Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği (UİDB) DBK'ları hücresel ve genetik temellere dayalı olarak sınıflandırmıştır (Tablo 2). Bu sınıflamaya göre DBK başlıca 10 ana gruba ayrılmaktadır. Bu 10 grup içerisinde en sık görülen antikor üretim bozuklukları (%60) olup bu grubu kombine immün yetmezlikler, immündisregülasyonlar, fagositer sistem defektleri ve kompleman sistem eksiklikleri ve doğal bağışıklık kusurları izler.

Tablo 2. 2024 UİDB raporundaki ana sınıflandırma gruplarının özeti.

I	Hücresel ve humoral bağışıklığı etkileyen (kombine) immün yetmezlikler	73	• Tekrarlayan viral, fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar • Otoimmünite	• T-B+ AKİY (γc eksikliği, JAK3 eksikliği) • T-B- AKİY (ADA, Artemis ve RAG eksikliği) • CD40 ve CD40L eksikliği • ICOS ve ICOSL eksikliği • MHC I/II eksikliği • DOCK8 eksikliği • DOCK2 eksikliği
II	Sendromik özellikler sahip kombine immün yetmezlikler	83	• Tekrarlayan viral, fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar • Otoimmünite • Nonimmün özellikler • Dismorfoloji	• AD-HIES STAT3 eksikliği (Job sendromu) • Wiskott-Aldrich sendromu • Ataksi telenjiektazi • Nijmegen breakage sendromu • Comel-Netherton sendromu • Kıkırdak-saç hipoplazisi • 22q11.2 delesyon sendromu • NEMO eksikliği
III	Antikor eksiklikleri	48	• Tekrarlayan bakteriyel sinopulmoner enfeksiyonlar	• X'e bağlı (BTK) ve otozomal resesif agammaglobulinemi • Gen defekti tanımlanmamış YDIY • Otozomal resesif hiper-IgM • Selektif IgA eksikliği • Çocukluk çağı geçici hipogammaglobulinemisi
IV	İmmün disregülasyon hastalıkları	72	• Lenfoproliferasyon • Otoimmünite • Hemofagositik lenfohistiyositoz • EBV ve Lenfoproliferatif	• Chediak-Higashi sendromu • Grisellik sendromu tip2 • Hermansky Pudlak sendromu tip2 ve tip10 • IPEX • APECED

			Durumlara Duyarlılık	• Perforin eksikliği • ALPS • SAP ve XIAP eksikliği • STAT3 fonksiyon kazanımı • CTLA4 eksikliği • LRBA eksikliği • IL-10 eksikliği
V	Fagositik hastalıklar	45	• Cilt, akciğer ve lenf nodlarının ciddi bakteriyel enfeksiyonları • İnflamatuar barsak hastalığı	• Kronik granülomatöz hastalık • Lökosit adezyon defekti • GATA2 eksikliği • Konjenital nötropeniler • Pulmoner Alveolar Proteinozis
VI	Doğal immünite kusurları	86	• İnvazif bakteriyel enfeksiyonlar (sepsis, menenjit) (genellikle ateşin eşlik etmediği) • Tekrarlayan mantar, mikobakteriyel ve viral enfeksiyonlar • Epidermodysplasia verruciformis (HPV'ye yatkınlık)	• TLR Sinyal Yolağı Eksikliği (IRAK4 ve MyD88 eksikliği) • STAT1 fonksiyon kazanımı • IFN gama reseptörü eksikliği • IRF7 eksikliği • TLR3 eksikliği
VII	Otoinflamatuar hastalıklar	69	• Tekrarlayan ateş, döküntü, artrit/artralji • Amiloidoz • İnflamatuar barsak hastalığı	• Tip 1 İnterferenopatiler (ADA2 eksikliği) • İnflamazomu Etkileyen Kusurlar (Ailesel Akdeniz ateşi) • Mevalonat kinaz eksikliği • Muckle-Wells sendromu • NLRP1 eksikliği
VIII	Kompleman eksiklikleri	36	• Dissemine neisseria enfeksiyonları • Tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar • SLE • Atipik hemolitik üremik sendrom	• Kompleman komponentlerinin eksikliği (C1-C9) • Properdin eksikliği • Faktör D eksikliği • Faktör H eksikliği • CD55 eksikliği (CHAPLE eksikliği)

IX	Kemik iliği yetmezliği	47	• Makrositik anemi ve diğer sitopeniler • İskelet, tırnak, saç ve/veya cilt anormallikleri	• Fanconi anemisi • Diskeratozis konjenita
X	Otoantikorlar veya somatik varyantlarla ilişkili Doğuştan Bağışıklık Hatalarının Fenokopileri	17	• Somatik mutasyonlarla ilişkili • Otoantikorlar ile ilişkili	• ALPS-SFAS (TNFRSF6'daki somatik mutasyonlar) • Kronik Mukokutanöz kandidiyazis (IL-17 veya IL-22'ye karşı otoantikorlara bağlı) • Atipik Hemolitik Üremik Sendrom • Kazanılmış anjiyoödem • Mikobakteriyel enfeksiyonlar (IL-6'ya karşı otoantikorlara bağlı) • Tip 1 interferonlara (IFN-alfa ve IFN-omega) karşı otoantikorlara bağlı SARS-CoV-2 ile ciddi, yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar

UİDB: Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği; AKİY: ciddi kombine immün yetmezlik; DOCK8: sitokinez 8'in belirleyicisi; CD40L: CD40 ligandı; MHC: majör doku uyumluluk kompleksi; IgE: immünoglobulin E; STAT3: sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 3 aktivatörü; NEMO: nükleer faktör-kappa-B temel değiştirici; BTK: Bruton tirozin kinaz; IgM: immünoglobulin M; IgA: immünoglobulin A; YDIY: yaygın değişken immün yetmezlik, IPEX: immün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati ve X'e bağlı kalıtım, APECED: otoimmün poliendokrinopati, ektodermal distrofi ve kandidiyazis, ALPS: otoimmün lenfoproliferatif sendrom; CTLA4: sitotoksik T lenfositle ilişkili antijen 4; LRBA: lipopolisakarite duyarlı bej benzeri çapa proteini; IL: interlökin; GATA2: GATA bağlayıcı protein 2; IRAK4: IL-1 reseptörüne bağlı kinaz 4; MyD88: miyeloid farklılaşma birincil yanıt proteini 88; STAT1: sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 1 aktivatörü; IRF7: interferon düzenleyici faktör 7; TLR3: geçiş ücreti benzeri reseptör 3; NLRP1: NLR ailesi pirin alanı içeren 1; SLE: sistemik lupus eritematozus; ALPS-SFAS: somatik FAS mutasyonuna bağlı otoimmün lenfoproliferatif sendrom; TNFRSF6: tümör nekroz faktörü reseptörü üst aile üyesi 6; SARS-CoV-2: şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2; IFN: interferon.

I. Kategori: Kombine İmmün Yetmezlikler

Kombine immün yetmezliklerde (KİY) ana sorun T hücrelerinde doğuştan sayısal veya fonksiyonel yetersizlik olmasıdır ve genellikle T hücre gelişim basamaklarını etkileyen genetik

defektlerden kaynaklanır. T hücreleri hücresel bağışıklığın temel bileşenleridir. Ancak aynı zamanda humoral immünitenin temeli olan antikor üretimini sağlayan B hücrelerinin aktivasyonu da T hücreler tarafından sağlandığından T hücre yetmezliği olan hastalarda B hücreleri sayısal olarak normal olsa bile antikor üretimi de genellikle bozulur. Öte yandan, bu gruptaki bazı hastalarda T hücrelerinin yanında B hücrelerinin gelişimi de etkilenmiş olabilir.

T hücresi kusurları olan hastalarda, fırsatçı enfeksiyonlar (örn., *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi) ve canlı aşılardan kaynaklanan enfeksiyonlar (örn.kızamık, kabakulak ve kızamıkçık [KKK] ve su çiçeği) dahil olmak üzere viral, fungal, bakteriyel enfeksiyonlara artmış yatkınlık vardır. Genellikle hastalar hayatın ilk aylarında tekrarlayan, ağır, komplike, fırsatçı enfeksiyonlarla başvururlar. Bu grubun en şiddetli örneği T hücreleri ciddi şekilde azlığı veya yokluğu ile karakterize olan AKİY olup hayatın ilk 1 yılında tanı konulup tedavi edilemezse genellikle ciddi enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilir. Yenidoğan tarama programında T hücre gelişim basamakları ile ilgili bilgi veren "T-cell receptor excision circles" (TREC) kopya sayısının <30 kopyanın altında olması AKİY'in erken tanısı için önemli bir gelişme olup çoğu ülkede hastaların henüz klinik ortaya çıkmadan erken tanı alarak kök hücre transplantasyonu ile tedavi edilebilmesine olanak sağlamıştır. Ülkemizde ise henüz yenidoğan tarama programında yer almamaktadır.

Kombine immün yetmezliklerin laboratuvar tanısında tam kan sayımında lenfopeni (<1 yaş hastalarda <3000/µL, >1 yaş olgularda <1500/µL olması), belirgin olarak hipogammaglobulinemi olması (serum IgG, IgM, IgA ve IgE), spesifik antikor yanıtlarının oluşmaması, akım sitometrisinde periferik kan lenfosit alt gruplarında T hücrelerin (CD3) ve T hücre alt gruplarının (CD3, CD4) sayısal olarak düşük olması beklenir. Ancak bazı KİY formlarında T hücre sayıları normal olup fonksiyonları düşük olabilir. Bu durumda T hücre fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla mitojen (örneğin fitohemaglutinin, PHA) ile lenfosit proliferasyon testleri yapılmalıdır.

Bu grup, CD3 T hücresi lenfopenisi ile tanımlanan ağır kombine immün yetmezlikler (AKİY) ve genellikle AKİY'den daha az şiddetli olan ve sendromik özellikleri olmayan kombine immün yetmezlikler.olarak iki alt kategoriden oluşur.

a) CD3 T hücresi lenfopenisi (CD3+ T hücreleri<300/microL) ile tanımlanan AKİY:

CD19 normal AKİY T-B+ (örneğin, yaygın gama zinciri (ɣc) eksikliği nedeniyle X'e bağlı AKİY, Janus kinaz 3 [JAK3] eksikliği, IL7Rα eksikliği, CD45 eksikliği nedeniyle otozomal resesif AKİY) CD19 düşük AKİY T-B- (örneğin, rekombinasyon aktive edici gen

[RAG] 1/2 eksikliği, adenozin deaminaz [ADA] eksikliği, Artemis eksikliği, DNA Ligaz 4 eksikliği nedeniyle otozomal resesif AKİY).

b) AKİY'den daha az şiddetli olan ve sendromik olmayan kombine immün yetmezlikler:

Örneğin; CD 40 ligand veCD40 eksikliği, zeta zinciriyle ilişkili protein 70 (ZAP-70) eksikliği nedeniyle hiperimmünoglobulin M (hiper-IgM) sendromu, Sitokinez 8'in belirleyicisi (DOCK8) eksikliği).

II. Kategori: Sendromik özelliklerle birlikte olan kombine immün yetmezlikler

Bu heterojen kategori, çeşitli klinik özelliklere ve altta yatan bağışıklık bozukluklarına sahip dokuz genetik sendrom alt grubunu içerir.

a) Konjenital trombositopeni:

Temel klinik özellik olarak düşük trombositli KİY ile karakterizedir. Wiskott-Aldrich sendromu'nda (WAS) küçük trombositli trombositopeni, kanlı ishal ve egzama görülür. Aktin ilişkili protein 2/3 kompleksi, alt birim B (ARPC1B) eksikliği olan hastalarda normal büyüklükte trombositlerle birlikte hafif trombositopeni, eozinofili, tekrarlayan invaziv enfeksiyonlar, kolit, vaskülit, otoantikor pozitifliği (ANA, ANCA) vardır.

b) Kategori I'deki AKİY formları dışındaki DNA onarım kusurları:

DNA onarım kusurları hem T hem de B hücresi anormalliklerine neden olabilir. Ataksi-telanjiektazi, Bloom sendromu ve Nijmegen Breakage sendromunda KİY fenotipine ek olarak, intrauterin büyüme geriliği, yüz dismorfizmleri ve artan radyosensitivite gibi klinik özellikler birliktedir. Sentromerik instabilite ve yüz anomalileri ile birlikte immün yetersizlik (ICF tip 1,2,3,4) sendromunda B ve T hücreleri değişken düzeyde normal ya da azalmış, hipogammagloublinemi, agammaglobulinemi ve klinik olarak dismorfik yüz, gelişme geriliği, makroglossi, bakteriyel/fırsatçı enfeksiyonlar, malabsorpsiyon, sitopeniler, maligniteler, 1, 9 ve 16. kromozomlarda multiradyal konfigürasyonlar görülebilir.

c) Ek konjenital anomalilerle birlikte timik defektler:

T hücresi öncülleri, olgun fonksiyonel T hücreleri olarak gelişmeyi tamamlamak için timik dokuya ihtiyaç duyar. Timusun gelişiminde bozulmaya neden olan genetik bozukluklar KİY ile sonuçlanabilir. En yaygın (1:3000 canlı doğum) ve altta yatan immün yetmezlik ile birlikte olan sendromlardan biri DiGeorge (22q11.2 delesyon) sendromudur. Bu sendromda, konjenital kalp defektleri, hipoparatiroidizm (hipokalsemi ile sonuçlanan), karakteristik yüz özellikleri, entelektüel yetersizlik ve timüs gelişiminin bozulmasına bağlı T hücresi immün yetmezliği görülür. CHARGE sendromu T hücrelerde düşüklükle görülebilen, B hücrelerin

normal seyrettiği, fizik muayenede gözde koloboma, kardiyak anomaliler, koanal atrezi, entellüktüel yetersizlik, genital ve kulak anomalileri, merkezi sinir sistemi malformasyonlarıyla ilerleyen bir sendromdur.

d) İmmünosseöz displaziler:

Bu bozukluklar iskelet anormallikleriyle birlikte KİY özellikleri vardır. Kıkırdak-saç hipoplazisi olan hastalarda metafizyel dizostozlu kısa-uzuvlu cücelik, seyrek saç, kemik iliği yetersizliği, otoimmünite, lenfoma ve diğer kanser türlerine yatkınlık, bozulmuş spermatogenez, bağırsakta nöronal displazi görülebilir. Schimke immünosseöz displazisi olan hastalar kısa boy, spondiloepifizyal dizostoz, intrauterin büyüme geriliği, nefropati, bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar, kemik iliği yetersizliği ve AKİY kliniği benzeri prezente olabilir.

e) Hiper-IgE sendromları (HIES):

Bu bozukluklarda yüksek IgE düzeyleri mevcuttur. Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) 3 eksikliğinde (otozomal dominant hiper-IgE sendromu), karakteristik yüz özellikleri (geniş burun kökü), S. aureus ilişkili bakteriyel enfeksiyonlar (furonkül, pulmoner abse, pnömatosel), pulmoner Aspergillosis, Pneumocystis jirovecii, egzama, mukokutanöz kandidiyazis, hiperekstansibl eklemler, osteoporozis ve kemik kırıkları, skolyoz, primer dişlerde retansiyon, koroner ve serebral anevrizmalar görülebilir.

Comel-Netherton sendromlu hastalarda konjenital iktiyoz, bambu saç, atopik diyatez, bakteriyal enfeksiyonlar ve büyüme gelişme geriliği görülürken; Fosfoglukomutaz 3 (PGM3) eksikliği olan hastalarda ciddi egzema, otoimmünite, iskelet anomalileri, kısa boy, brakidaktili, entelektüel yetersizlik ve bilişsel bozukluk görülebilir.

f) B12 vitamini ve folat metabolizmasındaki bozukluklar:

B12 ve folat metabolizmasındaki konjenital defektler, B12 ve folat takviyesine yanıt veren bir KİY tablosu ile sonuçlanabilir. Tedavi edilmeyen hastalarda entelektüel gerilik gözlenir.

g) İmmün yetmezlik ile birlikte anhidrotik ektodermal displazi:

Bu defektler, değişken anormal cilt, konik dişler ve seyrek saçlarla sonuçlanan KİY ve ektodermal displazi ve çeşitli enfeksiyonlar ile birlikte monosit ve T hücre disfonksiyonu ile karakterizedir.

h) Kalsiyum kanalı kusurlarına bağlı KİY:

Antijen stimülasyonundan sonra lenfosit aktivasyonuna, Ca2+ salınımıyla aktive edilen Ca2+ (CRAC) kanalları yoluyla hücreye kalsiyum girişi aracılık eder. CRAC kanallarının

kusurlu aktivasyonu, bozulmuş lenfosit aktivasyonuna ve KİY fenotipine neden olur. Klinikte olgularda pnömoni, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları görülür. Hastalarda ayrıca hipotoni ve diş minesi anormallikleri de görülür.

ı) Diğer defektler:

•Pürin nükleosid fosforilaz (PNP) eksikliği: PNP normalde pürin kurtarma yolunda rol oynar. PNP eksikliği, lenfositler için toksik olan bir metabolit olan hücre içi deoksiguanozin trifosfatın (dGTP) birikmesine yol açar. Bu bozukluk KİY, nörolojik bozukluk, hemolitik anemi ve belirgin olarak düşük ürik asit düzeyleri görülür.

•STAT5b eksikliği: STAT5b, interlökin (IL) 2, interferon (IFN) gama ve büyüme hormonunun hücre içi sinyalleşmede rol oynar. Bu eksiklik sonucunda; KİY, büyüme hormonuna yanıtsız cücelik, otoimmünite ve yüz dismorfizmleri görülür.

•Triko-Hepato-Enterik Sendrom: T hücrelerinde IFN-γ üretim bozukluğu ve hipogammaglobulinemi ile seyreden, sinopulmoner enfeksiyonlar, intrauterin büyüme geriliği, dismorfik yüz, yumuşak saç, erken başlangıçlı dirençli ishal, karaciğer sirozu, trombosit anomalileri komponentleri eşlik eden bir sendromdur.

III. Kategori: Antikor eksikliği baskın primer immün yetmezlikler

Bu kategori, tüm DBK içinde en sık görülen gruptur. Temel sorun T hücrelerinde herhangi bir problem olmadan B hücrelerinin sayı veya fonsksiyonu ile ilişkilidir. B hücreleri adaptif immün sistemin önemli bir komponenti olup immünoglobulin (Ig) G, IgA, IgM, IgE üreten plazma hücrelerine farklılaşırlar. Antikorlar, fagositozu kolaylaştırmak ve kompleman proteinlerini aktive etmek için patojenleri bağlayabilir ve opsonize edebilir. Antikor eksikliği olan hastalar sıklıkla *Streptococcus pneumoniae* gibi kapsüllü bakterilerden kaynaklanan üst ve alt solunum yollarının tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlarıyla (otit, sinüzit ve pnömoni) başvurabildikleri gibi sepsis, menenjit ve osteomiyelit gibi daha invazif bakteriyel enfeksiyonlar da ortaya çıkabilir.

Antikor eksikliği şüphesi için ilk tarama testleri, tam kan sayımı, serumda kantitatif immünoglobulinlerin ölçümü; tetanoz, difteri ve pnömokok gibi aşı titrelerinin ölçümü ve kan grubu antijenlerine karşı antikor titrelerinin ölçüldüğü izohemaglütinin testleridir.

Bu kategoride başlıca dört alt tür vardır:

a) B hücrelerinin aşırı derecede azaldığı veya bulunmadığı agammaglobulinemi:

Genellikle X'e bağlı veya otozomal resesif agammaglobulinemi gibi B hücresi gelişiminin tamamen durmasıyla sonuçlanan genetik kusurlar bu grupta yer alır.

X'e bağlı agammaglobulinemi (XLA), Burton tirozin kinaz (BTK) üretiminden sorumlu gendeki bir mutasyondan kaynaklanır ve B hücrelerinin uygun şekilde olgunlaşıp farklılaşamamasıyla sonuçlanır. Bu hastalarda tipik olarak tüm immünoglobulin düzeyleri, özellikle IgG belirgin olarak düşüktür. Ancak bazı hastalarda saptanabilecek seviyelerde immünglobulinler görülebilir. Tipik olarak hastalarda hayatın ilk 6 ayından sonra agammaglobulinemi ile beraber pnömoni, otit, sinüzit, ishal gibi üst veya alt solunum yolları ve gastrointestinal sistemde tekrarlayıcı, ağır bakteriyel enfeksiyonlar görülür.

b) B hücreleri > %1, yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) fenotipi:

Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY), B ve T hücreleri ile dendritik hücrelerin immün fonksiyon bozukluğunu içeren heterojen bir hastalıktır. Karakteristik immünolojik kusur, B hücrelerinin tüm immünoglobulin tiplerini salgılayabilen plazma hücrelerine farklılaşamamasıdır. Spesifik gen kusuru olmayan YDİY, primer immün yetmezliklerin en yaygın türlerinden biridir. Tanımlanmış gen kusurları arasında PIK3CD, PIK3R1, TNFRSF13B, TRNT1, NFKB1, NFKB2, IKZF1 kusurları yer alır, bu durumlarda benzer serum immünoglobulin izotip düzeyleri ve ilişkili klinik özellikler görülmektedir.

Yaygın değişken immün yetmezlik tanısı, 4 yaş ve üzeri klinik olarak YDİY düşündüren bulguları olan (enfeksiyonlara artmış yatkınlık, otoimmün bulgular, granülomatöz hastalıklar, açıklanamayan poliklonal lenfoproliferasyon, malinite) ve hipogamaglobulineminin ikincil tüm nedenlerinin dışlandığı olgularda serum IgG ve IgA seviyelerinde ciddi bir azalma (yaşlarına göre normal seviyelerin <-2 SD'si), IgM düzeyinde de düşüklük olabilir, aşılara zayıf antikor yanıtı (veya izohemaglutininlerin yokluğu) ve belirgin T hücresi eksikliğinin olmaması ile konulur. Hastalar tanı ile birlikte ömür boyu immünglobulin replasman tedavisi (IGRT) ile tedavi edilir.

c) Normal veya yüksek IgM ile serum IgG ve IgA'da ciddi azalma, hiper-IgM:
Hiperimmünoglobulin M sendromları heterojen bir grup immün yetmezlik olup çoğunlukla B hücre gelişiminin tamamlanmasında, immünglobulinlerin sınıf dönüşümü (class switch recombination) ve somatik hipermutasyon basamaklarında patoloji görülür. CD40 ve CD40 ligandı (CD40L) eksiklikleri (hiper-IgM Sendromu Tip 1), hiper-IgM sendromunun en yaygın şekli olup X'e bağlı kalıtılan (CD40L) bir kombine immün yetmezliktir. Yeni sınıflamada AKİY'e göre daha hafif KİY'ler grubunda yer almakla birlikte bu hastalıkta klinik olarak Ağır ve fırsatçı enfeksiyonlar, idiyopatik nötropeni, hepatit, kolanjit, Cryptosporidium

enfeksiyonları, kolanjiokarsinoma, otoimmün sitopeniler, periferik nöroektodermal tümörler görülebilmektedir. Tedavide immün globulin replasmanı, *Pneumocystis jirovecii* enfeksiyonuna karşı antibiyotik profilaksisi kullanılmakla beraber CD40L (veya CD40) eksikliğinin kesin tedavisi hematopoietik hücre naklidir.

Bunun dışında hiper-IgM sendromunun diğer tipleri: Activation Induced Cytidine Deaminase" (AID) Eksikliği (hiper-IgM Sendromu Tip 2), CD40 Eksikliği (hiper-IgM Sendromu Tip 3), Uracil DNA Glycosylase" (UNG) Defekti (hiper-IgM Sendromu Tip 5).(16). Bu tiplerde normal ya da yüksek IgM ve normal B hücre sayısı ile Serum IgA ve IgG düzeylerinde azalma görülüp bu hastalarda klinik ilişkili özellik olarak tekrarlayan bakteriyal enfeksiyonlar, büyük lenf nodları, kişi ya da ailede kanser öyküsü görülür.

c) Genel olarak normal sayıda B hücresine sahip izotip, hafif zincir veya fonksiyonel eksiklikler

İmmünoglobulin seviyelerindeki spesifik eksiklikler veya bozulmuş spesifik antikor tepkisi ile karakterize edilen kusurları içerir: IgG alt grup eksikliği, Selektif IgA eksikliği, Selektif IgM eksikliği, süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi bu grupta yer alır.

Yaşa göre serum IgM değerinin düşük, IgG ve A değerlerinin normal, T hücre sayı ve fonksiyonlarının normal, aşı yanıtlarının normal olduğu, diğer tanımlanabilir immün yetmezlik nedenlerin eşlik etmediği bu nadir görülen klinik durum selektif IgM eksikliği olarak tanımlanır.

Diğer hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlandığı dört yaşından büyük hastalarda; serum IgG ve IgM serum seviyeleri normal, IgA düzeyinin <7 mg/dL olması selektif IgA eksikliği; 7 mg/dL'nin üzerinde ancak yaşa göre normalin –2SD sınırından düşük değerler parsiyel IgA eksikliği olarak tanımlanır. Selektif IgA eksikliği tüm DBK arasında en sık görülen tip olup hastaların yaklaşık 2/3'ü asemptomatiktir.

Süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi, laboratuvar ve klinik bulgu düzeldikten sonra geriye dönük olarak konulan bir dışlama tanısıdır. Diğer primer ve sekonder immün yetmezliklerin dışlandığı çocuklarda serum yaşa göre düşük IgG düzeyi ile birliktedir. Serum IgA veya IgM düşük veya normal olabilir. Genellikle bebeklik döneminde tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları görülebilirken şiddetli enfeksiyon beklenmez. Çoğu hastada enfeksiyonlar ve immünoglobulin düzeyleri dört-beş yaş arasında düzelir. Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonu olan hastalarda antibiyotik profilaksisi, tekrarlayan ciddi enfeksiyonları olan hastalarda kısa süreli IGRT uygulanabilir.

IV. Kategori: İmmün Disregülasyon Hastalıkları

Bu gruptaki hastalıklar, tekrarlayan enfeksiyonlarla birlikte veya tekrarlayan enfeksiyonlar olmadan otoimmün hastalıkla sonuçlanan, self- toleranstaki defektlerle karakterizedir. Yedi alt grubu vardır:

a) Ailesel hemofagositik lenfohistiyositoz (FHL) sendromları: Ateş, hepatosplenomegali ve sitopeniler ile tekrarlayan, hayatı tehdit eden hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH) atakları gelişir. Bağışıklık testlerinde doğal öldürücü (NK) ve sitotoksik T lenfosit (CTL) aktivitesinin azaldığı veya bulunmadığı tespit edilir. Dolaşımdaki B hücreleri sıklıkla normal olarak saptanmakla birlikte dolaşımdaki aktive T hücrelerinde sıklıkla artış görülür. En sık görülen alt tipleri Perforin eksikliği, Munc13-4 eksikliği, Munc18-2 eksikliği, Syntaxin 11 eksikliğidir.

b) Hipopigmentasyon ile birlikte FLH: Tekrarlayan yaşamı tehdit eden HLH ataklarına eşlik eden cilt veya saçta hipopigmentasyon vardır. Örnekler arasında Chediak-Higashi sendromu, Griscelli sendromu tip 2 ve Hermansky-Pudlak sendromu tip 2 ve tip 10 yer alır.

Chediak-Higashi sendromu, tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar, kısmi okulokutanöz albinizm, ilerleyici nörolojik anormallikler, hafif pıhtılaşma bozuklukları ve hemofagositik histiyositoz ile karakterize nadir, otozomal resesif bir hastalıktır. Tanı, periferik yaymada lökosit ve trombositlerdeki patognomonik dev sitoplazmik granüllerin incelenmesi ve CHS1/LYST "lysosomal trafficking regulator" geninin moleküler analizi ile konulur ve hematopoetik hücre nakli tercih edilen tedavi yöntemidir.

c) Düzenleyici T hücresi (Treg) kusurları: Treg'ler, otoreaktif T hücrelerini baskılayarak periferik toleransta kritik bir rol oynar. Treg'lerin azalmış veya bozulmuş fonksiyonu sistemik otoimmüniteye neden olur. Bu kategorideki örnekler arasında IPEX (immün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı kalıtım), CD25 eksikliği ve sitotoksik T lenfositle ilişkili antijen 4 (CTLA4) eksikliği ve "Lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor" (LRBA) eksikliği yer alır.

d) Lenfoproliferasyon olan veya olmayan otoimmünite: Kandidiyazis ve ektodermal distrofiyle birlikte otoimmün poliendokrinopati (APECED) bu grupta yer alır. Otozomal dominant veya resessif kalıtılabilir. AIRE geninde genetik kusur tanımlanmıştır. Ootoimmünite, hipoparatiroidizm, hipotiroidzm, adrenal yetersizlik, diyabet, gonadal disfonksiyon ve diğer endokrinolojik anomaliler, diş minelerinde hipoplazi, alopesi areata, enteropati, pernisiyöz anemi, kronik mukokutanöz kandidiyazis görülebilir.

e) Kolit ile birlikte immün disregülasyon: Bu hastalarda bebeklik döneminde bile ciddi, erken başlangıçlı inflamatuar barsak hastalığı (IBH; Crohn hastalığı veya ülseratif kolit) gelişir. Örnekler arasında IL-10, IL-10Ra ve IL-10Rb eksiklikleri vardır.

f) Epstein-Barr virüsüne (EBV) yatkınlık: Bu hastalarda lenfoproliferasyona (örneğin, IL-2 ile indüklenen T hücre kinazı [ITK], magnezyum taşıyıcı 1 [MAGT1] ve protein kinaz C delta [PRKCD] eksiklikleri) veya HLH'ye (örneğin, Src homoloji 2 alan proteini 1A'daki [SH2D1A] patojenik varyantlara bağlı X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık veya X'e bağlı apoptoz inhibitörü [XIAP]) yol açabilen EBV enfeksiyonlarına karşı yatkınlık görülür.

g) Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS): FAS adı verilen belirli bir proteini kodlayan gendeki genetik varyantlardan kaynaklanır. Fonksiyonel bozukluk FAS, FASL aracılı apoptoz kusuru ve kusurlu lenfosit apoptozu olarak tanımlanır. Dolaşımdaki T hücrelerinde TCR α/β+ CD4-CD8- (çift negatif) T hücre sayılarında artış görülmektedir. Klinik ilişkili özelliklerinde splenomegali, lenfadenopati, otoimmün sitopeniler, artmış lenfoma riski, normal ya da yüksek IgG ve IgA, serum FasL, IL-10 ve vitamin B12 seviyelerinde artış görülür.

V. Kategori: Fagosit sayısı, işlevi veya her ikisindeki konjenital kusurlar

Nötrofil, monosit ve makrofajlar fagositler olarak adlandırılır ve doğal immünitede patojenleri fagosite ederek proteolitik enzimlerin aktivasyonu ile yok ederler. Özellikle mantarlar (*Candida spp., Aspergillus spp. vb*) ve bakterilere (*Staphylococcus aereus, Pseudomonas spp., Nocardia vb*) karşı savunmada önemli rol oynarlar. Fagositik immün yetmezlikler, fagosit sayısındaki kusurları (örneğin, ciddi konjenital nötropenide nötrofillerin olmaması), fagosit fonksiyonundaki kusurları (örneğin, kronik granülomatöz hastalıkta oksidatif patlamanın olmaması) ve enfeksiyon bölgelerine fagosit göçündeki kusurları (örneğin, lökosit adezyon defekti) içerir.

a) Konjenital nötropeni: Hastalarda ciddi konjenital nötropeni ve enfeksiyonlar vardır ancak başka sıklıkla sendromik özellikler görülmemektedir. Mutlak nötrofil değerleri yenidoğanlarda 2500/mm^3, 1 yaşın altında <1000/mm^3, 1 yaşından büyük çocuklarda <1500/mm^3 nötropeni olarak tanımlanır. Ağır konjenital nötropenilerde mutlak nötrofil sayısı sıklıkla 200/mm^3'ün altında kalmaktadır ve doğumdan itibaren semptomatik seyretmektedir. Örnekler arasında elastaz eksikliği, HCLS1 ile ilişkili protein X-1 (HAX1) eksikliği, X'e bağlı nötropeni, glukoz-6-fosfataz katalitik alt birim 3 (G6PC3) eksikliği ve glikojen depo hastalığı tip 1b yer alır. Barth sendromu (3-Methylglutaconic asidüri tip II), Cohen sendromu ve Shwachman-Diamond sendromu bu grupta yer alır. Barth sendromunda kardiyomiyopati,

miyopati, büyüme geriliği, nötropeni görülürken, Cohen sendromunda dismorfizim, mental retardasyon, obezite, sağırlık, nötropeni ve Shwachman-Diamond sendromunda Pansitopeni, ekzokrin pankreatik yetersizlik, kondrodisplazi görülür.

b) Motilite bozuklukları: Hastalarda ciddi konjenital nötropeni, enfeksiyonlar aynı zamanda dismorfizm, gelişimsel gecikme gibi klinik özellikleri vardır. Lökosit adezyon defekti, Rac2 eksikliği, β aktin eksikliği ve kistik fibroz bu grupta yer alır. Lökosit adezyon defektinde, lökositlerin enflamasyon yerine ulaşmasında bozukluk olup yara iyileşmesinde gecikme gözlenir. Göbek kordonunda geç düşme, deri ülserleri, periodontit, lökositoz görülür. Bu hastalarda hayatın erken döneminde ağır enfeksiyonlar görülür fakat püy oluşmaz. Hastaların tam kan sayımında belirgin lökositoz (>20.000/mm^3) görülür. Tanıda akım sitometrisiyle yüzey adezyon moleküllerinin değerlendirilmesi ve genetik değerlendirme yer alır.

c) Solunum patlaması kusurları: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz kompleksinin defektlerine bağlı nötrofil ya da monositlerin oksidatif patlamasının azalması nedeniyle tekrarlayan enfeksiyonlar yaşarlar. Kronik granülomatöz hastalık (KGH) fagosit fonksiyon bozukluklarının en iyi bilinen örneğidir. Fagositozdan sonra NADPH oksidaz kompleksi süperoksit radikalleri ve hidrojen peroksit oluşumuna ve litik enzim aktivasyonuna sebep olarak hücre içi bakteri ve fungusları öldürürler. KGH'de NADPH oksidaz defektine bağlı bu mekanizma gerçekleşemediği için bu hastalarda tekrarlayan apseler (cilt, karaciğer, perianal bölgede), pnömoni, lenfadenit görülür ayrıca mikobakteri enfeksiyonu riski de artmıştır. Hastalığın şüphesinde Dihidrorodamin 123 (DHR) akım sitometri testi en duyarlı ve özgül testtir. Genetik test moleküler doğrulama ve aile taramasında yer alır.

d) Diğer lenfoid olmayan kusurlar: Bu kategorideki hastaların fagosit işlevi kusurludur. Örnekler arasında GATA bağlayıcı protein 2 (GATA2) eksikliği ve pulmoner alveoler proteinoz yer alır.

VI. Kategori: Doğal immünite kusurları

Doğal immünitenin hücresel komponentleri makrofajlar, dentritik hücreler, doğal öldürücü (NK) hücreler ve innate lenfoid hücrelerdir (ILC). Doğal öldürücü hücreler, vücudu herpes virüsü (herpes simpleks virüsü [HSV], varicella-zoster virüsü [VZV], EBV ve sitomegalovirüs [CMV]) enfeksiyonlarından koruyan doğuştan gelen lenfositlerdir. NK hücre defekti olan hastalar tekrarlayan herpes virüsü enfeksiyonlarından ve malignite riskinde artış söz konusudur. Bu fenotipe sahip hastalar akım sitometrisi ile NK hücrelerinin sayılması ve NK hücre fonksiyonunun değerlendirilmesi yoluyla taranmalıdır.

Toll like reseptörler (TLR'ler), ökaryotik hücrelerin yüzeyinde bulunan, hücre duvarları, flagella ve çift sarmallı ribonükleik asit (RNA) gibi viral ve bakteriyel bileşenleri tanıyan doğuştan gelen reseptörlerdir. TLR'ler yoluyla sinyal vermek, ateş ve inflamasyonu tetikleyen tümör nekroz faktörü (TNF) alfa, IL-6 ve IL-1 gibi sitokinlerin üretimine yol açar. IL-1 reseptörüyle ilişkili kinaz 4 (IRAK4) veya miyeloid farklılaşma birincil yanıtı 88 (MyD88) eksikliği gibi TLR kusurları olan hastalar, tekrarlayan, ağır invazif bakteriyel enfeksiyonlara rağmen sıklıkla ateş ve inflamatuar yanıtta bozulma (enflamatuvar cevabın belirgin olmayışı) ile karakterizedir. Doğal immünite kusurlarının dokuz alt grubu vardır.

a) Mikobakteriyel hastalığa (MSMD) karşı Mendel duyarlılığı: Bu grupta IL-12 ve IL-23 reseptör β1 zincir eksikliği, IFN-γ reseptör eksiklikleri, STAT1 eksikliği yer alır. Bu eksiklikler sonucunda sıklıkla myelositler, lenfositler ve NK hücreleri etkilenir. IFN-γ üretimi, bağlanması ve sinyalizasyonu bozulur. Sonucunda *Mikobakteri ve Salmonella spp.* enfeksiyonlarına duyarlılık görülür. Tanımlanan diğer hastalıklar RORγt eksikliği, JAK1 eksikliği ve IFN-γ eksikliği olarak sıralanır.

b) Epidermodysplasia verruciformis (HPV): İnsan papilloma virüsünden (HPV) kaynaklanan tekrarlayan kutanöz siğiller görülür. Örnekler arasında siğiller, hipogammaglobulinemi, enfeksiyonlar ve miyelokateksis (WHIM) sendromu ve epidermodisplazi verruciformis 1/2 (EVER1/EVER2) eksikliği yer alır.

c) Şiddetli viral enfeksiyona yatkınlık: Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV2), grip, herpes, su çiçeği veya sitomegalovirüs enfeksiyonları gibi ciddi viral enfeksiyonlar görülür. STAT1, STAT2, IFN düzenleyici faktör 7 (IRF7), IFN-alfa reseptörü 2 (IFNAR2), TLR3, TLR7 ve CD16 eksiklikleri listelenmiştir.

d) Herpes simpleks ensefaliti (HSE): Hastalar, herpes simpleks virüsü tip 1 (HSV1) ile primer enfeksiyon sırasında HSE geliştirir. Tanımlanan hastalıklar TLR3 eksikliği, TRAF3 eksikliği, TRIF eksikliği, TBK1 eksikliği, UNC93B1 eksikliği olarak sıralanır.

e) İnvaziv mantar hastalıklarına yatkınlık: Hastaların özellikle merkezi sinir sistemindeki (örn., CARD9 eksikliği) invazif mantar enfeksiyonlarına karşı bir eğilimi vardır. Klinikte invaziv kandidal enfeksiyonlar, derin dermatofitler, diğer invaziv fungal enfeksiyonlar görülür.

f) Mukokutanöz kandidiyazis yatkınlık: Candida yaygın olmasına rağmen, alışılmadık derecede şiddetli veya kalıcı *Candida spp.* enfeksiyonları, mukozal bağışıklıkta bir kusuru gösterebilir. Örneğin STAT1 fonksiyon kazanımı (GOF) mutasyonu kronik mukokutanöz

kandidiyazis görülür. IL-17RA, IL-17RC ve IL-17F eksikliklerinde kronik mukokütanöz kandidiyazis ve değişken oranlarda follikülit bildirilmiştir.

g) TLR sinyal yolu eksikliği ve invaziv bakteriyel enfeksiyonlara (piyojenler) yatkınlık: Genellikle ateş olmadan menenjit, sepsis, artrit, osteomiyelit ve apse gibi invaziv bakteriyel enfeksiyonlar geçirir. Bu grupta interleukin-1 receptor-associated kinase (IRAK)-4 ve myeloid differentiation factor (MyD) 88 yer alır. TIR-IRAK4 ve TIR-MyD88 sinyal yolaklarında meydana gelen etkilenim doğrultusunda ağır pyojenik bakteriyal enfeksiyonlar görülür. TLR7 eksikliği lenfositlerin etkilenimi sonucunda tip1 IFN üretiminde azalma ve ağır COVİD-19 enfeksiyonlarıyla seyreder.

h) Hematopoietik olmayan dokularla ilgili diğer bozukluklar: Genetik kusurlardan kaynaklanan izole konjenital aspleni, akut nekrotizan ensefalopati yer alır. Bazı patojenik varyantlar, tripanozomiyaz gibi paraziter enfeksiyonlara duyarlılığı artırabilir. Ateşe bağlı karaciğer yetmezliği, ateşe bağlı akut nekrotizan ensefalopati, osteopetrozis ve hidradenitis suppurativa hastalıkları bu grupta yer alır.

ı) Lökositoz İlişkili Diğer Bağışıklığın Doğuştan Kusurları: İnterferon regulatör faktör (IRF) 4 haployetersizliği ve IL-18 sitokinini regüle eden doğal inhibitör proteini (IL18BP) eksikliği bu grupta yer alır. IRF4 haployetersizliği sonucunda lenfositlerin ve myelositlerin etkilendiği görülmüş olup Whipple hastalığında rolü olduğu tanımlanmıştır. IL-18BP eksikliği, aşırı IL-18 sinyali sonucu hepatik immünopatolojiye yol açan, otozomal resesif, nadir fakat ölümcül olabilen bir doğuştan bağışıklık bozukluğudur; HAV enfeksiyonu sonrası fulminan hepatit gelişebilir.

VII. Kategori: Otoinflamatuar bozukluklar

Otoinflamatuar bozukluklar, doğuştan gelen inflamatuar yolların aşırı aktivasyonundan kaynaklanır ve tekrarlayan ateşe ve doku hasarına neden olan proinflamatuar sitokinlerin aşırı salınmasına neden olur. Bu bozukluk kategorisi, başka bozukluklara (örn., siklik nötropeni) veya enfeksiyonlara dair kanıt olmadan tekrarlayan inflamasyon öyküsü ile öne çıkar. Genetik testler tanıyı doğrulamaya yardımcı olabilir. Üç alt grup içerir:

a) Tip 1 interferonopatiler: İnterferon üretimiyle ilgili inflamatuar bozukluklar gözlenir, bu grupta polyarteritis nodosa, çocukluk çağı başlangıçlı, erken yaşta iskemik inme, ateş, bazı hastalarda hipogammaglobulinemi, poliartrit, otoantikorlar, inflamatuvar belirteçlerde artma görülür.

b) İnflamazomu ilişkili kusurlar: TNF, IL-18 ve IL-1-beta salınımı gibi klasik proinflamatuar sitokinlerin düzensiz ekspresyonu ile hastalarda tekrarlayan ateş, artrit, artralji, döküntü ve karın ağrısı atakları görülür. Hastalarda amiloidoz ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gelişme riski vardır. Bu kategorinin en yaygın örneklerinden biri Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) sendromudur. Bu durum, inflamatuar sitokin IL-1'in aşırı salınmasına neden olan, pyrin proteini düzenleyici gen olan MEFV'deki mutasyonlar nedeniyle oluşur. Mevalonate kinase eksikliğinde (Hiper IgD sendromu) ise yüksek IgD seviyeleri ile birlikte periyodik ateş ve lökositoz görülür. Muckle-Wells sendromu, Ailevi soğuk otoenflamatuvar sendrom 1, Neonatal başlangıçlı multisistemik enflamatuvar hastalık (NOMID) ve kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendromları (CINCA) da bu grupta yer alıp ürtiker, sensörinöral işitme kaybı, amiloidoz, artrit, üşüme titreme, ateş ve lökositoz ile seyreder.

c) İnflamazom ilişkili olmayan kusurlar: Tekrarlayan ateş, döküntü ve serozit bu grupta daha yaygındır. Tümör nekroz faktörü reseptörü-1 ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) bu grupta yer alır. Genetik kusur TNFRSF1A genindedir. Piyojenik steril artrit, piyoderma gangronosum, akne (PAPA) sendromu PSTPIP1 gen mutasyonuyla seyreden destrüktif artrit, inflamatuvar deri döküntüleri, miyozit birlikteliğinde akla gelmesi gereken bir sendromdur. Blau sendrom üveit, granülomatöz sinovit, kamptodaktili, döküntü, kranial nöropati ve Crohn kolitine yatkınlıkla seyreden inflamazom ilişkili olmayan bir sendromdur. Lipin (LPIN) 2 mutasyonu ve beraberinde kronik tekrarlayan multifokal osteomiyelit, transfüzyon-bağımlı anemi, kutanöz inflamatuvar bozukluklarla seyreden Majeed sendromu da bu grupta yer alır.

VIII. Kategori: Kompleman eksiklikleri

Bağışıklık sisteminin tamamlayıcı kolu, bakterileri opsonize ederek ve ayrıca bakterilerin parçalanmasına neden olacak bir membran atak kompleksi oluşturarak vücudu bakteriyel patojenlerden korur. Kompleman proteinleri ayrıca otoimmün inflamasyona neden olabilen apoptotik hücre kalıntılarının temizlenmesinde de rol oynar. Klasik, alternatif ve lektin yolu olmak üzere üç ana kompleman protein yolu vardır.

Klasik kompleman yolağının erken bileşeni eksiklikleri (C1q, C1r, C1s, C2, C4, C3), kapsüllü bakterilerle rekürren enfeksiyonlar, sistemik lupus eritomatozus ile ortaya çıkar. Klasik kompleman yolunun geç bileşen eksiklikleri (C5, C6, C7, C8, C9), tekrarlayan Neisseria menenjitine (meningokok menejitleri) karşı yatkınlıkla ortaya çıkar. Alternatif kompleman yolu defektlerinden properdin, faktör D, faktör B eksiklerinde tekrarlayan menenjitler görülebilir. Kompleman eksikliğine yönelik ilk tarama testleri arasında C1'den C9'a kadar tüm klasik

kompleman yolunu tarayan CH50 (toplam hemolitik kompleman) ve alternatif yolun toplam fonksiyonel aktivitesini ölçen AH50 (toplam alternatif hemolitik kompleman) bulunur.

IX. Kemik iliği yetmezliği

Bir veya daha fazla hematopoetik komponentin zamanla azaldığı bir dizi klinik durumu içerir. Genellikle makrositik anemi ile ortaya çıkmakla birlikte çok çeşitli belirtiler de mevcuttur. Kemik iliği yetmezliğine neden olan genetik kusurlar aşağıdaki gibidir.

a) Fanconi anemisi: Tipik konjenital anomaliler, ilerleyici kemik iliği yetmezliği, maliniteye yatkınlık ve kromozom kırıklarında artış görülür.
b) MIRAGE: Myelodisplazi, enfeksiyona yatkınlık, büyüme kısıtlılığı, adrenal hipoplazi, genital fenotipler, enteropati ve dalak yokluğu ile seyreder. Hematopoetik kök hücrelerde ve myeloid seride etkilenim tanımlanmıştır.
c) Diskeratozis konjenita: Kemik iliği yetmezliğine ek olarak hastalarda tırnak distrofisi, seyrek saç, anormal cilt pigmentasyonu, akciğer fibrozisi ve enteropati gelişebilir.
d) Kemik iliği yetmezliği sendromları (BMFS): Kemik iliği yetmezliği ve konjenital nöral sinir sağırlık ile ilişkilidir.

X. Kategori: Fenokopiler

Bu kategori, somatik mutasyonlarla veya sitokinlere veya bağışıklık yollarının diğer bileşenlerine karşı oluşan otoantikorlarla ilişkilidir.

a) Somatik patojenik varyantlarla ilişkili: Fas hücre yüzeyi ölüm reseptöründeki (FAS; ALPS-sFAS) somatik patojenik varyantlara bağlı otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS), kriopirinle ilişkili periyodik sendromlar, erken başlangıçlı eozinofili, atopik dermatit, ürtikeryal döküntü ve ishal gelmesiyle karaktezi STAT5b'deki somatik fonksiyon kazanımı (GOF) patojenik varyantlarına bağlı hipereozinofilik sendrom gibi örnekler verilebilir.

b) Otoantikorlarla ilişkili: Tip 1 interferonlara (IFN-alfa ve IFN-omega) karşı otoantikorlara bağlı şiddetli SARS-CoV2 enfeksiyonu, IL-17 ve/veya IL-22'ye karşı otoantikorlara bağlı kronik mukokutanöz kandidiyazis, IFN-gamaya karşı otoantikorların olduğu erişkin başlangıçlı MSMD, IL-6'ya karşı otoantikorlara bağlı olarak tekrarlayan stafilokokal cilt enfeksiyonları, pulmoner alveolar proteinoza neden olan granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktöre (GM-CSF) karşı oluşan otoantikorlar bu gruptadır. Kompleman 1 (C1) inhibitörüne karşı otoantikorların olduğu kazanılmış anjiyoödem ve kompleman faktör H'ye karşı otoantikorların saptandığı Atipik hemolitik üremik sendrom bu grupta yer almaktadır.

Neoplazmlar, enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıkların birlikte görüldüğü, özellikle de timik neoplazi, miyastenia gravis ve fırsatçı enfeksiyonları olan hastalarda antisitokin otoantikorları tanımlanmıştır.

Kaynaklar

1. M. Cecilia Poli, Ivona Aksentijevich, Ahmed Aziz Bousfiha et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Hum Immun* 5 May 2025; 1 (1): e20250003.
2. Yu EJ. New primary immunodeficiencies 2023 update. Curr Opin Pediatr 2024; 1;36(1):112-123.
3. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, et al. The 2022 update of IUIS phenotypical classification for human inborn errors of immunity. J Clin Immunol. 2022; 42:15081520.
4. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2018; 38:96.
5. Bausch-Jurken MT, Verbsky JW, Routes JM: Newborn screening for severe combined immunodeficiency-a history of the TREC assay. Int J Neonatal Screen. 2017, 2:14.
6. Cillo F, Coppola E, Habetswallner F, et al. Understanding the Variability of 22q11.2 Deletion Syndrome: The Role of Epigenetic Factors. Genes (Basel). 2024; 29;15(3):321.
7. Zouali M: B cells at the cross-roads of autoimmune diseases and auto-inflammatory syndromes. Cells. 2022, 11:4025.
8. Peddi NC, Vuppalapati S, Sreenivasulu H, et al. Guardians of Immunity: Advances in Primary Immunodeficiency Disorders and Management. Cureus. 2023; 7;15(9):e44865.
9. Ahmed A, Lippner E, Khanolkar A. Clinical Aspects of B Cell Immunodeficiencies: The Past, the Present and the Future. Cells. 2022;24;11(21):3353.
10. Lougaris V, Soresina A, Baronio M, et al. Long-term follow-up of 168 patients with X-linked agammaglobulinemia reveals increased morbidity and mortality. J Allergy Clin Immunol. 2020; 146:429.
11. Remiker A, Bolling K, Verbsky J. Common Variable Immunodeficiency. Med Clin North Am. 2024;108(1):107-121.
12. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019; 7:1763.

13. Ameratunga R, Ahn Y, Steele R, Woon ST. Transient hypogammaglobulinaemia of infancy: many patients recover in adolescence and adulthood. Clin Exp Immunol. 2019; 198:224.
14. Blazina Š, Debeljak M, Košnik M, et al. Functional Complement Analysis Can Predict Genetic Testing Results and Long-Term Outcome in Patients With Complement Deficiencies. Front Immunol 2018; 9:500.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
1992
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLUK ÇAĞI GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARI

TAMAMLAYICI BESLENME

Doç.Dr.Tuğba Gürsoy KOCA
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji ve Beslenme Bilim Dalı

Doğumdan itibaren "ilk altı ay tek başına anne sütü ile beslenme" tüm sağlık otoriteleri tarafından kabul gören bir kavramdır. Konsepsiyondan başlayarak 2 yaşa kadar süren dönemdeki beslenmenin ileri yaşamdaki sağlığı etkileyecek önemli değişimlere neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle erişkin sağlığının temellerinin atıldığı bebeklik dönemindeki beslenmenin en sağlıklı şekilde yapılması hedeflenmelidir.

Tanımlar

***Tek başına anne sütü*:** Sadece anne sütü ile beslenmedir (doğrudan anne memesinden, sağılmış olarak ya da sütanneden veya anne sütü bankasından); su dâhil başka sıvı veya katı gıda verilmez ancak gerektiğinde oral rehidratasyon sıvısı, damla, şurup (vitamin, mineral, ilaç) alınabilir.

***Tamamlayıcı beslenme*:** Tek başına anne sütünün artık yetmediği dönemde besinsel gereksinimleri karşılamak için anne sütü ile birlikte anne sütü dışındaki gıdaların verilmesidir. Bebek sütleri (formüla) ek besin tanımı içine girmez. Anne sütü iki yaş ötesine uzayabilse de tamamlayıcı beslenme dönemi 6-23 ay arasındaki dönemdir.

Bebek beslenmesinin önemi

Bebeklik döneminde yeterli ve dengeli beslenme sağlık, büyüme ve gelişme için esastır. Kötü beslenme hastalık riskini artırır ve beş yaş altı ölümlerin 1/3'ünden doğrudan ya da dolaylı olarak sorumludur. Erken dönemdeki besin eksiklikleri uzun dönemdeki sağlıkla da ilişkilidir. İlk iki yaştaki kronik malnütrisyon düzeltilemediğinde büyüme hedeflerine ulaşılamaz. Bebeklikte malnütrisyonlu olan erişkinlerin entellektüel performansının da daha düşük olduğuna dair kanıtlar vardır.

Anne sütü ile beslenme

Anne sütü ile beslenme bebeğin sağlıklı büyüme ve gelişmesi için ve ilerideki sağlığı için eşsiz bir fırsattır. Bebek için biyolojik ve geleneksel bir beslenme yoludur. Anne ve bebek arasındaki duygusal bağı oluşturan önemli bir faktördür. Bebeğin nörolojik ve duygusal gelişimi açısından da çok önemlidir. İlk altı ay tek başına anne sütü bebeğin su dâhil tüm ihtiyaçlarını karşılamaktadır. Anne sütü güvenli, temiz, içerdiği fonksiyonel bileşenler ve canlı hücrelerle birçok hastalığa karşı koruyucu özelliği olan bir besindir. Tek başına anne sütü ile bu koruyuculuk özelliği daha da yüksektir, ancak ne olursa olsun az ya da çok anne sütü her

şekilde teşvik edilmelidir. Anne sütünün daha uzun süreli verilebilmesi, anne sütünün özellikle mikrobesin açısından eksiksiz olması ve bu arada annenin kendi depolarını koruyabilmesi için emziren annenin sağlıklı ve dengeli beslenmesi de şarttır.

Tamamlayıcı beslenme

İlk altı ay sonrası tek başına anne sütünün bebeğin besin ihtiyacını karşılaması mümkün değildir. Tek başına anne sütünün artık yetmediği bu dönemde besinsel gereksinimleri karşılamak için anne sütü ile birlikte anne sütü dışındaki gıdaların verilmesine tamamlayıcı beslenme adı verilmektedir. Tamamlayıcı beslenme, 6-24 aylık bebeklerin gerçek besin gereksinimleri ile anne sütünden ve/veya yeterli değilse, formül sütlerden aldığı besinler arasındaki boşluğu doldurur.

Sağlıklı bir tamamlayıcı beslenme uygulamasında beş şartın yerine getirilmesi gereklidir:

1. Zamanında, 2. Kaliteli, 3. Yeterli, 4. Güvenli, 5. Keyifli beslenme

Tamamlayıcı Beslenme Başlama Yaşı

Tamamlayıcı besinlere uygun başlanma zamanı altı ay civarında olmalıdır. Tamamlayıcı besinler 4. aydan önce kesinlikle başlanmamalıdır ancak 6,5 aydan sonraya da bırakılmamalıdır.

Tamamlayıcı beslenmenin en erken dördüncü ayda başlatılması gerekliliği bazı fizyolojik gerçeklere dayandırılmaktadır:

1. Gastrointestinal sistem ve böbreklerin olgunlaşması: Dört aydan küçük bebeklerde nişasta sindirimi yeterli değildir. Bunun yanı sıra bebeklerde protein sindiriminin yeterli olmaması ve ince bağırsaklardaki sıkı bağlantıların güçlü olmaması nedeni ile proteinlerin parçalanmadan sistemik dolaşıma geçtiği, alerji ve ileride ortaya çıkabilecek otoimmün hastalık riskini artıracağı düşünülmektedir. Küçük bebeklerde böbreklerden protein son ürünleri ve mineral atılımı da güçtür. Bu nedenle küçük bebeklerde gıdanın ozmolar yükü çok önem taşımaktadır. Anne sütü, ozmolaritesi ideal aralıkta olan bir besindir; oysa tamamlayıcı gıdalarda ozmolarite yüksektir.

2. Nörolojik gelişim: Birçok bebek altı ay civarında destekle oturur ve en önemlisi üst dudağı ile kaşıktan mamayı bu ayda sıyırmaya başlar. Tamamlayıcı beslenme kaşıkla yapılmalıdır ve altı ay civarındaki bir bebek kaşıkla beslenmeye uygun olgunluğa erişmiştir. Dik oturtulabilen bu bebeklerde oral motor aktivitenin de yeterli olması nedeniyle katı besinleri alma sırasında aspirasyon riski azalmaktadır. Püre halindeki gıdayı posterior farenkse iletme ve gıdayı geri çıkarabilme refleksi gibi motor yetenekler 4-6 ay arasında kazanılır.

3. Besinsel gereksinim: Anne sütünün altıncı aydan sonra tek başına besinsel gereksinimleri karşılayamayacağı düşünülmektedir. Hem enerji açığının kapatılması için hem de mikrobesin eksikliğinin önlenmesi için tamamlayıcı beslenmeye ihtiyaç vardır. Ancak tamamlayıcı beslenme uygulaması esnasında anne sütünün devamlılığını sağlamak çok önemlidir.

Tamamlayıcı beslenmenin kontrolsüz artırılması anne sütü miktarını azaltır. Anne sütü, tamamlayıcı beslenmeye rağmen ilk 6-8 aylık bir bebeğin enerji gereksiniminin yaklaşık %65-70'ini, 9-11 aylık bebeğin %50-55'ini ve 12-23 aylık bebeğin %35-40'ını sağlar. İçeriğindeki esansiyel yağ asitleri, provitamin A ve enfeksiyondan koruyucu faktörler ilk iki yaşta gereksinim duyulan eşsiz maddelerdir. Ek gıdaya başlanmanın altıncı aydan sonraya bırakılması; yetersiz enerji alınmasına, demir eksikliğine, oral motor fonksiyonlarda gecikmeye ve gıda reddi gibi problemlere yol açabilmektedir. Erken başlama gibi, geç tamamlayıcı beslenme de tip 1 diyabet ve çölyak hastalığı riskinde artışa yol açmaktadır.

Tamamlayıcı Beslenmede Kullanılacak Kaliteli Besinler ve Çeşitlilik Kavramı

Bebeklerde mide kapasitesi doğumda yaklaşık 30 ml (2 yemek kaşığı), 6. ayda 180 ml (1 çay fincanı), 1 yaşta 240 ml (1 su bardağı) ve erişkinde 960 ml (1 sürahi)'dir. Genel olarak mide hacmi 30 ml/kg olarak kabul edilmektedir. Erişkin bir insana kıyasla bu kadar küçük bir kapasitenin çok verimli kullanılması, yüksek enerjisi olan, yeterli protein ve mikrobesin içerikli besinlerin bebeğe verilmesi gereklidir. Bu besinlerin kolay ulaşılabilen ve hazırlanabilecek bilindik gıdalar olması başarılı bir beslenme için temeldir.

Çeşitlilik sağlıklı bir tamamlayıcı beslenme için şarttır. Hayvansal gıdalar, sebze-meyve, baklagiller ve tahıl grubu ile anne sütünün azaldığı durumda süt ürünlerinin tamamlayıcı beslenmeye dâhil edilmesi çeşitliliği sağlar. Bilimsel bir sıralama olmamakla beraber bebeğin ayına göre verilebilecek bazı gıdalar Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Bebeklerin aylarına göre alabilecekleri besinler (1 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Dönemler	Besinler
0-6 ay	Anne sütü
4- 6 ay (Tek başına anne sütü ile bebek uygun büyümüyor-sa)	• Anne sütü • Formül süt (tercihen demirle zenginleştirilmiş) Formül süt verilemiyorsa • Tahıl ve yağ katkılı sebze çorbası (tuzsuz) • Meyve püresi
6-8 ay	• Anne sütü • Anne sütü yeterli değilse süt ürünleri Tercihen demirle zenginleştirilmiş formül süt Formül süt verilemiyorsa: Yoğurt Sütle hazırlanmış muhallebi-sütlaç (şekersiz-çok az şekerli) • Zenginleştirilmiş sebze çorbası (et, tavuk, peynirli) • Mercimek çorbası • Haşlanmış yumurta sarısı • Beyaz peynir
8 – 12 ay	6-8. ayda verilenlere ek olarak: • Haşlanmış tam yumurta • Baklagiller • Ezilmiş makarna, pilav, ekmek • Et, tavuk, balık, köfte, sebze yemekleri
>1 yaş	• Anne sütü • Ev yemekleri (tüketebileceği şekilde sunulan) • Demirle zenginleştirilmiş büyüme sütü veya inek sütü

Tahıllar: Tahıllar artan enerji ihtiyacını karşılamanın yanı sıra lif kaynağı olarak önem taşırlar. Ancak tahıllar vitamin yönünden yetersizdirler ve içeriğinde bulunan fitatlar mikrobesin emilimini azaltır. Bu nedenle tek başına hiçbir tahıl tamamlayıcı besin olarak kullanılmamalıdır. Tahılların etle veya baklagillerle tüketilmesi ideal bir birleşim oluşturmaktadır. Tarhana, içerdiği tahıl, yoğurt ve yumurta nedeni ile tamamlayıcı beslenmede yeri olan bir besindir ve içeriğindeki proteinlere karşı toleransı geliştirmede de rol oynayabilir.

Baklagiller: Protein içeriği yüksek, kompleks karbonhidrat ve lif içeren kıymetli gıdalardır. Vitamin ve mineral içerirler, ancak tahıllarda olduğu gibi baklagiller de fitat içerdiklerinden emilim yeterli olmayabilir. Bezelye ve kuru fasulyede tripsin inhibitörü olan lektin bulunur; pişirme öncesi suda ıslatma bazı anti-besinlerin uzaklaştırılmasını sağlayabilir. Bebek beslenmesinde mercimek çorbası kıymetli bir tamamlayıcı gıda olarak kabul edilir.

Sebzeler ve meyveler: Erken dönemde başlanması gereken tamamlayıcı besin grubudur. Vitamin, mineral, antioksidan ve lifler açısından zengin bu besin grubu bebeklerde tüketilmesi gereken A ve C vitamininden zengin diyet için en iyi kaynaktır. Özellikle turuncu meyveler ve koyu renkli sebzeler A vitamini ve folat açısından zengindir. Bu grubun etle birlikte tüketilmesi içeriğindeki C vitaminin demir emilimini iki kat artırmasına yarar. Sebzelerin fazla pişirilmemesi ve hemen tüketilmesi önerilmektedir.

Sebze çorbaları ülkemizde geleneksel olarak patates ve havuçla yapılır, daha sonra tek tek başka sebzeler ilave edilir. İdeal olan içine taneli sebze ve kıyma şeklindeki etin erken

dönemden itibaren eklenmesidir. Bu hem protein kalitesini yükseltecek hem de bebeği pütürlü gıdalara alıştıracaktır. Çorba formu çok geciktirilmeden pürtüklü püre ve taneli yemek formuna çevrilmelidir. Püreler tercihen evde hazırlanmalıdır. İçeriğindeki tuz ve şeker oranının yüksekliği nedeni ile konserve gıdalarla püre hazırlanmamalıdır; çorbalara tuz eklenmeyeceği annelere mutlaka hatırlatılmalıdır. Bebeklerin tat tercihlerini değiştirmek mümkün olabilir, gıdalara şeker ve tuz eklememek bu anlamda önemlidir. Yeşil sebzelerin nötr/acı tatlarına bebeklik döneminde alıştırmak ileride daha çok sebze tüketen bir birey oluşturmada önemli olabilir.

Meyve suyu: Altı aydan önce meyve sularının verilmesi yetersiz enerji alımına ve anne sütünün kesilmesine yol açabilir. Lif içeriği nedeniyle her zaman meyve suyu yerine meyvenin kendisi tercih edilmelidir. Ancak meyve suyu verilecekse biberonla değil, başlangıçta kaşıkla sonra bardakla sunulmalı ve 150 ml'den fazla verilmemelidir. Fazla meyve suyu tüketiminin diş çürükleri ve obezite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Meyve suyu sadece ana öğünün bir parçası olarak veya ara öğünde tüketilmeli, gün içinde yudumlama şeklinde sunulmamalı ve yatıştırma aracı olarak da kullanılmamalıdır.

Hayvansal besinler: Hayvansal içeriği olmayan diyetler bebeklerin besin gereksinimini karşılayamazlar. Tamamlayıcı beslenme döneminde eksikliği en sık yaşanan besinler demir, çinko, kalsiyum, B vitaminleri ve bazen A vitaminidir; işte bu mikrobesinlerin eksikliğini önleyen gıdalar hayvansal gıdalardır. Et, tavuk, balık veya yumurta günlük, en azından mümkün olduğunca sık tüketilmelidir.

Yumurta, protein yapısı çok ideal, ucuz bir protein kaynağıdır. Karaciğer, sağlıklı olması kaydıyla yağ oranı düşük, vitamin ve mineral açısından zengin, kolay pişen, kolay püre haline getirilebilen, nispeten ucuz ve değerli bir tamamlayıcı besindir. Et tüketimi ile psikomotor gelişim arasında ilişki olduğu bilinmektedir, bu nedenle etin tamamlayıcı beslenmeye erkenden dahil edilmesi önemlidir. Somon, tuna, sardalya ve uskumru omega 3'den zengin balıklardır, ayrıca yağlı balıklar en iyi D vitamini kaynağıdırlar.

Süt ve süt ürünleri: Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) inek sütünü bir yaşına kadar önermemesinin nedeni yüksek protein içeriği nedeni ile alerjiye ve ileri yaşlarda otoimmün hastalıklara zemin hazırlaması, kalsiyum/fosfor dengesinin uygun olmaması, linoleik asit ve nükleotitlerden fakir olması, yağ, vitamin, kalsiyum, demir emiliminin iyi olmaması, konstipasyona neden olması ve renal solüt yükünün fazla olmasıdır. Ancak önerilmemesindeki en önemli neden oluşturduğu demir eksikliği anemisidir. Bütçesi uygun ailelerde bir yaş öncesi formül süt önermek, ancak formül süt alamayan aile bebeklerine altıncı aydan erken olmamak ve ana öğün olmamak kaydıyla az miktarda inek sütü ile hazırlanmış gıdalar önermek akılcı

olacaktır. İdeal olan inek sütü tüketiminin 12. aydan sonra başlamasıdır; bu dönemde ulaşabilen çocuklar için büyüme sütleri de daha ideal içerikleri nedeni ile önerilebilir. Tamamlayıcı beslenme döneminde yeterince hayvansal protein tüketen ve aynı zamanda anne sütü alan çocuklarda ayrıca inek sütü veya formül süt verilmesine ihtiyaç yoktur.

Yoğurt ve peynir, kontaminasyon riski düşük (taze peynir olmaması kaydıyla), probiyotik içeren, kaşıkla yenilebilen, inek sütüne göre daha ideal gıdalardır. Süt ürünlerinin fermentasyonu, mineral emilimini artırır ve gıdanın laktoz içeriğini azaltır.

Tamamlayıcı Beslenmede Kullanılacak Besin Miktarı

Tamamlayıcı beslenmeden gelmesi gereken günlük enerji 6-8. aylarda ortalama 200 kkal, 9-11. aylarda 300 kkal ve 12-23. aylarda 550 kkal'dir. Anne sütü alan 6-8 aylık bir bebekte 2 öğün, 9-11 aylık bebekte 3 öğün yeterlidir; 12−24 aylık bebekte gerekirse 1-2 ara öğün eklenir. Anne sütü miktarı az ise devam sütü ile desteklenir, ancak devam sütü temin edilemiyorsa bir öğün daha fazla tamamlayıcı besin verilebilir. Mide kapasitesi yaklaşık 30 g/kg olarak kabul edildiğinden öğündeki miktarları abartmamak gıda reddi ve kusma problemlerinin gelişimini önlemek açısından önemlidir.

Güvenli Tamamlayıcı Beslenme

Bebekler için çay ve bitki çayları, şekerli içecekler, konserve gıdalar, hazır çorbalar, hazır meyve suları, şekerli yoğurt ve peynirler, tuzlu ve biberli gıdalar uygun besinler değildir. İnfantil botulizme sebep olabilen bal bir yaştan önce, boğulmaya neden olabilecek kabuklu kuru yemişler, üzüm, pişmemiş havuç, şeker gibi yuvarlak ve sert gıdalar bebeklik döneminde verilmemelidir. Tamamlayıcı besinlere tuz ve şeker eklenmemelidir. Şeker içeren içeceklerden kaçınılmalıdır. Hiperkarotenemi yapan gıdalar günde birden fazla önerilmez. Nitrit içeren sosis, salam, sucuk gibi gıdaların bebek beslenmesinde yeri yoktur. Güvenli besinin en önemli özelliklerinden birisi de hijyenik koşullarda, temiz su ile el yıkandıktan sonra hazırlanmış olmasıdır. Uygun koşullarda hazırlanan ve saklanan gıdaların temiz araçlarla sunulması hijyenik açıdan güvenli olması demektir. Tamamlayıcı beslenmede biberon kullanılmaması, biberon temizliğinin daha zor olması nedeni ile hijyenik açıdan da avantaj sağlar.

Duyarlı Beslenme

Uygun beslenme alışkanlığı edinilmesi için anne-bebek ilişkisinin sağlıklı olması gerekir. Anne, bebeğin açlık ve tokluk belirtilerini bilmeli, zamanında ve uygun miktarlarla beslemelidir. Bebeğin beslenme faaliyetine katılımını teşvik etmelidir. Bebeklerin 9-12 ay civarında el becerileri geliştiği için bu dönemden itibaren bebeğin beslenmeye katılımı desteklenmelidir. Sadece ne yenildiği önemli değildir, bebeğin nasıl, ne zaman, nerede, kim tarafından beslendiği de çok önemlidir. Beslenme zamanı aynı zamanda sevgi ve öğrenme

zamanıdır. Göz teması kurarak, teşvik ederek, sözel veya fiziksel baskı yapmaksızın, sabırla ve keyifle beslenmelidir. Bu beslenme modeline duyarlı beslenme adı verilmektedir. Yemek reddinde aşırı ısrarcı olmadan daha sonra tekrar denemek anahtar kuraldır.

Tamamlayıcı Beslenmede Temel Kurallar

1.Sağlıklı bir bebekte tamamlayıcı beslenmeye 6 ay civarında başlanır; 4. aydan önce kesinlikle başlanmamalı ve 6,5 aydan sonraya da ertelenmemelidir.

2.Tamamlayıcı beslenmeye başlanma sürecinde anne sütüne, yok veya yetersizse demirle zenginleştirilmiş devam sütü kullanımına devam edilmelidir.

3.Altı-8 aylık bir bebekte 2 öğün, 9-11 aylık bebekte 3 tamamlayıcı besin öğünü yeterlidir; 12−24 aylık bebekte gerekirse ek olarak 1-2 ara öğün eklenir. Anne sütü yeterli olmayan bebeklerde eksiklik mümkünse devam sütü ile tamamlanır, mümkün değilse bir öğün daha fazla tamamlayıcı besin verilebilir.

4.Tamamlayıcı beslenmeye tek çeşit ile başlanmalıdır.

5.Her yeni gıda teker teker, en az 2-3 gün aralıklarla eklenmelidir.

6.Etin tamamlayıcı beslenmeye dâhil edilmesi geciktirilmemelidir. Bebekler katı vejetaryen diyet almamalıdır.

7.Gıdalara şeker ve tuz ilave edilmemelidir. Hazır çorbalar, konserveler, şeker ve tuz katkılı ürünler, çaylar, işlenmiş et ürünleri (sosis, salam, sucuk vb.) tamamlayıcı beslenmede yer almamalıdır.

8.Yağ ve kolesterol kısıtlaması yapılmasına gerek yoktur. İçeriğinde çok yüksek enerji bulunan besinler aşırı ağırlık artımına yol açabileceğinden verilmemelidir.

9.Besinlerin hazırlanması, saklanması ve sunulmasında başta el yıkamak olmak üzere hijyen kurallarına uyulmalıdır.

10.Besinlerin kıvamı çocuğun yaşına göre ayarlanmalı, 10. aya kadar pütürlü gıdaya alıştırılmalıdır.

11.Bebeklikte farklı tatlar denetilmeli, özellikle sebzelerin nötr tatlarına alıştırılmalıdır.

12.Bebeğin açlık ve tokluk ipuçlarına duyarlı, zorlama olmadan, öğün saatlerine ve içeriklerine özenli bir beslenme modeli uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Selimoğlu MA. Bebek Beslenmesi Rehberi. Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği. 2020;1-36. https://pedgastro.org/doc/rehber/Bebek_beslenmesi_rehberi.pdf
2. Selimoğlu MA. Anne ve bebek sağlığı açısından emziren anne beslenmesinin önemi. Türk Pediatri Arşivi 2013;183-7.

3. WHO. Evidence on the long-term effects of breastfeeding: systematic reviews and metaanalyses. Geneva, World Health Organization, 2007.
4. WHO. The optimal duration of exclusive breastfeeding: A systematic review. Geneva, World Health Organization, 2002.
5. ESPGHAN Committee on Nutrition; Agostoni C, Braegger C, et al. Breast-feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;49:112- 25.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
1992
TIP FAKÜLTESİ

FONKSİYONEL KABIZLIK

Doç.Dr.Tuğba Gürsoy KOCA
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji ve Beslenme Bilim Dalı

Tanım

Dışkılama sıklığı yaşa göre değişse de ortalama haftada 3 defadan az, sert ve zorlu dışkılama kabızlık olarak yorumlanır. Önemli olan dışkının sıklığından çok sert olması ve zor dışkılamadır (anne sütü alan bir bebeğin günde 7 kez dışkılaması kadar, haftada bir kez normal kıvamda dışkılaması da normaldir).

Fonksiyonel kabızlık (FK), dünya çapında tahmini prevalansı % 3 olan çocukluk çağının yaygın bir sorundur. Kabızlık, altta yatan organik bir neden yoksa FK olarak tanımlanır. Bir yaş ve üzerindeki sağlıklı çocuklarda görülebilir ve özellikle okul öncesi çağdaki çocuklarda sık görülür. Fonksiyonel kabızlık genellikle zor veya seyrek bağırsak hareketleri/normal sıklıktan sapma, ağrılı dışkılama, sert dışkı çıkışı ve/veya dışkının eksik boşaltılması hissi olarak tanımlanır. Genellikle altta yatan herhangi bir sistemik neden veya anatomik kusurdan kaynaklanmaz. Çevresel koşullar, stres, diyet ve sosyal nedenlerin dahil olduğu birçok faktör etkilidir.

Patofizyoloji

Fonksiyonel konstipasyonda (FK) tetikleyici olay, ağrı veya sosyal nedenlerle (örneğin okul, seyahat) dışkılamadan kaçınmadır. Dışkı tutmanın bir sonucu olarak, kolonik mukoza dışkıdan suyu emer ve tutulan dışkının boşaltılması giderek daha zor hale gelir. Bu süreç, rektumun giderek şiştiği, taşma fekal inkontinansa, rektal duyu kaybına ve nihayetinde normal dışkılama dürtüsünün kaybına neden olan kısır bir dışkı tutma döngüsüne yol açar. Rektumda artan dışkı birikimi ayrıca ön bağırsakta motilitenin azalmasına neden olarak anoreksiya, abdominal distansiyon ve ağrıya neden olur.

Klinik değerlendirme

1. Tüm yaş grupları için FK tanısı için ROMA kriterleri önerilir.

2. Fonksiyonel konstipasyon tanısı öykü ve fizik muayeneye dayanır.

3. Kabızlıktan sorumlu altta yatan bir hastalığı belirlemek için alarm belirtileri ve teşhis ipuçları kullanılmalıdır (Tablo 2).

4. Yalnızca bir Roma kriteri mevcutsa ve FK tanısı kesin değilse, tanıyı doğrulamak ve altta yatan organik nedeni için rektal tuşe incelenmesi önerilir.

5. Fonksiyonel konstipasyon teşhisinde ayakta direkt batın grafisinin rutin kullanımının rolü yoktur.

6. Fekal impaksiyondan şüphelenilen ancak fizik muayenesi güvenilir olmayan/mümkün olmayan bir çocukta düz karın grafisi kullanılabilir.

7. İnek sütü alerjisi için rutin alerji testi kabızlığı olan çocuklarda, alarm semptomları yoksa önerilmez.

8. Alarm semptomları yoksa kabızlığı olan çocuklarda hipotiroidizm, çölyak hastalığı ve hiperkalsemi taraması için laboratuvar testleri önerilmez.

9. Dirençli kabızlığın değerlendirilmesinde anorektal manometri yapmanın ana endikasyonu, rektoanal inhibitör refleksin varlığını değerlendirmektir.

10. Hirschsprung hastalığının teşhisinde rektal biyopsi altın standarttır.

Roma IV, fonksiyonel kabızlığı bebekler ve 4 yaşından büyük çocuklar için ayrı olarak tanımlar:

4 yaşına kadar bebeklerde

En az bir ay süre ile aşağıdakilerden en az ikisinin bulunması

- Haftada iki veya daha az dışkılama
- Aşırı dışkı tutma öyküsü
- Ağrılı veya sert dışkılama
- Büyük çaplı dışkılama
- Rektumda büyük dışkı kütlesinin varlığı

Tuvalet eğitimi olan çocuklarda aşağıdaki ek kriterler kullanılabilir

- Haftada en az bir kere dışkı kaçırma öyküsü
- Tuvaleti tıkayacak kadar geniş çaplı dışkı öyküsü

4 yaşından büyük çocuklar için

En az 1 ay boyunca haftada en az bir kez aşağıdakilerden 2 veya daha fazlasının bulunması ve irritabl barsak sendromu tanı kriterlerinin karşılanmaması:

- Haftada iki veya daha az dışkılama
- Haftada en az bir kere dışkı kaçırma öyküsü
- Kalıcı duruş veya aşırı istemli dışkı tutma öyküsü
- Ağrılı veya sert dışkılama
- Rektumda büyük dışkı kütlesinin varlığı
- Tuvaleti tıkayabilecek büyük çaplı dışkı geçmişi

Uygun değerlendirmeden sonra semptomlar başka bir tıbbi durumla tam olarak açıklanamaz.

Öykü ve muayene bulguları fonksiyonel kabızlıkla uyumlu olan çocuklarda herhangi bir spesifik test geremez. Kabızlık tedavisine yanıt alınamayan, öyküsü olan ve fizik muayenede pozitif bulgusu olan çocuklar bir uzmana sevk gerektirir. Tiroid hormonları hipotiroidizmin dışlanmasında, kurşun zehirlenmesi söz konusuysa kurşun seviyesi tanıda yardımcı olabilir. Hirschsprung hastalığı, özellikle inatçı veya atipik vakalarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Görüntüleme çalışmaları, şüphelenilen diğer bozuklukları ekarte etmek için yardımcı olabilir, ancak fonksiyonel kabızlığı teşhis etmek için gerekli değildir. Karın grafisi, karın muayenesinin zor olduğu bir çocukta dışkı sıkışmasını teşhis etmeye yardımcı olabilir ancak rutin olarak önerilmez.

Öykü

- Mekonyum pasaj zamanı (ilk 48 saatte çıkarmama)
- Dışkının kıvamı, sıklığı, dışkı çapı
- Ağrılı dışkılama olup olmadığı
- Dışkı ile birlikte veya dışkılama sonrası kanama
- Üriner sistem semptomları (enfeksiyon ve inkontinans)
- Fekal inkontinans olup olmadığı
- Günlük sıvı alım miktarı
- Diyetteki lif ve posanın yeterli olup olmadığı
- Süt (>500 mL) tüketiminin miktarı
- İnek sütü alerjisi öyküsü
- Hirschsprung hastalığı öyküsü
- İlaç kullanım öyküsü
- Aile öyküsü
- Retansiyon postürü (bacaklarını çaprazlayarak dışkılamayı engelleme postürü)

Fizik muayene

Karın muayenesi:

- Kitle, distansiyon, barsak hareketleri değerlendirilmelidir.

Perianal bölge muayenesi:

- Anüsün normal-gevşek olup olmadığı, anterior pozisyonda olup olmadığı,
- Anal atrezi, fissür, eritem, hemoroid, anal tonus, prolapsus varlığı,
- Sakral bölgede kıllanma artışı, gamze varlığı
- Perianal refleks / perineal duyarlılık testi (spinal kordu tutan nörolojik hastalıklarda kaybolur) değerlendirilmelidir.

Rektal tuşe:

- Sfinkter tonusu
- Rektumun dolu olup olmadığı (boş olup parmak çekildikten sonra fışkırarak sulu dışkı yapması Hirschsprung hastalığı yönünde bulgulardır; fonksiyonel kabızlıkta rektum geniştir ve sert dışkı ile doludur) değerlendirilmelidir.

Tedavi

Tedavinin ilk aşaması, disimpasiyon olarak da bilinen sert dışkıyı kolondan boşaltmaktır. Sert dışkının çıkarılması, kolonun normal boyut ve işlevine dönmeye başlamasını sağlar. Geçmişte, tedavinin bu aşamasında elle çıkarma, fitiller ve lavman yaygın yöntemlerdi. Günümüzde polietilen glikol (PEG 3350), etkinliği, güvenlik profili ve iyi tolere edilmesi nedeniyle fonksiyonel kabızlığın ilk tedavisi haline gelmiştir.

Tedavinin ikinci aşamasında amaç, kolon normal boyutuna ve işlevine dönerken dışkıyı yumuşak tutmak, sert dışkının yeniden birikmesini önlemektir. Bu aşamadaki ilaçlar oral ilaçlardır (Tablo 1).

Kabızlığı olan çocuklarda yaşa uygun fiziksel aktivite, yeterli sıvı ve lif alımı da önemlidir. Tuvalet eğitimi olan çocuklar, her gün aynı yemekten sonra, günün aynı saatinde 5-10 dakika tuvalete oturmaya ve dışkılamaya teşvik edilmelidir; bu, gastrokolik refleksten yararlanılarak çocuğu her gün dışkılaması için "eğiterek" kabızlık riskini azaltacaktır. Tedavinin etkinliğini değerlendirmek için 1 ila 3 hafta içinde bir takip randevusu alınmalıdır.

Kabızlık tedavisinde prebiyotiklerin veya probiyotiklerin kullanımını önerecek hiçbir kanıt yoktur.

Ayırıcı Tanı

Kabızlığın ayırıcı tanısında anal atrezi ve pre-sakral kitleler gibi anatomik anormallikler, hipotiroidizm, kistik fibroz, kurşun zehirlenmesi gibi metabolik durumlar ve meningomyelosel ve Hirsprung hastalığı gibi nörolojik durumlar yer alır. Daha büyük çocuklarda, irritabl barsak sendromu açısından da değerlendirmedir.

Tablo 1. Fonksiyonel kabızlıkta dışkı yumuşatıcı ilaçlar (4 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Ağızdan verilenler	Rektal yolla kullanılanlar
Osmotikler	Bisakodil 2-10 yaş 5 mg/g >10 yaş:5-10 mg/g
Laktüloz:1-2 g/kg/g	Sodyum dokusat < 6 yaş:60 ml/gün >6 yaş: 120 ml/gün
Polierilen glikol 0,2-0,8 g/kg/g (>6 ay)	Sodyum fosfat 1-18 yaş: 2,5 ml/kg (en fazla 133 ml/doz)
Magnezyum 2-5 yaş arası 0,4-1,2 g/g 6-11 yaş 1,2-2,4 g/g 12-18 yaş 2,4-4,8 g/g	Sodyum klorür <1 kg peterm: 5 ml > 1 kg yenidoğan: 10 ml > 1 yaş: 6 ml/kg
Likit parafin (>2 yaş): yemek veya diğer ilaçlardan 2 saat önce veya sonra, günde bir kere 10-15 ml/doz	Mineral yağ 2-11 yaş: 30-60 ml/gün >11 yaş: 60-150 ml/gün
Dışkı yumuşatıcılar	
Mineral yağ: 1-3 ml/kg/gün (maks 90/gün)	
Situmanlar	
Bisakodil 3-10 yaş: 5 mg/g >10 yaş 5-10 mg/g Senna 2-6 yaş: 2,5-5 mg/g 6-12 yaş 7,5-10 mg/g >12 yaş: 15-10 mg/g Sodyum pikosülfat 1ay-4 yaş: 2,5-10 mg/g 4-18 yaş: 2,5-20 mg/g	

Tablo 2. Organik Bozuklukları işaret edebilecek belirti ve bulgular (4 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Uyarıcı Belirtiler	**Uyarıcı Bulgular**
İlk bir ayda görülen kabızlık	Büyüme geriliği
Mekonyumun ilk 48 saatte çıkmaması	Ateş
Ailede Hirschsprung hastalık öyküsü	Safralı kusma
İnce şerit şeklinde dışkı	Guatr
Anal fissür olmadan dışkıda kan görülmesi	Abdominal distansiyon
	Perianal fistül
	Anüsün anormal yerleşimi
	Anal refleksin alınamaması
	Lumbosakral bölgede kıllanma
	Sakral gamze
	Perianal ülser

Tablo 3. Fonksiyonel kabızlık ayırıcı tanısı (4 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Çölyak hastalığı	Hirschsprung Hastalığı
Hipotoridi, hiperkalsemi, hipokalemi	Anal akalazya
Diyabet	Kolonik inertia
Besin protein allerjisi	Anatomik bozukluklar
İlaçlar	Sakral teratom
Ağır metal zehirlenmesi	Omurga anormallikleri
Kemoterapi	Travma
D vitamini intoksikasyonu	Psödobstruksiyon
Kistik fibrozis	Multipl Endokrin Neoplazi tip 2B
Botulizm	

Çoğu durumda, kapsamlı bir öykü ve fizik muayene organik patolojilerin çoğunu ekarte edecektir. Alt ekstremite zayıflığı veya mesane kontinansı kaybı öyküsü, nörolojik bir neden için endişe uyandırır. Bir yaşından küçük, iyi büyümeyen veya tedaviye yanıt vermeyen çocuklarda genellikle ek testler yapmak gerekir. Fizik muayenede karın muayenesine ve alt ekstremite nörolojik muayenesine özel dikkat gösterilmelidir. Omurilik muayenesinde hemanjiyomlar ve orta hatta saç tutamları olan büyük gamzeler gibi nöral tüp defektlerinin belirtileri aranmalıdır. Anüs, görünüm ve yerleşim açısından normal olduğundan emin olmak için incelenmelidir. Rektal muayene rahatsız edici olabilir ancak rektal tonusu, rektumda sert dışkı varlığını ve büyük bir pre-sakral kitleyi değerlendirebilir. Büyüme eğrileri, büyüme geriliği belirtileri veya büyüme eğrisindeki sapmalar açısından gözden geçirilmelidir.

Prognoz

Pediatrik gastroenterologlara sevk edilen hastaların %50'si 6 ila 12 ay süre ile laksatif tedavisi sonrası iyileşir ve ilacı bırakabilir. Yaklaşık olarak %10'u laktasif ilaç kullanırken iyidir ve %40' ı laksatiflere rağmen hala semptomatik olacaktır.

Fonksiyonel kabızlığın başarılı tedavisi, profesyoneller arası bir ekip yaklaşımı gerektirir. Aile üyeleri, sağlık çalışanları ve hasta fonksiyonel kabızlığın tedavisinde, enkoprezis ve tekrarlayan karın ağrısı gibi komplikasyonları önlemek için üzerlerine düşeni yapmalıdır.

Bakımı koordine etmek ve aileyi eğitmek için profesyoneller arası bir ekip yaklaşımı kullanmak en iyi sonuçlara yol açacaktır.

Fonksiyonel Konstipasyonda Öneriler

- Öğünlerden sonra tuvalette 5 dakika oturtulması teşvik edilmelidir.

- Dışkı günlüğü tutulması (dışkı sayısı ve varsa altına kaçırma) tedaviye yanıtın değerlendirilmesine olanak sağlar.
- Sabah aç karnına bir bardak su içerek güne başlanması ve diyetteki lif miktarının artırılması önerilir.
- Dışkı tıkacının enemalarla açılmasının ardından dışkı yumuşatmaya yönelik laktuloz oral olarak kullanılabilir. İdame tedavisi en az 2 ay devam etmelidir. Kabızlık semptomlarının tüm semptomları, tedavinin kesilmesinden en az 1 ay önce çözülmelidir
- Anal fissür varlığında ılık oturma banyosu ve lokal anestezi ile anal dilatasyon ağrılı dışkılamayı azaltmaktadır.
- Hem çocuğun hem de ailenin eğitimi, psikolojik destek ve gaita çıkarma normal düzene girene kadar aralıklı kontrol önemlidir.
- Pre-probiyotiklerin rutinde kullanımı önerilmez.

Kaynaklar

1. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58:258-74.

2. van Tilburg MA, Hyman PE, Walker L, Rouster A, Palsson OS, Kim SM, et al. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. J Pediatr 2015; 166:684–9.

3. Vandenplas Y. Algorithms for Common Gastrointestinal Disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016;63 Suppl 1:38-40.

4. https://pedgastro.org/wp-content/uploads/2017/09/fshh-rehberi-2.pdf

5. Allen P, Setya A, Lawrence VN. Pediatric Functional Constipation. [Updated 2022 Aug 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537037/

SİROZ

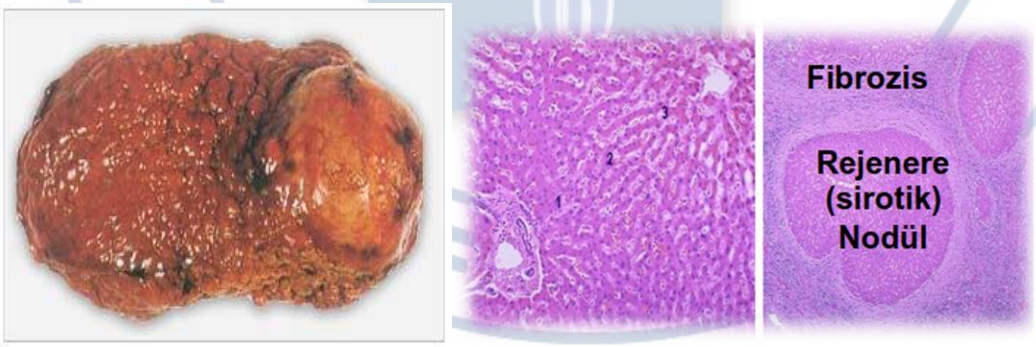
Doç.Dr.Tuğba Gürsoy KOCA
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji ve Beslenme Bilim Dalı

Siroz (Cirrhosis), tıbbi literatürde ilk defa 1826 yılında, LAENNEC tarafından kullanılmıştır. Grekçe portakal rengi anlamına gelen KİRRHOS sözcüğünden köken almaktadır. Otopside karaciğer yüzeyinin sarımsı-kahverengi oluşundan kaynaklanmaktadır.

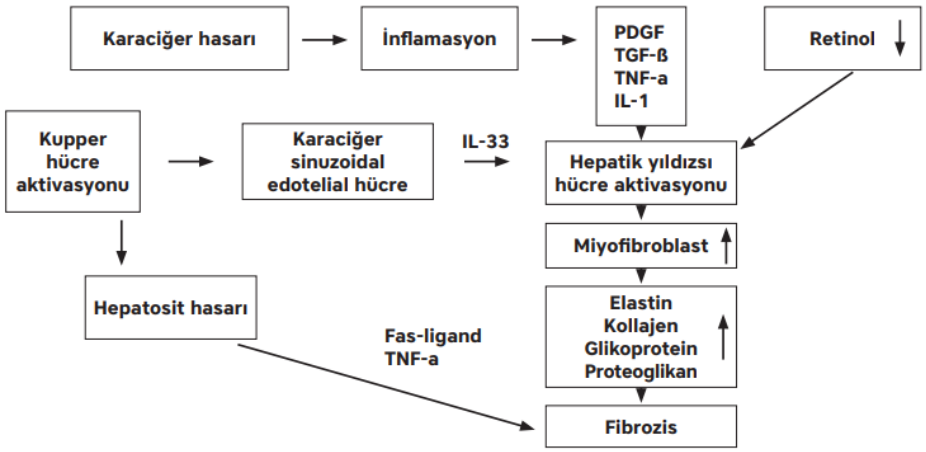
Tanım

Karaciğer sirozu, sağlıklı karaciğer dokusunun yerine skar dokusunun aldığı, ilerleyici ve ciddi bir karaciğer hastalığıdır. Süreklilik gösteren bir hasarlanma sonucunda zaman içinde hepatosit kitlesinde azalma, yaygın fibrozis, rejeneratif nodüller, bozulmuş lobüler yapı ve karaciğer içi vasküler şantların görülür (Şekil 1a & 1b).

Siroz, etiyolojiden bağımsız olarak tedavisiz her türlü kronik karaciğer hastalığının son adresidir. Siroza varan süreç etiyoloji ve hastalığın aktivasyonuna göre değişkenlik göstermektedir. Karaciğer dışı safra yolu sorunlarında iki ay kadar kısa olabilirken, tedavisiz kronik viral veya otoimmun hepatitlerde 10 yıllara kadar uzayabilmektedir. Ayrıca aktif siroz, süreç içinde inaktifleşerek yıllarca hatta ömür boyu kompanze kalabildiği gibi, enfeksiyon, cerrahi girişim, travma gibi etmenlerle tetiklenip dekompanze (terminal yetmezlik) siroza da dönebilmektedir.



Şekil 1a. Karaciğer sirozunun makroskobik görünümü**, 1b.** Sirozun mikroskopik görünümü (1 no'lu kaynaktan alınmıştır).



Şekil 2. Karaciğer Fibrozisinin gelişim basamakları

Siroz tipleri

Klinik olarak siroz kompanze ve dekompanze formda görülebilir. Kompanze formda hiçbir klinik belirti görülmeyebilirken, dekompanze formda sarılık, ensefalopati, asit, portal hipertansiyona bağlı kanamalar görülebilmektedir.

Ayrıca histolojik olarak postnekrotik, biliyer (periportal) ve kardiyak siroz olarak ayrılır. Postnekrotik siroz kronik ve tekrarlayıcı hepatosit hasarı sonucu gelişir ve sıklıkla viral, otoimmun veya ilaçlara bağlı gelişen kronik hepatitlerde görülür. Biliyer (periportal) inflamasyon varlığı, hepatosellüler nekroz ve apopitoz varlığına göre aktif siroz, bu bulguların yokluğunda inaktif siroz olarak sınıflandırılır. Morfolojik olarak ise mikronodüler, makronodüler ve miks tip siroz olarak sınıflandırılmaktadır. Mikronodüler tipte nodüller 3 mm'den küçük iken makronodüler sirozda ise 5 cm'e kadar ulaşmaktadır ve düzensiz bir septa oluşumu vardır. Bu sirotik süreç yıllar içinde gelişmektedir. Çocukluk yaş gurubunda siroz nedenleri Tablo 1' de görülmektedir.

Klinik bulgular

Sirozlu hastalarda başvuru kliniği hastanın kompanse ya da dekompanse olma durumuna göre değişir. Dekompanse hastalarda ensefalopati, asit, varis kanaması görülürken kompanse hastalarda en sık büyümede duraksama, yetersiz ağırlık artışı görülür.

Hastaların semptom ve bulguları altta yatan etyolojik nedene göre farklılıklar gösterir. Genel olarak siroz hastalarında görülen yakınmalar; bulantı, kusma, anoreksi, halsizlik, karın ağrısı, kas güçsüzlüğü gibi nonspesifik semptomlar eşlik edebilir. Karaciğer normal boyutta, normalden küçük veya düzensiz kenarlı palpe edilebilir. Cilt bulguları da tanıda yol göstericidir (Tablo 2). Altta yatan hastalığa bağlı olarak kalp, böbrek gibi diğer organ problemleri de görülebilir.

Tablo 1. Çocuklarda Siroz Nedenleri (1 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Biliyer obstrüksiyon	**Mitokondriyal hepatopati**
Biliyer atrezi	Oksidasyon zinciri defektleri
Koledokal kist	**İlaçlar ve Toksinler**
Biliyer stenoz	Total parenteral beslenme
Caroli hastalığı	Izoniazid
Ailesel intrahepatik kolestaz	Metotreksat
Alagille syndrome	Vitamin A intoksikasyonu
FIC1 yetmezliği (ATP8B1)	Mantar intoksikasyonu
BSEP yetmezliği (ABCB11)	Peliozis hepatit (anabolik steroid, azotioprin)
MDR3 yetmezliği (ABCB4)	**Vasküler patolojiler**
Safra asit sentez bozukluğu	Budd-Chiari sendromu
Hepatotropik viral enfeksiyonlar	Veno-oklüziv hastalık
Hepatit B	Konjenital kardiyopati
Hepatit C	Konjestif kalp yetmezliği
Hepatit E	Konstruktif perikardit
Schistosomiasis	Nodüler rejeneratif hiperplazi Sinuzoidal
Tüberküloz	obstruktif sendrom
Sitomegalovirüs	Arteriyo venöz fistül
Tekrarlayan neonatal sepsis	Venokaval web
Assendan kolanjit	Vena kava inferior obstrüksiyonu
Kalıtsal genetik-metabolik hastalıklar	Portal ven trombozu
Alfa-1-antitripsin eksikliği	**Otoimmün Hastalıklar**
Glikojenoz tip III ve IV	Otoimmun hepatit
Galaktozemi	Primer sklerozan kolanjit
Fruktozemi	**Diğer**
Tirozinemi tip 1	Yağlı karaciğer
Wilson hastalığı	hastalığı Histiyositoz
Üre siklus defektleri	X
Neonatal hemokromatozis	Neonatal hepatit
Gaucher	Geç kutanöz porfiri
Niemann Pick hastalığı	Zellweger sendromu
Kistik Fibrozis	Fibropolikistik nedenler
Wolman hastalığı	

Tablo 2. Sirozda görülen cilt bulguları (1 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Spider anjioma
Palmar eritem
Ciltte kaşıntı izleri (PFIC, Alagille Sendromu)
Yüzde veya gövdede telenjiektazi
Çomak parmak
Ksantomlar (Alagille sendromu)

PFIC:Progresif Familyal Intrahepatik Kolestaz Sendromu

Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar testleri her zaman yardımcı değildir. Tamamen normal olabilir. Kesin tanı histolojik bulgulara dayanır (biyopsi). Karaciğer biyopsisi tanıda altın standarttır. Karaciğer fonksiyonu ve hastalığın ağırlığı sentez ve atılım testleri ile değerlendirilir. En önemli sentez testleri serum albumin düzeyi (yarı ömür 2-3 hafta) ve protrombin zamanıdır (yarı ömür 1-2 saat). Dekompanze siroz hipoalbuminemi, protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanınında (APTT) uzama ile karakterizedir. Son dönemde üre ve kolesterol sentezi de bozulur ve serum düzeyleri azalır. Atılım (ekskresyon) fonksiyonu alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil-transaminaz (GGT), total ve direkt bilirubin düzeyleri ile değerlendirilir. Direkt bilirubin artışı kolestaz lehinedir. Karaciğer dışı sorunlarda (biliyer atrezi, taş, tümör) ve hepatoselüler karsinomda ALP artışı görülür. Karaciğer içi sorunlarda GGT artışı ön plandadır. Trombositopeni, trombosit işlev bozukluğu olabilir. Hipersplenizme bağlı lökopeni ve anemi gelişebilir.

Görüntüleme yöntemleri

Doppler USG vazgeçilmez bir indirekt tanı yöntemidir. Karaciğer parankimi (steatoz, nodüler, sirotik, hepatosellüler karsinom), safra yollarının durumu, portal, hepatik ven ve arteriyel sistem ayrıntılı değerlendirilir. Hepatorenal sendrom (HRS), renal doppler USG ile klinik belirtiler gelişmeden önce tanınabilir.

Hepatosellüler karsinom şüphesinde kontrastlı spiral karın tomografisi yol göstericidir. Vasküler ve biliyer sistemin, radyasyon almadan, değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG), Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi (MRCP), MR anjio büyük önem taşır. Ancak küçük çocuklarda sık solunum nedeni ile artefakt oluşabilir, bu nedenle MRG kullanımı sınırlıdır.

Sirozun komplikasyonları

Asit oluşumu dekompanzasyonun birincil kriteridir. Asit zemininde gelişen spontan bakteriyel peritonit mortalitesi %50'lere ulaşan ciddi bir yetmezlik kriteridir.

Özofagus varis kanamaları sirozun portal hipertansif ve mortalitesi yüksek komplikasyonlarındandır.

Hepatik ansefalopati detoksifikasyon fonksiyon bozukluğunun göstergesidir. Karaciğerin son döneme kadar korunan bu fonksiyonunun bozulması ağır yetmezliğe işaret eder.

Hepatopulmoner sendrom (HPS) sıklıkla çocuklarda ön plandadır ve %20-40 sıklıkta görülür İntrapulmoner vazodilatasyona bağlı hipoksi ve hipokapni oluşur. Bu nedenle, tanısal

değerlendirme amaçlı arteriyel kan gazı ve kontrastlı ekokardiyografigi (EKO) yapılması uygundur. HPS'de zamanla hipoksiye bağlı olarak çomak parmak, periferik siyanoz ve giderek santral siyanoz (dudaklarda morarma) oluşabilir.

Asit gelişimi ayrıca %10'a varan oranlarda hepatorenal sendroma (HRS) zemin hazırlar. Oligüri ile semptomatik olan HRS mortalitesi yüksek hepatik yetmezlik kriterlerinden biridir. Bu nedenle sirozlu hasta izleminde günlük sıvı tüketimi ve diürez izlemi esastır. HRS varlığında karaciğer nakli planlanmalıdır.

Hepatoma ve Hepatosellüler Karsinom acil karaciğer nakil endikasyonudur. Çocukluk çağında vertikal geçişli kronik Hepatit B Virus (HBV) enfeksiyonu, Glukojen Depo Hastalığı (GDH) tip-1 ve tirozinemi tip-1 en önemli nedenlerdir. Vertikal geçişli kronik HBV enfeksiyonunda 10-15, GDH'da 10 yaştan sonra Hepatosellüler Karsinom (HCC) riski artmaktadır. Tirozinemide ise metabolik hataya bağlı kanserojen ürünler nedeni ile yaşamın ilk 3-5. ayında HCC gelişme riski vardır.

Tedavi

Son zamanlarda medikal tedavide yenilikler ve karaciğer naklinin yaygınlaşması ile sirozun tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Sirozlu hastaların yaşam kalitesinde ve hastalık seyrinde iyileşmenin yanı sıra sağkalım oranları artmıştır. Etiyolojiye yönelik tedavi yaklaşımları, komplikasyonların önlenmesi ve yakından izlenmesi tedavinin ana hatlarını oluşturur.

Hastalar planlı izlenmelidir. Aşırı fizik aktiviteden, travma, enfeksiyon ve bazı ilaçlardan (sulfonamid, tetrasiklin, novobiosin, eritromisin, asetaminofen, antikonvülzan ilaçlar) kaçınılmalıdır.

Sirotik hastalarda malnütrisyona sıklıkta rastlanmaktadır. Nütrisyonel durumun bozulması prognozu kötü yönde etkilemektedir. Beslenme desteği; karaciğer nakli öncesi yaşam kalitesi ve büyümeyi arttırırken nakil sonrası morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır. Kronik karaciğer hastalarında bazal metabolik hız ideal vücut ağırlığı için gerekli enerjinin %130-150'ine göre hesaplanır. Protein kısıtlaması şiddetli veya inatçı ensafalopati, akut fulminan yetmezlik ve koma dışında gerekli değildir. Vitamin ve eser elementlerin eksikliklerinin değerlendirilmesi gereklidir.

Prognoz

Tanı ve tedavideki gelişmeler ve karaciğer nakli sirozlu çocukların yönetimine önemli katkılar sağlamıştır. Günümüzde yaşamın ilk yılında siroz tanısı alan çocuklar erişkin yaşa ulaşabilmektedir. Bu durumu etkileyen en önemli faktör etiyolojik nedenin erken dönemde

aydınlatılması ve tanıya yönelik uygun tedavinin başlanabilmesidir. Hastaların yakın takibi ve doğru yönetimi uzun bir yaşam ve komplikasyonların engellenmesi açısından önemlidir.

Kaynaklar

1. https://pedgastro.org/doc/rehber/Siroz%20Rehberi.pdf, Erişim Tarihi: 01.07.2023
2. Bass LM, Alonso EM. Portal Hipertension. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M (eds). Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease, 5th ed, Philadelphia, Elsevier, 2016: 928-943.
3. Hızal G., Gürakan F. Siroz ve Portal Hipertansiyon. Özen H., Yüce A, Gürakan F (ed). Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme, 3. Baskı, İstanbul, Akademi Yayınevi, 2016: 325-338.
4. Pinto RB, Schneider ACR, da Silveira TR. Cirrhosis in children and adolescents: An overview. World J Hepatol 2015; 7(3): 392-405

PORTAL HİPERTANSİYON

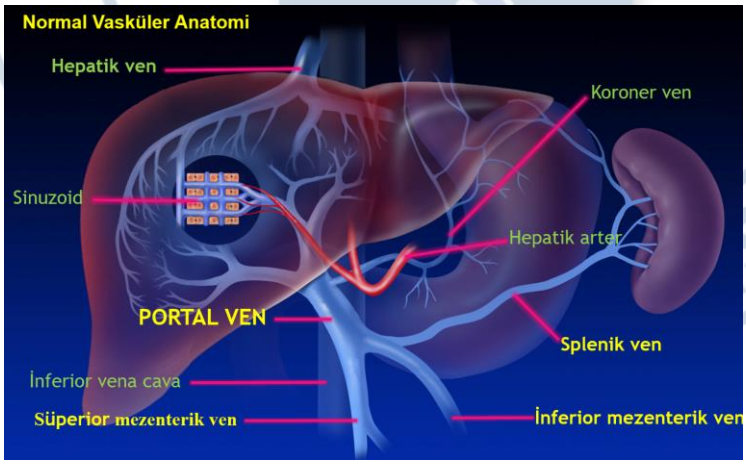
Doç.Dr.Tuğba Gürsoy KOCA
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji ve Beslenme Bilim Dalı

Portal hipertansiyon (PHT), çocukluk çağında çoklu organ sistemlerini etkileyebilen nadir bir problemdir. Portal basıncındaki uzun süreli artışlar yaşamı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilir ve bir dizi kronik morbiditeye yol açabilir. Çocuklarda portal hipertansiyonun en yaygın nedenleri biliyer atrezi (BA) ve ekstrahepatik portal ven trombozudur. Bununla birlikte, portal hipertansiyona çok çeşitli pediatrik karaciğer bozuklukları neden olabilir.

Portal venöz basıncın 10 mmHg üzerinde olması portal hipertansiyon olarak tanımlanır. Normal portal venöz basınç yaklaşık 7 mmHg'dir. Portal hipertansiyon hem portal kan akımı hem de portal dirençteki artışın sonucu olarak ortaya çıkar.

Patofizyoloji

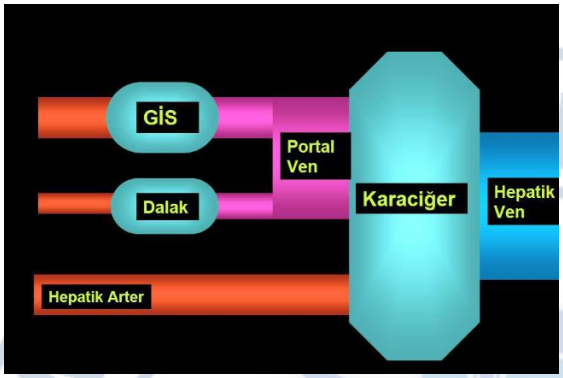
İki kapiller ağ arasında kalan dolaşım bölümüne '*portal sistem*' denilmektedir. Karaciğer portal sistemi sindirim sisteminin ve dalağın venöz kapiller ağı ile başlar, splenik ve mezenterik venlerin birleşerek oluşturduğu vena porta ile devam eder, sinüzoid adı verilen karaciğer içi kapiller sistemde sonlanır. Portal ven yolu ile gelen kan sinüzoidlerde kısmen arter kanı ile karışır, sonra santral venler ile hepatik venlere dökülür (Şekil 1).



Şekil 1. Portal sisitemin normal vasküler anatomisi

Portal kapillerler dalak ve bağırsakların mezenterinden başlar. Superior mezenterik ve splenik venlerin kapilleri besin ve hormondan zengin kanı portal vene taşır. Karaciğer hilusu seviyesinde portal ven karaciğer sağ ve sol loblarını besleyen iki ana dala ayrılır. Daha sonra bu dallar daha küçük damarlara ayrılıp portal alanların sınırlayıcı membranlarından geçerek

hepatik sinüzoidlerde sonlanır. Burada portal venöz sistemden gelen kan hepatik arterden gelen ile karışır. Kısmi oksijenize portal kan akımı, oksijenize hepatik arteryel kan akımı ile birlikte karaciğerin hipoksiye karşı korunmasını sağlar. Portal ven, toplam hepatik kan akışının yaklaşık %75'ini oluşturur. Akışın geri kalan %25'i, portal triadlara, karaciğer kapsülüne yüksek oranda oksijenli kan sağlayan hepatik arter tarafından sağlanır (Şekil 2).



Şekil 2. Normal karaciğer kan dolaşımı

Portal sistemin belli bölgelerde kaval sistem ile bağlantısı vardır, bunlar porto–kaval anastomozlar olarak isimlendirilir. Normal koşullarda çok önemi olmayan bu anastomozlar portal sistem içinde basınç arttığında belirginleşir ve portal kanı kaval sisteme taşımaya çalışır. Bu da klinik bulguların ve komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Karaciğerde kan akımı ve direnç değişkendir. İstirahatte dakikada 800 mL olan portal kan akımı sindirim esnasında 1600mL'ye çıkar. Bu esnada kollabe olan sinüzoidler açılır, portal akımın önündeki direnç azalır ve basıncın aşırı artışı engellenir. Portal hipertansiyondaki birincil hemodinamik anormallik, portal kan akışına karşı artan dirençtir. Bu, portal akıma direncin olduğu siroz gibi intrahepatik bir nedene veya portal ven tıkanıklığına bağlı olabilir. Portal sistemi dekomprese etmek ve böylece portal basıncı azaltmak amacıyla porto-sistemik şantlar oluşur.

Portal hipertansiyonun birçok komplikasyonu kollateral dolaşımın gelişmesiyle açıklanabilir. Kollateral damarlar, özellikle yemek borusu veya anorektal bölgede, emici epitelin çok katlı epitel ile birleştiği alanlarda belirgin bir şekilde oluşabilir. Yüzeyel submukozal kollateraller, özellikle yemek borusu ve midedekiler ve daha az ölçüde duodenum, kolon veya rektumdakiler artan basınç altında yırtılmaya ve kanamaya yatkındır. Portal hipertansiyonda, midenin vaskülaritesi de anormaldir ve muskularis mukoza ile genişlemiş prekapiller damarlar ve venler arasında belirgin submukozal arteriyovenöz bağlantılar gösterir.

Vasküler ektazi olarak ortaya çıkan lezyona konjestif gastropati adı verilmiştir ve önemli bir mide kanaması riskine katkıda bulunur.

Portal hipertansiyonda gelişmiş olan kollaterallerin, akıma oranla küçük çapta olmaları, uzun ve kıvrımlı yapıları, kollateral portal damar direncini artırıcı bir etmen olarak önem kazanır.

Etiyoloji

Çocuklarda portal hipertansiyon nedenleri Tablo 1'de verilmiştir. Ekstrahepatik portal ven tıkanıklığı, çocukluk çağında portal hipertansiyonun önemli bir nedenidir. Tıkanıklık portal venin herhangi bir seviyesinde meydana gelebilir (Şekil 3). Yenidoğan döneminde göbek enfeksiyonu (omfalit), umblikal ven kateterizasyon öyküsü olsun veya olmasın portal hipertansiyona neden olabilir. Akut apandisit ve primer peritonit dahil karın içi enfeksiyonlar, enflamatuar barsak hastalığı, hiperkoagülabilite durumu daha büyük çocuklarda etiyolojide yer alır. Portal ven agenezisi, atrezisi veya stenozu gibi nadir gelişimsel anomaliler ekstrahepatik portal hipertansiyona neden olabilir. Literatürde bildirilen vakaların en az %50'sinin tanımlanmış bir nedeni yoktur. Nadiren, sinüzoidal hipertansiyona konjenital veya edinilmiş bir arteriovenöz fistülün bir sonucu olarak portal sistemden artan akış neden olabilir.

Vasküler direnci artıran intrahepatik nedenler çeşitlidir (Şekil 4). Kronik karaciğer hastalıklarının çoğunda portal alanlarda inflamasyon ve fibrozis intrahepatik portal venüllerin basısına ikincil vasküler direnç artışına neden olur. Akut ve kronik hepatit, konjenital hepatik fibrozis, şistozomiyazis, siroz intrahepatik PHT ile ilişkilidir.

Portal hipertansiyonun post-sinüzoidal nedenleri ise hepatik ven trombozu (Budd-Chiari sendromu), vena cava inferior trombozu, kronik sağ kalp yetmezliği yer alır. Budd-Chiari Sendromu (BCS), küçük hepatik venler ile inferior vena kavanın sağ atrium ile birleşim yeri arasında gelişen obstrüksiyonlar sonucunda karaciğer venöz drenajının bozulması ile ortaya çıkar.

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (venooklüzif hastalık), çocuklarda hepatik ven tıkanıklığının en yaygın nedenidir. Bu bozuklukta, sentrilobüler venüllerin veya sublobüler hepatik damarların tıkanması meydana gelir. Bozukluk, kemik iliği transplantasyonundan önce yaygın olarak kullanılan sitotoksik ilaç tedavisi ile birlikte veya tek başına tüm vücut ışınlamasından sonra ortaya çıkar.

Klinik Bulgular

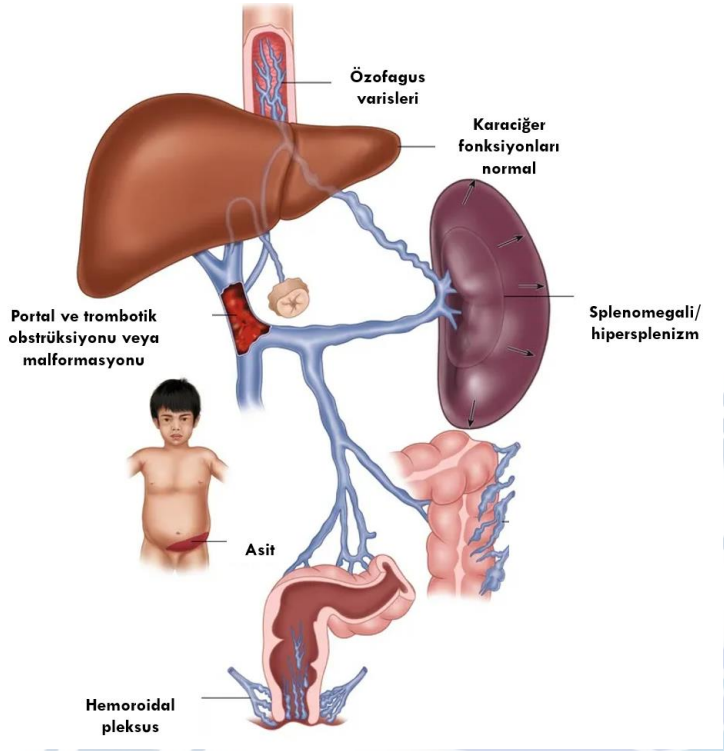
Portal hipertansiyon klinikte sıklıkla gastrointestinal kanama ile bulgu verir. En sık olarak görülen özofagus varis kanamasının yanı sıra gastrik, rektal, duodenal varis kanamaları

ve portal hipertansif gastropatiye bağlı mukozal kanamalar görülebilir. Portal hipertansiyona bağlı varis kanaması hayatı tehdit edici olabilir. Portal hipertansiyonlu hastaların çoğunda splenomegali ve hipersplenzim bulguları mevcuttur.

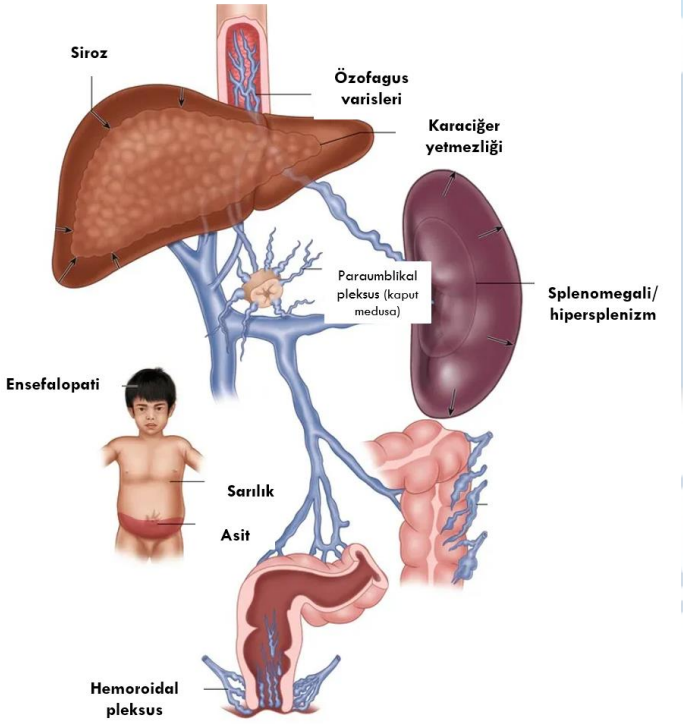
Altta karaciğer hastalığı olan hastalarda, fizik muayenede sarılık ve sirozun stigmalarını olan palmar eritem ve vasküler telenjiektaziler görülebilir. Kanı portaldan sistemik dolaşıma taşıyan dilate kutanöz kollateral damarlar göbek çevresinde belirgin olabilir (kaput medusa).

Tablo 1. Çocuklarda portal hipertansiyon nedenleri (1 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Prehepatik nedenler Portal ven trombozu Arteiovenöz fistül Portal venin konjenital stenozu Splenik ven trombozu Splenomegali Portal vene dış bası	**Posthepatik nedenler** Budd-Chiari sendromu Konjestif kalp yetmezliği Konstrüktif perikardit İnferior vena kava obstrüksiyonu
İntrahepatik nedenler (hepatoselüler) Otoimmun hepatit Wilson hastalığı Steatohepatit Glikojen depo hastalığı tip IV Toksinler (vitamin A, metotreksat, alkol) Alfa-1 antitripsin eksikliği Hemakromatozis	**İntrahepatik nedenler (biliyer)** Biliyer atrezi Primer sklerozan kolanjit Konjenital hepatik fibrozis Caroli's hastalığı Koledok kisti Familyal kolestaz sendromları Primer biliyer siroz
İntrahepatik nedenler (diğer) Veno-okluziv hastalık Sistozomiyazis Amiloidoz Gaucher hastalığı Sarkoidoz	



Şekil 3. Prehepatik portal hipertansiyonda portosistemik şantların gelişimi

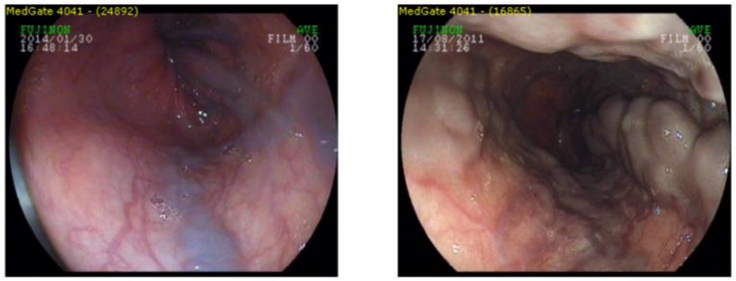


Şekil 4. İntrahepatik portal hipertansiyonda portosistemik şant gelişimi

Tanı

Gastrointestinal kanama veya açıklanamayan splenomegali ile başvuran herhangi bir hastada portal hipertansiyon düşünülmelidir. Değerlendirme, çocuğun dikkatli fizik muayenesi ile başlamalı, kronik karaciğer hastalığı belirtileri ve ayrıca kalp yetmezliği gibi diğer kronik organ işlev bozukluğu belirtileri aranmalıdır.

Tanıda ultrasonografi ve Doppler ultrasonografi önemli bir yer tutar. Ekstrahepatik portal ven obstrüksiyonunda portal ven yerine çok sayıda dilate kollateral venlerden oluşan kavaernomatöz transformasayon görülebilir. Doppler ile akım yönü saptanabilir; hepatofugal (karaciğerden uzaklaşan) akım ciddi portal hipertansiyon belirtisidir. Kontrastlı batın tomografisi ve manyetik rezonans görüntüleme tanıda kullanılabilecek diğer yöntemlerdir.
Portal hipertansiyondan şüphelenilen her hastada özofagial ve gastrik varis taraması için özofagogastrooduodenoskopi yapılmalıdır (Şekil 5).



Şekil 5. Özofagus alt uçta varisler

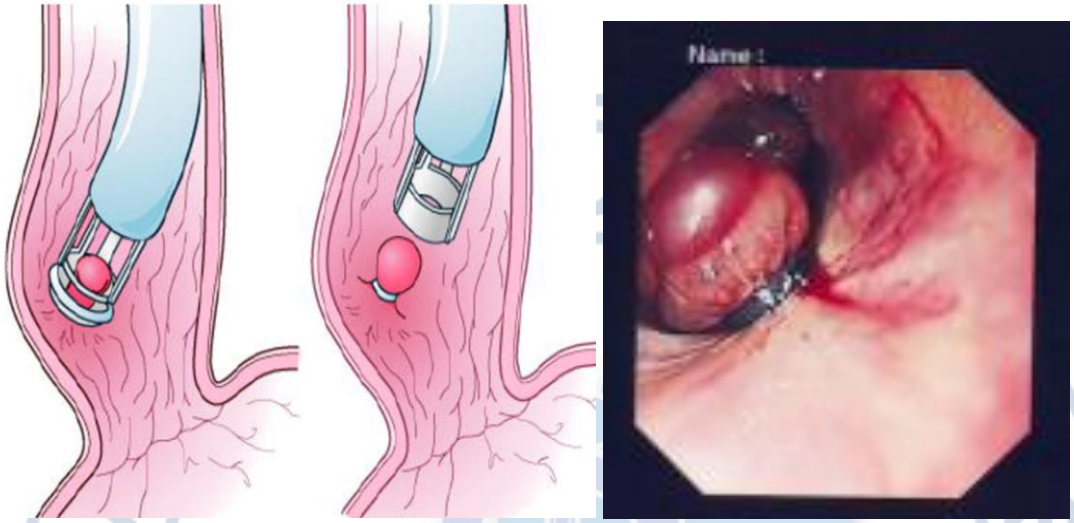
En sık kanama özofagus veya mide varislerinden olmasına rağmen özellikle sirozu olan portal hipertansiyonlu çocukların üçte birinde portal hipertansif gastropati, gastrik veya duodenal ülser gibi başka bir kaynaktan kanama vardır. Endoskopik olarak değerlendirilen varis boyutu ile kanama olasılığı arasında güçlü bir ilişki vardır. Endoskopi sırasında varislerin üzerinde görülen kırmızı noktalar, yakın kanamanın güçlü bir göstergesidir.

Tedavi

Portal hipertansiyon tedavisi, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden kanamanın acil tedavisi ve sonraki kanamanın önlenmesine yönelik profilaksi olarak ikiye ayrılabilir.
Akut varis kanamalarında hemodinami sağlanmalı, aşırı transfüzyondan kaçınmalı (hemoglobin düzeyi 70-90 g/l), ciddi koagülasyon bozukluğu (INR>1,5) ve trombositopeni ($<100x10^9$/L) hızla düzeltilmeli ve geniş spektrumlu antibiyotik proflaksisi başlanmalıdır. Farmakolojik tedaviye endoskopi öncesi başlanmalı ve 2-5 gün devam edilmelidir.

Oktreotid tedavisi etkili ve güvenli olup; 1µg/kg yavaş bolus, takibende 1-3 µg /kg/saat infüzyon olarak verilmesi önerilmektedir. Alternatif tedavi vazopressinin sentetik analoğu terlipressindir. Çocuklarda terlipressin kullanımı ile ilgili bir çalışma yoktur. Erişkinlerde 2 mg

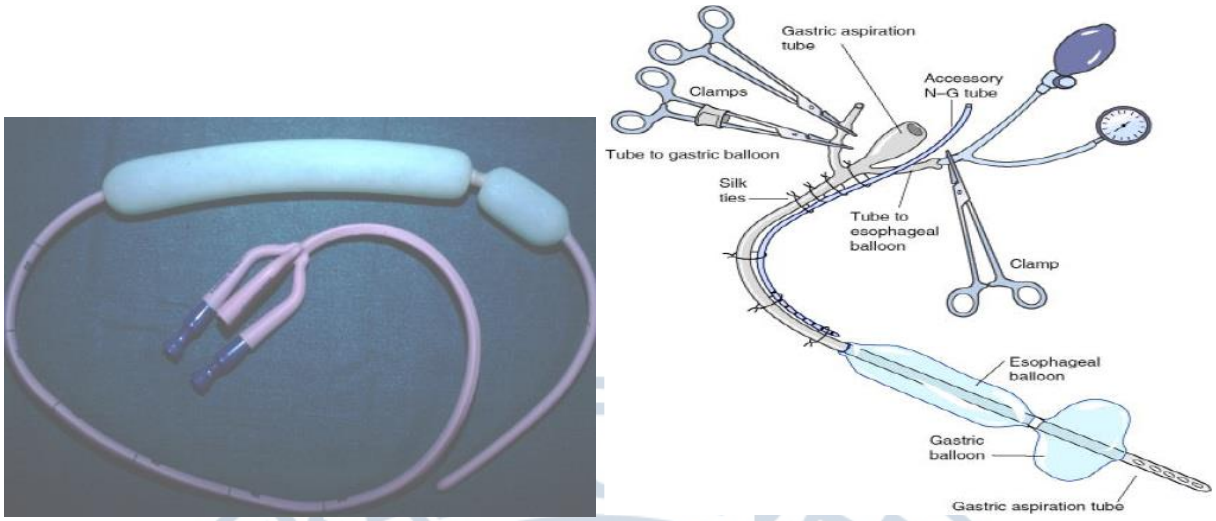
İV verilmesi sonrası, her 4-6 saatte bir 1-2 mg verilmesi önerilmektedir. Endoskopi mümkün olduğunca çabuk yapılmalıdır; ideal zaman kanama sonrası 24-36 saattir. Endoskopik bant ligasyonu özofageal varisli çocuklarda tercih edilen yöntemdir (Şekil 6). Gastrik varisler doku yapıştırıcılarının (siyanoakrilat) endoskopik enjeksiyonu ile tedavi edilebilir.



Şekil 6. Endoskopik bant ligasyonunun şematik ve gerçek görüntüsü

Beslenme kesilmeli katı gıdalara sıvı gıdaları tolere ettikten sonra geçilmelidir ve 5-7 gün sükralfat veya antiasitler verilmelidir. Farmakolojik ve endoskopik tedavi yetersizliğinde şant operasyonu açısından hasta değerlendirilmelidir. Kanaması devam eden hastalarda portal basıncı azaltmak için farmakolojik tedavi düşünülebilir. Vazopressin veya analoglarından biri yaygın olarak kullanılır ve splanknik vasküler tonu arttırarak etki ettiği ve böylece portal kan akışını azalttığı düşünülmektedir.

Kanamayı kontrol altına almak için kullanılan farmakolojik ve endoskopik yöntemlere rağmen kanaması devam eden hastalarda, yemek borusu ve mide varislerine mekanik olarak baskı uygulayarak kanamayı durdurmak için Sengstaken-Blakemore tüpü yerleştirilebilir. Nadiren kullanılmakla birlikte yaşamı tehdit eden kanamayı kontrol etmek için tek seçenek olabilir.



Şekil 7. Sengstaken-Blakemore tüpü

Propranolol gibi nonspesifik β-blokerlerle varis kanaması insidansını azalttığı ve uzun süreli sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu ajanlar, kalp debisini ve portal perfüzyonu düşürerek etki gösterir.

Prognoz

İntrahepatik hastalığa sekonder portal hipertansiyonun prognozu kötüdür. Portal hipertansiyon bu hastalarda genellikle ilerleyicidir ve sıklıkla kötüleşen karaciğer fonksiyonu ile ilişkilidir. Çabalar, mevcut yöntemlerle akut kanamanın hızlı tedavisine ve tekrarlayan kanamaların önlenmesine yönelik olmalıdır. Progresif karaciğer hastalığı ve önemli özofagus varisleri olan hastalarda eninde sonunda karaciğer nakli gerekir.

Portal ven tıkanıklığı olan hastalarda, kollateral dolaşım geliştikçe kanama atakları yaşla birlikte daha az sıklıkta ve şiddetli hale gelebilir, >%50'si ergenlik döneminde kanama yaşar.

Kaynaklar

1. Bass LM, Alonso EM. Portal Hipertension. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M (eds). Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease, 5th ed, Philadelphia, Elsevier, 2016: 928-943.
2. Hızal G. Gürakan F. Siroz ve Portal Hipertansiyon. Özen H., Yüce A, Gürakan F (ed). Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme, 3. Baskı, İstanbul, Akademi Yayınevi, 2016: 325-338.
3. Gugig R, Rosenthal P. Management of portal hypertension in children. World J Gastroenterol 2012; 18(11): 1176-1184.

4. Di Giorgio, A, D'Antiga, L. (2022). Portal Hypertension in Children. In: Guandalini, S, Dhawan, A. (eds) Textbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-80068-0_71

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
1992
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLUK ÇAĞI BÖBREK HASTALIKLARI

ÇOCUKLARDA ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

Uzm. Dr. Miraç Burak Kabukçuoğlu, Doç. Dr. İlknur Girişgen
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı

Giriş

Üriner Sistem; böbrekler, üreterler, mesane ve üretradan oluşmaktadır. Steril olduğu kabul edilen üriner sistemin patojen mikroorganizmalar ile enfekte olması *''Üriner Sistem (İdrar Yolu) Enfeksiyonu''* olarak tanımlanır. Üriner sistem enfeksiyonları çocuklarda yaygın görülen bakteriyel enfeksiyonlardan biridir.

Tanımlamalar

Üst üriner sistem enfeksiyonu: Böbrekler, toplayıcı sistem ve üreterlerin enfekte olmasıdır. Böbreklerin bakteriyel enfeksiyonu *''Piyelonefrit''* olarak adlandırılır ve genellikle ateş, yan ağrısı gibi belirtilerle kendini gösterir.

Alt üriner sistem enfeksiyonu: Mesane ve üretranın enfeksiyonudur. Mesane enfeksiyonları *''Sistit'',* üretra enfeksiyonları *''Üretrit''* olarak adlandırılır.

Ürosepsis: Üriner sistem kaynaklı enfeksiyonun vücuda yayılması sonucu oluşan ve hayatı tehdit edebilen sistemik enfeksiyon tablosudur.

Steril piyüri: İdrar tetkikinde lökosit varlığına rağmen idrarda bakteri üremesi durumudur.

Asemptomatik bakteriüri: İdrarda mikroskopik olarak saptanabilir miktarda patojen mikroorganizma üremesine rağmen idrar yolu enfeksiyonu belirtisi görülmemesidir.

Anlamlı bakteriüri: İdrar kültüründe kontaminasyon (dışarıdan bulaş) düşündürmeyecek kadar yüksek sayıda bakteri üremesi anlamına gelir. Bakteriürinin anlamlı kabul edilmesi için aynı bakteri türünün belirli bir eşik değerin üzerinde üremesi gereklidir.

Sınıflamalar

1-) Enfeksiyonun lokalizasyonuna göre

Üriner sistem enfeksiyonları, *''Sistit''* veya *''Piyelonefrit''* olarak sınıflandırılabilir. Sistit; idrar yaparken yanma, suprapubik hassasiyet veya ağrı, sık idrara çıkma, idrara sıkışma (*urgency*), idrar kaçırma, kötü kokulu veya kanlı idrar gibi belirtilerle karşımıza çıkabilir. Piyelonefritte ise yüksek ateş, karın ağrısı, yan ağrısı, sırt ağrısı, halsizlik, bulantı-kusma gibi belirtiler görülür. Yenidoğan ve infantlarda piyelonefrit bulguları nonspesifik olup beslenmede

veya emmede azalma, huzursuzluk, yüksek ateş, iştahsızlık, kusma ve gelişme geriliği görülebilir.

2-) Semptom varlığına göre

Üriner sistem enfeksiyonları *''Semptomatik üriner Sistem Enfeksiyonu''* ve *''Asemptomatik Bakteriüri''* olarak sınıflandırılabilir. Semptomatik üriner sistem enfeksiyonu; idrarda bakteri varlığı ile hastada üriner sistem enfeksiyonu belirtilerinin bulunmasıdır. Asemptomatik bakteriüri; üriner sistem enfeksiyonu belirti ve bulguları olmaksızın idrarda bakteri varlığıdır. Üriner sistemde inflamasyona neden olmayan bakteri kolonizasyonu oluşur. Asemtomatik bakteriüri her yaşta görülebilmekle birlikte kız çocuklarında daha yaygındır ve genellikle tedavi gerektirmez.

3-) Komplikasyon Varlığına Göre

Üriner sistem enfeksiyonları *''Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonu''* ve *''Komplike Olmayan (Non-Komplike) Üriner Sistem Enfeksiyonu''* olarak sınıflandırılmaktadır. Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonları; sağlıklı bireylerde anatomik veya fonksiyonel bozukluk olmayan bir üriner sistemde meydana gelen, genellikle alt üriner sistemle sınırlı, oral antibiyotiklerle tedavi edilebilen ve ciddi komplikasyonlara yol açmayan enfeksiyonlardır. Etken sıklıkla ''*Escherichia Coli*''dir. Komplike üriner sistem enfeksiyonu ise altta yatan bir risk faktörü veya anatomik/fonksiyonel bozukluk nedeniyle meydana gelen, sistemik belirtilerin eşlik ettiği, genellikle hastane yatışı ve geniş spektrumlu parenteral antibiyotik tedavisi gerektirebilen enfeksiyonlardır.

Epidemiyoloji

Üriner sistem enfeksiyonlarının görülme sıklığı (prevalansı); yaş, cinsiyet, ırka ve sünnet durumuna göre değişir. 7 yaşından önce kızların %8,4'ünü ve erkeklerin %1,7'sini etkiler. Ateşi olan bebeklerin yaklaşık %7'sinde altta yatan neden bir üriner sistem enfeksiyonu olabilir. Bir yaşından küçük kızlar ve üç aylıktan küçük sünnetsiz erkek bebeklerde prevalans en yüksektir. Erkek bebeklerde prevalans sünnet durumundan belirgin şekilde etkilenir. Yüksek ateşi olan üç aylıktan küçük erkek bebeklerde üriner sistem enfeksiyonu riski sünnetsiz bebeklerde %20,7 iken, sünnetli bebeklerde %2,4'tür. İnsidans her iki cinsiyette bebeklik döneminde ve tuvalet eğitimi sırasında; kız çocuklarında ayrıca cinsel aktivitenin başlangıcında zirve yapar. Yenidoğan döneminde doğumsal üriner sistem patolojilerinin daha çok erkek çocuklarda görülmesi nedeniyle yenidoğan dönemindeki üriner sistem enfeksiyonlarının %80'i erkek çocuklarda, %20'si ise kız çocuklarında görülmektedir. Süt çocukluğu döneminden sonra kız çocuklarında üretranın daha kısa ve düz olması fekal bulaş ile asendan yayılımı

kolaylaştırmakta ve bu dönemde üriner sistem enfeksiyonları kızlarda daha yaygın görülmektedir. Puberte öncesi dönemde prevalans kızlarda %3, erkeklerde %1'dir.

Risk faktörleri

Üriner sistem enfeksiyonları için risk faktörleri; kız cinsiyet, küçük yaş, beyaz ırk, sünnetsiz erkek bebek, posterior üretral valv, vezikoüreteral reflü (VUR), geçirilmiş üriner sistem enfeksiyonu öyküsü, konjenital üriner sistem anomalisi (CAKUT), bağırsak ve mesane disfonksiyonu (BMD), omurga ve omurilik doğumsal anomalileri (spinal disrafizm) ve kalıcı mesane kateterizasyonudur . Daha büyük çocuklarda ve ergenlerde ek risk faktörleri cinsel aktivite, böbrek taşı varlığı, immün yetmezlik ve diyabettir.

Etiyoloji

Üriner sistem enfeksiyonuna yol açan etkenler sıklıkla bağırsak florasından kaynaklanmaktadır. *Escherichia Coli* üriner sistem enfeksiyonlarının %85-90'ına neden olan en yaygın mikroorganizmadır. *Klebsiella, Proteus, Enterococcus ve Enterobacter türleri* diğer yaygın patojenlerdir. *Proteus Spp* böbrek taşı oluşumu ile ilişkilidir. *Pseudomonas Aeruginosa, Staphylococcus Aureus* ve *Grup B Streptoklar* gibi mikroorganizmalar genellikle CAKUT, genitoüriner cerrahi, kateterizasyon veya yakın zamanda antibiyotik kullanımı ile ilişkilidir. *Enterokoklar,* kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarının yaygın bir nedenidir. Üriner sisteme hematojen yayılım, yenidoğanlarda ve immün yetmezliği olan çocuklarda ortaya çıkabilir. *Grup B Streptokoklar, Candida Spp, Staphylococcus Aureus* hematojen yolla yayılabilir ve piyelonefrite neden olabilir.

Adenovirüs, Enterovirüsler, Ekovirüs ve *Koksakivirüsler* genellikle alt üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan viral etkenlerdir. *Adenovirüs* hemorajik sistite neden olabilir. İmmün sistemi baskılanmış, konjenital üriner sistem anomalisi olan ve uzun süreli antibiyotik kullanım öyküsü olan çocuklarda *Candida, Kriptokok* ve *Aspergillus* türü mantarlar da üriner sistem enfeksiyonlarına neden olabilir.

Patofiyoloji

Üriner sistem normal şartlarda üretranın distal ucu dışında sterildir ve mikroorganizmaların kolonizasyonuna karşı dirençlidir. İdrar akışının yıkama etkisi üriner sistem enfeksiyonlarına karşı birincil savunma mekanizmasıdır. Periüretral ve vajinal bölge, flora elemanları olan çeşitli aerobik ve anaerobik bakterilerle kolonizedir. Hijyen bozukluğu, antibiyotik kullanımı ve hormonal faktörlerin etkisi ile flora dengesinin bozulması bu

bölgelerde gram negatif bakterilerin kolonizasyonuna neden olur ve bu patojen bakteriler trasüretral yolla (asendan yayılım) mesane ve böbreklere ilerleyebilir. Üriner sistem enfeksiyonları nadiren hematojen yolla yayılım gösterirler ve bu genellikle bakteriyemi ve sepsis ile ilişkilidir.

Üropatojenik *E. Coli* (UPEC) suşları ekstraintestinal virülanslarını artıran antijenlere sahiptir. UPEC virülans faktörleri arasında P-fimbrialar, toksinler, protektinler ve sideroforlar bulunur. UPEC'in üroepitele yapışma yeteneği, konakçı epiteline bir kilit-anahtar düzeninde yapışan hücre yüzeyindeki fimbrialardan kaynaklanmaktadır. Bu yapışma, idrar akışının ve boşalmanın düzenli yıkama etkisini bozar.

Öykü ve fizik muayene

Başvuru semptomları yaşa ve idrar yollarındaki enfeksiyon bölgesine göre değişir. Yaşamın ilk 3 ayındaki bebekler ateş, kusma, hipotermi, sarılık, beslenme güçlüğü, gelişme geriliği ve huzursuzluk gibi semptomlar gösterirler. İki yaşından küçük çocuklarda semptomlar spesifik değildir ve semptomları ifade edememe veya ağrıyı lokalize edememe nedeniyle genellikle geç ortaya çıkar. Belirgin bir nedeni olmayan ateş, yaşamın ilk 2 yılındaki üriner sistem enfeksiyonlarının en sık prezentasyonudur.

Öykü ve pozitif üriner sistem bulguları kesin tanı için gereklidir ve üriner sistem enfeksiyonunun lokalizasyonu hakkında fikir verir. Üretrit; dizüri, kaşıntı veya üretral akıntı ile kendini gösterir. Akut sistit; dizüri, hematüri, idrara sıkışma, sık idrara çıkma, bulanık veya kötü kokulu idrar ve suprapubik ağrı ile karakterizedir. Akut piyelonefritte ise ateş, yan ağrısı, karın ağrısı, kusma veya diğer sistemik bulgularla ön plandadır. Kabızlık, işeme disfonksiyonu öyküsü, geçirilmiş üriner sistem enfeksiyonu öyküsü ve antibiyotik tedavisi de öyküde önemlidir.

Fizik muayenede üriner sistem enfeksiyonu varlığını destekleyebilecek belirtiler arasında abdominal distansiyon, mesane distansiyonu, ele gelen kitle (hidronefroz, fekalom), sakral gamze veya tüylenme artışı (nörojen mesane), labial sineşi, fimozis, hipospadias/epispadias, kostovertebral açı hassasiyeti ve suprapubik hassasiyet bulunur. Tüm hastaların vital bulguları (ateş, nabız, kan basıncı) ile boy/kilo ölçümleri mutlaka yapılmalıdır. Yüksek ateş piyelonefrit açısından, kan basıncı yüksekliği renal skar açısından ve büyüme-gelişme geriliği de yine renal skara bağlı kronik böbrek hastalığı açısından tanısal destekleyicidir.

İdrar örneği toplama

Spesifik olmayan semptomlar küçük çocuklarda tanıyı zorlaştırır ve kesin tanı için kontamine olmayan bir idrar örneği gereklidir. Tuvalet eğitimi almamış çocuklarda idrar örneklemesi için yaygın yöntemler arasında torba idrar, orta akım temiz yakalama, kateterizasyon ve suprapubik iğne aspirasyonu bulunur. Torba ile idrar örneklemesi sadece idrar tahlili için analiz edilmeli ve tercihen kültür için analiz edilmemelidir, çünkü genital bölgede ciltte üreyen ancak idrar yollarında olmayan bakteriler torba ile alınan örneği kontamine edebilir. Özellikle bebekleri değerlendirirken hekim, torba ve kateterizasyon yoluyla idrar toplamanın artılarını ve eksilerini gözden geçirmelidir. Torba ile idrar alırken temizleme sabunlu su ile yapılmalıdır. Torba kullanılarak idrar örnekleme non-invazivdir ancak bebeğin idrar yapması zaman alabilir ve örnek pozitif sonuçlandığında teyit etmek için kateterizasyon gerekebilir. Kateterizasyon ile idrar örnekleme ise ağrılı olabilir ancak hızlıdır, kontaminasyon riski daha azdır ve kültür için daha uygundur. Tuvalet eğitimi almış büyük çocuklarda, genital bölge çevresindeki cilt temizlendikten sonra steril bir kaba orta akım idrar örnekleri alınabilir. Sünnetsiz erkek çocuklarda kontamine olmayan bir örnek elde etmek için prepisyumun nazikçe geri çekilmesi önemlidir. Suprapubik aspirasyon, ağrılı olması ve başarı oranının düşük olması nedeniyle daha az sıklıkla kullanılmaktadır.

Elde edilen uygun idrar örnekleri oda sıcaklığında 1 saat içinde veya soğutulmuş numune ise 4 saat içinde analiz edilmelidir.

Laboratuvar

Tanıda en sık başvurulan yöntem ucuz ve kolay erişilebilir olması nedeniyle idrar analizidir. Tam idrar tetkiki ve idrar mikroskopisinde idrar pH'sı, nitrit pozitifliği, lökosit, eritrosit ve protein varlığı ile lökosit esteraz ölçülür. Semptomatik üriner sistem enfeksiyonlarının yaklaşık %80'inde piyüri görülmektedir. Santrifüj edilmiş idrar örneğinin mikroskopisinde 40'lık büyütmede her sahada ≥5 lökosit görülmesi veya santrifüj edilmemiş idrarda >10 lökosit/mm^3 görülmesi piyüri olarak tanımlanmaktadır. Nitrit pozitifliğinin duyarlılığı düşük ancak özgüllüğü yüksektir. Nitrit pozitifliği idrardaki bazı bakterilerin nitratı nitrite indirgemesi ile oluşur ancak nitritin pozitifleşmesi için idrarın mesanede en az 4 saat beklemiş olması gerekmektedir. Bununla birlikte dış ortamda fazla beklemiş idrar örneğinde ve makroskopik hematüride yalancı nitrit pozitifliği görülebilir. Lökosit esteraz testi dipstick yardımıyla yapılan ve piyüriyi gösteren bir testtir ve özellikle nitrit pozitifliği ile görülmesi üriner sistem enfeksiyonu tanısını destekler.

Üriner sistem enfeksiyonu tanısında altın standart tanı yöntemi idrar kültürüdür. Kültür sonucunun yorumlanması hastanın kliniğine ve idrar toplama yöntemine göre değişebilir. İdrar kültüründe bakterilerin üremesi için en az 24 saatlik inkübasyon süresi gereklidir. Bu nedenle üriner sistem enfeksiyonu düşünülen hastalarda tam idrar tetkiki ve diğer tetkikler göz önüne alınarak kültür sonuçlanana kadar ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

İdrar kültürü sonuçları "mililitrede koloni oluşturan ünite" (*colony forming unit,* cfu/mL) olarak değerlendirilmektedir. İdrar kültürü sonucu kültür ortamında çoğalan koloni sayısına göre pozitif veya negatif olarak tanımlanır. Amerikan Pediatri Akademisi, üriner sistem enfeksiyonu tanısında anlamlı (pozitif) kültür üremelerini orta akım idrar örnekleri için >100.000 koloni (CFU)/mL, kateterizasyon için 10.000-50.000 koloni (CFU)/mL ve suprapubik aspirasyon için sadece >1000 koloni (CFU)/mL olarak kabul etmektedir.

Akut piyelonefritli hastalarda tam kan sayımında lökositoz, eritrosit sedimantasyon hızında artış, serum C-reaktif protein ve prokalsitonin gibi spesifik olmayan inflamasyon belirteçlerinde yükselme görülebilir. Bu belirteçler piyelonefriti sistitten ayırt etmeye yardımcı olabilir. C-reaktif protein ve lökositoz ile karşılaştırıldığında, prokalsitonin enfeksiyonun erken evresi sırasında akut piyelonefriti öngörmede daha faydalıdır.

Görüntüleme

Üriner sistem enfeksiyonu tanısında kullanılan görüntüleme yöntemlerinde hedef, üriner sistem taşlarını, obstrüksiyona neden olabilecek durumları, böbrek parankiminde olası bir hasarı ve vezikoüreteral reflü varlığını göstermektir. Bu görüntüleme yöntemleri arasında üriner sistem ultrasonografisi (USG), voiding sistoüretrografi (VCUG) ve dimerkaptosüksinikasit sintigrafisi (DMSA) bulunmaktadır.

Üriner sistem USG; ilk ateşli üriner sistem enfeksiyonu olan tüm küçük çocuklar ile tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu olan tüm çocuklarda yapılmadır. USG ile üriner sistemin anatomik veya yapısal anormallikleri ile hidronefroz, hidroüreteronefroz, mesane duvar kalınlaşması, renal veya perirenal apse gibi durumlar tespit edilir.

Voiding (İşeme) sistoüretrografisi; Vezikoüreteral reflü (VUR) varlığını doğrulamak ve şiddetini değerlendirmek için tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Geçirilen ilk üriner sistem enfeksiyonu sonrası rutin VCUG önerilmez. İlk üriner sistem enfeksiyonundan sonra, özellikle atipik patojen veya kompleks klinik senaryolarda düşünülebilir. Hidronefroz, hidroüreteronefroz, renal skar varlığında veya tekrarlayan ateşli üriner sistem enfeksiyonu durumunda VCUG görülmelidir.

Dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi; ultrasonda renal parankimal anormallik veya tekrarlayan ateşli üriner sistem enfeksiyonu olan çocuklarda düşünülebilir. DMSA taraması akut piyelonefrit ve renal skar teşhisi için altın standarttır ancak akut piyelonefritin rutin takibi için önerilmez. DMSA akut piyelonefrit sonrası renal skar (reflü nefropati) tanısı koymak için akut enfeksiyondan 6 ay sonra yapılmalıdır.

Tedavi ve yönetim

İdrar kültüründe bakteri üremesi 12-24 saat, spesifik bakterilerin tanımlanması 24 saat ve bakterilerin nihai duyarlılıklarının belirlenmesi 48-72 saat sürmektedir. Üriner sistem enfeksiyonu şüphesi olan hastalarda tam idrar tetkiki sonrası kültür sonuçları beklenmeden ampirik antibiyoterapi başlanmalıdır. Hasta toksik değilse akut piyelonefrit de dahil olmak üzere üriner sistem enfeksiyonlarında oral antibiyotikler tek başına intravenöz (IV) antibiyotiklere eşdeğer etkinlik gösterir. IV antibiyotiklerin gerekli olduğu düşünülürse, klinik olarak düzeldiği ve oral ilaçları tolere ettiği anda hastanın oral antibiyotiklere geçirilmesi önerilir. Parenteral antibiyotik tedavisi; 2 aylık veya daha küçük bebekler ile toksik görünüm, bakteriyemi ve/veya sepsis, hemodinamik instabilite, immün yetmezlik durumu, oral ilaçları tolere edememe veya oral tedaviye yeterli yanıt alınamayan çocuklarda önerilir. Akut komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında tercih edilen tedavi seçenekleri ikinci veya üçüncü nesil sefalosporinler veya amoksisilin-klavulanik asittir. Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX), günde iki kez doz rejimi ile iyi tolere edilen ve düşük maliyetli bir seçenektir. Nitrofurantoin üropatojenlere karşı etkilidir ancak böbrek parankimine veya kan dolaşımına etkili bir şekilde nüfuz etmediği için özellikle küçük çocuklarda piyelonefrit tedavisi için uygun değildir.

Antibiyotik tedavisinin süresi hastanın yaşı ve üst üriner sistemi etkileyip etkilemediği de dahil olmak klinik prezentasyona göre belirlenir. Bebekler, 24 aydan küçük çocuklar ve piyelonefritli daha büyük çocuklar için önerilen süre 7 ila 14 gündür. Sistiti olan daha büyük çocuklar için 3 ile 7 günlük bir antibiyotik tedavisi yeterli olabilir. Akut piyelonefriti olan çocuklar 10 ila 14 gün boyunca oral antibiyotiklerle veya 2 ila 4 günlük IV antibiyotik tedavisinin ardından oral antibiyotiklerle tedavi edilebilir. *(Çocuklarda üriner sistem enfeksiyonların tedavisinde kullanılan oral ve parenteral antibiyotikler ve dozları Tablo 1 ve 2'de verilmiştir.)*

Tablo 1. Üriner sistem enfeksiyonu tedavisinde kullanılan oral antibiyotikler

İlaç	**Doz**	**Pozoloji**	**Maksimum Doz/Gün**
Amoksisilin-Klavulanik Asit	20-50 mg/kg/gün	8-12 saatte bir	1000-1500 mg
Trimetoprim/Sülfametoksazol	8-12 mg/kg/gün (TMP)	12 saatte bir	320 mg (TMP)
Sefiksim	8 mg/kg/gün	24 saatte bir	400 mg
Sefuroksim Aksetil	20-30 mg/kg/gün	12 saatte bir	500-1000 mg
Sefdinir	14 mg/kg/gün	12-24 saatte bir	600 mg
Nitrofurantoin	5-7 mg/kg/gün	6-12 saatte bir	400 mg

TMP; trimetoprim

Tablo 2. Üriner sistem enfeksiyonu tedavisinde kullanılan parenteral antibiyotikler

İlaç	**Doz**	**Pozoloji**	**Maksimum Doz/Gün**
Seftriakson (IV-IM)	50-75 mg/kg/gün	12-24 saatte bir	2 Gram
Sefotaksim (IV)	100-150 mg/kg/gün	8-12 saatte bir	6 Gram
Gentamisin (IV-IM)	5-7,5 mg/kg/gün	8-12-24 saatte bir	400 mg
Amikasin (IV-IM)	15-22,5 mg/kg/gün	8-12-24 saatte bir	750-1000 mg
Meropenem (IV)	20-40 mg/kg/gün	8 saatte bir	4-6 gram

IV; intravenöz, IM; intramüsküler

Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarının yönetimi, konjenital üriner sistem anomalisi ve bağırsak-mesane disfonksiyonu dahil olmak üzere risk faktörlerinin tanımlanmasını ve yönetimini içerir. Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu olan hastalar herhangi bir obstrüktif üropati belirtisi olup olmadığını kontrol etmek için renal ultrasonografi ile değerlendirilmelidir. Vezikoüreteral reflü varlığını tespit etmek ve derecelendirmek için VCUG kullanılır. Bağırsak-Mesane disfonksiyonunun taranması ve tedavi edilmesi üriner sistem enfeksiyonlarını önlemede oldukça etkilidir. Kabızlık belirtileri ile gündüz idrar tutma ve idrar kaçırma davranışlarının sorgulanması bağırsak veya mesane disfonksiyonu olan çocukların belirlenmesine yardımcı olacaktır. Çocuklarda kabızlık tedavisi için ilk yaklaşım, lif alımını artırmayı, uygun hidrasyonu sağlamayı ve dışkı yumuşatıcılar kullanmayı içerir. Ek

olarak çocukların gastrokolik refleksten faydalanmaları için yemeklerden sonra 10 dakika tuvalette oturmaları teşvik edilir. Bu önlemlerle kabızlık etkili bir şekilde çözülemezse laksatif ya da lavman uygulanabilir.

Profilaksi

Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu; 6 ay içinde 2 veya daha fazla veya 1 yıl içinde 3 üriner sistem enfeksiyonu geçirilmesi olarak tanımlanır. Antibiyotik profilaksisi, VUR'lu çocuklarda, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu geçiren, bağırsak-mesane disfonksiyonu olan çocuklarda endikedir. Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu olan çocuklarda ebeveynlere gelecekte herhangi bir ateşli hastalık olması durumunda erken tespit ve zamanında tedavi (48 saat içinde) ile böbrek hasarının sınırlanmasının sağlanması için hekime başvurmaları tavsiye edilmelidir. TMP-SMX bakterisidaldir ve VUR'lu çocuklarda profilaksi için tercih edilir. Nitrofurantoin bakteriyostatiktir ve sülfonamid alerjisi olan çocuklar ve TMP-SMX profilaksisine rağmen enfeksiyonları olan çocuklar için endikedir. Amoksisilin profilaksisi 2 aydan küçük bebekler için önerilir çünkü hem TMP-SMX hem de nitrofurantoin hepatotoksiktir ve hiperbilirubinemi riskini artırır. Antibiyotik direnci uzun süreli profilaksi için önemli bir risktir bu nedenle antibiyotikler dikkatli kullanılmalıdır. *(Profilakside yaygın kullanılan antibiyotikler ve dozları Tablo 3'te verilmiştir.)*

Tablo 3. Üriner sistem enfeksiyonu profilaksisinde kullanılan antibiyotikler

Profilaktik Ajan	**Önerilen Profilaksi Dozu**
Trimetoprim/Sülfametoksazol (TMP-SMX)	Günde 1 kez 2 mg/kg/doz (TMP)
Nitrofurantoin	Günde 1 kez 1-2 mg/kg/doz
Sefaleksin	Günde 1 kez 10 mg/kg/doz
Amoksisilin	Günde 1 kez 10 mg/kg/doz

TMP-SMX; trimetoprim-sulfometaksazol

Komplikasyonlar

Üriner sistem enfeksiyonlarından kaynaklanan akut komplikasyonlar, dehidratasyon ve elektrolit anormallikleri gibi herhangi bir ateşli hastalığın komplikasyonlarına benzer. Akut piyelonefrit ve persistan VUR'un uzun vadeli komplikasyonları renal skar ve reflü nefropatisidir.

Reflü nefropatisi olan çocuklar yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde mikroalbüminüri, proteinüri, hipertansiyon veya kronik böbrek hastalığı geliştirme riski altındadır. Bilateral reflü nefropatisi kronik böbrek hastalığına ilerleyerek sonuçta diyaliz ve böbrek nakli gerektiren son dönem böbrek hastalığına yol açabilir.

Kaynaklar

1. Dahiya A, Goldman RD. Management of asymptomatic bacteriuria in children. Can Fam Physician 2018;64(11):821-824.
2. Balighian E, Burke M. Urinary tract infections in children. Pediatr Rew 2018;39(1):3-12.
3. Barola S, Grossman OK, Abdelhalim A. Urinary tract infections in children. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599548/
4. Arshad M, Seed PC. Urinary tract infections in the infant. Clin Perinatol 2015;42(1):17-28.
5. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary management of urinary tract infection in children. Pediatrics 2021;147(2):1–12.
6. Daniel M, Szymanik-Grzelak H, Sierdziński J, et al. Epidemiology and risk factors of UTIs in children-a single-center observation. J Pers Med 2023;13(1):138.
7. Tezera, S, Abebe F, Tachbele E. Urinary tract infections among under-five children with congenital anomalies of kidney and urinary tract in hospitalized patients in Addis Ababa. BMC Pediatr 2024;24(1):826.
8. Agrawal P, Paunikar VM. Urinary tract infection in children: a narrative review. Cureus 2024;16(1):e51469.
9. Kaufman J, Temple-Smith M, Sanci L. Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management. BMJ Paediatr Open 2019;3(1):e000487.
10. Önal B, Kırlı EA. Pediatric stone disease: current management and future concepts. Turk Arch Pediatr 2021;56(2):99-107.
11. Werneburg GT. Catheter-associated urinary tract infections: current challenges and future prospects. Res Rep Urol 2022;14:109-133.
12. García Del Villar O, Barrios Peña K. Urinary tract infection in pediatrics: clinical approach and follow up. Rev Salud Uninorte 2018;34(1):203–211.
13. Leung AKC, Wong AHC, Leung AAM, et al. Urinary tract infection in children. recent pat inflamm allergy. Drug Discov 2019;13(1):2-18.

14. Kuhn HW, Hreha TN, Hunstad DA. Immune defenses in the urinary tract. Trends Immunol 2023;44(9):701-711.
15. Nelson Z, Aslan AT, Beahm NP, et al. Guidelines for the prevention, diagnosis, and management of urinary tract infections in pediatrics and adults: a Wiki Guidelines Group Consensus Statement. JAMA Netw Open 2024;7(11):e2444495.
16. Bryant PA, Bitsori M, Vardaki K, et al. Guidelines for complicated urinary tract infections in children: a review by the European Society for Pediatric Infectious Diseases. Pediatr Infect Dis J 2025;44(6):e211-e223.
17. Abraham SN, Miao Y. The nature of immune responses to urinary tract infections. Nat Rev Immunol 2015;15(10):655-663.
18. Simões e Silva AC, Oliveira EA. Update on the approach of urinary tract infection in childhood. J Pediatr (Rio J) 2015;91(6 Suppl 1):S2-10.
19. Diviney J, Jaswon MS. Urine collection methods and dipstick testing in non-toilet-trained children. Pediatr Nephrol 2021;36(7):1697-1708.
20. Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2-24 Months of Age. Pediatrics 2016;138(6):e20163026.
21. Kaufman J. How to collect urine samples from young children. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2020;105(3):164-171.
22. May OW. Urine collection methods in children: which is the best?. Nurs Clin North Am 2018;53(2):137-143.
23. Peters A, Leslie SW, Medina-Blasini Y. Suprapubic Aspiration. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557545/
24. Okarska-Napierała M, Wasilewska A, Kuchar E. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment, imaging – comparison of current guidelines. J Pediatr Urol 2017;13(6):567–573.
25. Nair A, Seelam S. Nitrites positive in urine: pre-operative implications for anesthesiologist's. Saudi J Anaesth 2021;15(4):454-455.
26. Topal Y. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu: güncel veriler eşliğinde bir değerlendirme. Ortadoğu Tıp Dergisi 2018;10(1):26-33.
27. Sharma B, Mohan B, Sharma R, et al. Evaluation of an automated rapid urine culture method for urinary tract infection: comparison with gold standard conventional culture method. Indian J Med Microbiol 2023;42(1):19-24.

28. Porte L, Alfaro MJ, Varela C, et al. Automated urine culture system with reduced turnaround time: a prospective real-world evaluation. Diagn Microbiol Infect Dis 2025;112(3):116826.
29. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary management of urinary tract infection in children. Pediatrics 2021;147(2):e2020012138.
30. Kays MB, Mercuro NJ. Urinary tract infections. In: Boucher BA, editor. Infectious diseases. Lenexa (KS): American College of Clinical Pharmacy, 2018;1–28.
31. Sherer BA, Stoller ML. Obstructive uropathy. In: Lerma EV, Sparks MA, Topf JM, eds. Nephrology secrets. 4th ed. Philadelphia: Elsevier, 2019.;110–112.
32. Shaikh N, Hoberman A, Keren R, et al. Recurrent urinary tract infections in children with bladder and bowel dysfunction. Pediatrics 2016;137(1). e20152982.
33. Fasugba O, Mitchell BG, McInnes E, et al. Increased fluid intake for the prevention of urinary tract infection in adults and children in all settings: a systematic review. J Hosp Infect 2020;104(1):68-77.
34. Gaither TW, Copp HL. Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infections: implications for adherence assessment. J Pediatr Urol 2019;15(4):387.e1-387.e8.

ÇOCUKLARDA HEMATÜRİ

Doç. Dr. Tülay Becerir
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı

Giriş

Hematüri, idrarda kırmızı kan hücrelerinin varlığı ile tanımlanır. İdrarda gözle fark edilebilir kan varlığı makroskobik hematüri, yalnızca mikroskobik inceleme ile tespit edilen eritrosit varlığı ise mikroskobik hematüri olarak adlandırılır.

Makroskobik hematüri kırmızı, dumanlı kahverengi veya kola renginde olabilir. Bu durum pigmentüri ile karıştırılabileceğinden, idrardaki renk değişikliğine neden olabilecek diğer faktörlerin dışlanması önemlidir. Pigmentüri nedenleri arasında safra pigmentleri, methemoglobin, bazı ilaçlar ve gıdalar (pancar, böğürtlen, ejderha meyvesi gibi) sayılabilir.

Mikroskobik hematüri, santrifüj edilmemiş taze idrar örneğinde mikroskop altında yüksek büyütme alanında (HPF) 5'ten fazla eritrosit görülmesiyle tanımlanır. Bu bulgunun, uygun şekilde alınmış üç idrar örneğinden ikisinde saptanması tanıyı destekler.

Prevalans

Hematüri, okul çağındaki çocuklarda yaklaşık %0.5–1 oranında bildirilmiştir. Bu çocukların yaklaşık üçte birinde 6 ay veya daha uzun süren kalıcı hematüri izlenmektedir. Japonya ve Çin gibi ülkelerde yürütülen geniş ölçekli taramalarda, çocukların %0.4–0.5'inde izole hematüri, %0.03–0.7'sinde ise hem hematüri hem de proteinüri birlikte bildirilmiştir.

Etiyoloji

Hematüri; glomerüller, tübülointerstisyum veya üriner sistemin alt kısımlarından kaynaklanabilir. Çocuklarda en sık nedenler glomerüler kökenlidir. Hematüri etiyolojik olarak geçici veya kalıcı, glomerüler ya da glomerüler olmayan nedenlere bağlı olabilir.

Tanımlar

Mikroskobik hematüri: Geçici mikrokobik hematüri nedenleri arasında ağır egzersiz, ateşli hastalıklar, travma, idrar yolu enfeksiyonları ve mesane sonda uygulaması yer alır. Kalıcı mikroskobik hematürinin nedenleri ise IgA nefropatisi, Alport sendromu, ince bazal membran hastalığı, idiyopatik hiperkalsiüri, subklinik postenfeksiyöz glomerülonefrit, nefrolitiazis ve nutcracker sendromu gibi patolojilerdir. Mesane tümörleri gibi nadir durumlar da ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

Makroskobik hematüri: Makroskobik hematüri üriner sistem semptomları (dizüri vb.) ile birlikte ise sistit, üretral travma, taş hastalığı veya nutcracker sendromu gibi nedenler düşünülmelidir. Üriner sistem semptomları olmayan olgularda ise postenfeksiyöz glomerülonefrit, orak hücre taşıyıcılığı, IgA nefropatisi, Alport sendromu, hiperkalsiüri gibi nedenler düşünülmelidir.

Klinik değerlendirme

Makroskobik hematüri ile başvuran çocuk hastaların değerlendirilmesinde, idrardaki kanın işeme sırasında ne zaman görüldüğü önemlidir. İdrar başlangıcında veya sonunda (terminal hematüri) gözlenen hematüri, üretra veya mesane kaynaklı bir patolojiyi düşündürürken, tüm işeme boyunca kanlı idrar görülmesi glomerüler kaynaklı hematürinin göstergesi olabilir (Şekil 1).

Geçirilmiş enfeksiyonlar, travmalar, yoğun egzersiz, taş düşürme öyküsü, kullanılan ilaçlar ve bitkisel ürünler sorgulanmalıdır. Dizüri, karın ya da yan ağrısı, sık veya acil işeme hissi idrar yolu enfeksiyonlarını veya taş hastalığını düşündürebilir. Üst solunum yolu enfeksiyonları sonrası ortaya çıkan hematüri atakları, IgA nefropatisi lehine olabilir.

Fizik muayenede vital bulgular (ateş, nabız, solunum sayısı, kan basıncı) değerlendirilmelidir. Deri döküntüleri, lenfadenopati, eklem hassasiyeti veya şişlik, batın kitleleri, organomegali, kostovertebral açı hassasiyeti, üfürüm gibi sistemik bulgular araştırılmalıdır. Yenidoğanlarda makroskobik hematüri renal ven trombozu açısından dikkatle ele alınmalı; özellikle annede diyabet, bebekte dehidratasyon, polisitemi ya da göbek kateteri öyküsü varsa risk artar.

Laboratuvar değerlendirme

İlk aşamada hematürinin gerçekten var olup olmadığının doğrulanması gerekir. İdrar çubuğu testi ile yapılan taramalar, hemoglobinüri veya miyoglobinüri gibi durumlarda yalancı pozitif sonuç verebilir. Bu nedenle, hematüri tanısı mutlaka mikroskopik inceleme ile teyit edilmelidir. Taze orta akım idrar örneğinde HPF başına 5'ten fazla eritrosit veya santrifüj sonrası HPF başına 3–5'ten fazla eritrosit saptanması tanıyı destekler.

Bir sonraki adım, hematürinin glomerüler kaynaklı mı yoksa glomerüler dışı nedenlere mi bağlı olduğunun belirlenmesidir. Mikroskobide eritrosit dismorfizmi varsa (%30'dan fazla dismorfik eritrosit) veya eritrosit silendirleri gözleniyorsa glomerüler kökenli hematüri

düşünülmelidir. İzomorfik eritrositlerin varlığı ve silendir olmaması ise glomerüler olmayan nedenleri işaret eder. (Şekil1)

Asemptomatik izole mikroskobik hematürinin değerlendirilmesi

İzole mikroskobik hematüri, başka semptomlar olmaksızın idrarda eritrosit saptanmasıdır. Proteinüri, hipertansiyon, anlamlı öykü ya da fizik muayene bulgusu ile birlikte olduğunda glomerüler nedenler düşünülmelidir ve ileri inceleme gereklidir. Ancak yalnızca hematüri mevcutsa, bu hastaların periyodik olarak takip edilmesi ve proteinüri, hipertansiyon gibi bulguların gelişip gelişmediğinin izlenmesi önerilir.

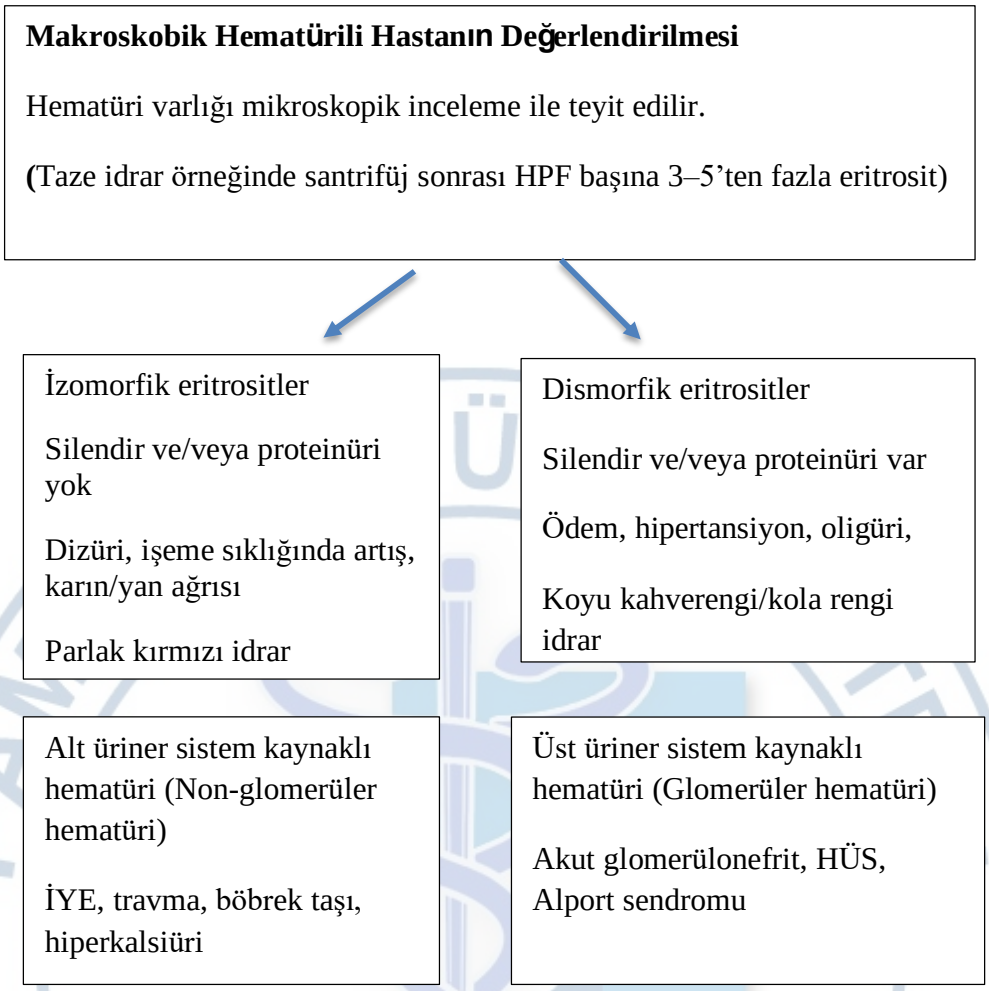
Ailede benzer şekilde hematüri öyküsü olan hastalarda, ailesel hematüri olasılığı göz önünde bulundurulmalı ve yakın akrabalar da taranmalıdır. İnce bazal membran hastalığı, bu hasta grubunda sık karşılaşılan ve böbrek fonksiyonları normal olan bireylerde saptanan bir durumdur.

Makroskobik hematürinin değerlendirilmesi

Makroskobik hematüri ile başvuran çocuklarda değerlendirme, altta yatan ciddi bir patolojinin dışlanması açısından önemlidir. Laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, kompleman düzeyleri (C3, C4), antistreptokokkal antikorlar (ASO), ANA, ANCA ve anti-GBM antikorları gibi immünolojik belirteçler değerlendirilebilir. Ayrıca koagülasyon testleri, hemoglobin elektroforezi ve klinik gerekliliğe göre diğer tetkikler yapılmalıdır.

İlk basamak görüntüleme yöntemi üriner sistem ultrasonografisidir. Bu yöntemle konjenital anomaliler, taş hastalığı, nefrokalsinoz, tümör ya da hematom gibi yapısal patolojiler tespit edilebilir. Böbrek parankiminde artmış ekojenite, altta yatan bir böbrek hastalığını düşündürebilir. Renal ven trombozundan şüphelenilen olgularda doppler ultrasonografi tercih edilir. Küçük taşların saptanamadığı durumlarda kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılabilir.

Glomerülopati şüphesinin bulunduğu, tedavi gerektiren veya kronik böbrek hastalığına ilerleme riski olan durumlarda böbrek biyopsisi endikedir. Ayrıca, Alport sendromu, FSGS veya ailesel IgA nefropatisi gibi kalıtsal hastalıkların düşünüldüğü olgularda genetik analizler tanıya yardımcı olabilir.



Şekil 1. Masroskobik hematürili hastaya yaklaşım

Kaynaklar

1. Imam AA, Saadeh SA. Evaluation of proteinuria and hematuria in ambulatory setting. Pediatr Clin N Am 2022;69:1037–1049.
2. Viteri B, Adam JR. Hematuria and proteinuria in children. Pediatr Rev 2018;39(12):573–587.
3. Yap HK, Shenoy M. Approach to the child with hematuria and/or proteinuria. In: Emma F, Goldstein SL, Bagga A, Bates CM, Shroff R, eds. Pediatric nephrology. Switzerland: Springer Nature, 2022;1780-1789.
4. Murakami M, Yamamoto H, Ueda Y, et al. Urinary screening of elementary and junior high-school children over a 13-year period inTokyo. Pediatr Nephrol 1991;5(1):50–53.
5. Park YH, Choi JY, Chung HS, et al. Hematuria and proteinuria in amass school urine screening test. Pediatr Nephrol 2005;20(8):1126–1130.

6. Kher K, Moxey M. Hematuria and proteinuria. In: Kher K, Schnaper HW,Greenbaum LA, eds. Taylor & Francis Group, 2017;627-638.
7. Patel HP, Bissler JJ. Hematuria in children. Pediatr Clin North Am 2001;48(6):1519-1537.
8. Kallash M, Rheault MN. Approach to persistent microscopic hematuria in children. Kidney360 2020;1(9):1014-1020.
9. Brown DD, Reidy KJ. Approach to the child with hematuria. Pediatr Clin North Am. 2019;66(1):15-30.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
1992
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLARDA PROTEİNÜRİ

Doç. Dr. Tülay Becerir, Prof. Dr. Selçuk Yüksel
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkalrı Ana Bilim Dalı
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı

Prevalans

Proteinüri, her zaman patolojik bir duruma işaret etmese de, böbrek hasarının önemli bir göstergesidir ve kronik böbrek hastalığının (KBH) ilerlemesinde belirgin bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Asemptomatik okul çağı çocuklarında ve ergenlerde, rastgele alınan idrar örneklerinde proteinüri prevalansı %5 ila %15 arasında bildirilmektedir. Ancak, tekrarlanan idrar örnekleriyle bu oran dikkate değer biçimde düşmektedir. Örneğin, yaklaşık 9.000 çocuğun (8-15 yaş) değerlendirildiği bir çalışmada, kalıcı proteinüri yalnızca %0,1 oranında saptanmıştır.

Tanımlar

Normal protein atılımı: Sağlıklı çocuklarda idrarla protein atılımı, günlük 100 mg/m²'den, toplamda 150 mg/gün'den veya saatte 4 mg/m²'den daha az olmalıdır. Normal protein atılımının yaklaşık yarısı, başta Tamm-Horsfall proteini (uromodulin) olmak üzere, tübüler hücreler tarafından salgılanan proteinlerden; geri kalan kısmı ise plazmadan kaynaklanan proteinlerden (albümin, beta-2 mikroglobulin, amino asitler vb.) oluşur.

Proteinüri: Çocuklarda 24 saatlik idrarda 100 mg/m²/gün'ü veya 4 mg/m²/saat'i aşan protein atılımı olmasıdır.

Glomerüler proteinüri: Bu form, glomerüler kapiller duvarda artmış geçirgenliğe bağlı olarak makromoleküllerin, özellikle albüminin, idrara geçişi ile karakterizedir. Minimal değişiklik hastalığı gibi glomerüler patolojilerde görülebildiği gibi, ateş, yoğun fiziksel aktivite ve ortostatik proteinüri gibi fizyolojik durumlarda da saptanabilir.

Tübüler proteinüri: Daha nadir görülmekle birlikte, düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (ör. beta-2 mikroglobulin, alfa-1 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein) artmış atılımı ile karakterizedir. Normalde glomerülden filtrelenen bu proteinler, proksimal tübülde büyük oranda geri emilir. Ancak çeşitli tübülointerstisyel hastalıklar sonucu tübüler reabsorbsiyon bozulduğunda protein kaybı artar. İdrar çubuğu testlerinin yalnızca albümini saptaması nedeniyle bu tip proteinüri gözden kaçabilir.

İdrarda protein ölçüm yöntemleri

Çubuk testi ile ölçüm

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde yaygın olarak kullanılan idrar çubuğu testi, esas olarak albüminin varlığını tespit eder. Üreticiye göre farklılık gösterse de; sonuçlar genellikle negatif, eser miktarda, 1+, 2+, 3+ ve 4+ şeklinde derecelendirilir. Bu dereceler, idrarda bulunan albümin konsantrasyonuna göre yaklaşık olarak 15 mg/dL'den başlayarak >1000 mg/dL'ye kadar uzanır. Testin yalancı pozitif sonuç verme ihtimali, idrarın yüksek özgül ağırlığa veya alkali pH'ya sahip olması durumunda artar. Ayrıca antiseptikler ya da iyotlu kontrast maddelerle kontaminasyon da sonuçları etkileyebilir (Tablo 1).

Spot idrar analizi

Spot idrarda protein/kreatinin oranı (İp/Kr), özellikle çocuk hastalarda 24 saatlik idrar toplamanın yerine kullanılabilen güvenilir bir alternatiftir. Sabah ilk idrar örneğinde yapılan ölçüm, en doğru sonucu verir. 2 yaşından büyük çocuklarda normal değer <0,2 mg/mg, 6–24 ay arası çocuklarda ise <0,5 mg/mg'dir. İp/Kr >2 mg/mg ise nefrotik düzeyde proteinüri olarak değerlendirilir (Tablo 2).

24 saatlik idrarda protein ölçümü

24 saatlik idrarda 100 mg/m²/gün'ü veya 4 mg/m²/saat'i aşan protein atılımı proteinüri olarak kabul edilir. Nefrotik düzeyde proteinüri ise ≥1000 mg/m²/gün ya da ≥40 mg/m²/saat olarak tanımlanır. Bu iki değer arasındaki ölçümler ise (4-40 mg/m2/saat (100-1000 mg/m2/gün)) Nefritik düzeyde proteinüri olarak tanımlanır (Tablo 3).

Diğer ölçümler

Mikroalbüminüri testi, özellikle diyabetik nefropati taramasında kullanılan ve düşük düzeyde albümini saptayabilen hassas bir testtir. Obezitenin yaygınlaştığı çocuk popülasyonunda önemi giderek artmaktadır. Glomerüler proteinüriyi tübüler proteinüriden ayırmak için idrarda beta-2 mikroglobulin, alfa-1 makroglobulin, lizozim ve retinol bağlayıcı protein düzeyleri ölçülür. Bu parametreler ayrıca, örneğin talasemi gibi birçok kronik hastalıkta böbreğin erken glomerüler ya da tübüler etkilenimini ortaya koymak için de kullanılmaktadır.

Patolojik olmatan proteinüri

Çocuklarda saptanan proteinüri olgularının büyük bir kısmı geçici niteliktedir ve tekrarlayan idrar örneklerinde bu bulgu kaybolur. Ateşli hastalıklar, yoğun fiziksel aktivite ve postural nedenler gibi geçici faktörler, proteinüriye yol açabilir. Bu durumlarda sabah ilk idrar

örneğiyle testin tekrarlanması, proteinürinin geçici mi yoksa kalıcı mı olduğunu ayırt etmeye yardımcı olur. Geçici proteinürisi olan çocuklarda ileri tetkik genellikle gerekmez.

Febril proteinüri

Ateşli bir hastalık sırasında, genellikle vücut sıcaklığının 38,4 °C'nin üzerine çıktığı durumlarda proteinüri gelişebilir. Altta yatan böbrek hastalığı olmayan çocuklarda da görülebilir. Akut enfeksiyonun geçmesini takiben proteinüri ortadan kalkar. Bu tür proteinürinin oluşum mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, hidrasyon durumu, plazma hacmi değişiklikleri ve stres hormonlarının rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Egzersize bağlı proteinüri

Yoğun fiziksel egzersiz sonrasında ortaya çıkan proteinüri, bilinen bir fizyolojik durumdur. Mekanizmanın, renal vazokonstriksiyona bağlı glomerüler filstrasyon hızı (GFR) azalması, glomerüler geçirgenliğin artması ve tübüler reabsorbsiyonun bozulmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Egzersiz sonrası 48 saat geçtikten sonra sabah alınan idrar örneğinde İp/Kr oranının normale dönmesi, tanıyı destekler.

Ortostatik proteinüri

Çocuklarda patolojik olmayan proteinürinin en sık nedenlerinden biri ortostatik proteinüridir. Özellikle zayıf yapılı çocuklarda ve ergenlik döneminde daha sık görülürken, 30 yaşından sonra nadirdir. Dik pozisyona karşı abartılı bir fizyolojik yanıt olduğu düşünülmektedir. Sabah ilk idrarda protein/kreatinin oranının normal, günün ilerleyen saatlerinde ise yüksek bulunması tanıyı doğrular. Ortostatik proteinürili hastaların büyük çoğunluğunda erişkin dönemde proteinüri kaybolur. Nutcracker fenomeni (sol renal venin aort ile superior mezenterik arter arasında sıkışması), özellikle zayıf kız çocuklarında ortostatik proteinüriye ve beraberinde hematüri, karın ağrısı, pelvik ağrı ya da varikosel gibi semptomlara neden olabilir.

Patolojik Proteinüri

Patolojik proteinüri genellikle glomerüler kökenlidir ve altta yatan hastalığın tipine göre değişen mekanizmalarla gelişir. Örneğin minimal değişiklik hastalığında glomerüler filtrasyon bariyerinde negatif yük kaybı söz konusu olup, seçici albüminüri meydana gelir. Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) gibi bazı genetik glomerülopatilerde ise nefrin veya podosin gibi slit diyafram proteinlerinin yapısal bozukluğu nedeniyle seçici olmayan proteinüri ortaya çıkar.

Proteinüri ayrıca, azalmış böbrek kütlesi olan hastalarda veya böbrek donörlerinde, geri kalan nefronlardaki plazma proteinlerine karşı artan geçirgenlik nedeniyle de gözlenebilir. Diyabetik nefropati gibi bazı durumlarda ise hiperfiltrasyon ve glomerüler kılcal basınç artışı protein kaybını artıran diğer önemli mekanizmalardandır.

Tübüler proteinüri ise genellikle proksimal tübülün kalıtsal ya da edinsel hasarına bağlıdır. Bu durumda idrarda albümin yerine daha çok düşük molekül ağırlıklı proteinler (örneğin β2 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein) saptanır. Protein miktarı genellikle 1g/1.73 m^2/gün'ün altındadır. Yenidoğanlarda ise Tamm-Horsfall proteinine bağlı olarak sekretuar proteinüri gözlenebilir. Monoklonal gamopatilerde ya da multipl miyelomda, aşırı hafif zincir üretimi sonucunda taşma proteinürisi meydana gelebilir.

Proteinüri saptanan çocuk hastanın değerlendirilmesi

Proteinürisi saptanan çocuk hastalarda tanısal yaklaşım, proteinürinin kalıcı olup olmadığının belirlenmesi ile başlar. Geçici ya da fizyolojik nedenler dışlandıktan sonra, proteinürinin niteliği ve düzeyi doğrultusunda ileri tetkikler planlanır. Nefrotik düzeyde proteinüri varlığında nefrotik sendrom düşünülmelidir. Buna karşın nefritik düzeyde proteinüri saptanan hastalarda glomerülonefrit gibi nedenler göz önünde bulundurulmalıdır.

Nefrotik düzeyde proteinüri ve nefrotik sendrom

Yaygın ödem, nefrotik düzeyde proteinüri, hipoalbuminemi ve hiperlipidemi nefrotik sendromun bulgularıdır. Proteinüri, glomerüler filtrasyon bariyerinin artan geçirgenliği nedeniyle oluşur. Glomerüler bazal membranının yapısında bozulma ve negatif yükünde değişiklikler nedeniyle meydana gelir.

İdiyopatik nefrotik sendromun en sık nedeni olan minimal değişiklik hastalığı (MDH), çocuklarda sık görülür. MDH klinik olarak ödem (anazarka tarzı), hipoalbüminemi (<3 g/dL), masif proteinüri, hiperlipidemi ve normal böbrek fonksiyonları ile karakterizedir. Kompleman düzeyleri normaldir, hematüri ve hipertansiyon beklenmez. Genellikle 2-7 yaşları arasında başlar. Hastaların çoğu ilk 4 hafta içinde steroid tedavisine yanıt verir; bu nedenle böbrek biyopsi çoğunlukla tanı için gerekmez. Nefrotik sendrom hastalığı ile ilgili tanımlar Tablo 4'de verilmiştir.

Daha ileri yaşlarda (>12 yaş) veya kortikosteroidlere dirençli nefrotik sendromlu olgularda FSGS ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Primer FSGS, klasik nefrotik sendrom bulguları ile seyrederken, ikincil FSGS sıklıkla subnefrotik proteinüri ile kendini gösterir. Obezite, böbrek hacminde azalma, viral enfeksiyonlar ve bazı ilaçlar ikincil FSGS için risk faktörleridir.

Genetik formlarda NPHS1 (nefrin) ve NPHS2 (podosin) gibi slit diyafram proteinlerini kodlayan genlerde mutasyonlar saptanabilir.

Konjenital nefrotik sendrom ise genellikle doğumdan sonraki ilk üç ayda belirgin asit ve ağır proteinüri ile ortaya çıkar. İnfantil nefrotik sendrom ise 3 ay - 1 yaş arası görülen nefrotik sendrom tipidir. Genetik nedenler başta olmak üzere, intrauterin enfeksiyonlar, ağır metal toksisitesi veya otoimmün nedenler gibi birçok etyolojik faktör rol alabilir.

Nefritik düzeyde roteinürisi olan hastanın değerlendirilmesi

Nefritik proteinüri varlığında öykü ve fizik muayene oldukça önemlidir. Yakın zamanda geçirilen enfeksiyonlar, makroskobik hematüri, sıvı alımı, idrar çıkışı, döküntüler, artrit, kilo kaybı ve ateş gibi sistemik bulgular sorgulanmalıdır. Ayrıca ailede KBH, sağırlık veya genetik hastalık öyküsü olup olmadığı araştırılır.

Fizik muayenede kan basıncı ölçülmeli; dismorfik bulgular, vaskülitik döküntüler, ödem, kalp muayenesinde ekstra sesler ve juguler dolgunluk gibi bulgulara dikkat edilmelidir. Proteinüri hastalığın akut fazında saptandıysa, enfeksiyon sonrası geçici olabileceğinden test birkaç hafta sonra tekrarlanmalıdır.

İdrar mikroskobisi, hematüri, lökositüri, silindirler ve kristaller açısından değerlendirilir. Tübüler proteinüri şüphesinde β2 mikroglobulin ve retinol bağlayıcı protein analizleri yapılabilir. Kreatinin, üre, elektrolitler, albumin, lipid profili ve karaciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir. Kompleman düzeyleri, antinükleer antikor (ANA), dsDNA, ANCA, anti-DNase B, ASO gibi serolojik testler seçilmiş olgularda istenebilir. Ayrıca viral serolojiler (HBV, HCV, HIV) ve genetik incelemeler de klinik şüpheye göre yapılabilir.

Görüntüleme amaçlı olarak renal ultrasonografi yapılarak böbrek morfolojisi değerlendirilmelidir. Renal skar ya da atrofi düşünülüyorsa nükleer tıp yöntemleri kullanılabilir. Renal arter hastalığı şüphesi varsa doppler USG ya da gerektiğinde anjiyografi planlanır. Böbrek biyopsisi; kalıcı ve belirgin proteinüri, mikroskobik hematüri, azalmış eGFR, düşük kompleman düzeyleri, hipertansiyon veya hipoalbüminemi varlığında endikedir.

Tablo 1. İdrar çubuğu testi ile albumin ölçümü

Eser: 15-30 mg/dl 1+: 30-100 mg/dl 2+: 100-300 mg/dl 3+: 300-1000 mg/dl 4+: >1000 mg/dl	Yalancı negatif: - İdrar dansitesi <1002 - idrar pH<4.5 - Non-albümin proteinüri
	Yalancı pozitif: - İdrar dansitesi >1025 - idrar pH>8 - Hematüri, Menstrual kan bulaşı - Piyüri, bakteri varlığı - İlaçlar, kontrast madde

Tablo 2. Spot drarda protein/kreatinin oranları

	<2 yaş	**>2 yaş**
Normal (mg/mg)	<0.5	<0.2
Nefritik proteinüri (mg/mg)	0.5-2	0.2-2
Nefrotik proteinüri (nassif proteinüri) (mg/mg)	>2	>2

Tablo 3. 24 saatlik idrarda protein ölçüm değerleri

Tanım	**Değer**
Normal	<2 yaş: <150 mg/gün >2 yaş: <4 mg/m2/saat (<100 mg/m2/gün)
Nefritik düzeyde proteinüri	4-40 mg/m2/saat (100-1000 mg/m2/gün)
Nefrotik düzeyde proteinüri (Masif Proteinüri)	>40 mg/m2/saat (>1000 mg/m2/gün)

Tablo 4. Nefrotik sendromda tanımları

Tanım	**Açıklama**
Tam remisyon	Sabah ilk idrarda protein/kreatinin <0.2 mg/mg veya 24 saatlik idrarda <40mg/m²/sa veya Art arda 3 gün dipstik negatif
Steroid duyarlı NS	Steroid ile 4 hafta içinde tam remisyon
Steroid dirençli NS	Steroid sonrası 4 hafta içinde tam remisyon sağlanamaz
Relaps	Tam remisyon sonrası idrarda 3 gün üst üste 3+ proteinüri veya protein/kreatinin ≥2 mg/mg + ödem
Sık relaps	6 ayda ≥2 relaps veya yılda ≥4 relaps
Steroid bağımlı NS	Steroid kesildikten sonra 14 gün içinde relaps, bu durum ≥2 kez

NS: Nefrotik sendrom

Kaynaklar

1. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. Pediatrics 2003;111(6):1416–1421.
2. Vehaskari VM, Rapola J. Isolated proteinuria: analysis of a school-age population. J Pediatr 1982;101(5):661–668.
3. Imam AA, Saadeh SA. Evaluation of proteinuria and hematuria in ambulatory setting. Pediatr Clin N Am 2022;69:1037–1049.
4. Viteri B, Adam JR. Hematuria and proteinuria in children. Pediatr Rev 2018;39(12):573–587.

5. Yap HK, Shenoy M. Approach to the child with hematuria and/or proteinuria. In: Emma F, Goldstein SL, Bagga A, Bates CM, Shroff R, eds. Pediatric Nephrology. Switzerland: Springer Nature, 2022;1780-1789.
6. Kher K, Moxey M. Hematuria and proteinuria. In: Kher K, Schnaper HW, Greenbaum LA, eds. Taylor & Francis Group, 2017;627-638.
7. Houser M Assessment of proteinuria using random urine samples. J Pediatr 1984;104(6):845–848.
8. Houser MT, Jahn MF, Kobayashi A, et al. Assessment of urinary protein excretion in the adolescent: effect of body position and exercise. J Pediatr 1986;109(3):556–561.
9. Bökenkamp A. Proteinuria-take a closer look! Pediatr Nephrol 2020;35(4):533-541.
10. Uzun E, Balcı YI, Yüksel S, et al. Glomerular and tubular functions in children with different forms of beta thalassemia. Ren Fail 2015;37(9):1414-1418.
11. Marks MI, McLaine PN, Drummond KN. Proteinuria in children with febrile illnesses. Arch Dis Child 1970;45(240):250–253.
12. Poortmans JR. Postexercise proteinuria in humans. Facts and mechanisms. JAMA 1985;253(2): 236–240.
13. Arslan Z, Koyun M, Erengin H, et al. Orthostatic proteinuria: an overestimated phenomenon? Pediatr Nephrol 2020;35(10):1935–1940.
14. Brandt JR, Jacobs A, Raissy HH, et al. Orthostatic proteinuria and the spectrum of diurnal variability of urinary protein excretion in healthy children. Pediatr Nephrol 2010;25(6):1131-1137.
15. Ekim M, Ozçakar ZB, Fitoz S, et al. The "nutcracker phenomenon" with orthostatic proteinuria: case reports. Clin Nephrol 2006;65(4):280-283.
16. D'Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. Kidney Int. 2003;63(3):809–825.
17. Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. N Engl J Med 2006;354(13):1387–1401.
18. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis: a report of the International Study of Kidney Disease in Children. Kidney Int 1978;13(2):159–165.
19. The primary nephrotic syndrome in children: identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone: a report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Pediatr 1981;98(4):561–564.

20. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, et al. PodoNet Consortium. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. Clin J Am Soc Nephrol 2015;10(4):592–600.
21. Santín S, García-Maset R, Ruíz P, et al. FSGS Spanish Study Group. Nephrin mutations cause childhood- and adult-onset focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int 2009;76(12):1268–1276.
22. Boute N, Gribouval O, Roselli S, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. Nat Genet 2000;24(4):349–354.
23. Rheault MN. Nephrotic and nephritic syndrome in the newborn. Clin Perinatol 2014;41(3):605–618.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
1992
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLARDA GLOMERÜLER HASTALIKLAR

Doç. Dr. İlknur Girişgen
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı

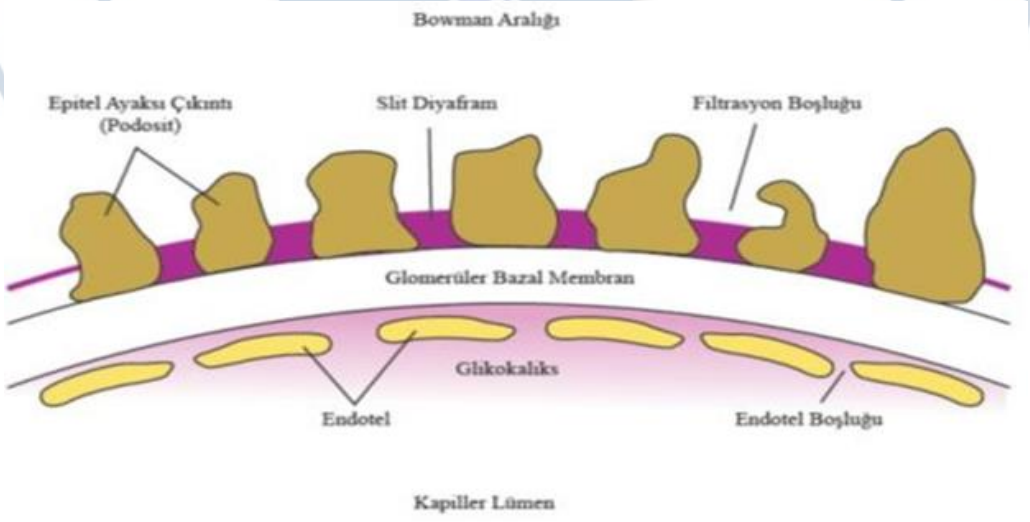
NEFROTİK SENDROM

Tanım: Nefrotik Sendrom (NS), glomerül filtrasyon bariyerinde (Şekil 1) geçirgenlik artışı sonucunda idrara yüksek miktarda protein kaçışı nedenli ortaya çıkan tablodur.

Nefrotik Sendrom komponentleri;

- Nefrotik düzeyde (masif) proteinüri (>40 mg/m²/saat ya da spot idrar örneğinde protein/kreatinin>2 mg/mg)
- Hipoalbuminemi (<3,0 g/dl veya bazı kaynaklarda ≤ 2,5 g/dL)
- Ödem
- Hiperlipidemidir

İlk üç ay içinde ortaya çıkan NS'ler konjenital nefrotik sendrom olarak tanımlanırken, üç ay ile bir yaş arasındaki NS ise infantil nefrotik sendrom olarak adlandırılır.



Şekil 1: Glomerüler filtrasyon bariyeri (4)

Nefrotik Sendrom, etyoloji, tedavi yanıtı, histopatolojik bulgular ve genetik inceleme sonuçlarına göre farklı şekillerde sınıflandırılır (Tablo 1).

Tablo 1. Çocuklarda nefrotik sendrom etiyolojisi ve sınıflandırılması

Primer nefrotik sendrom	İdiyopatik nefrotik sendrom ▪ Histopatolojiye göre: ▫ Minimal değişiklik hastalığı ▫ Fokal segmental glomerüloskleroz ▪ Steroid yanıtına göre: ▫ Steroide duyarlı nefrotik sendrom ▫ Steroide dirençli nefrotik sendrom Glomerülonefritler ▫ IgA nefropatisi ▫ Membranoproliferatif glomerülonefrit ▫ C3 glomerülopatisi Genetik nefrotik sendrom ▫ Nefrin ▫ Podosin Diğerleri
Sekonder nefrotik sendrom	Sistemik/otoimmun hastalıklar ▫ Sistemik lupus eritematozus ▫ Henoch-Schönlein purpurası ▫ Mikroskopik polianjitis ▫ Hemolitik üremik sendrom Diabetes mellitus Amiloidoz Enfeksiyonlar Hepatit B ve C HIV Sıtma Şistozoma Doğumsal sifiliz Malign hastalıklar ▫ Lenfomalar ▫ Lösemiler Allerjenler Arı sokması Besin allerjisi İlaçlar/toksik maddeler ▫ Non-steroidal antiinflamatuarlar ▫ D-penisilamin ▫ Altın tuzları ▫ Lityum ▫ Civa ▫ Eroin Glomerüler hiperfiltrasyon Morbid obezite Orak hücreli anemi Genetik hastalıklar (Alport) Sendromik hastalıklar (Denys-Drash,Schimke, Pierson, Frasier, Galloway-Mowat)

Primer nefrotik sendrom, sistemik hastalık olmaksızın sadece böbrek tutulumunun olduğu hastalıktır. Sekonder nefrotik sendrom**,** sistemik bir hastalığın komponenti olarak ortaya çıkan veya bilinen bir etkene bağlı glomerül hasarı sonucu oluşan tiptir.

Patogenezde; glomerüler filtrasyon bariyerinde (GFB) yer alan podosit yapısındaki bozukluklar, hücresel ve humoral immun sistemdeki bozukluklar, dolaşan geçirgenlik faktörleri rol oynar. Nefrotik sendromda esas fizyopatolojik mekanizma GFB'de meydana gelen protein geçirgenliğindeki artıştır. Glomerüler filtrasyon bariyeri; kapiller endoteli, bazal membran ve podositlerden oluşan bir yapı olup, bariyerin yapısal bütünlüğünü bozan doğumsal veya edinsel pek çok etken proteinüriye yol açabilir.

Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Nefrotik sendromlu hastalar genellikle ödem bulguları ile başvurur. Ödem periorbital bölgede başlayıp, sonrasında alt ekstremitelerde ve labial veya skrotal bölgede ödem şekline dönüşür. Daha ileri vakalarda asit, plevral ve perikardiyal sıvı birikimi ile anazarka tarzı ödem görülebilir.

Laboratuvarda ilk bakılacak tetkik tam idrar tetkikidir. Strib testi ile idrarda +++ ya da ++++ protein saptanır. Kan biyokimyasında saptanan en önemli bulgu albumin düşüklüğüdür. Hiperlipidemi; lipid klirensinin bozulması ve lipoproteinlerin taşıyıcı proteinlerinin kaybı sonucu oluşur. Nefrotik Sendromda serum kreatinin seviyesi çoğunlukla normaldir. Ancak Minimal Değişiklik Hastalığında (MDH) hipoalbuminemi nedeniyle gerçekleşen böbrek perfüzyon bozukluğuna bağlı pre-renal böbrek hasarı ve ılımlı glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düşüşü görülebilir. İdiyopatik ve genetik NS'de serum kompleman 3 ve 4 (C3 ve C4) düzeyleri normal sınırlarda saptanır. Post-enfeksiyöz glomerülonefritlerde ve Membranoproliferatif Glomerulonefritte (MPGN) C3 düşükken Sistemik Lupus Eritamatosisde (SLE) hem C3 hem de C4 düzeyleri düşüktür. Nefrotik Sendromlu hastalarda istenen tetkikler Tablo 2 de belirtilmiştir.

Tablo 2. Nefrotik Sendromlu hastalarda yapılması uygun olan tetkikler

Birinci basamak araştırmalar
- Tam idrar tetkiki
- Kantitatif proteinüri tayini
  - Spot idrarda protein/ kreatinin oranı
  - 24 Saatlik idrar biriktirilmesi
- Tam kan sayımı
- Böbrek fonksiyon testleri (kanda üre ve kreatinin)
  - Serum elektrolitleri
- Serumda total protein, albümin, immunoglobulinler
- Kan lipid profili
- Serum kompleman 3 ve 4 düzeyleri
- PPD testi
- Akciğer grafisi

Gerekli hallerde yapılacak ek incelemeler (sistemik/otoimmun hastalıklar açısından)
- Antinükleer antikorlar (ANA)
- Anti-çift sarmallı DNA antikoru (Anti-ds DNA)
- Anti-nötrofil sitoplasmik antikorlar (ANCA)

Enfeksiyon hastalıkları araştırılması
- Hepatit B ve C
- HIV

Genetik testler
- Doğumsal ve infantil nefrotik sendrom
- Ailede nefrotik sendrom
- Sendromik hastalar
- Steroide dirençli nefrotik sendromlu hastalar

Biyopsi
- 12 yaşından büyük hastalar
- Eşlik eden nefritik bulgular
- Hipokomplementemi

Steroide dirençli nefrotik sendromlu hastalar

Böbrek biyopsisi bazı hastalarda gereklidir, biyopsi endikasyonları Tablo 3'te belirtilmiştir.

Tablo 3: Başlangıçta böbrek biyopsisi yapma endikasyonları
<1 yaş veya >16 yaş
Pozitif aile öyküsü
Makroskopik hematüri, devam eden mikroskopik hematüri, C3 düşüklüğü
Ciddi hipertansiyon
Böbrek yetmezliği (hipovolemiye bağlı olmayan)
Böbrek dışı bulgular (artrit, döküntü, anemi)
Kronik hastalık varlığı

Nefrotik sendromda tedavi

Nefrotik sendromlu çocukların %80'i MDH olup Steroid Sensitif Nefrotik Sendrom (SSNS) grubuna girmektedir. Steroid Sensitif Nefrotik Sendromlu hastaların %40'ı ise steroid bağımlı ya da sık relaps grubundadır. Kalan %10-20 hasta ise Steroide Rezistans Nefrotik Sendrom (SRNS) olup bu hastaların patoloji sonuçları Fokal Segmental Glomeruloskelroz (FSGS) ile uyumlu gelir. Steroide Rezistans Nefrotik Sendromlu hastaların en büyük riskleri ise kortikosteroid yanında diğer immunsüpresiflere de dirençlerinin olması ve bir kısmının kronik böbrek yetmezliğine ilerlemesidir.

Hastaların çoğu steroide duyarlı olduğundan tedavide ilk olarak oral kortikosteroidler başlanır ve remisyona girmesi beklenir. Ancak steroid duyarlı NS'li hastaların bir kısmı sık relaps ve bağımlı NS olup steroide ve yan etkilerine uzun süre maruz kalırlar. Bu nedenle, alkilleyici ajanlar, kalsinörin inhibitörleri (KNİ), mikofenolat mofetil (MMF) ve Rituksimab dahil olmak üzere diğer immunsupresif ajanlar, bu tür çocuklarda remisyon sağlamak için kullanılır. Kalsinörin inhibitörleri, SRNS'yi tedavi etmek için kullanılan ana immunsupresif ajanlardır. Kalsinörin inhibitörlerine yanıt vermeyen çocuklar için MMF, rituksimab gibi ek alternatif ajanlar sıklıkla kullanılır.

Kaynaklar

1. Rüveyda GÜLMEZ FLS. Nefrotik Sendromun Etyolojisi, Klinik Belirtileri, Tanısı. Nefrotik sendromun etyolojisi, klinik belirtileri, tanısı [Internet]. 2021; 1.
2. Wang C-s, Greenbaum LA. Nephrotic syndrome. Pediatric Clinics. 2019;66(1):73-85.
3. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. The Lancet. 2018;392(10141):61-74.
4. Arınsoy PDT. Böbrek Fizyopatolojisi. Prof. Dr. Turgay Arınsoy DDÖG, Doç. Dr. İsmail Koçyiğit, editor2017.
5. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. Nat Rev Nephrol. 2018;14(1):57-70.
6. Hari P, Khandelwal P, Smoyer WE. Dyslipidemia and cardiovascular health in childhood nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2020;35(9):1601-19.
7. Neslihan GÜNAY İD. Nefrotik Sendrom Komplikasyonları-II Hiperkoagülopati, Lipid Bozuklukları, Endokrin Disfonksiyon. 1: aErciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefrolojisi BD, Kayseri, TÜRKİYE; 2021.

8. Walker PD, Cavallo T, Bonsib SM. Practice guidelines for the renal biopsy. Mod Pathol. 2004;17(12):1555-63.
9. Iijima K, Sako M, Nozu K. Rituximab for nephrotic syndrome in children. Clin Exp Nephrol. 2017;21(2):193-202.
10. Girişgen İ, Yüksel S, Pekal Y. Rituximab experience in children with nephrotic syndrome: what have we observed differently. Turk Pediatri Ars. 2020;55(1):60-6.
11. Ehrich JH, Pape L, Schiffer M. Corticosteroid-resistant nephrotic syndrome with focal and segmental glomerulosclerosis :an update of treatment options for children. Paediatr Drugs. 2008;10(1):9-22.
12. Cattran DC, Feehally J, Cook HT, Liu ZH, Fervenza FC, Mezzano SA, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney International Supplements. 2012;2(2):139-274.
13. Kallash M, Smoyer WE, Mahan JD. Rituximab Use in the Management of Childhood Nephrotic Syndrome. Front Pediatr. 2019;7:178.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ 1992 TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLUK ÇAĞI HİPERTANSİYONU

Doç.Dr. Tülay Becerir
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı

Giriş

Çocukluk çağında obezite sıklığındaki artış, beslenme alışkanlıklarının değişmesi ve hareketsiz yaşam ile birlikte hipertansiyon (HT) sıklığı da artmıştır. Erişkin verilerine bakıldığında, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan hipertansiyon sıklığının %40'a kadar ulaştığı görülmektedir. Erişkin dönemdeki kan basıncı yüksekliğinin çocukluk döneminde başladığı güncel olarak bilinmektedir.

Epidemiyoloji

Hipertansiyon prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Önceleri hipertansiyonun yaşamın ilk 2 dekadında nadir olduğu (<%1) bildirilmiş olsa da güncel veriler çocuk ve ergenlerin %3,2 ila %5,1'inde hipertansiyon olduğunu göstermektedir. Pediatrik hipertansiyondaki bu artış, kısmen 1990'lardan beri gözlemlenen artan obezite oranından kaynaklanmaktadır. Vücut kitle indeksi arttıkça hem hipertansiyon hem de yüksek kan basıncı sıklığıda artmaktadır. Aşırı kilolu ergenlerin %30'a varan bir kısmında hipertansiyon saptanmaktadır. Sekonder hipertansiyon çocuklarda yetişkinlerden daha yaygın olmasına rağmen, obezite ile ilişkili "esansiyel" hipertansiyon, pediatrik hipertansiyonun en yaygın şekli haline gelmiştir.

Çocuk ve ergenlerde hipertansiyonun tanımı ve teşhisi

Tanım

Erişkinlerde hipertansiyonu tanımlamak için kullanılan kan basıncı değerleri, kan basıncı düzeyini kardiyovasküler sekellerle ilişkilendiren çok sayıda çalışmadan elde edilmiştir. Bu olayların meydana gelmesi onlarca yıl sürdüğü için benzer çalışmalar çocuklarda yapılmamıştır. Sonuç olarak, çocuklardaki anormal kan basıncı (KB) değerleri, "sağlıklı" popülasyonlarla ilgili çok sayıda geniş kesitsel çalışmanın havuzlanmış verilerinden oluşturulmuştur. Çocuklarda KB'nin normatif değerleri cinsiyet, boy ve yaşa dayanmaktadır.

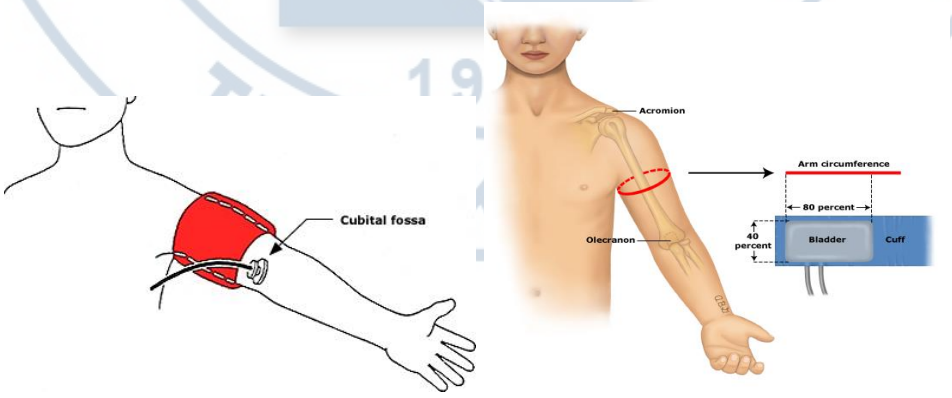
Çocuklarda ve Ergenlerde yüksek KB taranması ve yönetimi için 2017' de American Academy of Pediatrics (AAP) tarafından güncel rehber yayınlanmıştır. Bu rehbere göre HT; üç veya daha fazla durumda ölçülen KB değerinin 13 yaşından küçük çocuklarda sistolik ve/veya

diyastolik KB' nın 95 persentilin üzerinde, ergenlerde (≥13 yaş) ise sistolik ve/veya diyastolik KB'nın 130/80 mmHg' nın üzerinde olması olarak tanımlanır.

Kan basıncı ölçümü

Üç yaş ve üzerindeki tüm çocuklarda yıllık KB ölçülü yapılmalıdır. Obezite, böbrek hastalığı, diyabetes mellitus (DM), aort koarktasyonu ya da ilaç kullanımı gibi HT' a yatkınlık yaratan durumlarda her muayenede ölçüm yapılması önerilir. Üç yaşından küçük çocuklarda; konjenital kalp hastalığı, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, ürolojik malformasyon, solid organ nakli, kemik iliği nakli, malignite, nörofibromatozis, tüberoskleroz ya da orak hücreli anemi durumlarından biri mevcut ise KB her muayenede ölçülmelidir. Düşük doğum ağırlıklı, prematürite doğum öyküsü olan ve umblikal kateter takılma öyküsü olan bebeklere KB ölçümü yapılmalıdır.

Kan basıncı ölçümü öncesinde, çocuk sakin bir ortamda 3–5 dakika dinlendirilmelidir. Alternatif olarak, bebekler ve küçük çocuklar için kan basıncı, yakınının kucağında desteklenmişken veya yatarken ölçülebilir. Küçük çocuklarda ağlarken yapılan ölçümler hatalı değerlendirmeye neden olabilir. Ölçüm sağ koldan ve kalp seviyesinden yapılmalıdır; bu geçerli normatif verileri oluşturmak için kullanılan yöntemdir. Bacaktan ölçümler, kol basınçlarından 10 ila 20 mmHg daha yüksek olabilir. Bu nedenle, mecbur kalınmadıkça hipertansiyon tanısı bacaktan ölçülen basınçlara göre konmamalıdır. Manşonun şişen kısmının boyu, kol çevresinin %80–100'ünü, eni ise en az %40'ını kaplamalı, manşonun alt ucu antekubital çukurdan 2–3 cm yukarıya yerleştirilmeli ve steteskop brakiyal arter üzerine konulmalıdır.



Şekil 1: Çocuklarda kan basıncı ölçümü; uygun manşon seçimi ve yerleştirilmesi

İlk KB ölçümü çocuklar için valide edilmiş osilometrik bir cihaz ile ya da oskültasyon (civalı ya da havalı sfingomanometre) ile yapılabilir. Eğer ilk KB yüksek saptanır ise en az iki

ölçüm daha yapılmalıdır. Osilometrik yöntem ile ölçülmüş ise oskültasyon ile doğrulanmalıdır. Sonrasında üç ölçümün ortalaması alınıp sınıflandırılmalıdır. Önkol ya da el bileğinden yapılan ölçümler güvenilir değildir.

Acil değerlendirme ve tedavi ihtiyacını belirlemek için çocuklarda HT değerleri sınıflandırılmıştır. Sınıflandırma yüksek kan basıncı, evre 1 HT ve evre 2 HT olarak yapılır. Bu sınıflandırma Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1. 2017 Amerikan Pediatri Akademisi rehberinde, pediatrik kan basıncı kategorileri için güncellenmiş tanımlar

	1 ile <13 yaş arası çocuklar	≥13 yaşındaki çocuklar
Normal KB	Sistolik ve diyastolik KB < 90 persentil	<120/<80 mmHg
Yüksek KB	Sistolik ve/veya diyastolik KB ≥ 90 persentil veya ≥120/80 mmHg (hangisi daha düşükse) ile <95 persentil arasında,	120–129/<80 mmHg
Evre 1 HT	Sistolik ve diyastolik KB ≥95 persentil veya 130/80 (hangisi daha düşükse) ile <95 persentil+12 mmHg veya 139/89 mmHg arasında	130-139/80-89 mmHg
Evre 2 HT	Sistolik ve diyastolik KB ≥95 persentil+12 mmHg veya ≥140/90 mmHg (hangisi daha düşükse)	≥140/90 mmHg

KB; kan basıncı, HT; hipertansiyon

Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi (YİKBİ)

Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi (YİKBİ), 24 saat boyunca her 20–60 dakika ara ile yapılan kan basıncı izlemidir. YIKBİ, gün boyunca hipertansiyon derecesinin değerlendirilmesinde ve ayrıca beyaz önlük hipertansiyonu olan ve maskelenmiş hipertansiyonu olan hastaların belirlenmesinde yararlı olur. Cihaz takılı iken hastadan veya ailesinden, uyanma ve uyku zamanını, ilaç kullanıyor ise ilaç alma zamanını ve herhangi bir olağandışı olay (aktivite vb.) veya semptomu olur ise kaydetmesi istenir.

Yaşam içi kan basıncı izlemi ölçümü kimlere yapılır:

- Muayenede hipertansif saptananlarda ya da 1 yıl ve üzeri yüksek kan basıncına sahip çocuklarda, antihipertansif tedavi başlamadan önce

- HT açısından riskli hastalarda; obezite, DM, prematürite, kronik böbrek hastalığı, uyku apne sendromu, solid organ nakli

Yaşam içi kan basıncı izlemi sonuçlarına göre HT tanısı:

Yüksek KB: Muayenede sistolik KB veya diyastolik KB >90 persentil ile <95 persentil arasında olup, YİKBİ' de sistolik veya diyastolik ortalama KB <95 persentil ve sistolik veya diyastolik KB yükü %25 ila 50 arasında olması olarak tanımlanır.

HT: Muayene KB >95 persentil, YİKBİ' de sistolik veya diyastolik ortalama KB >95 persentil ve sistolik veya diyastolik KB yükü %25 ila 50 arasında olması olarak tanımlanır.

Beyaz önlük hipertansiyonu:

- Doktor muayene odasında ölçülen KB ≥95 persentil olup, normal hayatta yüksek değildir. Bir kısmı "yüksek KB" olabilir.
- YİKBİ ile tanı konulabilir.

Maskelenmiş hipertansiyon:

Muayenede normal KB saptanır, ancak YİKBİ' de hastanın KB ölçümleri yüksektir.

- "Ters beyaz önlük tansiyonu", "Beyaz önlük normotansiyonu" olarak da isimlendirilir.
- Hedef organ hasarı riskivardır.
- Böbrek transplant hastalarındasık saptanır.
- Obezitesi olanlarda, HT'li ebeveyn varsa, sol ventrikül hipertrofisi olanlarda prevalansı yüksektir.

Etiyoloji

Çocuklarda HT etiyolojisi çok faktörlüdür. Genel olarak HT, tanımlanmış bir nedeni olmadığında birincil (primer) ve etiyolojisi tanımlanabildiğinde ikincil (sekonder) olarak sınıflandırılır. Erişkinlerin aksine, çocuklarda HT genellikle belirlenebilir bir etiyolojiye ikincildir ve bunun en yaygın nedeni böbrek hastalıklarıdır. Çocukluk çağında HT'nin etiyolojisi yaşa bağlıdır ve sekonder HT prevalansı yaşla ters orantılıdır. Bebekler ve küçük çocuklar neredeyse hiçbir zaman primer HT teşhisi konmaz ve büyük olasılıkla sekonder HT formlarına sahiptir. Aksine, primer HT tipik olarak yaklaşık 10 yaşından sonra teşhis edilir. HT'li pediatrik bir hastayı değerlendirirken, öncelikle renal parankimal hastalıklar, konjenital anomaliler veya renovasküler bozukluklar düşünülür. Bununla birlikte, diğer nadir etiyolojiler de çocukluk çağında HT neden olabilir. Yaşa göre çocukluk çağı HT etyolojileri Tablo 2'de

verilmiştir. Primer hipertansiyon Amerika Birleşik Devletleri'nde çocuklarda en sık HT nedenidir. Genel özellikleri; daha büyük yaştaki çocuklarda görülmesi, aile öyküsünün olması ve obezite ile ilişkili olmasıdır. Amerika Pediatri Akademisi kılavuzuna göre 6 yaş ve üzeri çocuklarda, obezite, aile öyküsü, fizik muayene ve öyküde sekonder HT'u düşündürecek bulgu yoksa ayrıntılı tetkik yapılmasına gerek yoktur.

Tablo 2. Çocukluk çağı hipertansiyonunda yaşa göre etyolojik nedenler

Yaş aralıkları				
Yenidoğan	**<1 yaş**	**1-6 yaş**	**6-12 yaş**	**12-18 yaş**
Renal arter/ven trombozu	Aort koarktasyonu	Renal parankimal hastalık	Renal parankimal hastalık	Primer HT
Renal arter stenozu	Renovasküler hastalık	Renovasküler hastalık	Renovasküler hastalık	İyatrojenik (steroid, pseudoefedrin)
Aort koarktasyonu	Renal parankimal hastalık	Aort koarktasyonu	Primer HT	Renal parankimal hastalık
BPD	Tümörler	Endokrin nedenler	Aort koarktasyonu	Renovasküler hastalık
PDA		Tümörler	Endokrin nedenler	Endokrin nedenler
İVK		Primer HT	İyatrojenik (steroid, pseudoefedrin)	Aort koarktasyonu

BPD:bronkopulmoner displazi, PDA:patent duktus arteriozis, İVK:intraventriküler kanama

Klinik Değerlendirme ve Tanı

Öykü

Perinatal öykü (gestasyon yaşı, doğum ağırlığı ve küvöz bakımı ve umblikal kateter takılması vb. girişim), beslenme öyküsü, fiziksel aktivite, ilaç kullanımı ve aile öyküsünü içeren ayrıntılı anamnez alınmalıdır. Beslenme öyküsünde fazla tuz alımının çocukluk çağı hipertansiyonuna yol açtığı ve sol ventrikül hipertrofisne (SVH) neden olduğu bilinmektedir.. Yü Hastaların fiziksel aktivite durumları ile ilgili bilgi alınmalıdır. Aktif şikayetleri sorgulanmalıdır. Hastada HT etyolojisi ile ilişkili olabilecek semptomlar Tablo 3'de verilmiştir.

Fizik Muayene

Çocuğun vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi ve persentilleri değerlendirilmelidir. Hipertansiyon tanısı alan çocukların her iki kol ve tek bacak KB ölçümü yapılmalıdır. KB normalde bacakta kol ölçümüne göre 10–20 mmHg daha yüksektir. Tersi bir durumda aort koarktasyonu akla gelir. Fizik muayene bulguları hipertansiyonun olası sekonder nedenleri ve hedef organ hasarı varlığı açısından bilgi verir.

Laboratuvar İnceleme ve görüntüleme

Öncelikle basit tarama testleri (İdrar analizi, elektrolit, BUN ve kreatinin içeren biyokimya paneli, lipid profili, renal USG) ve hedef organ hasarı varlığına yönelik tetkikler yapılır. Öykü, fizik muayene ve basit tarama tetkiklerinde şüphe duyulan bir durum var ise buna yönelik özgün testler planlanır ve yapılır (Tablo 4).

Tablo 3. Hipertansiyon varlığında eşlik edebilecek semptomlar ve hastalık ilişkisi

Öyküdeki bulgular	**Düşündürdüğü hastalık**
Ailede HT, başlama yaşı, böbrek hastalığı, tümör, diyabetes mellitus	Esansiyel HT, ailevi böbrek hastalıkları, endokrin hastalıklar (feokromasitoma, multipl endokrin neoplazi)
Ailede hipertansiyonun erken komplikasyonlarının varlığı (kalp/böbrek yetmezliği)	Primer HT ve/veya koroner arter hastalıkları
Doğum öyküsü (prematürite, umblikal arter girişimi)	Renal veya renovasküler HT
Travma	Periferik hematom, AV fistül
Baş ağrısı, dönmesi, burun kanaması, görme problemleri	Migren, KİBAS
Kilo kaybı, kilo alamama, terleme, çarpıntı, flushing, ateş basması	Feokrositoma
Kas krampları, kuvvet azlığı, konstipasyon	Hiperaldosteronizm (hipokalemi)
Cinsel farklılaşma kusuru	11 veya 17 alfa hidroksilaz
İlaç kullanım öyküsü (oral kontraseptifler, mineralokortikoidler, vazokonstiruktifler)	İlaca ikincil HT
Göğüs ağrısı	Pulmoner nedenler, hipervolemi
Çarpıntı	Hipertroidi, feokromasitoma

HT: hipertansiyon, KİBAS: kafa içi basınç artışı sendromu, AV: arteriyovenöz

Hedef organ hasarına yönelik olarak, SVHvarlığının değerlendirilmesi önemlidir. İlk başvuruda normal saptansa bile, yıllık ekokardiyografi takipleri yapılmalıdır. Göz dibi incelemesi, şiddetli hipertansiyonda önemlidir. Bu hastalarda hipertansif retinopati bulguları (kanama, eksüda, disk ödemi) gelişebilir. Mikroalbuminüri varlığı böbrek etkilenimi açısından uyarıcıdır.

Tedavi

Tedavide amaç kısa-uzun dönemde kardiyovasküler hastalık ve hedef organ hasarı riskini azaltmak ya da önlemektir. Hedef organ hasarı olmayan primer HT için KB'yi cinsiyet, yaş ve boya göre uygun olarak bakılan 95.persentil altına, ≥13 yaş için 130/80 mmHg'nin altına düşürmektir. Kronik böbrek hastalığı, DM veya hedef organ hasarı olanlar için KB'yi 90 P altına, proteinüri varsa 75 P altına düşürmektir.

Tablo 4. Sekonder hipertansiyon varlığında etiyolojiye yönelik yapılacak tetkikler

Sekonder hipertansiyon nedeni	Yapılması önerilen tetkik
Kronik böbrek yetmezliği	Hematüri veya proteinüri varlığı Serum potasyum ve kreatinin Renal USG
Renovasküler hipertansiyon	Plazma Renin düzeyi Renal Doppler USG MR/BT anjiografi
Aort koarktasyonu	Ekokardiyografi
Feokromositoma	İdrarda katekolamin düzeyleri MR MIBG
Hipertiroidi	TSH, sT3, sT4
Cushing sendromu	Plazma kortizol, ACTH, 24 saatlik idrar serbest kortizol
Konjenital adrenal hiperplazi	Plazma deoksikortikosteron, kortikosteron, 18-hidroksikortikosteron, 18-hidroksi deoksikortikosteron 11 deoksikortizol
Monogenik hipertansiyon (Ailevi hiperaldosteronizm tip 1, Gordon sendromu vb.)	Plazma renin, serum elektrolitleri, aile öyküsü
Ağır metal zehirlenmesi (kurşun, civa vb)	Öykü, plazma düzeyi (Özellikle civa maruziyeti akut şiddetli hipertansiyon ile ilişkili)
İlaçlar	Oral kontraseptifler, glukokortikoidler, NSAİİ, sempatomimetikler

USG: ultrasonografi, MR: manyetik rezonans görüntüleme, MIBG: Metaiyodobenzilguanidin sintigrafisi, TSH: tirotropin, ACTH: adrenokortikotropin hormon, NSAİİ: non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar

Yaşam biçimi değişikliği

Tuz alımının kısıtlanması kan basıncı kontrolünde önemlidir. Meyve, sebze, düşük yağlı süt ürünleri, tam tahıllı ürünler, tavuk, balık, fındık ve yağsız et tüketimi önerilir.

Haftada 3–5 kez 30–60 dakika yürümek kan basıncını düşürmeye yardımcı olur. Diyet ve aktivitenin birlikte yapılması KB kontrolünde önemlidir. Kan basıncı kontrol altına alınmadan yarışmalı sporlar önerilmez.

Farmakolojik tedavi

Yaşam biçimi değişikliklerine rağmen hastanın kan basıncının yüksek seyretmesi, semptomatik hipertansiyon, evre 2 hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi gibi hedef organ

hasarı varlığı ve hastanın herhangi bir hipertansiyon evresinde ancak kronik böbrek hastalığı ya da DMgibi hastalıklarının olması durumunda farmakolojik tedavi başlanır.

ACE inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri, vazodilatörler, diüretikler ve β-blokerleri tedavide kullanılır. Mümkünse tek ilaçla tedavi önerilir. Hastada etyolojik neden var ise ilaç seçimi nedene yönelik tercih edilir. Tek ilaçla, maksimum doza çıkılmasına rağmen KB kontrol altına alınamazsa ikinci ilaç eklenir.

Hipertansif Acil

Kan basıncının yüksekliği hayatı tehdit eden (ensefelopati, nöbet vb) bir durumla birlikte ise hipertansif acil olarak kabul edilir. Tedavide amaç KB'nı kontrollü azaltarak komplikasyonların önlenmesidir. Kısa yarı ömürlü ilaçlar intravenöz yol ile kullanılırlar. Bu hastalar tecrübeli hekimler tarafından uygun koşullarda tedavi edilmelidir.

Kaynaklar

1. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al; Subcom- mittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics 2017; 140: e20171904
2. Schaefer F, Larry A. Pediatric Kidney Disease Greenbaum In: Macumber I, South A.M, Hypertension: Epidemiology, Evaluation, and Blood Pressure Monitoring. 3rd Edition Springer Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-11665-0
3. Kanwal Kher, H. William Schnaper, Larry A. Greenbaum Clinical Pediatric Nephrology 3rd Edition Published June 30, 2020 by CRC Press

AKUT BÖBREK HASARI

Prof. Dr. Selçuk Yüksel[1], Doç. Dr. İlknur Girişgen[2]
[1]Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nefroloji-Romatoloji Bilim Dalı
[2]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı

1.Tanımlama-Sıklık

Akut böbrek hasarı (ABH), böbrek fonksiyonlarının ani bozulması sonucu; üre ve kreatinin gibi toksik metabolitlerin birikimi, asit-baz dengesizliği ve sıvı-elektrolit bozukluklarının ortaya çıktığı klinik bir tablodur. Tanı, serum kreatinin düzeyinde artış ve/veya idrar çıkışında azalma ile konulur. Serum kreatinin düzeyi; cinsiyet, yaş, beslenme durumu, hidrasyon düzeyi ve kas kütlesi gibi birçok değişkenden etkilenmektedir. Tedavi yaklaşımı, altta yatan etiyolojiyle birlikte hastanın klinik ve laboratuvar bulgularına göre değişmekte olup; bazı olgularda tam iyileşme sağlanabilirken, bazı hastalarda ise uzun dönemde kronik böbrek yetmezliği gelişme riski bulunmaktadır.

Akut böbrek hasarının çocuklardaki insidansı, genel popülasyonda yıllık 0,3–1,4/1000 arasında bildirilirken; hastanede yatan çocuklarda bu oran %5–9'a kadar yükselmektedir. Özellikle yoğun bakım ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde takip edilen, nefrotoksik ajanlara maruz kalan, kardiyak cerrahi geçiren ya da hematolojik-onkolojik hastalığı bulunan çocuklarda akut böbrek hasarı gelişme riski belirgin şekilde artmaktadır.

2.Patogenez

Akut böbrek hasarı; etyolojisinde çok farklı sebeplerin olduğu, patogenezi ve kliniği etyolojiye göre farklılıklar gösteren bir durumdur. Patogenezde; hemodinaminin bozulması, vasküler-endotel hasar, tübüler zedelenme, hücresel, metabolik değişimlerin olduğu, hücre ölümü sonrası fibrozis ya da yenilenme ile sonuçlanan durumdur.

3.Etyolojik sınıflandırma

Akut böbrek hasarı, etyolojiye göre; prerenal, intrinsik ve postrenal ABH olarak sınıflandırılır.

3.1.Prerenal ABH: Normal böbreklerin hipoperfüzyona verdiği cevaptır. Oligüri intravasküler volümü korumaya yardımcı mekanizmadır, hızlı tedavi ile böbrekler yapısal olarak etkilenmeden düzelirken, uzamış hipoperfüzyon ve geç kalınmış tedavi intrinsik böbrek hasarına ilerler. Prerenal azoteminin en sık nedenleri; gastroenterit, kusmaya bağlı dehidratasyon, hemoraji, yanıklar, şok, nefrotik sendrom gibi volüm azlığına yol açan nedenler,

kalp yetmezliği, sepsis, anafilaksi, antihipertansif kullanımı, nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanımı, ACE inhibitörleri, hepatorenal sendrom gibi nedenlerdir.

3.2.İntrinsik ABH: Uzamış iskemi, nefrotoksinlere bağlı akut tübüler nekroz, tübülointerstisyel nefrit, hemolitik üremik sendrom ve vaskülitlere bağlı renovasküler hastalıklar, glomerülonefritler intrinsik ABH nedenleridir.

3.3.Postrenal ABH: Üriner sistem akımının çift taraflı tıkandığı durumlarda görülür. Pposterior üretral valv, bilateral üreteropelvik darlıklar, taş, nörojen mesane postrenal ABH nedenleridir.

4.Klinik bulgular

Akut böbrek hasarı gelişen çocuklar, altta yatan etiyolojiye bağlı olarak değişen çeşitli klinik bulgularla başvurabilirler. En sık karşılaşılan semptomlar arasında ödem, oligüri veya anüri, makroskobik ya da mikroskobik hematüri, hipertansiyon, üremiye ve hipertansiyona bağlı bilinç değişiklikleri ile nöbetler yer alırken; sıvı yüklenmesine bağlı akciğer ödemi ve kardiyak yetmezlik de gözlenebilir.

Klinik değerlendirmede dikkatli bir öykü ve fizik muayene akut böbrek hasarının etyolojisine ışık tutar ve tedavi yönlendirmesinde yol gösterir. Öyküde idrar miktarında azalma; ishal, kusma, kanama gibi sıvı kaybına yol açan prerenal nedenleri akla getirmelidir. Hastanede yatan çocuklarda akut böbrek zedelenmesinin en sık nedeni olan akut tübüler nekroz; nefrotoksik ilaç kullanımı, sepsis, kardiyak yetmezlik, uzamış perfüzyon bozukluğuna bağlı ortaya çıkmaktadır. İdrar miktarı normal hatta artmış olan hastada; nefrotoksik ajanların (nonsteroid antienflamatuar ilaç, aminoglikozitler) kullanımı akla gelmelidir. Anüri; uriner sistem obstrüksiyonu, akut kortikal nekroz, bilateral vasküler oklüzyon ve şiddetli glomerülonefritlerde görülür. Fizik muayenede öyküye ek olarak ödem, hipertansiyon, makroskobik hematüri bulgularının olması akut glomerülonefriti, ishal, peteşi, solukluk olması hemolitik üremik sendromunu, raş, artrit bulguları sistemik lupus eritematozusu, aniden idrarın kesilmesi ve glob mesanesi olan hastada ise alt üriner sistemde obstrüksiyonu akla getirmelidir.

5.Akut Böbrek Hasarında Laboratuvar Bulgular

Akut böbrek hasarında, glomerüler filtrasyon hızındaki azalmaya bağlı olarak serum üre ve kreatinin düzeylerinde artış, hiperkalemi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperfosfatemi ve artmış anyon gapli metabolik asidoz gözlenir. Tanısal süreçte, tam idrar tahlili, idrar mikroskopisi, idrar sodyum (Na^+) düzeyi ve fraksiyone sodyum ekskresyonu gibi testler;

özellikle prerenal ve intrarenal etyolojilerin ayırıcı tanısında klinik açıdan önemli bilgiler sağlar.

Tam kan sayımı ve periferik yayma incelemesi, özellikle hemolitik üremik sendrom ve nefrotik sendromun ayırıcı tanısında değerli bilgiler sunar. Karaciğer fonksiyon testleri, hepatorenal sendromun değerlendirilmesinde kullanılırken; antinükleer antikor (ANA), anti-dsDNA ve kompleman düzeyleri (C3 ve C4) gibi immünolojik testler ise vaskülit ve diğer otoimmün etyolojilerin dışlanmasında yardımcıdır.

Üriner sistem ultrasonografisi, böbreklerin anatomik yapısını, boyutlarını, parankimal ekojenitesini, kortikomedüller ayırımı ve üriner sistemde olası dilatasyonları değerlendirmek amacıyla ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak tercih edilir. Kardiyopulmoner durumun değerlendirilmesi için posteroanterior akciğer grafisi ve elektrokardiyografi (EKG) çekilmeli; eşlik edebilecek elektrolit bozuklukları ve kardiyak yüklenme belirtileri mutlaka gözden geçirilmelidir. Bilateral hidroüreteronefroz saptanan ve posterior üretral valv (PUV) şüphesi bulunan olgularda voiding sistoüretrografi (VCUG) çekilmesi endikedir.

Glomerülonefritin hızla ilerlediği ve kresentik yapılarla seyredebildiği olgularda, ayrıca tübülointerstisyel nefrit şüphesi bulunan ya da etiyolojisi açıklanamayan akut böbrek hasarı vakalarında tanının kesinleştirilmesi amacıyla böbrek biyopsisi yapılması gerekebilir.

Prerenal akut böbrek yetmezliğinde, glomerüler filtrasyon hızında azalma olmasına rağmen tübüler bütünlük korunmuştur; bu nedenle tübüler sodyum reabsorbsiyonu normaldir. Bu durumda idrar sodyum düzeyi <20 mEq/L ve fraksiyone sodyum ekskresyonu (FeNa) <%1 olarak saptanır. Buna karşılık, akut tübüler nekroz gibi intrinsik nedenlere bağlı akut böbrek hasarında, özellikle proksimal tübül hasarı sonucunda sodyum atılımı artar; idrar sodyum düzeyi >40 mEq/L, FeNa >%1 ve hipotonik (dilüe) idrar gözlenir. Prerenal akut böbrek zedelenmesinde, kan üre azotu (BUN)/kreatinin oranının >20 olması beklenir. Bunun nedeni, sağlam olan proksimal tübüllerden ürenin reabsorbe edilmesine karşın kreatininin reabsorbe edilmemesidir (Tablo 1).

6. Önlemler-Tedavi

Sıvı Tedavisi: Hipovolemi, akut böbrek hasarı gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Sıvı gereksinimi ve desteği hastaya göre bireysel olarak yapılmalıdır. Prerenal böbrek hasarında, özellikle hipovolemi ile ilgili muayene ve laboratuvar bulguları varsa, serum fizyolojik ile yükleme intrinsik renal yetmezliğin gelişimini önler.

Kalp yetmezliği veya volüm yüklenmesi olan hastalarda sıvı replasmanından kaçınılmalı, gerektiğinde pozitif inotrop ya da vazopressör ajanlar tercih edilmelidir. Bu durumda sıvı tedavisi, hastanın idrar çıkışı ve insensibl kayıpları dikkate alınarak titizlikle planlanmalıdır. Akut böbrek hasarı riski taşıyan, özellikle miyoglobinüri, hemoglobinüri, nefrotoksik ilaç kullanımı, tümör lizis sendromu veya cerrahi girişim öyküsü bulunan hastalarda sıvı desteği öncelikli yaklaşım olmalıdır. Bununla birlikte, oligürik seyreden böbrek hasarında aşırı sıvı yüklenmesi, kalp yetmezliği ve pulmoner ödem gibi ciddi komplikasyonlara yol açabileceğinden dikkatle yönetilmelidir.

Tablo 1. Akut Böbrek Hasarında prerenal-renal ayırımda laboratuvar testlerin yorumlanması

	FeNa:([U/P] Na) / [U/P] / Cr) x100
Fonksiyonel Akut Böbrek zedelenmesi (Prerenal)	FeNa<%1 İdrar Na<20mEq/l İdrarosmolalite>400mOsm/kg İdrar dansitesi >1020 İdrar/Plazma kreatinin >40
İntrinsik Akut Böbrek zedelenmesi (Renal)	FeNa>%2 İdrar Na >30meq/l İdrarosmolalite<350 mosm/kg İdrar dansitesi <1012 İdrar/Plazma kreatinin <20

U: idrar, P: plazma

Sonuç olarak akut böbrek hasarında verilecek sıvı miktarı ve içeriği hastanın etyoloji, hikayesi, fizik muayenesi değerlendirilerek bireysel yapılmalıdır. Hemodinamik dengenin sağlanması için yeterli sıvı tedavisi sonrası hipotansiyon durumunda pozitif inotropik destek başlanmalıdır.

Furosemid akut böbrek hasarında sık kullanılan farmakolojik ajandır. Aşırı sıvı yüklenmesinde, diüretiğe yanıt veren hastalarda sıvı yönetiminde kullanılır. Özellikle volüm yükünün olduğu durumlarda diyaliz tedavileri konusunda da gecikilmemelidir.

Kaynaklar

1. Sutherland SM, Kwiatkowski DM. Acute Kidney Injury in Children. Adv Chronic Kidney Dis. 2017;24(6):380-387

2. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. Kidney international. 2012;82(5):516-24.

3. Pannu N. Bidirectional relationships between acute kidney injury and chronic kidney disease. Current opinion in nephrology and hypertension. 2013;22(3):351-6.

4. Parikh RV, Tan TC, Salyer AS, et al. Community-Based Epidemiology of Hospitalized Acute Kidney Injury. Pediatrics. 2020;146(3).

5. Alobaidi R, Morgan C, Goldstein SL, et al.. Population-Based Epidemiology and Outcomes of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2020;21(1):82-91.

6. Devarajan P, Goldstein SL. Acute kidney injury. In: Kher K, Schnaper HW, Makker SP ed. Clinical pediatric nephrology. 3rd ed. CRC Press; 2016; 571-599

7. Ciccia E, Devarajan P. Biomarkers in acute kidney injury. In: Sethi SK, Raina R, McCulloch M, Bunchman TE eds. Critical care pediatric nephrology and dialysis: a practical handbook: Springer; 2019; 11-21

8. Zappitelli M, Goldstein SJPNitI. Acute kidney injury: General aspects. 2009:85-97.

9. Meena J, Bagga AJCCPN, Handbook DAP. Acute Kidney Injury: Principles of Management. 2019:21-33.

10. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. 2017;43:304-77.

11. Hernandez G, Teboul J, Bakker J. Norepinephrine in septic shock. Intensive Care Med. 2019;45(5):687-689

12. Joannidis M, Druml W, Forni L, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017: Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. 2017;43:730-49.

ENÜREZİS VE ALT ÜRİNER SİSTEM DİSFONKSİYONU

Doç. Dr. Tülay Becerir
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı

Giriş

Çocukluk çağında idrar kaçırma, oldukça yaygın görülmekte olup çocuğun psikososyal gelişimini ve günlük yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen önemli bir klinik problemdir. Haftada iki geceden az olacak şekilde yatak ıslatma prevalansı, 4,5 yaşında yaklaşık %21 iken, 9,5 yaşına gelindiğinde bu oran %8'e düşmektedir. Noktürnal enürezisin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, genetik yatkınlık, çeşitli fizyolojik işlev bozuklukları ve heterojen etyolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

Tanımlar

Enürezis (alt ıslatma, gece idrar kaçırma): Gece idrar kontrolü çocuklarda ortalama 5 yaş civarında sağlanmakla birlikte,beş yaş ve üzeri çocuklarda en az 3 ay süre ile ve ayda en az 1 kez uykuda idrar kaçırma olarak tanımlanır.

Üriner inkontinans: İdrar kaçırma anlamına gelir, sürekli veya aralıklı olabilir.

Sürekli inkontinans: Sürekli idrar kaçırma anlamına gelir, çoğunlukla konjenital malformasyonlarla (ektopik üreter) veya iatrojenik eksternal üretral sfinkter kontrolünün bozulmasıyla ilişkilidir.

İntermittant inkontinans: Gün içinde ve/veya gece meydana gelebilir. Aralıklı idrar kaçırmayı tanımlar.

Sınıflama

Enürezis primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır;

Primer Enürezis; gece idrar kontrolünün doğumdan sonra hiç sağlanamamasıdır. Çocuk gündüz tuvalet kontrolünü sağlayabilir ancak gece kontrolü kazanılmamıştır.

Sekonder enürezis; en az altı aylık kuru bir dönemden sonra gelişen gece idrar kaçırmaya sekonder enürezis denir.

Enürezisli çocuklarda alt üriner sistem semptomları olanlarla olmayanlar arasında klinik ve patogenez açısından farklılıklar vardır, tanı ve tedavi yaklaşımları da farklıdır. Bu nedenle monosemptomatik ve monosemptomatik olmayan enürezis olarak alt gruplandırma gereklidir.

Monosemptomatik enürezis; başka hiçbir alt üriner sistem semptomu ve mesane disfonksiyonu öyküsü olmayan çocuklarda görülen enürezis, monosemptomatik enürezis olarak tanımlanır. Erkeklerde kızlara göre iki kat daha yaygındır. İdrar kaçırma ne kadar uzun sürerse, kendiliğinden düzelme olasılığı o kadar düşük olur.

Monosemptomatik olmayan enürezis; Enürezis ile birlikte, alt üriner sistem semptomları olması durumudur. Enürezisli hastaya yaklaşım aşamaları Tablo 1'de verilmiştir.

Ayırıcı tanıda dikkat edilecek unsurlar

1- İdrar kaçırmanın ne zaman başladığı?

2- Çocuğun daha önce 6 ay boyunca yardım almadan geceleri kuru kalıp kalmadığı?

3- İdrar kaçırma düzeni? (Haftada kaç gece idrar kaçırıyor? Gecede kaç kez idrar kaçırma yaşanıyor? İdrar miktarı çok fazla mı görünüyor? Gece idrar kaçırma hangi saatlerde oluyor? Çocuk idrar kaçırdıktan sonra uyanıyor mu?)

4- Gündüz belirtileri? (Gündüz idrar sıklığı, yani günde yedi kereden fazla veya 4 kereden az idrara çıkma, Gündüz aciliyeti, Gündüz ıslatma, Karın ağrısı veya zayıf idrar akışı, İdrar yaparken ağrı)

5- Gün içinde sıvı alımı, fazla sıvı tüketimi veya sıvı kısıtlaması varlığı,

6- Çocuğun eşlik eden hastalığının olup olmadığı ve özellikle dikkate alınması gereken başka faktörlerin olup olmadığı (Kabızlık veya dışkı kaçırma, Gelişimsel gerilik, dikkat veya öğrenme güçlükleri, Şeker hastalığı, Davranışsal veya duygusal sorunlar, Ailevi sorunlar)

Gece idrar kaçırma tedavisi

İdrar kaçırma öyküsü olan çocuklar ve ebeveynleri, bu durumun çocuğun hatası olmadığı ve cezalandırıcı yaklaşımların kesinlikle uygulanmaması gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Tedaviye başlanmadan önce aşırı ya da yetersiz sıvı tüketimi ile birlikte anormal tuvalet alışkanlıkları dikkatle sorgulanmalıdır. Enürezis yönetiminde yeterli ve dengeli günlük sıvı alımı temel unsurlardan biridir. Günlük sıvı gereksinimi; ortam sıcaklığı, beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite düzeyi gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Bu nedenle, sıvı alımı yaşa ve bireysel ihtiyaçlara uygun şekilde düzenlenmelidir.

Tablo 1. Enürezisli hastaya yaklaşım aşamaları.

Aşama	Değerlendirme	Eylem	Açıklama
1. Aşama	Çocuk ≥ 5 yaş, enürezisli	Alt üriner sistem semptomları ve bağırsak sorunları araştırılır	Ürolojik semptomlar, idrar yolu enfeksiyonu, kabızlık, sıvı alımı, davranış bozukluğu
	İlişkili sorun var	Öncelikle bu sorunlar tedavi edilir	
	İlişkili sorun yok	Monosemptomatik noktürnal enürezis olarak değerlendirilir	
2. Aşama	Tanı netleştirildi	Hasta ve aileyle görüşme	Tedavi seçenekleri açıklanır, eğitim ve motivasyon sağlanır
		İşeme günlüğü doldurulur	Sıvı alımı, işeme eğitimi ve beslenme önerileri verilir
3. Aşama	Tedavi seçimi	Alarm veya Desmopressin	Alarmda iyileşme varsa devam; yoksa Desmopressin ile tedavi düşünülür, yanıt varsa sürdürülür

Ödül sistemi

Çocuklarda davranış değişikliğini desteklemek amacıyla ödüllendirme sistemlerinden yararlanılmaktadır. Pozitif pekiştirmeye dayalı bu sistemlerin, idrar kaçırma tedavisinde tek başına ya da diğer tedavi yöntemleriyle birlikte kullanılması etkinliklerini artırmaktadır. Ödüller; gün içerisinde önerilen miktarda sıvı tüketimi, uyumadan önce tuvalete gitme alışkanlığının kazandırılması veya tedavi sürecine aktif katılım (örneğin, ilacını kendi başına alma ya da çarşaf değiştirme sürecine yardım etme) gibi olumlu davranışların teşvik edilmesi amacıyla verilebilir.

Alarm tedavisi

İdrar kaçırma sorunu sıvı alımı, tuvalet eğitimi veya uygun bir ödül sistemi konusunda verilen tavsiyelere yanıt vermeyen çocuklara birinci basamak tedavi olarak alarm tedavisi düşünülmelidir. Alarm bir sensör ve uyarılma cihazından oluşur. Islaklıkla alarm aktive olur çocuk uyanır, alarmı kapatır ve tuvalete gider (8). Tedaviye yanıt veren çocuklarda en az 2 hafta kesintisiz kuru geceler sağlanana kadar alarm tedavisine devam edilmelidir.

Desmopressin tedavisi

Alarm tedavisi uygulanamadıysa veya yanıt vermediyse Desmopressin tedavisi başlanır.Yatmadan 1 saat önce alınır.Önce düşük dozdan başlanarak 1-2 hafta aralıklarla doz artışı yapılır. Tedavi genelde 120 mcg başlanır. 240 mcg'a kadar arttırılabilir. Azaltarak kesmek tekrarlama riskini azaltır.

Alt üriner sistemi semptomları

- **Artan/ azalan boşaltım sıklığı;** (≥8 kez/gün) veya (≤3 kez/gün) idrara çıkma
- **Urgency**; Ani gelen idrara çıkma ihtiyacı
- **Hesitancy**; İdrar yapmaya başlamakta zorlanma
- **Straining**; İdrar yapmaya başlamak ve sürdürmek için karına basınç uygulanması, karın içi basınç artırma, ıkınma
- **İntermittency**; Kesik kesik işeme
- **Dizüri;** İdrar yapma sırasında ağrı ve yanma hissi, idrarın başlangıç zamanındaki dizüri üretral bir ağrıyı gösterirken, bitme sırasındaki mesane ağrısı gibi düşünülebilir
- **Zayıf akım;** İdrar akımının zayıf olması
- **Tutma manevraları;** Bacakları çaprazlamak, çömelmek, eliyle veya topuğuyla cinsel organına veya perineye baskı uygulamak, sandalye ucuna oturmak, parmak ucunda durmak gibi pelvik taban kaslarını kasarak idrarını kaçırmamaya çalışma
- **Mesaneyi tam boşaltamama hissi;** İdrar yaptıktan sonra rahatlamama, hala mesane dolu gibi hissetmesi
- **Gündüz idrar kaçırma**
- **İdrar Retansiyonu;** Dolu ve şiş bir mesanenin varlığında sürekli çabaya rağmen boşaltamamayı ifade eder.
- **İdrar sonrası damlama;** İdrar yaptıktan hemen sonra olan istemsiz idrar sızıntısıdır.
- **Genital veya alt üriner sistem ağrısı;**
    - **Mesane ağrısı;** mesane ile ilgili suprapubik ağrı,basınç veya rahatsızlık hissi
    - **Üretral ağrı;** üretrada hissedilen ağrı
    - **Genital ağrı;** cinsel organlardaki ağrıyı ifade eder.

Alt üriner sistem disfonksiyonu sınıflandırması

Aşırı aktif mesane: Hastalarda ani sıkışma vardır. Tutma manevraları, ani sıkışma esnasında da kaçırma olmasıdır. Mesane kası aşırı aktivitesi mevcuttur.

İşeme Ertelemesi: Tutma manevralarını kullanarak işemeyi ertelemektir. Çocuklar bunu oyuna daldığında, okulda tuvalete gitmekten kaçındıklarında alışkanlık haline getirirler. Zamanla mesane az aktif hale gelir.

Az aktif mesane: İdrar yapmaya başlamak için karnına bastırma vardır. Gün içinde işeme sayısı azdır.

Disfonksiyonel işeme: Nörolojik problem olmayan ve anatomik olarak normal çocuklarda idrar yapma esnasında üretral sfinkter veya pelvik taban kasları kasılır. Nörolojik problem varsa detrusor sfinkter dissinerjisi (DSD) olarak adlandırılır.

Stres inkontinansı: Efor, egzersiz, hapşırma, öksürme, gülme durumlarında karın içi basıncımız artar, ani karın içi basıncının artmasına karşın üretral basınçta artış olmazsa az miktarda idrar kaçırılır. Mesane tam boşalmaz.

Vajinal reflü: İdrarın işeme esnasında vajene kaçmasıdır.

Gülme inkontinansı: Kahkaha ile gülerken mesane tam boşalmasıdır. Gülme olmadığında kaçırma olmaz.

Sıradışı sıklıkta gündüz idrar yapma: Aniden başlayan, sık sık az miktarda işemedir.

Mesane boynu disfonksiyonu: İşeme esnasında internal sfinkterin açılması gecikir.

Bağırsak ve mesane disfonksiyonu (BBD); Üriner semptomlar ile bağırsak semptomlarının birlikte olması bu tanımlamaya girer. Gece ıslatma sorunu yaşayan çocukların yaklaşık %15'inde dışkı tutamama ve kabızlık sorunu da vardır.

Tanı yöntemleri

Kapsamlı bir öykü ve fizik muayene, alt üriner sistem disfonksiyonu olan çocukların değerlendirilmesi için ayırt edici tanı araçlarıdır.

Mesane günlüğü; Tam bir mesane günlüğü, enürezisi değerlendirmek için idrar kaçırma ataklarının 7 gecelik kaydı ve gece idrar hacim ölçümleri ve alt üriner sistem disfonksiyonunu değerlendirmek için 48 saatlik bir gündüz işeme sıklığı ve hacim tablosundan oluşur.

Bağirsak günlüğü; Mesane ve bağırsak fonksiyonu arasındaki yakın ilişki, BBD'yi ekarte etmek için her iki sistemin de taranmasını gerektirir. 7 günlük bir bağırsak günlüğü tercih edilir.

Üroflowmetri; İdrar çıkışı, miktarı, zamanı ve işeme paternini değerlendirmek için kullanılan noninvaziv bir yöntemdir. Üroflow yapabilmek için çocuğun tuvalet eğitimi almış olması gerekir.

Üriner ultrasonogrofik görüntüleme; Böbrekleri değerlendirip anormallikleri tespit eder. Ultrasonografik mesane taramaları mesane hacmini hesaplar ve böylece işeme öncesi ve sonrası kalan miktarın (PVR) ölçülmesinde veya üriner sistem ve komşu rektumun anatomik ayrıntıları görüntülenmesinde kullanılabilir. Kalınlaşmış mesane duvarı,idrar depolama ve boşaltma ile ilgili uzun süredir devam eden sorunlar konusunda uyarıcı olur.

İnvaziv ürodinami; Nörolojik olarak sağlıklı çocuklarda alt üriner sistem fonksiyonunu değerlendirmek için rutin olarak kullanılmaz. Nöropatik mesane olduğundan şüphelenilen çocuklarda kullanılır.

Alt üriner sistem disfonksiyonunda tedavi

Mesane bağırsak disfonksiyonu (BBD) varsa önce bağırsak disfonksiyonu düzeltilmelidir. Başlangıç tedavi her zaman işeme eğitimidir. Altta yatan nedene göre tedavi şekillenir.

Kaynaklar:

1- Butler RJ, Heron J. The prevalence of infrequent bedwetting and nocturnal enuresis in childhood. A large British cohort. Scand J Urol Nephrol. 2008;42(3):257-64.

2- Nevéus T, von Gontard A, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. J Urol. 2006; 176(1):314-24

3- Türkiye Enürezis Klavuzu, 2010, https://old.peduro.org.tr/docs/tek.pdf

4- Von Gontard A, Mauer-Mucke K, Plück J, et al. Clinical behavioral problems in day- and night-wetting children Pediatr Nephrol. 1999;13(8):662-7. https://doi.org/10.1007/s004670050677

5- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Bedwetting in under 19s: clinical guideline[CG111].2023Updated.Availableat: https:// www.nice.org.uk/ guidance/cg111/ resources/ bedwetting-in-under-19s-pdf 35109384397765

6- Austin PF, Bauer SB, Bower W, et all. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. Neurourol Urodyn. 2016 ;35(4):471-81.

ÇOCUKLUK ÇAĞI ENDOKRİN HASTALIKLARI

KONJENİTAL HİPOTROİDİ

Prof. Dr. Selda Ayça Altıncık
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Tanım

Konjenital hipotiroidizm (KH), yenidoğan döneminde görülen tiroid hormonu eksikliği olarak tanımlanır. Hastalık, zamanında tedavi edilmezse geri dönüşü olmayan nörogelişimsel kayıplara yol açabildiği için erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Bu nedenle KH, yenidoğan tarama programları kapsamına alınmıştır. Yenidoğan tarama proglamlarından önce KH, en yaygın görülen önlenebilir zihinsel gerilik nedenlerinden biriydi.

Tiroid hormonları, enerji metabolizmasında, büyümede ve nöromotor gelişimde önemli bir rol oynarlar. Özellikle, prenatal ve yenidoğan döneminde nöronal farklılaşma, sinapsis gelişimi ve miyelinleşme, merkezi sinir sistemini gelişmesinde rolü çok önemlidir.

Tiroit hormon sentezi ve bu sentezin hipotalamohipofiz ekseni tarafından kontrolü

Tiroit hormon sentezi, hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseninin kontrolünde gerçekleşir. Hipotalamusun paraventriküler çekirdeğindeki (PVN) nöronlar tarafından üretilen TRH, ön hipofizde yer alan tirotrop hücrelerinden TSH sentezlenmesini, TSH'da tiroit foliküler hücreleri tarafından tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) sentezini sağlar. Tiroit hormon sentezinin yeterli yapılabilmesi için için bu yolaktaki tüm basamakların (enzimatik işlemler, reseptörler) kusursuz işlemesi gerekmektedir.

Tiroid hormonlarının yapımındaki ilk aşama, iyodürlerin kandan tiroidin bez hücrelerine ve folliküllere taşınmasıdır. Tiroid hücrelerinin bazal zarının, iyodürü hücre içine aktif olarak pompalayabilme özellikleri vardır. Bu, bir iyodür iyonu ile iki sodyum iyonunu bazolateral (plazma) zardan hücre içine taşıyan sodyum-iyodür birlikte taşıyıcısı (NIS) aktivitesi ile gerçekleştirilir. NIS, elektrokimyasal gradiyente karşı 2 sodyum ve 1 iyot iyonunun hücre içine geçişini sağlar. Bu olay iyodür tutulması olarak adlandırılır ve bu pompanın aktivitesi TSH ile arttırılır; tiroit hormonlarının sentezinde hız sınırlayıcı basamaktır. Epitel hücresine alınan iyot, folikülün apikal tarafında bulunan pendrin ile kolloide geçer. Tiroid hücreleri, Tiroglobulin (TG) denilen 335.000 molekül ağırlığında olan bir glikoprotein sentezleyip folikül içine salgılar. Her bir TG molekülü 70 tirozin aminoasit içerir ve T3 ve T4 hormonlarının yapımı ve depolanmasında görevli ana maddedir. İyodürün, TG molekülüne bağlanması, TG'in organikleşmesi olarak isimlendirilir. Okside olan iyot, moleküler iyodinaz enzimi ile tirozine bağlanır tirozinin iyodinizasyonu sonunda önce monoiyodotirozin (MIT)'e,

daha sonra diiyodotirozin (DIT)'e dönüşür. MIT+DIT birleşerek T3 ü, DIT+DIT birleşerek ise T4'ü oluştururlar. Eşleşme Tiroid Peroksidaz (TPO) tarafından kolaylaştırılır. Kolloid içinde TG'e bağlı bulunan MIT, DIT, T3, rT3 ve T4, hücrenin apikal yüzeyinden küçük bir miktar kolloid ile birlikte pinositik veziküller oluşturur ve endositoz ile folikül hücresine alınır. Daha sonra hücre sitoplazmasında bu veziküller ile lizozomlar birleşerek sindirim vezikülleri oluştururlar. Bu enzimlerden proteazlar (Katepsin B) TG molekülünü sindirir ve bağlı hormonlar serbest kalır. MIT ve DIT sitoplazmada kalırken T3, rT3 ve T4, hücrenin bazolateral yüzünden kapiller kana geçerler. Böylece tiroid hormonları kana serbestlenmiş olur. Tiroid bezinden serbestlenen hormonların %93'ü T4, % 7'si T3 olup birkaç gün sonra kana salınan T4'ün çoğu ilave T3 oluşturmak için deiyodine olur. Bu nedenle dokulara ulaşan temel hormon T3'ün konsantrasyonu 35 µg/gün dolaylarındadır. MIT ve DIT'larda bağlı bulunan İyodür (I-) deiyodinaz enzimi ile ayrılır ve tekrar hormon yapımında kullanılmak üzere pendrin kanalı ile kolloide geri gönderilir. Metabolik olarak inaktif olan rT3'ün % 95'i, T4'ün periferik deiyodinasyonu ile oluşur.

Epidemiyoloji

Genel insidansı 3.000 ila 4.000 canlı doğumda 1 arasında değişmektedir ve dünya çapında farklı etnik kökenler arasında farklılık göstermektedir. İnsidans, Hispanik (1600'de 1) ve Asyalı (2380'de 1) bebeklerde daha yüksek; siyahi (1:11.000) bebeklerde ise daha düşüktür. Görülme sıklığı kadınlarda erkeklere kıyasla yaklaşık 1,5 veya 2'ye 1'dir. Ayrıca ikiz doğumlarda, çoklu doğumlarda, yaşlı annelerde ve erken doğanlarda daha yüksektir.

Son yıllarda, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve dünya genelinde birçok yenidoğan tarama programı, 2000 yılında KH insidansının attığını bildirmiştir. Genel insidansındaki bu artışın nedenlerinin çok faktörlü olduğu ve TSH tarama sınırlarının düşürülmesiyle daha hafif vakaların tespit edilmesinin artması, etnik demografideki değişim (Asyalı ve Hispanik bebeklerin doğumlarının artması), erken doğan veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerin taranmasının artması ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Etiyoloji

Konjenital hipotiroidi kalıcı ve geçici olarak görülebilir (Tablo 1). Kalıcı KH'de tiroid hormon yapım yetersizliği yaşam boyu devam eder ve sürekli tedavi gerektirir. Geçici KH ise doğumda tiroid hormonlarında geçici bir eksiklik saptanır, ancak tipik olarak hayatın ilk ayları veya yıllarında normal tiroid hormon üretimi oluşur.

Kalıcı KH tiroid bezi kaynaklı veya santral kaynaklı olabilir (sırasıyla primer ve santral/sekonder KH). Primer KH'ye tiroid bezi gelişiminde kusur (tiroid disgenezisi) veya

tiroid hormonu biyosentezindeki kusurlar (dishormonogenez) neden olur. Bu kusurlar kalıcı KH'ye neden olurken, maternal tiroid bloke edici antikorların (otoimmün tiroid hastalığı olan bir annede) transplasental geçişi, iyot eksikliği veya fazlalığı, ilaçlar (metimazol veya propiltiourasil) geçici yenidoğan hipotroidiisi yapabilir.

1. Kalıcı hipotroidi

1.1 Kalıcı primer hipotroidi

1.1.a Tiroid disgenezileri

Tiroid disgenezisi (TD) kalıcı KH'nin en yaygın nedenidir ve atiroz, hipoplazi, hemiagenez ve ektopik tiroid bezini içerir. Disgeneziler, kalıcı KH vakalarının yaklaşık %80'ni oluşturur.

Tiroid disgenezi neredeyse her zaman sporadiktir, yani kalıtsal değildir, ancak vakaların %2-5'inde tiroid bezi gelişiminden sorumlu genlerdeki mutasyonlar (TSH reseptörü veya transkripsiyon faktörleri PAX8, NKX2-1 veya FOXE1) bulunabilir.

Tiroid disgenezi'nin en yaygın şekli (yaklaşık üçte ikisi) ektopidir ve gelişim sırasında bezin kusurlu göçü nedeniyle ortaya çıkar. Ektopik gland sublingual yerleşimli olabilir, boyunda suprahyoid veya infrahyoid bölge, diğer yerler boynun orta hattının yanı sıra birçok yerde anormal konumlanabilir.

Athyreosis veya aplasia tiroid dokusunun tamamen yokluğunu ifade eder, genellikle Teknesyum-99m perteknetat sintigrafisinde izotop alım yokluğu ile tanınır. Bu vakaların bazılarında, yüksek çözünürlüklü ultrasonografi, TSH direncine işaret eden ortotopik yerleşimde küçük veya normal boyutlu tiroid tespit edebilir. Bu nedenle aplaziyi doğru tanımlamak için tiroid sintigrafisi ve ultrasonografinin birlikte kullanılması gerekmektedir.

Hipoplazi, normal konumda küçük boyutlu bez anlamına gelir. Bu durum, sintigrafide hafif ila orta derecede izotop tutulumu ve ultrasonografide referans değerlerin altında tiroid hacmi ile tanımlanır.

Hemiagenezi, TD'nin daha nadir görülen bir formudur. Bazı ülkelerde daha yaygın olarak bildirilmiştir. Daha yüksek prevalansın, ebeveyn akrabalığından kaynaklanan genetik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Tablo 1. Konjenital hipotroidi etiyolojik sınıflandırması

KALICI KONJENİTAL HİPOTİROİDİ	GEÇİCİ KONJENİTAL HİPOTİROİDİ
A. Primer hipotiroidi	İyot eksikliği (maternal ve neonatal)
1. Tiroid disgenezi (Agenezi hemiagenezi ektopi hipoplazi)	Aşırı iyota maruz kalma (iyot yüklenmesi) (maternal ve neonatal)
2. Dishormonogenez (tiroid hormon biyosentezindeki bozukluklar) -Sodyum-iyot symporter bozukluğu (iyot tutulum bozukluğu) -Tiroid peroksidaz (organifikasyon) bozuklukları -Hidrojen peroksit oluşum bozuklukları (DUOX2, DUOXA2 gen mutasyonları) -Pendrin defekti - tiroglobülin sentez defekti -İyodotirozin deiyodinaz bozuklukları (DEHAL1, SECISBP2 gen mutasyonları)	Anneden bebeğe transplasental geçen TSH reseptör blokan antikorlar
B. Santral (sekonder) hipotiroidi	*THOX2* veya *DUOXA2* genlerinin heterozigot mutasyonları
İzole TSH eksikliği (*TSH β* subunit gen mutasyonu, *IGSF-1* mutasyonları vs)	Maternal antitiroid ilaç kullanımı
Multipl hipofizer eksikliğin bir parçası olarak TSH eksikliği (*HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1* gen mutasyonları)	Doğumsal hepatik hemanjioma/hemanjioendotelyoma
TRHR mutasyonları	
C. Periferik hipotiroidi	
-Tiroid hormon direnci -Tiroid hormon transport bozuklukları Allan-Herndon-Dudley sendromu (monokarkoksilaz transporter 8 (MCT) gen mutasyonu	

1.1.b Dishormonogenez

Dishormonogenez kalıcı KH hastaların %10-15'ini oluşturur. Tiroid bezi ötopiktir (normal yerleşiminde) ve genellikle, ancak her zaman değil, büyümüş (guatr)olabilir. Tiroid hormon sentezinde yer alan enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanan heterojenik bir bozukluktur

Tüm biyosentetik defektler arasında en yaygın olanı total veya kısmi iyodür organifikasyon defekti ile sonuçlanabilen TPO eksiklikliğidir. TPO geninde biallelik mutasyon mevcuttur.

Çift oksidaz 2 enzimindeki mutasyonlar (DUOX2 veya THOX2) hidrojen peroksit üretimine eksikliğe neden olabilir ve tam veya kısmi organifikasyon kusurlarına yol açar. Nadiren geçici hiporoidiye neden olabilir.

Pendred sendromu (PDS) hipotiroidizm, guatr ve sağırlığa neden olan bir durumdur. *SLC26A4 (PDS)* geninde biallelic inaktive edici mutasyonlar nedeniyle apikal iyodür akışı gerçekleşemez. SLC26A4 defekti olan hastaların yaklaşık yarısında tiroid anormallikleri görülmeyebilir. PDS'li hastalar sağırlık ile başvurduklarında genellikle hipotiroidizm tespit edilir.

1.2. Kalıcı santral (sekonder) hipotroidi

Santral KH, hipotalamik ve/veya hipofiz kaynaklı nedenlerle, TSH üretiminde veya işlevinde bozukluklar sonucu, tiroid bezinin TSH tarafından yetersiz uyarılmasından kaynaklanır. Santral KH nadirdir. Hipofiz bezini gelişimini düzenleyen genlerdeki *(HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1)* mutasyonlardan kaynaklanan çoklu hipofiz hormone eksikliğinin bir parçası olarak veya izole TSH eskikliği olarak veya diğer genetik sendromların bir bileşeni şeklinde görülebilir. Spesifik İzole TSH eksikliğine neden olan gen kusurları çok nadirdir ve TSHβ alt birim genindeki mutasyonlar ve TRH reseptör geni mutasyonlarına bağlı görülür.

Santral KH'de T4 düşüklüğüne yeterli TSH artışı olmayacağı için TSH bazlı tarama programlarında atlanır.

2. Geçici Kojenital Hipotroidi

Geçici KH, birçok gelişmiş ülkede topuk kanı taraması ile tespit edilen KH insidansındaki artışa önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Geçici hipotroidi sıklığı %40 civarında bildirilmiş olup, aşağıdaki nedenlere bağlı olarak görülmektedir.

1. İyot eksikliği: Maternal iyot eksikliği, özellikle prematüre doğan bebekleri geçici KH gelişme riski altına sokar. Bu durum genellikle doğumdan sonra birkaç haftada düzelir ancak daha uzun sürebilir. Bazı bebeklerde tedavi gerektirebilir.
2. İyot fazlalığı: fetal veya postnatal iyot fazlalığı, iyot alımını düzenleyememeleri ve renal klirensin azalması nedeniyle özellikle erken doğan bebeklerde geçici KH ile sonuçlanabilir. İyot fazlalığı, anne veya bebekte amiodaron, radyokontrast ajanlar ve iyot içeren antiseptikler gibi ilaçlara maruz kalma nedeniyle ortaya çıkabilir.
3. Maternal TSHR bloke edici antikorlar: TSHR bloke edici antikorların anneden bebeğe geçmesi, 3-6 ay süren ve çoğu vakada tedavi gerektiren geçici hipotiroidizm ile sonuçlanabilir. Antikorların TSH'nin bağlanmasını ve etkisini bloke etmesi nedeniyle

izotop alımı olmadığından sintigrafik bulgular ageneziyi düşündürür ancak bez ultrasonografide normal olarak görüntülenir

4. Annenin guatrojen alması: Guatrojenler tiroid bezinin işlevine müdahale eden maddelerdir. Çeşitli maternal guatrojenler arasında metimazol, karbimazol ve propiltiourasil gibi antitiroid ilaçlar, Brassica cinsi sebzelerin (brokoli, brüksel lahanası, lahana, kanola, karnabahar, hardal yeşillikleri, turp ve kolza tohumu) ve diğer sebze ve meyvelerin (ıspanak, manyok, yer fıstığı, soya fasulyesi, çilek, tatlı patates, şeftali, armut ve lahana) aşırı tüketimi yer almaktadır. Son veriler, hamilelik sırasında endokrin bozuculara maruz kalmanın fetal ve neonatal tiroid fonksiyonunu da etkileyebileceğini göstermektedir.
5. DUOX2 ve DUOXA2 mutasyonları: Tiroid peroksidasyonu için hidrojen peroksit üretiminde rol oynayan DUOX2 genindeki hem monoalelik hem de bialelik mutasyonlar geçici KH'ye neden olur.
6. İzole hipertirotropinemi: Bu durum TSH'nin yükselmesi ancak total ve serbest T4'ün normal olması ile karakterizedir. Bazı çocuklarda hipotalamik-hipofizer tiroid (HPT) ekseninin geçici immatüritesinden kaynaklanır. Diğerlerinde TSHR'nin inaktive edici mutasyonları geçici veya kalıcı KH ile ilişkili olabilir. Bu çocukların yaklaşık üçte birinde subklinik hipotiroidizm gelişebileceğinden tiroid fonksiyonlarının takibi önemlidir.
7. Maternal hipertiroidizm: Bu durum fetal TSH'yi baskılayabilir ve bebekte santral hipotiroidizme yol açabilir. Serumdaki serbest T4 konsantrasyonları düşüktür ve TSH düşük veya normal olabilir.
8. Prematürite ve çok düşük doğum ağırlığı: Bu bebekler, maternal-plasental T4 transferinin kesilmesi, HPT ekseninin immatüritesi, iyodotironinlerin sentezi ve periferik metabolizması üzerindeki gelişimsel kısıtlamalar ve iyot eksikliği gibi çeşitli nedenlerle hipotiroidizm geliştirme riski altındadır.
9. Steroidler ve dopamin: Bu ilaçların kritik durumdaki yenidoğanlarda kullanımı TSH salınımını inhibe ederek geçici santral hipotiroidizme neden olabilir.
10. İzole hipotiroksinemi: Bu durum düşük serbest T4 konsantrasyonları, ancak normal TSH konsantrasyonları ve TSH'nin TRH stimülasyonuna normal yanıtı ile karakterizedir. Preterm ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yaygındır ve bu bebeklerde tiroid dışı hastalık ve/veya ilaç kullanımına ikincil olarak da ortaya çıkabilir. Benzer tiroid disfonksiyonu T4 bağlayıcı globulin (TBG) eksikliği, yetersiz beslenme, karaciğer disfonksiyonu veya hasta ötiroid sendromundan iyileşmede de bulunabilir.

11. Karaciğer hemanjiyomları: konjenital karaciğer hemanjiyomları büyük miktarlarda tip 3 iyodotironin deiyodinaz üretir ve ciddi tüketim hipotiroidizmine neden olur. Serum T4 seviyeleri, deiyodinazlar tarafından inaktif ters T3'e (rT3) dönüştürülmesi nedeniyle düşüktür. Özellikle bebeklik döneminde hemanjiyomun proliferatif fazı sırasında genellikle büyük miktarlarda T4 gereklidir. Bazı yazarlar, eksojen T4 de inaktif rT3'e dönüştürüldüğünden liotironin ve T4 kombinasyonunun daha iyi sonuç verebileceğine inanmaktadır. Hipotiroidizmin düzelmesi tedavi veya hemanjiyomun kendiliğinden involüsyonu ile gerçekleşir ancak yeniden büyüme ile tekrarlayabilir.

Klinik bulgular

Konjenital hipotiroidili yenidoğanların çoğunda doğumda klinik bulgu yoktur veya çok azdır. Bunun nedeni kısmi (~%25-50) maternal tiroksindir hormon transferidir. K lasik klinik özellikleri geç (yaklaşık altı hafta içinde) kademeli olarak ortaya çıkar, ancak ağır vakalarda erken belirtiler görülebilir. Şiddetli KH vakalarında yaşamın ilk birkaç haftası içinde görülen erken belirtiler arasında letarji, hipotoni, büyük ön ve arka fontaneller, beslenme güçlüğü, uzamış sarılık, zayıf veya boğuk ağlama, kabızlık ve hipotermi yer alır. Genellikle yaklaşık altı haftalık yaşamdan sonra ortaya çıkan klasik geç belirtileri ise basık burun köprüsü, kabarık göz kapakları, büyük dil, kuru cilt, karın şişkinliği, göbek fıtığı, hiporefleksi, bradikardi, hipotansiyon ve anemidir. Hava yolunun miksödemine bağlı olarak solunum sıkıntısı gelişebilir ve gürültülü solunum görülebilir.

Topuk taraması

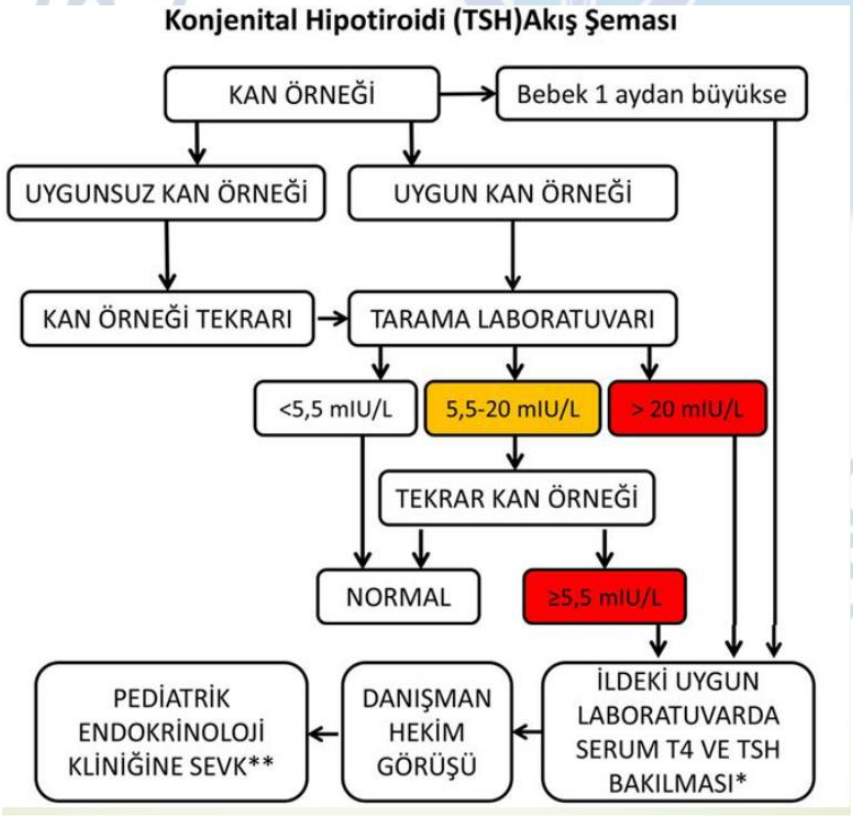
Konjenital hipotiroidizmli yenidoğanlar genellikle doğumda asemptomatiktir ve yenidoğan taraması ile tespit edilir. Tarama, topuk kanı yoluyla yapılır. Filtre kağıdı kartları üzerindeki kurutulmuş tam kan lekesi örnekleri alınır. Tarama dünya çapında çoğu ülkede rutindir. Ülkemizde ise 25 Aralik 2006 tarihinden itibaren, topuktan filtre kağidina alinan kandan, TSH ölçüm esasina dayali olarak uygulanmaya baslanmistir Tarama yöntemleri ve tanı kriterleri ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Taramanın önceliği primer hastalığın erken tespitidir. Primer KH'yi tespit etmek için en spesifik test TSH ölçümüdür.

Konjenital hipotiroidi topuk taraması için için ideal olarak yaşamın 2 ila 4 günü arasında kan alınmalıdır. Bu mümkün değilse, test hastaneden taburcu edilmeden önce yapılmalıdır. Üç farklı tarama yöntemi vardır

1. TSH bazlı tarama; Tipik olarak TSH kesme değeri 20 ila 50 U/L'dir. Bu yöntem ülkemiz, Avrupa ve Japonya'daki çoğu program tarafından kullanılmaktadır

2. T4 bazlı tarama; Bu yöntem, T4'ün normal olduğu hafif primer KH (subklinik hipotiroidizm) vakalarını gözden kaçıracaktır ancak T4 ölçümü santral hipotiroidizmi tespit edebilir.
3. Eş zamanlı T4 ve TSH ölçümleri. Bu ideal bir tarama yöntemidir, ancak daha pahalıdır.

Hipotalamik-hipofizer immatürite, ilaçlar, ağır sistemik hastalıklar TSH salgısının baskılanmasına yol açarak, primer KH tanısının atlanmasına, maskelenmesine neden olabilir. Primer KH'li preterm bebeklerin yarısında TSH yükselmesi gecikebilir (normal TSH'den sonra ikinci yenidoğan taramasında TSH'nin yükselmesi olarak tanımlanır). Bu nedenlerle, hem Avrupa hem de Amerikan Pediatri Dernekleri tarafından düşük doğum ağırlıklı (DDA), preterm (37 haftadan küçük) ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) kabul edilen hasta yenidoğanlarda, TSH konsantrasyonunda gecikmiş yükselmelerin tespit edilmesi için ikinci bir topuk tarama yapılması önerilmektedir. Çoğul doğumlar (ikiz, üçüz), özellikle aynı cinsiyetten ikiz vakalarında (fetal kan karışımı endişesi nedeniyle) topuk kanı tarama testi önerilir.
Topuk taramasından bakılan TSH değerine göre akış şeması Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Konjenital hipotiroidide topuk taraması akış şeması

Tedavi başlama kriterleri

Topuk taramasından çağrılan her bebekten venöz doğrulama testi yapılmalıdır. Tedavi kararları venöz TSH değerine göre verilmelidir. Tedavi başlama kriterleri aşağıdaki gibidir;

1. Tiroid fonksiyon testlerinin venöz olarak doğrulama yapılamadığı koşullarda, topuk kanı TSH konsantrasyonu >40 mU/L ise LT4 tedavisine başlanabilir.
2. Serum fT4 konsantrasyonu düşükse ve TSH yaşa özgü referans aralığının açıkça üzerindeyse bu durum primer hipotroidi olarak kabul edilmeli ve LT4 tedavisine derhal başlanmalıdır.
3. Venöz doğrulama testinde (topuk taraması yüksek olup, venöz alınan doğrulama değeri) serum TSH konsantrasyonu >20 mU/L ise (bebek yaklaşık olarak ikinci haftalık olduysa) fT4 normal olsa bile tedaviye başlanmalıdır.
4. Sağlıklı bir yenidoğanda, postnatal 21 gün geçtikten sonra, serum TSH konsantrasyonu 6-20 mU/L arasında ve fT4 konsantrasyonu yaşa özgü referans aralığıkta ise LT4 tedavisine başlanmasını ve daha sonraki bir aşamada, ilaç kesimi yaparak yeniden değerlendirilmesi önerilmektedir.
5. fT4 veya TT4 düşük, TSH düşük-normal veya hafif yüksek (TSH ≤10 mU/L) olduğu durumlarda santral (sekonder/ tersiyer) hipotroidi akla gelmelidir ve LT4 tedavisi derhal başlanmalıdır. Santral KH'lı yenidoğanlarda, LT4 tedavisine, adrenal fonksiyonların sağlam olduğunu kanıtladıktan sonra başlanmalıdır. Eğer birlikte santral adrenal yetmezlik varsa ve LT4 tedavisinden önce tedavi edilemezse, adrenal kriz indüklenebilir. Adrenal fonksiyonları değerlendirmenin mümkün olmadığı durumlarda, olası adrenal krizi önlemek için LT4 tedavsi ile eş zamanlı glukokortikoid tedavisi başlanmalıdır.

fT4 düşüklüğü ve düşük-normal TSH birlikteliğinin ağır sistemik hastalık varlığında (hasta ötroid sendromu (non-thyroidal illness) olarak adlandırılır) veya prematürlerde (prematür hipotiroksinemisi) de görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Konjenital Hipotiroidi Tanisinda Etiyolojik Değerlendirme İçin Kullanılan Görüntüleme ve Laboratuvar Testleri

Tiroid Sintigrafisi

Konjenital hipotiroidi etiyolojisini belirlemek için sintigrafi en doğru tanısal yöntemdir. Teknesyum-99m (99mTc) ve iyot-123 (123I), sodyum (Na)-iyodür, folikül hücresi apikal yüzünde bulunan simporter (NIS) tarafından tutulur ve her ikisi de görüntüleme için uygundur.

Yenidoganda tiroid bezinin anatomik yerleşimini belirlemek için ideal görüntülemedir. Tiroid aplazisinde, levotiroksin uygulamasından kaynaklanan TSH baskılanması, tiroid bezinin kistik dejenerasyonu, TSHβ gen mutasyonları, TSHR mutasyonları, iyodür hapsetme kusurları ve maternal TSHR bloke edici antikor varlığında sintigrafinde izotop madde alım eksikliği görülür. Bu nedenle sintigrafide radyonüklid alımı olmadığında tanının ultrasonografi ile doğrulanması gerekir. Sintigrafi tedavinin ilk birkaç gününde yapilabilir. Bu nedenle görüntüleme yaptirmak gerekçesi ile tedavi geciktirilmemelidir. Sintigrafide alinan radyasyon dozu genellikle 0.925 mBq (25 mCi) dir. Bu doz çok düsük doz olup, toplam alinan radyasyon 2-3 akciger grafisi çekilmesi ile alinan radyasyona denktir.

Ultrasonografi (USG)

Tiroid bezinin varlığı, konumu, boyutu ve ekotekstürü belirlemek için kullanılan önemli bir tanı aracı USG'dir. Bununla birlikte noninvaziv, ışınlama gerektirmeyen, uygun maliyetli bir yöntemdir. Ancak, ektopik tiroidi saptamada USG, sintigrafiden daha az duyarlidir. Fakat son yillarda yapilan çalismalar renkli Doppler USG'nin duyarliliginin yüksek oldugu yönündedir.

Serum tiroglobulin (TG) tayini

Serum TG düzeyi tiroid bez hacminin dolaylı bir belirtecidir. TG düzeyleri, tiroid aplazisinde en düşük, ektopide orta ve büyük bezlerde yüksektir. Gerçek aplazide serum TG düzeyi çok düşüktür, ölçülemez. Bununla birlikte, sintigrafide isotop madde tutulumu omayıp, aplazi olduğu düşülen bazı hastalarda serumda saptanabilir TG seviyeleri tespit edilmiştir. Bu da fonksiyonel tiroid dokusunun varlığını gösterir ve aplazi dışında sintigrafi tutulum bozukluklarını (TSHβ gen mutasyonları, TSHR mutasyonları, iyodür hapsetme kusurları ve maternal TSHR bloke edici antikor varlığı) işaret eder.

İdrar iyot tayini

Tiroid hormon sentezinde kilit öneme sahip bir element olan iyot, besinler yolu ile alınıp, intestinal absorbsiyon ile sistemik dolaşıma katılır ve %85-90'u renal yolla (idrar ile) atılır. İyot yeterliliğini değerlendirmek için idrarla atılan iyot miktarının ölçümü güvenilir bir yöntemdir ancak idrar iyot atılımında günlük ve diurnal değişkenlik gösterebileceği unutulmamalıdır. Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre çocuk ve erişkinlerde idrarda iyot atılımının 100-200 µg/L olması yeterli, 100 µg/L altında olması iyot yetersizliği olarak kabul edilir.

Tedavi takibi, hastalık izlemi

Konjenital hipotiroidili çocuklarda T4'ün zamanında başlatılması nörolojik sonuç için çok önemlidir. Tedavinin amacı normal büyüme ve zihinsel gelişimi sağlamaktır. Bu hedeflere ulaşmak için tiroid fonksiyonlarının hızlı bir şekilde normalleşmesi ve normal sürdürülmesi önemlidir.

Konjenital hipotiroidi tanısı konulduktan hemen sonra Levotiroksin (L-T4) ile tedaviye başlanmalıdır. Tarama programları ve L-T4 tedavisine erken başlanması (yaşamın 2 haftasından önce) mental retardasyonu önleyebilir ve nörogelişimsel sonuçları optimize edebilir. Tedavide tek başına L-T4 tercih edilir. Başlangıç dozu KH'nin ciddiyetine bağlıdır. Özellikle tedavi öncesi serum T4 seviyesi çok düşük olan yenidoğanlar için başlangıç L-T4 dozu olarak 10 ila 15 mikrogram (ug)/kg/gün önerilir. Yüksek bir başlangıç L-T4 dozu, serum T4'ü 3 gün içinde ve TSH'yi iki-üç haftalık tedavi ile normalleştirebilir.

Tedavide L-T4 tabletleri ezilerek ve az miktarda (1 ila 2 ml) su veya anne sütü ile karıştırılarak küçük bir kaşık veya şırınga ile ağızdan verilebilir. L-T4 her gün aynı saatte verilmelidir. Kalsiyum, demir ve soya L-T4'ün emilimi ile etkileşimi girer, bunu önlemek için bu tür ilaçlar günün farklı saatlerinde verilmelidir. L-T4 tedavisinin başlamasından 1-2 hafta sonar serbest T4 ve TSH'yi içeren ilk tiroid fonksiyon testi (TFT) tekrarı yapılmalıdır. TSH tamamen normalleşene kadar her iki haftada bir takip TFT'si, 1 yaşına kadar her 1 ila 3 ayda bir TFT tekrarlanması önerilir. Çocuklar, 1 ila 3 yaş arasında her 2 ila 4 ayda bir TFT ile takip edilmelidir. Uyumu zayıf veya anormal seviyelerde olan hastalar için daha sık ziyaretler ve laboratuvar değerlendirmeleri planlanabilir.

Herhangi bir L-T4 doz ayarlaması veya formülasyon değişikliği yapıldığında 4-6 hafta içinde tekrar TFT yapılmasını gerektirir. Tedavinin amacı T4 değerini yaşa özgü referans aralığının üst yarısında tutmak ve TSH düzeyinin yaşa özgü referans aralığının içinde olmasıdır. Mevcut kılavuzlar en az 36 aylık olana kadar L-T4 ile tedavi önermektedir. Üç yaş dolduktan sonra, kalıcı KH nedenleri dışlanmış, L-T4 ihtiyacı düşük (<2-3 mcg/kg/gün) olan çocuklarda konjenital hipotiroidizmin kalıcılığını belirlemek için L-T4'ün kesilmesi denenebilir. Tedavinin kesildikten sonra 2 hafta içinde TFT tekrarlanmalıdır. Kontrol TFT anormal ise L-T4 yeniden başlatılmalıdır. Tekrarlanan TFT normalse, emin olmak için TFT 1-2 ay içinde tekrarlanabilir.

Sonuç

KH acil tanı ve tedavi gerektiren bir durumdur. Hastaların doğumdan sonra ilk 15 gün içinde tanı alması ve etkin tedavi, mental retardasyonu önler. Tedavi hiç bir olguda ertelenmemelidir. Topuk taraması sonuçları hassasiyetle takip edilmeldir.

Kaynaklar

1. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update-An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. Thyroid. 2021 Mar;31(3):387-419.
2. Wong JSL, Selveindran NM, Mohamed RZ, Zain FM, Anas SS, Hong JYH. Reference intervals for thyroid-stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (FT4) in infants' day 14-30 of life and a comparison with other studies. J Pediatr Endocrinol Metab. 2020;33(9):1125-1132.
3. World Health Organization United Nations Children's Fund & International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2001
4. Perry RJ, Hollman AS, Wood AM, Donaldson MD. Ultrasound of the thyroid gland in the newborn: normative data. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002; 87: F209–F211.
5. Keller-Petrot I, Leger J, Sergent-Alaoui A, de Labriolle-Vaylet C. Congenital hypothyroidism: role of nuclear medicine. Semin Nucl Med 2017; 47:135–142.
6. Chiesa AE, Tellechea ML. Update on Neonatal Isolated Hyperthyrotropinemia: A Systematic Review. Front Endocrinol (Lausanne) 2021; 12:643307

BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE BOY KISALIĞI

Prof. Dr. Selda Ayça Altıncık
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Giriş

Çocukluk çağında büyüme sağlığın en temel göstergesidir ve büyümenin takibi sağlıklı çocuk izleminde çok önemli bir belirteçtir. Büyüme dinamik bir süreç olup, büyüme temposu doğum öncesi ve sonrası dönemde farklı seyreder. Büyüme intrauterin dönemde maternal, plasental ve daha az olarak fetal genetik faktörler ile düzenlenmektedir. Doğum boyu bebeğin intrauterin sağlığın göstergesidir.

Doğum sonrası büyüme 3 farklı dönemde değerlendirilir. İnfantil dönem (0-2 yaş), çocukluk dönemi ve ergenlik. Yaşamın ilk 2 yılı olarak tanımlanan infant dönemin (süt çocuğu) sonlarına doğru intauterin etkiler azalmakta ve boy persantilinde genetik potansiyele doğru yakalama (catch-up) veya iniş (catch-down) meydana gelmektedir. Bu nedenle persentil kayıpları veya kazanımları olabilir. Yine de persentil kaybı varlığında, büyümeyi olumsuz etkileyecek etkenler dışlanmalıdır. Bu dönemde büyümenin en önemli uyaranı yeterli besin alımıdır. Normal tiroit fonksiyonları ve sağlıklı kemik metabolizması büyümeyi sağlayan diğer etkenlerdir.

İki yaş sonrasında büyüme hormonu (BH) ve tiroit hormonu, çevresel faktörler ile büyümeyi sağlarken, pubertal dönemde ek olarak cinsiyet steroidleri (östrojen ve testosteron) devreye girmektedir. İki yaştan büyük çocuklarda bir majör persentil eğrisi kaybı her zaman patolojiktir.

Büyümenin değerlendirilmesi

Boy uzunluğun ölçümü

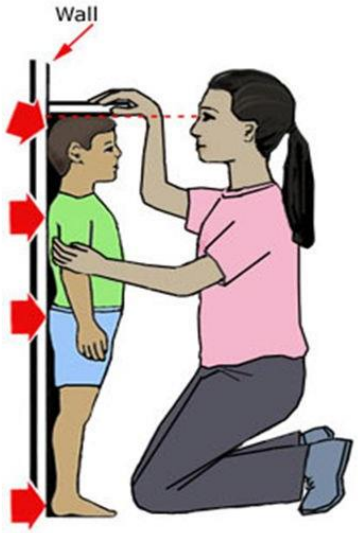
İki yaşından küçük çocuklarda boy uzunluğunun standart ölçümü yatar pozisyonda ölçüm yapılmasıdır. Bunun için hazırlanmış özel ölçüm cetvelleri mevcuttur. Bir yardımcı eşliğinde, baş-topuk mesafesi ölçülmelidir (Şekil 1a). Çocuğun başının tepe noktasının baş tahtasına değdiğinden emin olmak gerekir. Omuzlar hafif bastırılır ve ayaklar düzleştirilerek ölçüm yapılır. İki ila üç yaş arasında, hem uzunluk (length/yatarak ölçülen değer), hem de boy (height/ayakta ölçülen değer) ölçülmelidir. Üç yaştan büyük çocuklarda boy (ayakta) ölçüm yapılmalıdır. Ayakta boy ölçümü duvara sabit stadiyometre ile yapılmalı, çocuğun başı dik, dış

kulak yolu ve göz küresinin alt kenarı arasındaki hayali çizginin (Frankfurter çizgisi) yere paralel olması gerekir, sırtı ve topukları duvara değecek şekilde dik durmalıdır (Şekil 1b). Tüm ölçümler, büyümenin değerlendirilebilmesi için kaydedilmelidir.

Ağırlık ölçümü

Doğru ağırlık ölçümü, tartının doğru kalibrasyonuna bağlıdır. İki yaşından küçük çocuklarda bebek tartı aletlerinde (10 grama duyarlı), büyüklerde 100 grama duyarlı tartı aletlerinde ölçülür. Çocuğun ayakkabısız ve sadece hafif giysilerle ve mümkünse günün aynı saatlerinde tartılması çok önemlidir





Şekil 1a. Yatar pozisyonda uzunluk ölçümü **Şekil 1b.** Ayakta boy ölçümü

Baş çevresi ölçümü

İlk üç yaşta baş çevresi ölçümü mutlaka yapılmalıdır. Oksipitofrontal ölçüm yapılmalıdır. Doğumda baş çevresi 34-35 cm'dir. İlk 3 ay, 2 cm/ay, 3-6 ay arasında 1 cm/ay, 6-12. ay arasında 0,5 cm/ay, 1-3 yaş arasında 0,25 cm/ay, 4-6 yaş arasında 1 cm/yıl büyüme beklenir (Tablo 1).

Tablo 1. Aylık baş çevresi kazanımı

Yaş	Aylık baş çevresi kazanımı (cm/ay)
0-3 ay	2
3-6 ay	1
6-9 ay	0.5
9-12 ay	0.5
1-3 yaş	0.25
4-6 yaş	1 cm/yıl

Baş çevresi >+2SD (97persentil) olması makrosefali denir. Hidrosefali, nörokutanöz hastalıklar, akondroplazi, osteogensis imperfekta, lizozomal depo hastalıkları, Frajil X sendromunda makrosefeali görülebilir. Makrosefali ailesel de olabilir (familyal megalensefali). Bu nedenle ebeveynlerin (özellikle baba) baş çevresi ölçülmelidir. Baş çevresinin <-2 SDS olmasına mikrosefali denir. Çoğunlukla (ailesel olsa bile!) nörolojik ve gelişimsel sorunlar eşlik eder. Nadiren ailesel benign olabilir.

Vücut oranlarının ölçümü

Orantılı-orantısız boy kısalığı ayrımında vücut oranlarının ölçümü önemlidir. Orantılı boy kısalığında hem gövde hem de ekstremiteler etkilenirken, orantısız boy kısalığında gövde veya ekstremitelerden biri diğerinden daha fazla etkilenir (örn.iskelet displazileri).

a-Üst/Alt segment ölçümü

Alt segment; Ayakta duran bir hastada simfizis pubisin üst kenarından yere kadar olan mesafe ölçülür. Üst segment ölçümü (cm); Boy-alt segment olarak hesaplanır. Üst segment/alt segment oranı; Yenidoğanda =1,7;3 yaş =1,3; 10 yaş =1; Erişkin =<1 (0,98) ile uyumludur.

b-Oturma yüksekliği

Simfizis pubisi işaretlenmesi zor olan olgularda (obez, v.s) alt segment yerine oturma yüksekliği ölçülür. Oturma yüksekliği / boy oranı doğumda %70; 3 yaş civarında % 60; okul çocukluğu döneminde % 55; puberte döneminde ise % 53 gibidir.

c-Kulaç boyu

İlk 7 yaşta kulaç boydan kısa olup aradaki fark 3 cm kadar; 8-12 yaş arası kulaç boya eşit, 12 yaştan sonra ise kulaç boydan uzun olup kızlarda bu fark 1 cm, erkeklerde 4 cm kadardır.

Kulaç-boy farkı arttığı durumlara; Klinefelter sendromu, Marfan, homosistinüri spondiloepifizyal displazi örnek verilebilir. Kulaç- boy farkı azalmış olduğu durumlara rizomelik ve mezomelik iskelet displazileri örnek verilebilir.

Tüm ölçümler için ortalama ve alt ve üst değerlerinin değerlendirilmesi için Türk çocukları için hazırlanmış tablolar veya persentil eğrileri kullanılabilir.

Büyüme eğrilerinin değerlendirilmesi

Büyümeyi değerlendirmede, büyüme çizelgelerinin (persentil eğrileri) rutin kullanımı tavsiye edilmektedir. Uluslararası platformda, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından oluşturulan büyüme çizelgeleri kullanılmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2006 yılında yayınlanan uluslararası büyüme standardı çizelgesi, optimal koşullarda büyüyen sağlıklı çocuklar için büyüme standartlarını temsil eder ve <24 aylık çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi için önerilir. Öte yandan CDC çizelgeleri bebeklerin yanı sıra çocuklar için de kullanılan ve şu anda 2-20 yaş arası çocuklar ve ergenler için önerilen referans eğridir.

En ideali, varsa yerel büyüme çizelgelerinin kullanılmasıdır. Türk çocukları için güncel persentil eğrileri mevcuttur ve kullanılmaktadır (Olcay Neyzi 2008 eğrileri).

Ağırlık ve boy arasındaki ilişki beden kitle indeksi (BKİ) ile değerlendirilir. Ağılığın (kg), boyun (m) karesine bölünmesi ile hesaplanır. (ağırlık (kg) / boy (m^2)). Beden kitle indeksi değerleri Türk çocuklarının persentil eğrilerine işaretlenerek değerlendirilir. Bu eğrilere göre 95. persentil üzeri şişman, 85-95 persentil arası fazla tartılı, 5-15 persentil arası zayıf, 5. persentil altı ise malnütrisyondur. SDS olarak ifade edildiğinde BKİ SDS +1 ve +2 arası fazla tartılı, +2 SDS üzeri şişmandır.

Boya göre ağırlık (BGA); Boy kısalığının nedenini tahmin etmede yardımcıdır. Hastanın ölçülen ağırlığının, aynı boydaki normal çocuğun (50p) ağırlığına bölünmesi ve çıkan sonucun 100 ile çarpılması ile hesaplanır. BGA %90-110 ise normal, >%110 ise artmış, < %90 ise azalmış olarak yorumlanır. Endokrin nedenlere bağlı boy kısalıklarında (BH eksikliği, hipotroidi, Cushing sendromu), BGA genelde artmıştır.

Tüm bu büyüme eğrilerine, Çocuk Endokrin ve Diyabet Derneği himayesinde kurulan ÇEDD Çözüm / Child Metrics (www.ceddcozum.com/ www.childmetrics.org) uygulaması ile ulaşılabilmektedir.

Boy kısalığının tanımı

Boy kısalığı, boyun, yaş ve cinsiyet göre 3.persantilin altında veya ortalamanın 2 standart deviasyon (SD) (2,3 persentil) değerinden daha düşük olması olarak tanımlanmaktadır. Normalin varyantı olarak görülebilse de hipotroidi, kalp hastalığı, böbrek yetmezliği gibi birçok kronik hastalığın ilk bulgusu olabilmektedir. Bu nedenle büyümenin izlenmesi, boy kısalığı ve buna neden olan hastalıkların erken dönemde tanınmasına yardımcı olacaktır.

Boy kısalığı prevalansı % 2,86-3,1 arasında değişmekte olup, sağlık kuruluşlarında başvuruda erkek /kız oranı 2:1 civarında bildirilmiştir. Cinsiyetler arasındaki bu fark, sosyokültürel nedenlere bağlanmıştır.

Büyüme dinamik bir süreç olup boy kısalığının tanımlanmasında kesitsel veriler yanında zaman içindeki değişimlerin (büyüme hızı) ve ailenin boy ortalamasına (hedef boy) göre çocuğun boy durumunun da mutlaka değerlendirmesi gerekmektedir.

Üç yaşından büyük çocuklarda, yıllık uzama hızı ve hedef boy ile çocuğun boyu arasındaki farkın değerlendirilmesi erken tanıyı güçlendirir.

Boy kısalığı etiyolojisi

Boy kısalığı normalin varyantı veya patolojik nedenlere bağlı olarak görülebilir. Eski terminolojide normal varyant boy kısalığı olarak adlandırılan ailevi boy kısalığı ve konstitüsyonel (yapısal) büyüme gecikmesi, boy kısalıkların en sık nedenini (%50-70) oluşturmakta olup, güncel sınıflamada idiyopatik boy kısalığı grubunda tanımlanmaktadır.

Uzamayı, büyüme plağındaki kondrositlerin proliferasyonu ve apoptozu arasındaki denge lineer sağlar. Bu mekanizmanın düzenlenmesinde; hormonlar (BH, insülin benzeri büyüme faktörü-1- IGF-1, tiroit hormonu, glukokortikoidler, östrojen ve testosteron), proinflamuar sitokinler, parakrin mekanizmalar (fibroblast büyüme faktörü-FGF), kolajen, proteoglikan gibi eklem bileşenleri ve intraselüler yolaklar (MAPK yolağı, SHOX geni) rol almaktadır. Bu etkenlerin herhangi birindeki bozukluk boy kısalığına yol açmaktadır.

Boy kısalığına tanısal yaklaşım

Boy kısalığı olan bir vakada ayrıntılı antenatal ve postnatal öykü, doğru boy ölçümü ve verilerin yaş, cinsiyet ve topluma uygun eğriler kullanarak değerlendirilmesi, büyümenin izlenmesi (uzama hızı takibi), genetik potansiyelin (hedef boy) doğru hesaplanması ve kemik yaşı değerlendirmesi tanının en önemli basamaklarını oluşturmaktadır. Laboratuvar, radyolojik ve genetik tetkikler ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır.

1. Öykü alma

Öyküye doğum öncesi dönemden başlanmalı, annenin gebelik öyküsü, kronik hastalığı, gebelikte ilaç, sigara veya alkol kullanımı, plasental yetmezlik ve infeksiyon durumu sorgulanmalıdır.

Bebeğin doğum şekli, kilosu, boyu, baş çevresi ve bunların gebelik haftasıyla uyumlu olup olmadığı öğrenilmelidir. Yenidoğan döneminde hipoglisemi, uzamış sarılık, el ayak ödemi

varlığı büyüme hormon eksikliği veya çoklu hipofizer hormon eksikliği, Turner sendromu uyarıcı ipuçları açısından değerlendirilmelidir.

Postnatal öyküde geçirilen hastalık öyküsünün, kullandığı ilaçların sorgulanması gerekir. Pubertal öykü, pubertenin başlangıç yaşı ve ilerlemesi sorgulanmalıdır. Ulaşılabiliyorsa önceki boy ölçümleri sorgulanmalıdır, bu veri büyüme hızı ve büyümenin ne zaman yavaşladığının tespiti hakkında fikir verecektir.

Aile öyküsü

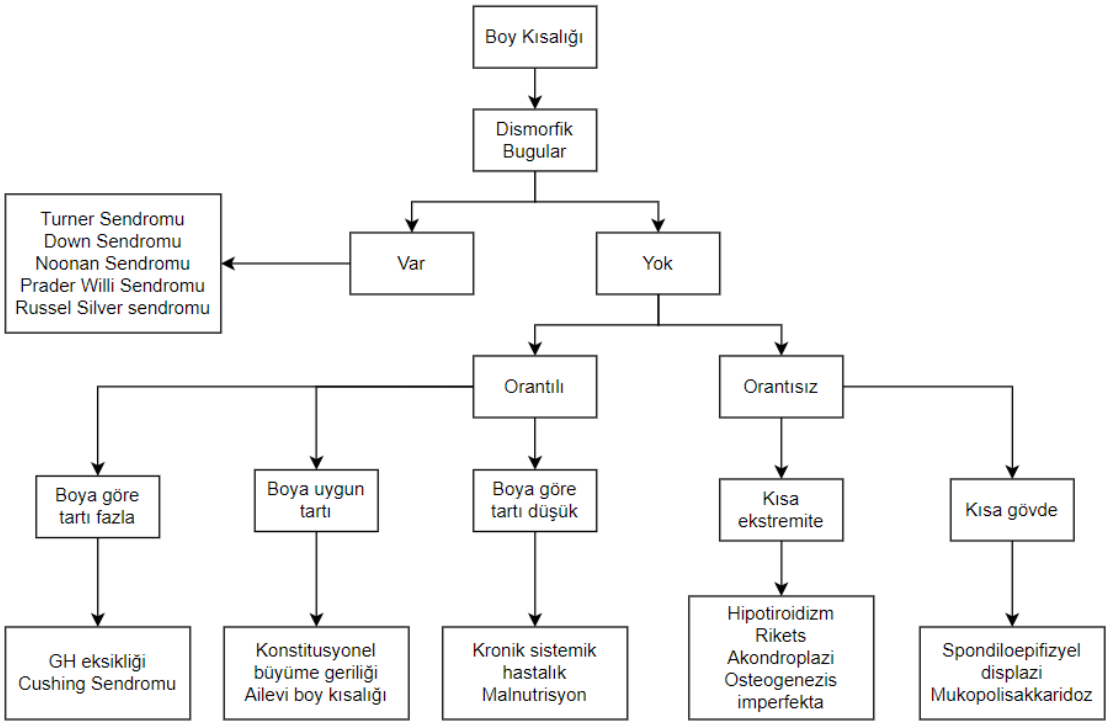
Anne, baba, varsa kardeşlerin boyları ölçülmelidir. Anne ve babanın puberte başlama yaşı ailevi gecikmiş puberte tanısında önemlidir. Aynı zamanda ailede kısa boy ve dismorfik bulgu olması genetik nedenleri düşündürmektedir. Otozomal resesif geçişli hastalıklar için akraba evliliği sorgulanmalıdır.

2. Fizik muayene ve oksolojik değerlendirme

Boy kısalığı şikayeti ile başvuran bir hastada öncelikle cinsiyet ve yaşa uygun persentil ve SDS değerlendirilerek boy kısalığının doğrulanması gerekir.

Kubitus valgus ve Madelung deformitesi, Turner Sendromu ve SHOX gen mutasyonlarında görülebilir. Obezite, aydede yüz varlığı, strialar Cushing sendromunu düşündürür. Çıkık alın, orta yüz hipoplazisi, burun kökü basıklığı, infantil yüz görünümü BH eksikliğini akla getirir. Puberte muayenesi Tanner evrelemesine göre yapılır. Mikropenis ve/veya inmemiş testis hipogonadizm bulgusu olabilir.

Boy kısalığına fizik muyane bulgularına yaklaşım Şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 2. Boy Kısalığına Fizik Muayene Bulgularına Göre Yaklaşım (3 numaralı kaynaktan alınmıştır).

3. Boy Uzama Hızının değerlendirilmesi

Boy uzama hızı, mevsimsel büyüme farklılıkları ve ölçüm hatalarına bağlı yorum hatalarını ortadan kaldırmak için, en az 6 ay, mümkünse bir yıl üzerinden değerlendirilmelidir. İki yaş ve üzeri çocuklarda en az 6 ay ara ile infantlarda en az 3 ay ara ile boy ölçümü yapılmalıdır.

Genetik boy hedefine ulaşma dönemi olan 0-3 yaş döneminde, yakalama büyümesi veya hedef boya iniş olabileceği olabilir. Yakalama büyümesi (catch-up büyüme), fizyolojik ve geçici hızlı büyüme durumudur. Büyüme eğrisinde 1 persentil eğrisi veya 0,67 SD yukarı kayma görülür. Hastalık veya açlık durumlarından kurtulma sonrası, SGA doğumlardan sonra görülebilmektedir. Aşağı kayma (catch-down) büyümesi; genetik hedefe inişin olduğu dönemdir. Fizyolojik ve geçici olarak büyüme yavaşlar. Doğum sonrası 3-6 aylar arası başlar 9-20 aylar arasında tamamlanır. Bir persentil eğrisi kayma (eğriyi bir kez kesme) fizyolojiktir. İki yaşın üzerindeki çocuklarda, büyüme persantil tablosunda boy persantilinin bir yılda bir major eğri aşağı düşmesi patolojik kabul edilmelidir. Boy kısalığı olan fakat yaşına uygun büyüme gösteren vakalarda ailevi boy kısalığı veya yapısal boy kısalığı ve ergenlik gecikmesi gibi normalin varyantı durumlar akla gelmelidir. Boyu normal persantiller içinde olduğu halde

büyüme hızının düşük saptanması, altta yatan bir hastalığın ilk belirtisi olabileceği unutulmamalıdır.

Büyüme hızı yaşamın ilk yılında en yüksek olup, ilk 6 ay toplam 16 cm, 6-12 ay arası 8 cm, 1-2 yaş arası, 10-12 cm/yıl; 2-4 yaş arası 7 cm/yıl; 4 yaştan ergenliğe kadar da 5-6 cm/yıl civarındadır. Ergenlik öncesi büyüme hızı düşer ve 3-4 cm/yıl gibi olur. Ergenlik döneminde kızlarda meme tomurcuklanması ile beraber 7-8 cm/yıl gibi, erkeklerde ise ergenlik ortalarında (testis volümü 10-12 ml iken) 9-10 cm/yıl gibi büyüme hızlanması görülür.

4. Hedef Boy hesabı

Ebeveynlerin boyları genetik potansiyeli yansıttığı için önemlidir. Hedef boy, anne ve baba boy toplamına erkeklerde 13 eklenip 2'ye bölünerek, kızlarda toplamdan 13 çıkarılıp 2'ye bölünerek hesaplanır. Bu hesaptan bulunan boyda +/- 8-10 cm değişim olabilir. Hedef boy SDS ile çocuk boy SDS arasında >1 fark olması patolojiktir.

5. Laboratuvar testler

Boy kısalığı olan bir vakada istenecek tetkikler klinik bulgulara göre farklılık gösterebilir. Öykü ve fizik muayene bulgusu olmasa da bazı kronik hastalıkların dışlanması gereklidir. Her olguda, tam kan sayımı mutlaka istenmelidir. Anemi hem talasemi, orak hücreli anemi gibi boy kısalığı ile giden hematolojik hastalıkların, hem de kronik hastalıkların bir bulgusu olabilir. Kronik enfeksiyon ve enflamasyon belirteci olarak sedimantasyon istenir. Kronik karaciğer ve infantil sistinosis, nadiren kronik böbrek yetmezliği başlangıç döneminde asemptomatik olup, boy kısalığı ile başvurabilir. Bu nedenle tüm vakalarda karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan elektrolitleri, idrar tetkiki alınmalı, 3 yaş altında renal tubuler asidoz için kan gazı değerlendirmesi yapılmalıdır. Çölyak hastalığı tek başına boy kısalığı ile başvurabilir. Tarama için anti-doku transglutaminaz antikoru istenir, çölyak hastalığına %10 oranda selektif IgA eksikliği eşlik edebileceğinden eş zamanlı total IgA düzeyleri de mutlaka istenmelidir. Selektif IgA eksikliği varlığında anti-endomisyum Ig G bakılması uygundur. Hipotiroidi ulusal tarama programı kapsamında olsa da edinsel hipotroidiler ve santral hipotiroidiyi atlamamak için her vakada T4 ile birlikte TSH bakılmalıdır. Her olguda kemik metabolizma hastalıklarını dışlamak için serum kalsiyum, fosfor ve alkelen fosfataz ölçülmelidir. On yaş üzeri çocuklarda, BKİ azalarak gidiyorsa veya BKİ SDS <-1 ise veya büyüme yavaşladı ise inflamatuvar barsak hastalıkları açısından gaitada Kalprotektin mutlaka istenmelidir.

Büyüme hormonu eksikliği düşünülen bir olguda ilk basamak olarak insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ve 3 yaş altında insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteini

(IGFBP-3) istenir, sonuçlar yaş, cinsiyet ve ölçüm tekniğine uygun değerler ile karşılaştırılır. IGF-1 değerinin malnütrisyon, hipotiroidi, çölyak hastalığı gibi durumlarda düşük olabileceği sonuçları değerlendirirken unutulmamalıdır. Kesin tanı için ileri inceleme olarak büyüme hormonu uyarı testleri yapılmalıdır.

6. Radyolojik değerlendirme

Kemik Yaşı

Kemik yaşı tayini için dominant olmayan el (sol el) kullanılır. Bilek grafisinde karpal kemiklerin ve epifizlerin gelişimi değerlendirilerek belirlenir. Kemik yaş tayini referans atlaslar (Greulich Pyle veya Tanner-Whitehouse) kullanılarak veya web tabanlı programlar ile değerlendirilebilir. Kemik yaşının takvim yaşı ve boy yaşı ile ilişkisi boy kısalığının tanısında fikir vermektedir (Tablo 2).

Tablo 2: Kemik yaşının takvim yaşı ve boy yaşı ile değerlendirilmesi

Kemik yaşı	Tanı
TY=KY>BY	Ailesel boy kısalığı
	İntrinsik nedenler (sendromlar, iskelet displazileri)
TY>KY=BY	Yapısal boy kısalığı ve ergenlik gecikmesi
	BH eksikliği
	Hipotiroidizm
	Kronik sistemik hastalıklar
	Cushing sendromu

TY:takvim yaşı, KY: kemik yaşı, BY: boy yaşı

Kemik yaşının takvim yaşına göre geriliği; yapısal boy kısalığı ve ergenlik gecikmesi gibi selim bir durumu veya büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi gibi patolojileri yansıtabilir. Yaşa uygun kemik yaşı sıklıkla ailesel boy kısalığını düşündürürken, ileri kemik yaşı erken ergenlikte veya büyüme kıkırdağının bit takım genetik hastalıklarında görülebilir. Fizyolojik olarak takvim yaşı ile kemik yaşı arasında; 2 yaş altında 6 ay, 2-4 yaş arasında 1 yıl, 4 yaş ile puberte arasında 1,5- 2 yıl farklılık olabilmektedir. Kemik yaşı kullanılarak öngörülen erişkin boyu hesaplanabilmektedir. Bunun için çeşitli hesap yöntemleri mevcuttur. Sıklıkla Bayley Pinneau yöntemi tercih edilmektedir ve 6-9 yaş üzerinde daha doğru sonuçlar vermektedir.

Orantısız boy kısalığı durumunda iskelet displazi değerlendirmesi için tüm vücut kemik grafisi (kemik survey) ileri inceleme olarak istenmelidir.

Hipofiz MR

Büyüme hormonu eksikliği tanısı almış olgularda, hipofizer hipolazi, kraniyofarinjioma gibi hipofizer kitleleri ekarte etmek için kraniyal ve hipofiz görüntüleme istenmelidir.

7. Genetik Testler

Boy kısalığına dismorfolojik bulguların eşlik etmesi genetik değerlendirme endikasyonu oluşturur. Bunun dışında ağır boy kısalığı (<-3 SDS), iskelet displazisi, ciddi BH eksikliği veya çoklu hipofizer hormon eksikliği olan, yakalama büyümesi yapamayan SGA vakalarında da genetik inceleme yapılması önerilir.

Nedeni açıklanamayan her kısa boylu kız çocuğunda Turner sendromu mutalaka akla gelmelidir. Bu nedenle idiyopatik boy kısalığı olan her kız hastaya karyotip analizi yapılmalıdır. Klinik olarak Turner şüphesi olup, periferik kandan yapılan karyotip tayini normal olan kızlarda, mümkünse doku örneklerinden (örneğin; yanak mukozası) mikroarray veya Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) yapılmalıdır.

SIK GÖRÜLEN BOY KISALIKLARI

İdiyopatik boy kısalığı

İdiyopatik boy kısalığı (İBK); altta yatan malnutrisyon, sistemik, endokrin ve kromozomal bir sorun olmaksızın boyun yaş, cinsiyet ve toplum standartlarına göre -2 SD altında olmasıdır. Bir dışlama tanısıdır. Boy kısalığı olan vakaların büyük çoğunluğu (%60-80) bu grup altında sınıflandırılsa da genetik inceleme yöntemlerinin gelişmesi ile bu oran azalmaktadır. Bu vakalarda, tüm ekson sekans (WES) yöntemi ile altta yatan *SHOX, ACAN, FGFR3, NPR2, PAPPA2* gibi gen mutasyonları saptanabilmektedir. Aynı zamanda metilasyon bozukluğu gibi epigenetik değişiklikler de İBK'ya neden olabilmektedir.

Yapısal boy kısalığı ve puberte gecikmesi

Yapısal boy kısalığı ve puberte gecikmesi, diğer bir adıyla konstitusyonel büyüme ve puberte gecikmesi olarak da bilinir. Bu vakaların en önemli özelliği kemik yaşının takvim yaşına göre geri olması ve ailede benzer klinik öykünün olmasıdır. Bu durum erkeklerde daha sık görülmektedir. Kemik yaşı boy yaşına yakın olup, takvim yaşından geridir. Yapısal boy kısalığı vakalarında puberte öncesi büyüme daha da yavaşlar, puberte gecikir ve bu dönemde BH eksikliği ile karışabilir. Ayırıcı tanı için büyüme hormon uyarı testleri gibi ileri inceleme gerekir. Buna rağmen, büyüme hormon eksikliği ile ayırıcı tanısı yapmak her zaman kolay olmayabilir.

Ailevi boy kısalığı

Ailevi boy kısalığında ebeveynlerden biri ve her ikisi de kısadır, dolayısıyla hedef boy da kısadır. Bu olguların doğum ağırlıkları genellikle normal, kemik yaşının takvim yaşı ile uyumlu ve büyüme hızı normaldir. Çoçuğun boy SDS'i ile hedef boy SDS'i arasındaki fark 1-1,5 SDS'i geçmez. Ailevi boy kısalığı vakalarında normal topluma göre daha sık iskelet anomalileri (5.metakarp kısalığı, rizomeli ve orantısız boy kısalığı) görülmektedir. Bu durum da ailevi boy kısalığı adı altında değerlendirilen bazı hastaların, aslında tanımlanmamış ılımlı iskelet displazileri olabileceğini destekler.

Tedavi

Boy kısalığının tedavisi altta yatan nedene göre değişmektedir. Malnütrisyonda beslenmenin düzeltilmesi, kalori açığının kapatılması esastır. Bu vakaların büyümeyi yakalayabilmesi yaklaşık %25-30 daha fazla enerjiye ve proteine ihtiyaçları vardır. Hastaların besin açıklarını karşılamak ve aileye beslenme eğitimi vermek önemlidir.

Ailevi boy kısalığının tedavisi yoktur. İdiyopatik boy kısalığı grubunda değerlendirilen bu grup boy kısalıklarında bazı ülkelerde büyüme hormon tedavisi devletin ödeme kapsamında olup, kullanılmaktadır. Etkinliği tartışmalıdır. Yapısal boy kısalığı ve puberte gecikmesi hastalarında final boy kısa olmayacağı için bu hastalar tedavisiz izlenebilir ancak hasta ve aile çok endişeli ise, cins steroidleri (östrojen ve testosteron) ile puberteyi ve dolayısıyla boy uzama atağını başlatmak gerekebilir. Cinsiyet steroidleri kısa süreli kullanılmalıdır.

Hipotiroidide tiroit hormon tedavisi, kronik hastalıklarda altta yatan hastalığın düzeltilmesi gereklidir. Büyüme hormonu eksikliğinde, SGA doğum öyküsü olan kısa boylu hastalarda, Turner sendromunda, kronik böbrek yetmezliğinde BH tedavisi kullanılabilmektedir.

İskelet displazilerinin bir çok tipinde tedavi mümkün değildir. Akondroplazide, C-tipi natriüretik peptit analoğu vosoritide kullanımının boy uzamasına katkı sağladığı bildirilmiştir. İlaç 2021 yılında kullanım onayı almış olup final boya etkileri konusunda henüz kısıtlı bilgi mevcuttur.

Kaynaklar

1. Demir K, Özen S, Konakçı E, Aydın M, Darendeliler F. A Comprehensive Online Calculator for Pediatric Endocrinologists: ÇEDD Çözüm/TPEDS Metrics. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2017;9(2):182-184.
2. Neyzi O, Binyıldız P, Alp H. Türk çocuklarında büyüme gelişme normları 1. İstanbul Tıp Fak Mecm. 1978;41: Supl 74:3-22.
3. Gönç E.N, Özön A, Alikaşifoğlu A, Kandemir N. Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi ve boy kısalığında tanısal yaklaşım. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2015; 58: 80-85
4. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, Baş F. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2015;7(4):280-93.
5. Lifshitz F, Botero D. Worrisoe growth. Growth and growth disorders. In: Pediatric Endocrinology. Lifshitz F(ed). Marcel Dekker Inc, New York:2001:1-46.
6. Grote FK,van Dommelen P, Oostdijk W, et al. Developing evidence-based guidelines for referral for short stature. Arch Dis Child 2008; 93:212–217.
7. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, et al. Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. J Clin Endocrinol Metab, November 2008, 93(11):4210 – 4217.
8. Collett-Solberga PF, Amblerb G, Backeljauw PF, et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. Horm Res Paediatr 2019; 92:1–14.
9. Oostdijk W, Grote FK, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Wit JM, et al. Diagnostic Approach in Children with Short Stature. Horm Res 2009; 72:206–217.

ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİ

Prof. Dr. Selda Ayça Altıncık
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Giriş

Obezite kişinin fiziksel, psikolojik sağlığını ve sosyal yaşamını bozacak kadar vücutta yağ birikimidir. Tüm dünya genelinde sıklığı giderek artmakta olup, özellikle son zamanlarda sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde görülme oranı artmıştır. Çocukluk çağındaki obezitenin yetişkinlikte de devam etmesi muhtemeldir ve kardiyometabolik ve psikososyal komorbiditenin yanı sıra erken ölümle de ilişkilidir.

Özellikle 1970'li yıllardan 2000'li yıllara doğru, çocuk ve ergenlerde obezite prevalansı kızlar için %0,7'den %5,6'a, erkekler için %0,9'den %7,8'e yükselmiştir. Daha sonra 2000 yılından bu yana, birçok yüksek gelirli ülkede vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması yüksek bir seviyelerde sabitlenmiş ancak düşük gelir düzeyi olan ülkelerde yükselmeye devam etmiştir.

Düşük gelirli ve orta gelirli ülkelerde, daha yüksek sosyoekonomik düzeye sahip çocukların aşırı kilo veya obeziteden etkilenme riski daha yüksek iken, yüksek gelirli ülkelerde durum tam tersidir.

Tanım

Obezite kişinin fiziksel, psikolojik sağlığını ve sosyal yaşamını bozacak kadar vücutta yağ birikimidir. İki yaş üzerinde; vücut kitle indeksinin (VKİ)'nin dikkate alınması önerilir. İki yaş ve üzerindeki çocuk ve adolesanlarda, VKİ ≥85. persentil ancak <95. persentil olanlar fazla kilolu, VKİ yaş ve cinsiyet için ≥95. persentil ise obez olarak tanımlanır (Tablo 1).

Ancak, VKİ'nin artmış vücut yağından ziyade, artmış vücut ağırlığını gösterdiği unutulmamalıdır. Kemik, kas kitlesi fazla veya boyu kısa olan bir çocukta VKİ yaşına göre yüksek çıkabilir. VKİ, vücut yağ dağılımını göstermez. Çocuklarda ve ergenlerde artmış abdominal veya santral obezite, kardiyometabolik risk ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle, bel çevresi / bel kalça oranı, bel/boy oranı veya cilt altı yağ kalınlığı gibi antropometrik ölçümler ile desteklenmelidir. Bel çevresi için bölgesel ve uluslararası olarak hazırlanmış yaş ve cinsiyete göre referans eğrileri (persentil) mevcuttur. Türk çocukları bel çevresi normal aralıkları Hatipoğlu ve ark. tarafından bildirilmiş olup, tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. İki yaş ve üzeri çocuklarda obezite tanımı ve derecelendirmesi

2 yaş ve üzeri	
Yaş ve cinsiyetine uygun değerlendirilen VKİ persentili	**Tanım**
≥85- <95 p	Fazla kilolu
≥ 95 p	Obez
• ≥ 95p'in %120'si • VKİ ≥35/kg^2	Ciddi obez (klas II)
• ≥ 95p'in %140'ı • VKİ ≥40/kg^2	Morbid obez (klas III)

Tablo 2. Türk çocukları bel çevresi verileri*

Age	Boys		Girls	
	n	Median (min–max)	*n*	Median (min–max)
0–28 days	108	31.00 (28.00–34.00)	108	31.00 (26.00–40.00)
28 days–3 months	49	38.00 (30.50–44.80)	44	37.50 (31.50–45.00)
3–<6 m	70	41.00 (33.00–48.00)	63	40.00 (34.50–49.50)
6–<9 m	78	42.00 (35.05–53.05)	64	41.13 (32.00–49.00)
9–<12 m	71	44.00 (35.10–52.00)	75	42.50 (34.60–51.25)
12–<15 m	58	43.63 (39.50–51.00)	56	43.50 (38.50–50.00)
15–<18 m	57	44.00 (40.30–50.50)	61	44.00 (39.00–50.00)
18–<21 m	54	44.00 (39.50–51.00)	73	43.80 (39.00–50.00)
21–<24 m	57	45.00 (39.50–51.00)	66	45.00 (38.10–50.00)
24–<27 m	36	46.40 (41.00–52.00)	52	46.00 (41.00–53.00)
27–<30 m	56	48.00 (41.50–54.00)	48	47.00 (41.00–52.00)
30–<33 m	57	48.00 (41.00–54.00)	48	46.70 (41.00–51.00)
33–<36 m	56	48.00 (41.00–54.00)	44	49.00 (43.00–53.30)
36–<39 m	50	48.75 (45.00–55.50)	51	49.00 (43.00–57.00)
39–<42 m	37	50.00 (45.00–56.75)	53	48.50 (43.00–57.00)
42–45 m	41	50.00 (45.00–55.20)	40	48.00 (42.50–58.00)
45–<48 m	51	49.50 (45.50–56.40)	44	50.75 (42.50–58.00)
48–<51 m	38	50.90 (45.00–57.00)	44	50.00 (45.00–58.00)
51–<54 m	41	51.00 (45.00–62.00)	45	51.00 (45.00–61.30)
54–<57 m	46	51.70 (46.00–60.60)	60	52.00 (45.00–59.00)
57–<60 m	44	52.00 (48.00–61.00)	38	51.50 (45.80–61.50)
60–<63 m	54	52.75 (46.00–62.00)	22	50.65 (45.00–61.40)
63–<66 m	47	52.00 (46.00–63.00)	46	52.75 (46.00–61.00)
66–<69 m	46	52.00 (47.00–68.00)	57	52.00 (45.0–62.00)
69–<72 m	47	52.00 (46.00–66.00)	55	52.00 (45.00–61.00)
72–<75 m	42	54.00 (48.00–64.00)	41	51.60 (47.00–64.60)
75–<78 m	30	51.75 (47.00–60.00)	35	51.50 (47.00–62.00)
78–<81 m	30	53.50 (47.00–66.00)	24	53.00 (48.00–66.00)
81–<84 m	20	55.00 (47.10–66.00)	19	53.00 (47.00–66.00)

*Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Poyrazoglu S, Borlu A, Horoz D, Kurtoglu S. Waist circumference percentiles among Turkish children under the age of 6 years. Eur J Pediatr. 2013 Jan;172(1):59-69.

Bel-boy oranının 0,5'ten fazla olması klinik araştırma ve çalışmalarda abdominal yağlanmanın göstergesi olarak bir karşılaştırma referansına ihtiyaç duymadan kullanılan iyi bir parametredir. Bel/kalça oranının adolesan erkeklerde >0,95; adolesan kızlarda >0,85 olması bir diğer abdominal obezite belirteci olarak kullanılabilir.

İki yaşın altındaki çocuklarda, uzunluğa (yatarak ölçülen boy) göre ağırlık ≥ 97,7 persentil olması obezite olarak tanımlanır.

Boya göre ağırlık = ölçülen ağırlık

çocuğun boyunun 50p olduğu yaşın (boy yaşı) ortalama ağırlığı

Vücut yağ oranı ölçen teknikler

Biyo-elektrik-empedans analizi, vücuda verilen zayıf elektrik akımının dokulardan geçerken oluşan voltaj düşmelerini (impedans) kaydederek vücut kompozisyonunu ölçer. Ölçüm, elektrik akımının kemik, yağlar gibi diğer dokulara kıyasla, su miktarı fazla olan dokulardan daha kolay geçmesi prensibine dayanır. Kolay uygulanan, tekrar edilebilir, hızlı ve girişimsel olmaması nedeniyle vücut yağ oranını değerlendirilmede en sık kullanılan yöntemler arasındadır. Analiz cihazları bir terazi görünümündedir. Ölçümler yemek, ağır egzersiz, vücudun su oranı gibi şeylerden etkilenir. Günün aynı saatlerinde benzer koşullarda yapılması doğruluğu arttırır.

Ultrasonografi ses dalgalarının iki farklı yapıdaki madde ile (yağ-kas gibi} karşılaştığında, farklı yansıması prensibine dayanır. Subkutan yağ ölçümünde, ultrason yöntemi bu yansımayı ölçer. USG 100 mm kalınlıkta subkutan yağ ölçülebilir ve 1 mm duyarlılıkla sonuç verilebilir.

Dual enerjili X ray absorsiyometre (DEXA), moleküler düzeyde vücut kompozisyonu tayininde kullanılan pratik, girişimsel olamayan bir tekniktir. İki farklı enerji seviyesinin dokulardaki soğurulma miktarının saptanması ile kemik ve yumuşak doku birbirinden ayrılır.

Manyetik rezonans görüntüleme, vücut yağ oranını gösteren bir başka teknik olup, pahalıdır. Rutin yağ ölçümü amaçlı kullanılmaz.

Pletismografi, yağ oranını havanın yer değiştirmesi yöntemiyle ölçer. Klasik gaz kanunlarına dayanır ve bir test odasının içinde oturan bir deneğin vücut hacmini ve dolayısıyla vücut yoğunluğunu elde etmek için bir basınç-hacim ilişkisi kullanır.

Etiyoloji

Obezite enerji alımı ve harcanması (enerji dengesi) arasındaki ilişkinin bozulmasından kaynaklanır. Enerji dengesinin düzenlenmesinde rol alan üç sistem vardır. Afferent sistem, açlık hakkında hipotalamusa nöroendokrin sinyaller taşır. Hipotalamus; periferik dokudan gelen sinyalleri alır ve çeşitli çekirdeklere ileterek yemenin davranışsal kontrolünde, açlık-tokluk sinyallerinin oluşmasında rol oynar. Burada anoreksijenik ve oreksijenik nöronlar bulunur. Anoreksijenik uyarılar sempatik sinir sistemini uyararak enerji harcanmasını arttırır. Efferent sistem, merkezi sinir sisteminde oluşan sinyalleri periferik dokulara iletir.

1- Eksojen (Basit) Obezite

Aşırı tüketime bağlı gelişen bu obezite tipine 'eksojen obezite' denir. En sık görülen obezite çeşididir. Enerji alımı ile harcanması arasındaki denge, çevresel ve davranışsal nedenlerle bozulmuştur. Engellenebilir bir obezite çeşididir.

Eksojen obezite gelişmesinde risk faktörleri

Çevresel ve davranışsal nedenler

Yerel, ulusal ve bölgesel politikalar ve aile tutumu çocuğun mikro çevre ve alışkanlıkları üzerine oldukça etkilidir. Oyun alanlarının sayısı, güvenirliliği, okullarda fiziksel aktiviteye yer ve zaman ayrılması çocuğun fiziksel aktivite alışkanlığı kazanmasında önemli role sahiptir. Sedanter yaşam ile mücadele edilmelidir. Çocukluk çağında ve ergenlik döneminde ekran başında geçirilen süre ile obezite arasındaki bağlantı birçok kesitsel çalışma ile belgelenmiştir. Ekrana maruz kalma, gıda tüketimine daha fazla maruz kalma, ekranları izlerken dikkatsiz yemenin artması, hareketsiz davranışların pekiştirilmesi ve uyku süresinin azalması yoluyla çocuklarda ve ergenlerde obezite riskini etkilemektedir.

Beslenme

Gıdaya erişim (örneğin, maliyetler ve bulunabilirlik), gıda pazarlama politikaları, medyanın gıda tüketimi üzerine etkisi örnek olarak verilebilir. Sağlıklı ve uygun fiyatlı ürünlerin mevcudiyeti, yerel marketlerdeki gıdaların denetimi, hazır gıda restoranlarının sayısı konusunda yürütülen sosyal politikalar çocuğun yeme davranışını şekillendirir. Ailenin yeme alışkanlıkları da yeme davranışı şekillendiren önemli bir etkendir.

Uyku süresi

Kötü uyku kalitesi, uyku süresinin kısa olması ve geç yatma zamanının, daha yüksek obezite riski, sedanter davranışlar, kötü beslenme ve insülin direnci ile ilişkili olduğuna dair

kanıtlar giderek artmaktadır. Uyku süresinin azlığı ile leptin düzeyleri azalır; ghrelin düzeyleri artar. Bunlar da iştahı arttırır.

Antenatal dönem, in-utero çevre ve süt çocukluğu döneminde oluşan riskler

Yaşamın erken dönemlerindeki çeşitli faktörler çocukları obezite gelişimi açısından yüksek risk altına sokar. Bu faktörler arasında hamilelik öncesi maternal obezite, aşırı gebelik kilo alımı ve gestasyonel diyabet yer almaktadır. Bu durumlar artmış doğum ağırlığı ile ilişkilidir.

Sistematik incelemelerden elde edilen meta-analizler, emzirmenin daha sonraki çocuk obezitesine karşı ılımlı derecede koruyucu bir etkisi olduğunu göstermektedir. İnce bağırsakta, barsak mikrobiyotasını oluşturan bakteri çeşitliliği vardır. Mikrobiyota yaşamın ilk iki yılında şekillenir ve metabolik olarak koruyucu fonksiyonları vardır. Herhangi bir sağlık sorunu olmayan, ilaç kullanmayan kişilerde, bağırsak florasının %90'ını gram pozitif Firmicutes Actinobacteria, gram negatif Bacteroidetes ve Proteobacteria, grubu bakteriler oluşturmaktadır. Barsak mikrobiyotasındaki değişikler (disbiyozis), besin sinyal yolaklarını, gastrointestinal kaynaklı hormon salgılanmasını değiştererek enerji, açlık-tokluk sinyallerinin dengesini bozarak metabolik bozuklulara ve obeziteye neden olabilir. Anne sütü ile beslenme barsak mikrobiyotasıın dengesini olumlu şekilde etkileyen, koruyucu bir faktördür. Tamamlayıcı beslenmeye 4 aylıktan önce başlanması, özellikle mama ile beslenmenin, aşırı kilolu olma olasılığını arttırdığını gösteren kanıtlar vardır.

Genetik risk faktörleri

Alınan enerjinin %70-75'i bazal metabolizma, %20-25'i fiziksel aktivite, %5-10'u termogenez için kullanılır. Bu fonksiyonları kontrol eden birçok gen var (örn; *FTO*). İkiz çalışmaları, evlat edinilen çocuklardaki çalışmalar eksojen obezite de genetik faktörlerin rolünün olduğunu kanıtlamaktadır. Çalışmalar, kalıtsal faktörlerin adipozitedeki varyasyonun yüzde 40 ila 85'inden sorumlu olduğunu, ancak sorumlu genetik polimorfizmlerin çoğunun henüz izole edilmediğini göstermektedir. Obeziteye genetik yatkınlık muhtemelen mevcuttur, ancak bu faktörler için moleküler mekanizmaların çoğu henüz belirlenmemiştir. Dahası, genetik ve çevresel faktörler etkileşim halindedir, öyle ki sağlıklı bir ev ortamı genetik faktörlerin etkisini azaltabilir.

Endokrin nedenler

Obez çocuk ve ergenlerin %1'inden daha azında kilo alımının endokrin nedenleri tespit edilmiştir. Bu bozukluklar genellikle şiddetli obeziteden ziyade aşırı kilolu veya hafif obezite ile ilişkilidir (Tablo 3). Olguların çoğunda boy kısalığı, uzamada yavaşlama vardır.

Tablo3. Obezite yol açan endokrin nedenler

Endokrin neden	Klinik ipuçları
Hipotroidizm	Boy uzamasında azalma, çoğunlukla sıvı retansiyonuna bağlı olarak hafif hızlanmış kilo alım, halsizlik, kabızlık, ergenlik gecikmesi.
Kortizol fazlalığı	Boy uzamasında azalma, merkezi yağ dağılımı, kilo alımında hızlanma. Supraskapular yağ yastığı, strialar, akne, hirsutizm, insülin direnci belirtileri, nöropsikolojik değişim
Büyüme hormon eksikliği	Boy kısalığı kilo alımında hafif artış, gecikmiş kemik yaşı. İnfantil yüz görünümü, basık burun köprüsü.
Pseudohipoparatroidizm tip 1a (Albright herediter osteodistrofi)	Yuvarlak yüz, obezite, kısa dördüncü metakarpal kemikler, boy kısalığı, gelişme geriliği, hipokalsemi, subkutan kalsifikasyonlar ve hiperparatiroidi.

2- Endojen Obezite

Enerji dengesini kontrol eden genetik, hormonal veya sendromik bozukluklara bağlı gelişen obezite 'endojen obezite' olarak adlandırılır. Bunlar nadir görülür ve erken (< 5 yaş) başlangıçlı obezite ile karakterizedir. Sıklıkla başka sistem patolojileri de eşlik eder.

3- Sendromik Obezite

Obezitenin birincil belirti olduğu çeşitli spesifik sendromlar tanımlanmıştır (Tablo 4). Bunlar obezitenin nadir nedenleridir ve üçüncü basamak merkezlerde çocukluk çağı obezitesinin yüzde birinden daha azını oluşturur. Obezite, Down sendromu gibi yaygın birkaç genetik sendromun bir bileşeni olarak görülebilir. Obezite ile ilişkili genetik sendromları olan çocuklarda kilo alımı tipik olarak erken başlangıçlıdır (<4-5 yaş). Obez olmanın yanı sıra, fizik muayenede karakteristik bulgulara sahiptirler. Bunlar arasında dismorfik özellikler, kısa boy, gelişimsel gecikme, zihinsel engellilik, retinal değişiklikler veya sağırlık sayılabilir. Prader-Willi bu sendromların en yaygın olanıdır ve bebeklik döneminde hipotoni ve beslenme güçlükleri (genellikle gelişememe ile birlikte), erken çocukluk döneminde hiperfaji ve obezite ile birlikte gelişimsel gecikme ile karakterizedir. Prader-Willi ve Bardet-Biedl sendromları da dahil olmak üzere sendromların çoğu için genetik neden izole edilmiştir, ancak obeziteye neden olan kesin mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Obezitenin, iştah, açlık- tokluk sinyalleri

(gherlin, leptin) ile ilgili sorunlardan kaynaklandığına dair veriler mevcuttur. Prader-Willi sendromu için tanı kriterleri Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 4. Sendromik obezite nedenleri ve klinik ipuçları

Sendromik obezite nedeni	**Klinik bulgular**
Prader –Willi sendromu	Neonatal hipotoni, beslenememe,1-6 yaş başlayan obezite, hiperfaji, atipik yüz, hipogonadizm, mental retardasyon.
Bardet-Biedl sendromu	Mental retardasyon, retinal distrofi, hipogonadizm, renal anomali, polidaktili
Cohen sendromu	Retinal distrofi, mikrosefali, eklem laksisitesi, myopi, siklik nötropeni
Alström sendromu	Retinal distrofi, görme bozukluğu, sensörinöral işitme kaybı, dilate kardimyopati, diyabet, hepatik disfonksiyon
Frajil-X sendromu	Mental retardasyon, makroorşidizm, büyük kulak, büyük çene
Borjeson-Forsman Lehmann	Mental retardasyon, hipotoni, hipogonadizm, epilepsi
Albright herediter osteodistrofi	Boy kısalığı, fasiyal dismorfizm, iskelet anomalileri, (kare el)
TUB mutasyonu	Gece körlüğü, rod kon distrofi
16p11.2 delesyon sendromu	Mental retardasyon, otizm

Tablo 5. Prader-Willi sendromu için tanı kriterleri (5 numaralı kaynaktan alınmıştır).

Major kriterler	Minör kriterler
Neonatal ve infantil hipotoni (zayıf emmenin eşlik ettiği; yaşla azalan)	Azalmış fetal hareketler ve infantil letarji (yaşla azalan)
İnfantil dönemde beslenme problemleri ve zayıf kilo alımı	Karakteristik davranış problemleri (öfke nöbetleri, obsesif-kompulsif davranış, inatçılık, rijidite, çalma ve yalan söyleme gibi)
Santral obeziteye yol açan kilo alımı (1-6 yaş arası hızlı başlangıç)	
Karakteristik yüz görünümü (dar bifrontal mesafe, badem şeklinde palpebral fissürler ve aşağı dönük ağız)	Uyku bozukluğu ve apne
	Boy kısalığı
Hipogonadizm/hipogenitalizm; genital hipoplazi (kızlarda; küçük labia minör ve klitoris ve erkeklerde; hipoplastik skrotum); gecikmiş puberte ve infertilite	Boya ve yaşa göre küçük el ve ayaklar
	Görme bozuklukları (şaşılık ve miyopi)•
	Düz ulnar sınırın eşlik ettiği dar eller pigmentasyon
Gelişme geriliği/hafif-orta derecede mental gerilik/çoklu öğrenme yetersizlikleri	
	Hipopigmentasyon
	Kalın visköz salya•
Hiperfaji/yemek takıntısı	Artikülasyon bozukluğu
Kromozomal 15q11-q13 anormalliği	Deri yolma
	Görme bozuklukları (ezotropya, myopi)

Her bir majör kriter 1 puan, minör kriter ise yarım puandır, 3 yaşından küçüklerde 5 puan (4'ü majör kriter olmak üzere), 3 yaşından büyüklerde 8 puan (5'i majör olmaküzere) tanı için yeterlidir.

4- Monogenik Obezite

Monogenik obezite, obezitenin tek bir genin mutasyonu sonucunda oluşan, erken başlangıçlı, hiperfaji ile karakterize obezite tipi olup, oldukça nadirdir. Bunlardan birkaçı merkezi sinir sistemindeki melanokortin yolunu etkiler. Melanokortin 4 reseptör defektleri, monogenik obeziteye yol açan en sık nedendir ancak yine de nadirdir ve erken başlangıçlı obezitesi olan bireylerin %<5'inde obeziteye katkıda bulunur. Leptin eksikliği veya reseptöründe işlev kaybına neden olan mutasyonlar nadirdir ve genellikle akrabalık ile ilişkilidir. Monogenik obezite nedenleri ve klinik bulguları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Monogenik obezite nedenleri ve klinik bulguları

Monogenik obezite nedeni	**Klinik bulgular**
Konjenital leptin eksikliği *(LEP)*	Normal doğum ağırlığı, ilk 6 ayda başlayan hiperfaji-obezite santral hipogonadizm-hipotroidizm, T hücre sayısal ve fonksiyonel bozukluk, sık solunum yolu enfeksiyonu
Leptin reserptör eksikliği *(LEPR)*	Leptin eksikliği ile benzer klinik
POMC eksikiliğ *(POMC)*	Acth eksikliği-hipoglisemi-kolestaz, erken başlayan hiperfaji
Prokonvertaz eksikliği *(PC1)*	İlk yıllar malabsortif ishal, santral hipotroidi, diyabetes insipudus, büyüme hormon eksikliği.
Melanokortin-4 reseptör eksikliği *(MC4R)*	Erken başlangıçlı obezite-hiperfaji, büyümede hızlanma
SIM-1 mutasyonu	Erken başlayan hiperfaji-obezite, atipik otizm, gelişme geriliği
NTRK2 mutasyonu	Erken başlayan hiperfaji-obezite, atipik otizm, gelişme geriliği
BDNF mutasyonu	Erken başlayan hiperfaji-obezite, mental retardasyon
KSR2 mutasyonu	Erken başlayan hiperfaji-obezite

5- Hipotalamik Obezite

Hipotalamik lezyonlar, tedavisi özellikle zor olan hızlı ilerleyen şiddetli obeziteye neden olabilir (Tablo 7). Pediatrik yaş grubunda, hipotalamik obezite en sık kraniyofarenjiyom gibi santral sinir tümörlerinin cerrahi tedavisinden sonra ortaya çıkar ve genellikle multipl hipofizer yetmezlik ile birlikte görülür. Benzer paternler travma, tümör veya hipotalamusu etkileyen enflamatuar bir hastalıktan kaynaklanabilir. Obezite neden açlık ve doyma sinyallerinin düzenleyicisi olan hipotalamusun hasar görmesidir. İntrakranial tümör cerrahilerinden ve kranial radyoterapinden sonra gelişebilir ve hiperfajinin eşlik ettiği ciddi obezite ile sonuçlanır.

Tablo 7. Hipotalamik obezite nedenleri ve klinik bulgular

Obezite nedeni	Klinik bulgu
Santral sinir sistemi ameliyatından sonra (örneğin, kraniyofarenjiyom için)	Ani çok hızlı kilo alımı, hiperfaji, genellikle multipl hipofizer yetmezlik eşlik eder.
ROHHAD/ROHHADNET sendromu	Erken çocukluk döneminde hızlı başlangıçlı obezite, merkezi hipoventilasyon ve otonomik düzensizlik (hipertermi veya hipotermi).
Konjenital santral hipoventilasyon sendromu (erken veya geç başlangıçlı	Belirgin santral hipoventilasyon ve otonomik disfonksiyon; PHOX2B gen mutasyonları ile ilişkilidir.

Klinik değerlendirme

Obezite ile başvuran bir olguda hikaye almanın tanısal gücü çok yüksektir. Gestasyonel obezite de dahil olmak üzere doğum öncesi ve doğum öyküsü, gestasyonel diyabet, annenin sigara içmesi, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, emzirme süresi dahil olmak üzere bebek beslenmesi ve tamamlayıcı gıdalara başlama zamanlaması mutlaka sorgulanmalıdır.

Obezite öyküsü olan aile üyeleri; tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabet; hipertansiyon, dislipidemi, ve kardiyovasküler hastalıklar; obstrüktif uyku apnesi; polikistik over hastalığı; bariatrik cerrahi; yeme bozuklukları; ve ruh sağlığı bozuklukları olan aile bireylerinin olup olmadığı öğrenilmelidir.

Sendromik veya genetik obezite açısından, hastanın psikiyatrik veya davranışsal dahil olmak üzere genel tıbbi geçmişi, aldığı tanılar, motor gelişimdeki gecikmeler de dahil olmak üzere gelişimsel geçmiş, konuşma veya bilişsel gelişim mutlaka sorgulanmalıdır. Sendromik obezitelerde sık görülen retinitis pigmentosa açısından görme sorunu olup olmadığı sorulmalıdır. Glukokortikoidler, anti-epileptikler (örn. sodyum valproat) ve antipsikotikler gibi ilaçlar obeziteye neden olabilir.

Beslenme ve yeme davranışları, kahvaltı tüketimi, atıştırma, gizlice yeme veya yiyecek gizleme, içecek tüketimi (gazlı içecekler, meyve suları, diğer şekerli içecekler); ailenin yemek ve yeme ile ilgili rutinleri öğrenilmelidir. Fiziksel aktivite: okula ulaşım ve okuldan ulaşım; katılım, beden eğitimi dersinde organize spora katılım, dans veya dövüş sanatları; spor salonu üyeliği, okul sonrası ve hafta sonu aktiviteleri sorulmalıdır. Ekran başında geçirilen süre (televizyon, video oyunu, cep telefonu, tablet, bilgisayar kullanımı), ekran izleme alışkanlıkları

(örn. yemek sırasında, gece), sosyal medya kullanımı, uyku davranışları, yatma zamanı rutinleri, uyku ve uyanma zamanları sorgulanmalıdır.

Obezitenin komplikasyonları açısından iyi bir semptom sorgulaması yapılmalıdır. Obezitenin zorbalık, zayıflık gibi psikolojik etkileri, benlik saygısında azalma, anksiyete, depresyon yapabileceği unutulmamalıdır. Uyku rutinleri, horlama veya olası uyku apnesi varlığı (örn, gündüz uyuklama ve tanık olunan apne), egzersiz intoleransı, egzersize bağlı bronkokonstriksiyon, dispne açısından hastadan öykü alınması uygundur.

Fizik muayenede, boy, ağırlık, bel çevresi ölçülmeli ve bu verilerin yaş ve cinsiyete uygun büyüme eğrilerinde değerlendirilmeli, VKİ hesaplanmalıdır. Boy uzamasının yavaşlaması veya boy kısalığı varlığında Cushing, BH eksikliği, hipotroidi gibi endokrin hastalıklar akılda tutulmalıdır. Her hastada kan basıncı ölçülmeli, yaş ve cinsiyete uygun olarak hazırlanmış normal aralıklara göre değerlendirilmelidir. Cilt muayenesi yapılmalı, insülin direnci, tip 2 diyabet açısından akantozis nigrikans, Cushing açısından stria varlığı aranmalıdır. Yağ dağılımı (özellikle santral), bufalo hump bakılmalıdır. Sendromik obeziteler açısından dismorfoloji muayenesi (yüz şekli, dudak- göz şekli, atipik bulgu varlığı) yapılmalı, gonadlar ve puberte değerlendirilmelidir (özellikle hipogonadizm açısından). Polidaktili varlığı, nöromotor gelişim basamaklarının değerlendirilmelidir.

Laboratuvar değerlendirmesi

Eksojen obezite düşünülen fazla kilolu (VKİ ≥85 p) veya obez olan her çocuk ve adolesanda obeziteye ikincil komorbiditeler araştırılmalıdır. Bunlar insülin direnci-diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi, karaciğer yağlanması (hepatosteatoz), obstruktif uyku apnesidie. Bu açıdan Tablo 8'de verilen tetkikler istenmelidir. Hipotroidiye ilişkin klinik bulgu yoksa tiroit fonksiyon testlerine rutin olarak gerek yoktur. Obezitede kompansasyon mekanizmalara bağlı olduğu düşünülen ılımlı (<7 IU/L) TSH yükseklikleri görülebilir, T4 düşüklüğü eşlik etmediği sürece tedavi gerekliliği yoktur. Sendromik, genetik, hipotalamik veya endokrin nedenlere bağlı obezite düşünüldüğünde buna yönelik ileri testler planlanabilir.

Obezitede artmış yağ dokusu nedenli insülin duyarlılığında azalma, yani insülin direnci oluşur. İnsulin direnci ile birlikte bozulmuş glukoz toleransı, dislipidemi, hipertansiyonu gibi diğer komorbid durumlar birarada ise buna metabolik sendrom denir. Çocukluk/adolesan çağında metabolik sendrom tanısı için farklı kriterler kullanılabilmektedir (Tablo 9). Bu kriterlerin temel prensibi obezite tanımında VKİ değil, bel çevresini kullanmaları ve en az 3 kriterin birlikte olmasıdır.

Tablo 8. Obezite ve fazla kiloluluk varlığında yapılması gereken laboratuvar incelemeleri

Komorbidite adı	**Laboratuvar tetkiki ve sonucun yorumu**
Pre-diyabet	**HbA1c** %5.7 - <6.5 (48 mmol/mmol) * **AKŞ** ≥100 mg/dL ancak <126 mg/dL **OGTT glukoz** ≥140 ancak <200 mg/dL
Diyabet	HbA1c ≥ %6.5 AKŞ ≥ 126 mg/dL (8 saatlik açlık) OGTT glukoz ≥ 200 mg/dL Semptom varlığında random KŞ ≥ 200 mg/dL
Dislipidemi	**Trigliserid** 0-9 yaş:≥100 mg/dL 10-19 yaş: ≥130 mg/dL **LDL** ≥130 mg/dL **T.Kolesterol** ≥200 mg/dL **HDL**<40 mg/dl **Non-HDL kolesterol** ≥145 mg/dL
Prehipertansiyon ve hipertansiyon	**3-11 yaş** KB >90p ancak <95 p=pre-HT KB≥ 95p ancak <99p + 5 mmHg=evre 1 HT KB≥ 99p + 5 mmHg= evre 2 HT
	12-17 yaş KB >90p ancak <95 p veya >120/80 mm-hg=pre-HT KB≥ 95p ancak <99p + 5 mmHg= evre 1 HT KB≥ 99p + 5 mmHg= evre 2 HT
	18-21 yaş KB≥120/80 ila 139/89 mm-hg= pre-HT KB≥140/90 ila 159/99 mm-hg= stage 1 KB≥160/100 ila 179/109mm-hg= stage 2 KB>180/110 mm-hg= stage 3
Obstruktif uyku apnesi	Gerekirse polisomnografi
Psikiatrik değerlendirme	Gerekirse pskisiatrist değerlendirmesi

AKŞ: açlık kan şekeri, KB: kan basıncı, HDL: high density lipoprotein, OGTT:oral glukoz tolerans testi

Tablo 9. Metabolik sendrom tanı kriterleri

Metabolik sendrom tanı kriterleri			
	Cook et al.	**Ferranti et.al**	**IDF (zimmet et al)**
Kriterler			
Obezite	BÇ ≥90 p	BÇ>75 p	10-15 YAŞ; • BÇ ≥ 90 p (10-15 yaş) > 15 YAŞ; • BÇ ≥ 94 cm (erkek) • BÇ ≥ 80 cm (kız)
Glukoz intoleransı	AKŞ ≥ 110mg/dL	AKŞ ≥ 110mg/dL	AKŞ ≥ 110mg/dL veya Tip 2 DM tanısı
Dislipidemi (TG)	TG ≥ 110mg/dl	TG ≥ 100mg/dl	TG ≥ 150mg/dl
Dislipidemi (HDL)	HDL≤40 mg/dL	HDL≤50 mg/dL	HDL<40 mg/dL
Yüksek tansiyon	KB ≥90 p	KB ≥90 p	Sistolik KB ≥ 130 mm-hg veya Diyastolik KB ≥ 85 mm-hg veya Daha önceden HT tanısı ile tedavi alıyor olmak
Tanı	≥3 kriter	≥3 kriter	Obezite + 2 kriter

AKŞ: açlık kan şekeri, BÇ: bel çevresi, KB:kan basıncı, TG:trigliserid, HDL: high density lipoprotein

Çocuklarda insülin direncinin tespitinde erişkinlerde olduğu gibi HOMA-IR hesaplanması sık olarak kullanılmaktadır. HOMA-IR hesabı aşağıdaki formüle göre yapılır;

Homa –IR= açlık insülin (m U/ml) x açlık glukozu (mg/Dl) /405

veya

açlık insülin (m U/ml) x açlık glukozu (mmol/lt) /22,5

Prepubertal çocuklarda HOMA-IR>2,5, pubertede >3,16-4 olması insülin direnci olarak tanımlanır. Ancak rutin açlık insülin ölçümünün klinik uygulamadaki yararlılığına ilişkin bilimsel kanıtlar yetersizdir. Birçok klinisyen komorbiditelerin teşhisi için insülin değerlerini ölçerken bunun bu ölçüm tavsiye edilmemektedir. Obezite insülin direnci/hiperinsülinemi ile ilişkili olsa da, klinik ortamda plazma insülin konsantrasyonunu ölçümü yaparak insülin direncini teşhis etme girişimlerinin hiçbir değeri yoktur, çünkü tanısal değeri yoktur. Açlık insülin konsantrasyonları insüline dirençli ve insüline duyarlı gençler arasında önemli ölçüde örtüşmektedir. Bu nedenle, glikoz veya lipidlerin aksine, normali anormalden ayıran, insülin

direncini evrensel olarak tanımlayan, kabul görmüş, klinik olarak kullanışlı sayısal bir kesim noktası yoktur. Genel uygulamada insülin direncini teşhis etmeye çalışmak için açlık insülin konsantrasyonlarının ölçülmesinden vazgeçilmelidir.

Tedavi

Çocuklarda ve ergenlerde obezite tedavisi yağlanmayı azaltmak, obezite ilişkili fiziksel ve psikososyal sorunları iyileştirmek ve komorbiditenin gelişmesini önlemeyi amaçlar.

Eksojen obezite varlığında tedavinin temelini yaşam tarzı değişikliği oluşturur. Çocuğun beslenme fiziksel aktive alışkanlıklarını değiştirmek ve bunu sürdürülebilir şekilde yapmak gerekir. Sürdürülebilir değişikler ancak aile ve sosyal çevrenin (okul, arkadaş) sürece katılması ile mümkün olacaktır. Çocuklara hazır gıda tüketiminde azaltma, ilave sofra şekeri tüketiminde azaltma, şekerle tatlandırılmış içeceklerin ortadan kaldırılması, yüksek fruktozlu mısır şurubu içeren gıdaların tüketiminde azalma, yüksek yağlı, yüksek sodyumlu veya işlenmiş gıdaların tüketiminde azaltma, meyve suyu yerine bütün meyve tüketimi gibi sağlıklı ve yeterli beslenme önerileri mutlaka verilmelidir.

Obeziteye bağlı komplikasyonların iyileştirilmesi için gereken VKİ azaltma derecesi bilinmemektedir ancak VKİ z-skorunda 0,25-0,5 azalma klinik olarak önemli bir eşik temsil eder. Hareketsizliğin azaltılmasını desteklemek, en az 20 dakika orta ila şiddetli, ideali her gün 60 dakika hedefiyle fiziksel aktivite önermek uygundur. Hareketsizliği azaltmak adına, çocukların akademik amaçlı olmayan ekran süresini ve dijital faaliyetler gibi sedanter davranışlarını günde 1 ila 2 saate kadar kısıtlamak önerilmelidir.

Çocuklar için ilaç tedavisi çok kısıtlı durumlarda önerilmektedir. Yoğun yaşam tarzı değişikliği programına rağmen kilo alımının sınırlanamadığı veya komorbiditelerin iyileştirilemediği durumlarda farmakoterapi önerilebilir ancak fazla kilolu olup obez olmayan, 16 yaşından küçük çocuk ve ergenlerde obezite ilaçlarının klinik çalışmalar dışında kullanılması önerilmemektedir. Anti obezite ilacını 12 hafta boyunca tam dozajında aldıktan sonra VKİ/VKİ z skoruna sahip azalma yoksa tedavi kesilmelidir.Bu grupta en sık kullanılan ilaçların başında Metformin olup, > 10 yaş Tip 2 Diabetes Mellitus için FDA onayı mevcuttur. Hepatik glukoneogenezisi inhibe eder, periferik dokularda (kas, KC) insülin aracılı glukoz kullanımını arttırır. Kilo verdirme mekanizması bilinmemektedir. Günlük 500 mg-2000 mg/gün, iki dozda verilir. Gastrointestinal (diyare, gaz, hazımsızlık), yan etkileri nedenli düşük doz başlanmalı ve yavaş arttırılmalıdır. Nadir de olsa laktik asidoz (nadir ama ciddi) yapabilir. Metforminle ilişkili laktik asidoz vakaları ölüm, hipotermi, hipotansiyon ve dirençli

bradiaritmilerle sonuçlanmıştır. Metforminle ilişkili laktik asidozun başlangıcı genellikle hafiftir ve sadece halsizlik, miyalji, solunum sıkıntısı, somnolans ve karın ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlar eşlik eder. Metforminle ilişkili laktik asidoz, yüksek kan laktat seviyeleri (>5 mmol/L), anyon açıklı asidoz (ketonüri veya ketonemi kanıtı olmaksızın) ve artmış laktat/piruvat oranı ile karakterize edilmiş olup metformin plazma seviyeleri genellikle >5 mcg/mL'dir.

Orlistat, Amerika Birleşik Devletleri'nde ergenlerde kilo kaybı endikasyonu için onaylanmıştır; düşük etkinliğe sahiptir. Mekanizması, pankreatik lipazları inhibe ederek yağ sindirimini değiştirmektir, bu da birçok hasta için kabul edilebilirliğini sınırlayan gastrointestinal yan etkilere neden olur.

Fentermin, iştahı azaltan ve enerji harcamasını artırabilen bir norepinefrin geri alım inhibitörüdür, hipotalamik pro-opiomelanocortin (POMC) düzeylerini arttırır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 16 yaşından büyük ergenlerde kısa süreli kullanım (12 hafta) için onaylanmıştır. Daha uzun süreli bir çalışma (altı ay), kalp atış hızı ve kan basıncında artış gibi yan etkilerle birlikte VKI üzerinde ılımlı- orta düzeyde etki göstermiştir. Kardiyovasküler hastalık öyküsü veya kontrolsüz KVS hastalık, hipertiroidizm, glokom ve monoamine oxidase inhibitörleri ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

Semaglutid, haftada bir kez subkutan uygulama için tasarlanmış bir glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analoğudur. Obezitesi olan 201 ergende yapılan 68 haftalık randomize bir çalışmada, subkutan semaglutid (diyet ve egzersizle birlikte haftada bir kez 2,4 mg), tek başına diyet ve egzersize kıyasla önemli ölçüde kilo kaybıyla sonuçlanmıştır. Subkutan semaglutid Amerika Birleşik Devletleri'nde ergenlerde obezite tedavisi için ruhsatlıdır ve aynı zamanda tip 2 diyabet tedavisinde de onayı vardır. Semaglutidin oral formu (Rybelsus) da mevcuttur ve yetişkinlerde tip 2 diyabet için onaylanmıştır, ancak kilo yönetimi için kullanımı değerlendirilmemiştir.

Liraglutide, bir GLP-1 analoğu olup, ergenlerde yapılan randomize bir çalışmada, liraglutid ılımlı kilo kaybıyla sonuçlanmıştır. Kullanımı, gastrointestinal yan etkilerin yüksek sıklığı ve günlük subkutan enjeksiyon ihtiyacı ile sınırlıdır. Liraglutid, Amerika Birleşik Devletleri'nde 12 yaş ve üzeri obezite hastası ergenlerde kilo kaybı için onaylanmıştır. Ayrıca, tip 2 diyabetli ergenler için kilo kaybından daha düşük bir doz kullanılarak ikinci basamak bir tedavidir.

Bariyatrik cerrahi

Bariyatrik cerrahi çok titizlikle seçilmiş, kısıtlı vakalarda önerilir. VKİ>35 kg/m^2 olup, obezitenin majör komorbiditeleri (T2DM, orta-ciddi uyku apnesi, psödotümör serebri, spora engel ortopedik sorunlar ve ileri fibrozis ile giden non-alkolik steatohepatit) olan ergenler veya VKİ >40 kg/m^2 olup daha hafif komorbiditeleri olan (hipertansiyon, dislipidemi, hafif uyku apnesi, non alkolik steatohepatit ve obeziteye ikincil aşırı psikolojik sıkıntı) olanlar da adaydır.

Bariyatrik cerrahi önerme kriterleri aşağıdaki gibidir;

- VKİ değeri >40 kg/m^2 veya VKİ >35 kg/m2 + anlamlı komorbiditesi olan, Tanner 4 veya 5 pubertal evresine ulaşmış ve final veya finale yakın yetişkin boya sahip olmak
- Farmakoterapi eşliğinde veya tek başına yaşam tarzı değişikliği programına uyulmasına rağmen rağmen, aşırı obezite ve komorbiditeler devam etmesi
- Altta yatan tedavi edilmemiş psikiyatrik hastalığının olmaması
- Sağlıklı beslenme alışkanlıkları ve aktivite ilkelerine uyum sağlama becerisi gösteriyor olması
- Deneyimli bir pediatrik bariatrik cerrahi merkezinde erişimi olanağının olması

Ameliyat malabsorptif, restriktif veya kombinasyon şeklinde olabilir. Bariyatrik cerrahi, multidisipliner bir yaklaşımın gerektirir. Ekipte bir bariatrik cerrah, bir pediatrik cerrah, komorbiditeleri taramak ve yönetmek için obezite uzmanı, diyeti planlamak ve yeterli beslenmeyi sağlamak için diyetisyen, ilk muayeneyi gerçekleştirecek bir ruh sağlığı uzmanı, psikolojik değerlendirme ve danışmanlık sağlamanması ve ameliyat sonrası takibin planlanması gerekir. Uzun süreli takip, beslenme kurallarına uyumu sürdürmek için gereklidir.

Sonuç

Pediatrik obezite kalıcı, epidemik, uluslararası bir sorundur ve pediatrik obezite ve komorbiditelerinin önlenmesi büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, Yanovski JA. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Mar 1;102(3):709-757.

2. Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G, Baur LA. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 May;10(5):351-365. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00047-X.
3. Ayşehan Akıncı. Eksojen obezite in Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet. Feyza Darendeliler, Zehra Aycan, Cengiz Kara, Samim Özen, Erdal Eren (eds). İstanbul Tıp Kitabevleri, 1. Baskı, 2012
4. Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. C R Biol. 2017 Feb;340(2):87-108.
5. Albayrak HM, Eklioğlu BS. Çocukluk Çağında Sık Görülen Obezite Sendromları. J Curr Pediatr 2016;14:82-7
6. Singhal V, Sella AC, Malhotra S. Pharmacotherapy in pediatric obesity: current evidence and landscape. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2021 Feb 1;28(1):55-63.
7. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hesse D, Jeppesen OK, Kelly AS, Mastrandrea LD, Sørrig R, Arslanian S; STEP TEENS Investigators. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. N Engl J Med. 2022 Dec 15;387(24):2245-2257.
8. Chadda KR, Cheng TS, Ong KK. GLP-1 agonists for obesity and type 2 diabetes in children: Systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2021 Jun;22(6):e13177.

1992 TIP FAKÜLTESİ

NORMAL FİZYOLOJİK PUBERTE VE PUBERTE PREKOKS

Prof. Dr. Selda Ayça Altıncık
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Normal fizyolojik puberte

Tanım

Ergenlik ve puberte benzer anlamlarda kullanılsa da farklılıklar içermektedir. Puberte, çocukluktan yetişkinliğe geçiş dönemindeki nöroendokrin ve fiziksel değişiklikleri tanımlar. Ergenlik ise terminolojik olarak hem fiziksel hem de ruhsal ve sosyal olarak değişim sürecini kapsamaktadır.

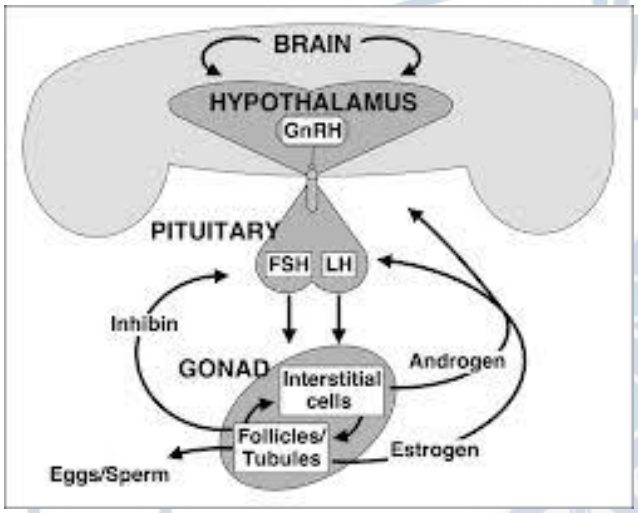
Puberte dönemi, ikincil cinsiyet özelliklerinin kazanımı ve üreme yeteneğinin kazanılması ile sonlanır ve erişkinlik dönemi başlar. Puberte normal zamanda ve sürede olması durumunda fizyolojik bir süreçtir. Bu dönemde, her iki cinsiyette birincil (gonad ve iç genital yapılar) ve ikincil (meme gelişimi, pubik kıllanma, erkek veya dişiye özgül vücut tipi oluşumu, ses kalınlaşması gibi) cinsiyet özellikleri belirginleşir ve gelişir. Erkeklerde testis boyutlarının artması, prostat büyümesi, kızlarda over boyutlarında artış, overde follikül sayı ve çaplarının artması, uterus büyümesi, vajende pH ve sitolojik yapısının değişmesi birincil cinsiyet özelliklerine örnektir. İkincil cinsiyet özellikleri olarak; kız çocuklarda meme gelişimi, pubik ve aksiller kıllanmanın başlaması, yağ dokusunda artma, ter kokusu değişikliği; erkek çocukda penis büyümesi, pubik ve aksiller kıllanma, kas kitlesinde artma, sakal, bıyık gibi fasiyal kıllarının çıkması örnek olarak verilebilir.

Pubertenin erkeklerde 9-14 yaş, kızlarda 8-13 yaş aralığında başlar ve süreçin tamamlanması ortalama 4,5 yıl sürmektedir.

Pubertenin Hipotalamo-Hipofizer Hormonlar Tarafından Kontrolü

Hipotalamus-hipofiz-gonad (HHG) aksının (Şekil 1) aktivasyonuna gonadarş denir. Hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) pulsatil uyarısı ile hipofiz bezinden gonadotropinler olarak adlandırılan follikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) salgılanır. Doğumdaki sonraki ilk altı ayda HHG aksı aktif durumdadır ve bu durum ‘mini puberte’ olarak bilinir. Mini puberte nadiren iki yaşa kadar devam edebilir. Daha sonra HHG aksı puberteye kadar baskılanır. Çocukluk döneminde, GnRH salınımı çok düşük

düzeydedir dolayısıyla gonadotropinlerin düzeyi de oldukça düşüktür. Pubertenin ilk başlangıç aşamsında, GnRH salınımı pulsatile hale gelir ve amplitüdleri artar. Bu erken evrelerde LH özellikler uykuda ve sabaha karşı artmaya başlar. Süreç ilerledikçe, LH artışları gün boyunca saptanabilir düzeylere ulaşır. Erkeklerde LH, testislerden testosteron salgılanmasını uyarırken, kızlarda ise korpus luteum yapımını uyarır. Follikül stimüle edici hormon (FSH) ise erkeklerde sertoli hücrelerini uyarır ve spermatogenezde rol alır . FSH, kızlarda granüloza hücrelerini uyararak follikül ve östrojen yapımını sağlar.



Şekil 1. Hipotalamo-hipofiz-gonad aksı şematik görünümü

Pubertenin Başlama Zamanını Etkileyen Faktörler

Pubertal gelişim, HHG eksenin olgunlaşması ile başlar. Pubertenin başlamasındaki bireysel farklılıklar bulunmaktadır. Hipotalamus-hipofiz-gonad aksının aktivasyonu ve olgunlaşmasında çeşitli nöroendokrin mekanizmalar rol oynar. Bu eksenin aktive olması ile birlikte, GnRH nöronlarının etkisiyle, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) pulsatil olarak salgılanmaya başlar. Hipotalamusta bulunan GnRH nöronları tarafından hipofiz portal dolaşımına GnRH salgılanması yukarı yönlü hipotalamik sinyaller tarafından kontrol edilir. Yeni keşfedilen bir nöropeptid olan kisspeptin, GnRH salgılanmasının önemli bir düzenleyicisi olarak tanımlanmıştır. Kisspeptin üreten nöronlar başlıca arkuat çekirdekte (ARC) ve preoptik alanda bulunur. Bu hücreler aynı zamanda nörokinin B (NKB) ve dynorphin (Dyn) adlı iki spesifik nöromodülatörü birlikte üretir. KDNY (kisspeptin- nörokinin- dynorpin) nöronalrı olarak adlandırılan bir nöronal kompleks, GnRH nöronlarının uyarılmasında merkezi rol oynamaktadır.

GnRH nöronları çeşitli nörotransmiterler tarafından etkilenir. GABA, NPY, MKRN3, nöroöstradiol ve RFRP-3 ergenlik başlangıcı üzerinde inhibitör aktivite gösterirken, glutamat

GnRH nöronlarını uyarıcı olarak etkiler. Bunun dışında ergenlik başlangıç zamanında, akut stres, endokrin bozucu olarak bilinen kimyasallar, iklim şartları, gibi çevresel faktörler etkin rol oynar. Enerji dengesi de puberte zamanını etkileyen faktörler arasında yer alır. Malnütrisyonu olan, zayıf çocuklarda ergenlik başlama zamanı gecikmeye meğilli iken, obezitenin, özellikle kızlarda puberte başlama zamanını erkene çektiğine dair veriler mevcuttur.

Pubertenin Fiziksel Değerlendirmesi ve Evrelendirilmesi

Kızlarda, pubertal gelişimin ilk bulgusu meme gelişimidir (telarş). Telarş tek taraflı, asimetrik olarak başlayabilir. Meme gelişimi ortalama 3-4 yılda, genellikle de 14-15 yaş civarında tamamlanmaktadır. Erkeklerde puberte, testislerin büyümesi ile başlar. Erkekte, puberte başlangıçının ilk bulgusu testislerin uzun çapının ≥2,5 cm ya da testis hacminin ≥4 ml ulaşmasıdır. Testis hacimlerini değerlendirmedek için sıklıkla Prader orşidometresi kullanılır (Resim 1).



Resim 1. Prader orşidometresi. Sarı renkler prepubertal dönemi temsil eder (testis hacminin < 4 cc).

Pubertal gelişimi değerlendirmede, Tanner-Marshall tarafından geliştirilen uluslararası tanımlayıcı bir sınıflama kullanılmaktadır (Tablo1)

Kızlarda sıklıkla Tanner evre 2-3 arasında, pubertenin erken evresinde, boy uzamasında hızlı artış gözlenmektedir. Bu büyüme patlaması ardından menarş görülür. Bu dönemde (Tanner Evre 3) boy uzama hızı ortalama 8-10 cm/yıl olup, puberte döneminde toplam 20-25 cm boy artışı gözlenir. Menarş sonrası boy uzaması azalır ve ortalama boy kazancı genellikle 5-10 cm arasındadır. Kemik yaşı 15 yaşa ulaştığında büyüme neredeyse tamamlanmıştır

Tablo 1. Tanner evrelemesi

Tanner Evresi	Kız	Erkek
Evre 1	Puberte öncesidir.	Puberte öncesi dönemdir.
Evre 2	Memelerde tomurcuklanma başlar (telarş) Meme başı altında düğme şeklinde subareolar disk (tomurcuk) palpe edilir.	Skrotum ve testisler büyümeye başlar, s Testisler hacim olarak 4cc, uzunluk olarak 2,5 cm üzerine çıkar.
Evre 3	Meme dokusu ve areola genişler, ancak sınırları pek belirgin değildir ve birbirinden ayrılmaz.	Penis hem boy olarak, hem de eninde büyümeye başlar. Skrotum ve testislerdeki büyüme ilerler.
Evre 4	Memeler daha da büyür; areola, meme seviyesinin üstünde ikinci bir çıkıntı meydana getirir.	Penis ve glans iyice büyür, glans belirginleşir. Testisler ve skrotum da iyice büyür. Skrotum derisi iyice koyulaşır.
Evre 5	Memeler erişkin halini alır. İkinci areola çıkıntısı meme seviyesine geriler, sadece papilla çıkıntılı bir şekilde görülür.	Dış genitalya erişkin boyut ve şeklini almıştır.

Puberte Prekoks

Tanım

Kızlarda 8 yaşından önce meme gelişiminin, erkeklerde 9 yaşından önce testis hacminin 4 ml üzerine çıkması puberte prekoks (PP) olarak tanımlanır. Hasta başvurduğunda ilk bulguların başlama zamanı bilinmeyebilir, bu nedenle başvuru anında puberte evresi de tanımlama da dikkate alınmalıdır. Kızlarda 10 yaştan önce menarş görülmesi erken olarak değerlendirilmelidir.

Etiyolojik sınıflama

Erken puberte etiyolojik olarak 3 ana grupta sınıflandırabilir

1- Gerçek (komplet, santral, gonadotropin bağımlı) PP
2- Yalancı (periferik, gonadotropik bağımsız) PP
3- Kombine PP (periferik + santral)

Bu sınıflama dışında, sıkça görülen, inkomplet (normal varyant) erken puberte (prematüre telarş, prematüre adrenarş, prematüre menarş) olarak adlandırılan klinik durumlar da söz konusudur.

a- Gerçek (Santral) Puberte Prekoks

Gerçek PP'da (GPP), HHG aksının erken aktivasyonu söz konusu olup GnRH nöronları üzerindeki inhibitör sistemlerin etkinliğini yitirmesi ve uyarıcı sistemlerin ön plana çıkması sonucu oluşmaktadır. Kafa içi organik lezyonlar ya da yapısal anomaliler kaynaklı olabildiği gibi, idiyopatik olarak, fonksiyonel bir erken olgunlaşma sonucu da gelişebilmektedir. Gonadotropinler (FSH/LH) artar, gonadlar uyarılır. Daima izoseksüeldir. Prevelansı 19/100.000 (kızlarda 37/100,000; erkeklerde 0,46/100.000), insidansı 0,02-1,07/100,000 yeni vaka/yıl (0,13-2,17 kız; 0-0,23 erkek) olup, kız/erkek oranı 10/1 civarındadır.

Gerçek (Santral) puberte prekoksta etiyoloji

Gerçek puberte prekoksun en sık nedeni idiyopatiktir. İdiyopatik GPP, kızlarda daha sık görülür. Sporadik ya da ailevi olabilir. Organik lezyon olasılığı erkekler için daha yüksektir ancak özellikle < 6 yaş kızlarda organik patoloji saptanma riski vardır. Bu nedenle, nörolojik semptomların varlığına bakılmaksızın, tüm isoseksüel puberte prekokslu olgularda sellar MRI çekilmeli ve 6 aylık aralarla nörolojik değerlendirme yapılmalıdır. Gerçek PP'de etiyolojik nedenleri şöyledir;

I. İdiyopatik (%80)
II. Genetik (%8-9)
    a. *KISS1R* ve *KISS1* geninde aktive edici mutasyon (çok erken tanı!)
    b. *MKRN3* geninde inaktive edici mutasyon (maternal imprinting)
    c. DLK-1geninde inaktive edici mutasyon (maternal imprinting)
III. SSS patolojileri
    a. Konjenital anomali (araknoid kist, hidrosefali, septooptik displazi)
    b. Akkiz olaylar (apse, kemoterapi, inflamasyon, radyasyon, travma, cerrahi)
    c. Tümörler (Hipotalamik hamartom, astrositom, ependimom, gliom, LH salgılayan adenom, kraniofarenjiom)
IV. Bazı sendromların bir parçası (Tip 1 NF, Temple, Cowden, Cohen, Silver -Russel, Pallister-Hall)
V. Evlat edinilme

Gerçek (Santral) puberte prekoksta klinik değerlendirme

Puberte prekoks bulguları ile başvuran bir çocuğun değerlendirilmesinde detaylı öykü alınması çok önemlidir. Puberte bulgularının başlama zamanı, ilerleme hızı, boydaki uzama miktarı, santral sinir sistem patolojilerine yönelik baş ağrısı, görme bozuklukları gibi semptomların sorgulanması, puberteyi tetikleyebilecek ilaç, bitkisel içerik kullanımı öyküsünün alınması gereklidir. Aile bireylerinin puberte başlanma yaşları ve hedef boy hesabı açısından boyları da mutlaka değerlendirilmelidir.

Fizik muayenede Tanner evrelemesi (meme gelişimi, aksiller ve pubik kıllanma) değerlendirilmeli, mörolojik muayene yapılmalı, McCune Albright sendromu açısından ciltte görülebilecek sütlü kahve lekelerine dikkat edilmeli, fibröz displazi açısından kemik deformiteleri aranmalı, özellikle uzun kemikler ve kafatası palpasyonla incelenmelidir.

Erkeklerde gergin penis boyu ölçülmeli, testis hacmi değerlendirilmelidir. Testis hacmi tipik olarak GPP'de büyürken, yalancı PP'de pubertal boya ulaşmaz.

Gerçek (Santral) puberte prekoksda laboratuvar değerlendirme

Tanıda gonadotropinler (FSH, LH), kızlarda östradiol, erkeklerde testosteron mutlaka bakılmalıdır ve hormonal değerlendirme, puberte başında LH salınımlarının uyku döneminde daha yüksek olması nedenli mutlaka sabah erken saatlerde yapılmalıdır. Sabah erken saatte alınan LH düzeyinin çeşitli çalışmalarda değişmek üzere 0,3-0,6 mIU/mL'nin üzerinde bulunması GPP açısından oldukça spesifik bulunmuştur ancak bu eşik değerler kullanılan ticari kitin duyarlılığına bağlı değişebilir. Klinik olarak puberte prekoks ile uyumlu muayene bulguları olmasına rağmen ölçülen LH değeri prepubertal aralıkta saptanan olgular ile GnRH uyarı testi yapılır. GnRH uyarı testinde LH düzeyinin 5 mIU/mL'nin üzerine çıkması ve/veya LH/FSH oranının 0.66'ten büyük olması HHG aksının aktif olduğunu göstermektedir. Bazal LH çok yüksek olan olgularda; HCG salgılayan tümör (αFP, CEA bakılmalı), hepatoblastom, testis karsinomu, testis teratomu, over karsinomları ve trofoblastik tümörler akla gelmelidir. Gerçek puberte prekokslu kızların %41'inde bazal serum östradiol (E2) düzeyi düşük (prepubertal) saptanabilir. E2 düzeyinin düşük olması PP'u dışlatmaz. Serum E2 >100 pg/ml olan olgularda over kisti veya tümörü akılda tutulmalıdır. Gerçek puberte prekokslu erkeklerin bazal testosteron seviyeleri genelde yüksek bulunur, testosteron yüksekliği PP açısından uyarıcıdır.

Gerçek (Santral) puberte prekoksta radyolojik değerlendirme

Kemik Yaşı Tayini: Klasik olarak PP kemik yaşının belirlenmesi ile başlar. Kemik yaşı tayini için sol el ve el bileği kullanılmaktadır. Bu amaçla çekilen sol el bilek kemik grafisi, referans atlası sayılan Greulich-Pyle atlası veya Tanner-Whitehouse metoduna göre değerlendirilir. Puberte prekoksta kemik yaşının kronolojik yaşa göre daha ileride olması beklenir. Cinsiyet steroidleri, özellikle östrojen, kemik matürasyonunu hızlandırır. Kemik yaşı takvim yaşına göre >2SD ileri veya kemik yaşının takvim yaşına oranı >1 ise ilerleyici PP'in bir bulgusu olarak kabul edilmelidir.

Pelvik USG: **T**anı için suprapubik USG ile over, uterus ve adrenal bezin boyutlarının değerlendirilmesi olası patolojiler (over tümörü, over kist vs.) açısından önemlidir. Uterusun tübüler yapıdan bülböz hale geçmesi, korpus/serviks oranının artması, endometriyum kalınlığının artması östrojen maruziyetini gösterir. Uterus hacmi >2 cm^3 veya uterus uzunluğu >35 mm, transvers çap >1.5 cm ise puberte ile uyumludur. Endometrium kalınlığın 5 mm'ye ulaşması menarşın habercisidir. Over boyutlarının büyümesi (over hacminin >2 cm^3 olması), dominant follikül belirmesi gerçek puberte prekoks lehinedir. Fizyolojik olarak da görülen folikül kistlerinin sayı (≥6 adet) ve büyüklük (>6-8 mm)olarak artması pubertenin başladığını gösterir.

Erkeklerde yalancı PP varlığında veya testisler arasında asimetri saptandığında, testiste kitle palpe edildiğinde mutlaka skrotal USG çekilmelidir.

SSS görüntülemesi: Santral PP tanılı tüm erkek ve < 6 yaş kız çocuklarda hipofiz MR istenmelidir. 6-8 yaş arasında tanı alan kız çocuklarda SSS görüntülemesi tartışmalı olup, bu yaş grubundaki kızların %8-33'ünde SSS patolojisi bildirilmiştir. Bu olgularda öykü ve nörolojik muayene önemlidir.

Gerçek (Santral) puberte prekoks tedavisi

Gerçek erken puberte tedavisinde pulsatil gonadotropin salınımının baskılanması hedeflenir. Tedavinin amaçları; ikincil cinsiyet özelliklerinin normal pubertal yaşa dek kontrol altında tutulması, epifizlerin kapanmasının geciktirilmesi ve boy kaybının önlenmesi, çocuğun psikososyal olarak korunmasıdır.

Kızlarda bulgular 7 yaşından önce başlamışsa tedavi endikasyonu kesindir, 7-8 yaş arasındaki gri bölgede (erkence puberte) ise tartışmalıdır. Bu olgularda, tedavi kararını verirken pubertenin başlama yaşı, hastanın başvuru anındaki pubertal evresi, bulguların ilerleme hızı,

hesaplanan öngörülen erişkin boy ve hedef boyun ilişkisi bir takım klinik özellikler dikkate alınmalıdır. Pubertal tempo değerlendirilmesinde tablo2'deki kriterler kullanılabilir. Yavaş ilerleyen idiyopatik GPP'de tedavi önerilmemekte ise de çoçuğun içinde bulunduğu psikososyal çevre ve koşullar dikkate alınmalıdır. Örneğin öz bakım becerilerinin gelişip gelişmediği, sosyal hizmetler gibi aile bakımından mahrum yaşam koşulları dikkate alınmalıdır. Erkeklerde pubertal bulgular 9 yaş öncesinde başlamışsa tedavi önerilmektedir.

GPP tedavisinde GnRH analogları kullanılmaktadır. Uzun etkili GnRH analogları, LHRH reseptörlerinde down regulasyonla hipofizer duyarsızlaşmaya ve gonodotropin düzeylerinde baskılanmaya neden olmaktadır. Leuprolid asetat veya triptorelin asetat olarak iki tip GnRHa mevcuttur. Bu ilaçlar sadece parenteral (İM, SC) yoldan yapılmakta olup, 28 günde bir veya 12 haftada (3ay) bir yapılan depo formları mevcuttur. Yılda bir cilt altına implante edilen histrelin asetat ülkemizde mevcut değildir. Tedavinin düzenli uygulanması son derece önemlidir. Düzensiz uygulamalar baskılayıcı değil, uyarıcı etki yapabilmektedir. Klinik bulgularda (Tanner evresi) duraklama olması, yıllık kemik yaşı artımının takvim yaşı artımına oranının <1,2olması, LH değerinin prepubertal düzeyde tutulması tedavinin etkinliğini gösteren ölçütlerdir. Kızlarda takvim yaşı olarak 11, kemik yaşı olarak 12-12.5; erkeklerde takvim yaşı olarak 12, kemik yaşı olarak 13-13.5'a ulaşılınca tedavi kesilir. Tedaviyi >13 yaş devam etmek, boyu olumsuz etkiler.

Tablo 2. Puberte prekoks izleminde ilerleyici/durağan değerlendirmesi için kullanılan klinik kriteler

Kriterler	**Hızlı ilerleyen**	**Durağan/yavaş ilerleyen**
Klinik		
Tanner evrelemesi	İki evre arası 3-6 ay	Durağan veya gerileme var
Boy uzama hızı	> 6cm/yıl	Yaş normali
Öngörülen erişkin boy	<Hedef boy	=~hedef boy
Radyolojik		
Kemik yaşı-takvim yaşı	En az 1,5 yıl ilerde (>2SD) ΔKY/TY* >1.2	< 1 yıl fark
Uterus boyutları	Hacim>2 mL, uzunluk >34 mm	Hacim ≤ 2mL, uzunluk ≤34mm
Laboratuvar		
Östrodiol	Ölçülebilir düzey	Ölçülemez veya alt limit
Bazal veya zirve LH Zirve LH/FSH oranı	Pubertal (>0.3 veya >5 IU/mL) >0.66	Prepubertal <0.66

ΔKY/TY*: Yıllık kemik yaşı artımının, takvim yaşı artımına oranı.

Yalancı (periferik) puberte prekoks (YPP)

HHG aksı maturasyonu olmadan ikincil cinsiyet hormonların (östrojen/testosteron) düzeylerinin ve etkilerinin artması nedeniyle oluşur. Gonadotropin (LH, FSH) düzeyleri düşük veya baskılıdır. Cinsiyet steroidlerinin dışardan alınması, gonadal (over/ testis) ya da sürrenal patolojiler, ektopik hCG salgılayan lezyonlara bağlı görülebilir. Salgılanan hormona göre pubertal bulgular genetik cinse uygunsa izoseksüel, uygun değilse heteroseksüel erken puberte olarak değerlendirilir.

Tablo 3. Kızlarda periferik (yalancı) puberte prekoks nedenleri

İzoseksüel YPP yapan nedenler	Heteroseksüel YPP yapan nedenler
Over follikül kistleri –tm	Konjenital adrenal hiperplazi
Östrojen salgılayan tümörler	Virilizan adrenal tümörler
Mc Cune Albright sendromu	Arenoblastom (over tm)
Juvenil hipotroidizm (van Wyk rumbach)	Kortizol direnci (↑ACTH,adrenal uyarı)
Aromataz fazlalığı	Aromataz eksikliği
Peutz-Jeughers sendromu (sex kord hc'li tm)	Peutz-Jeughers sendromu
İyatrojenik (ilaçlar) (lavanta yağı, çağ ağacı yağı, soya	İyatrojenik (ilaçlar)

Tablo 4. Erkeklerde periferik (yalancı) puberte prekoks nedenleri

İzoseksüel YPP yapan nedenler	Heteroseksüel YPP yapan nedenler
Konjenital adrenal hiperplazi	Östrojen salgılayan testis veya sürrenal tümörleri
Kortizol direnci (ACTH yükselir-adrenal bez uyarılır)	Aromataz fazlalığı (T→E↑)
Virilizan testis veya adrenal tümörler (Leyding hc'li tm, HCG üreten tm)	Östrojen veya plasenta ekstresi içeren endokrin bozuculara maruziyet
İyatrojenik	
Aromataz eksikliği	
Familyal erkeğe özgü PP (Ailevi testotoksikoz)	

McCune- Albright sendromu gonodotropin bağımsız, yalancı erken puberteye yol açabilmektedir. McCune-Albright sendromunda, gonadotropin reseptörlerinin, postreseptör sinyal iletiminde (reseptörün hücre içi sinyal iletimi) sorumlu olan G-proteininin alfa

subunitinde (Gsα) postzigotik aktive edici mutasyonlar olmaktadır. İntrasellüler regülatör mekanizmalardaki bu anormallik, gonad aktivasyonuna ve gonodotropin bağımsız yalancı erken puberteye yol açmaktadır. McCune-Albright Sendromu (MAS) aynı zamanda deride düzensiz hiperpigmente lekeler (cafe au lait), kemiklerde fibroz displazi, endokrin hiperfonksiyon (overde yineleyen fonksiyonel kistler, hiperparatiroidi, hipertiroidi, akromegali, Cushing, prolaktinoma) ile karakterizedir. Birden fazla sistem tutulumu olan bir hastalıktır. MAS'da overlerde yineleyen, otonom hiperfonksiyon gösteren kistler oluşmaktadır. Kistler kendiliğinden gerileyebilmektedir. Spontan regresyona uğrayan bu over kistleri nedeni ile östrojen çekilme kanamaları, vaginal kanama sıklıkla ilk başvuru şikayeti olmaktadır.

Testotoksikoz olarak da bilinen ailesel erkek sınırlı erken ergenlik (FMPP), erkek çocuklarda YPP'e neden olan nadir, OD olarak kalıtılan bir bozukluktur. LH reseptörlerinde aktive edici mutasyonlar nedenli oluşur. LH reseptörünün aktive edici mutasyonları Leydig hücreleri tarafından testosteron üretimi ve düşük LH seviyelerine neden olur.

Ektopik hCG oluşturan tümörler de erkek çocuklarda yalancı erken puberteye neden olabilmektedir. Luteinize hormon ve hCG, alfa subunitleri özdeş iki polipeptid zincirinden oluşmuşlardır. Bu benzerlik nedenli iki hormonun etkileri benzerlik gösterebilir. Bu tip tümörler sadece gonadlarda değil, santral sinir sisteminde, mediyastende, karaciğerde yerleşebilmektedir. Hepatoblastom, koryokarsinom, intrakranial korioepitelioma, intrakranial benign teratomlar, over ve testis teratomları, mediyastinal trofoblastik tümörler ektopik hCG oluşturan tümörlere örnektir.

Yalancı (periferik) puberte prekoks klinik değerlendirme

YPP değerlendirmesinde nitelikli bir öykü alınması gerekmektedir. Bulguların başlama zamanı, progresyonu, YPP'e neden olabilecek ilaç, besin takviyesi ve kimyasal maruziyeti sorgulanmalıdır. Detaylı soy geçmiş sorgulaması yapılmalı, aromataz fazlalığı veya familyal testotoksikoz gibi kalıtsal hastalıklar açısından ailede benzer öykü varlığı mutlaka sorgulanmalıdır. Hastalar detaylı, mümkünse kıyafetsiz muayene edilmelidir. Kızlarda izoseksüel YPP'de meme gelişimi görülür. Vajinal kanamalar gözlenebilir. Over tümör ve kistleri varlığında karın ağrısına neden olabilir, batın muayenesinde büyük kitleler ele gelebilir. Kızlarda heteroseksüel erken puberte varlığında kliteromegali, akne gelişimi, ses kalınlaşması, erkek tipi saç dökülmesi, kıllanma artışı (hirşutizm) görülür. Erkeklerde izoseksüel erken pubertede makropenis, erken pubik kıllanma, kas dokusunda artış, ter koku değişikliği, sık ereksiyon gibi bulgular görülür. Erkeklerde heteroseksüel YEP'in bulgusu jinekomastidir.

Yalancı (periferik) puberte prekoks laboratuvar değerlendirmesi

Yalancı erken pubertede HHG aksı aktive olmadığı ve yüksek olan cinsiyet steroidlerinin (östradiol/ testosteron) oluşturduğu negatif geri bildirim nedenli onodotropinler (FSH/LH) baskılıdır. GnRH uyarısına alınan gonodotropin yanıtı prepubertaldir ya da tümüyle baskılanmıştır. Etiyolojisinde adrenal patolojilerden şüpheleniliyorsa mutlaka plazma 17-hidroksiprogesteron (17-OHP), 11deoksikortizol, kortizol, ACTH, DHEA-S ve testesteron düzeyini ölçmek tanısal değer taşır. Ektopik hCG oluşturan tümörle bağlı erken pubertede serum LH ve hCG düzeyleri çok yüksek, FSH ise baskılıdır.

Yalancı (periferik) puberte prekoksta tedavi

Tedavisinde, GPP gibi standart bir tedavi yoktur. Ekzojen cinsiyet steroidlerine maruziyet varsa durdurulmalıdır. Tedavi planı etiyolojiye göre yapılır. Gonad veya adrenal tümör varsa, tümör rezeksiyonu gereklidir. Kemik yaşının hızlı ilerlemesini yavaşlatmak amacıyla aromataz inhibitörleri veya selektif östrojen reseptör modülatörleri denenebilmektedir.

Testotoksikoz tedavisinde bir aromataz inhibitörü olan testolakton ve androgen reseptör antagonistleri (flutamid, siproteron asetat gibi) kullanılabilmektedir. Bu ilaçların jinekomasti gibi yan etkileri nedeniyle aromataz inhibitörleri ile birlikte kullanılmaları önerilmektedir.

Mc-Cune Albrigt sendromunda kızlarda bir aromataz inhibitörü olan testolakton veya anastrazolun remisyon sağlayabilmekte ise de sonuçlar kişisel farklılıklar göstermektedir.

Kombine Erken Puberte

Yalancı erken puberteye neden olan durumlar erken tanı alamaz ve cinsiyet steroidlerine maruziyet süresi uzarsa, bu durum hastanın belli bir maturasyona, kemik yaşına ulaşmasına neden olur. Bu durum da tam olarak bilinmeyen mekanizmalar ile HHG eksenini aktive olmasına neden olur. Yalancı erken puberteli olgularda tedaviye başlanması ile HHG aksı üzerindeki baskı ortadan kalkması olgunlaşmış duruma gelen HHG aksı sayesinde gerçek (santral) PP'i tetikler.

İnkomplet Erken Puberte

Sekonder cinsiyet karakterleri erken gelişmiş çocuklarda, puberte varyantları olarak da adlandırılan, prematür telarş, prematür adrenarş ve prematür menarş çok sık karşılaştığımız

durumlardır. Bu durumlarda klinik bulgular izoledir, ilerleme göstermez ve tabloya yeni bir pubertal bulgu eklenmez. Somatik gelişim ilerlemez ve yaşına uygun seyreder. Bazen bulgular zaman içinde kendiliğinden gerileme gösterir. Patolojik olmayan ve tedavi gerektirmeyen durumlardır ancak bulguların stabil olduğunu görmek adına izlem gerektirir.

PrematüreTelarş

Kızlarda sekiz yaş dolmadan önce diğer puberte bulguları eşlik etmeksizin iyi huylu, kendiliğinden gerileyen tek ya da iki yanlı izole meme gelişimidir. En sık ilk iki yaşta görülür. Nedeni tam olarak bilinmemektedir. Meme dokusunun östrogen duyarlılığında artış, mini puberte, fonksiyonel over kistleri, HHG aksında parsiyel geçici bir aktivasyon gibi olasılıkların neden olduğu düşünülmektedir. Meme gelişimi genellikle artış göstermez, Tanner evre 3'ü geçmez. Olguların bir kısmında meme dokusunda zaman zaman büyüme ve küçülmeler görülebilir. Somatik gelişimde hızlanma olmaz. Kemik yaşları ileri değildir. Final boy kaybına neden olmaz. Premature telarş sıklıkla gerileyebilir ancak nadiren yavaş bir ilerleyişle gerçek erken puberteye ilerleyebilmektedir. Bu nedenle hastaların düzenli aralıklarla izlenmesi gerekmektedir.

Prematüre Adrenarş

Kızlarda sekiz, erkeklerde dokuz yaşından önce pubik veya aksiller kıllanmanın başlamasıdır. Nedeni tam olarak bilinmemektedir. Adrenal korteksin erken aktivasyonu sonucu dehidroepiandrosteron ve dehidroepiandrosteron sülfat sentezinde bir artış sonucu görülmektedir. Diğer pubertal bulgular gözlenmez. Adrenal androjenlerdeki artış nedeniyle, ter kokusu değişikliği, akne ve ciltte yağlanma, büyümede ve kemik yaşında hafif bir hızlanma görülebilir. Diğer virilizasyon bulguları olan, kemik yaşı ilerleyen, testesteron pubertal değerlerde ya da üzerinde ise, DHEA/S fizyolojik değerlerin üzerinde olan çocuklarda ayırıcı tanı yapılmalıdır. Klasik ve nonklasik konjenital adrenal hiperplaziler, androjen salgılayan sürrenal tümörler ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Prematüre Menarş

Pubertenin diğer bulguları olmadan, hormonları ve görüntülemeleri tamamen prepubertal olan kız çocuklarında izole vajinal kanama olmasıdır. Sıklıkla birkaç yıl içinde gerilemektedir. Tek sefer veya periyodik halde görülebilir. Etiyolojide geçici over aktivitesi üzerinde de durulmaktadır. Bir ekartasyon tanısı olup, östrojen salınımına yol açan tüm

nedenler vajinanın tümörleri, arteriovenöz malformasyonlar, enfeksiyonlar, vajinal yabancı cisimler ekarte edilmelidir.

Sonuç

Erken puberte bulguları gösteren tüm olguların değerlendirilmesinde öykü alma, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri hassasiyetle yapılmalıdır. Normal yaşında başlayan pubertenin fizyolojik bir olay olduğu unutulmamalı ve sadece seçilmiş olgularda tedavi gündeme getirilmelidir.

Kaynaklar

1. Berberoğlu M. Puberty Precocious. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2010; 4(1): 56-64.
2. Ayhan Abacı, Gönül Çatlı, Murat Aydın. Normal Puberte Ve Pubertal Bozukluklar. Türkiye Milli Pediatri Derneği Ve Yandal Dernekleri İşbirliği İle Çocuk Sağlığı Ve Hastalıklarında Tanı Ve Tedavi Kılavuzları, 4, 2014
3. Nazlı Gönç. Normal puberte gelişimi ve puberte prekoks. Hacettepe Tıp Dergisi 2009; 40:164-168
4. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. N Engl J Med. 2008 May 29;358(22):2366-77.
5. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Silva PC, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. Arch Endocrinol Metab. 2016 Apr;60(2):163-72.
6. Soriano-Guillén L, Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019 Jun;33(3):101262.
7. Aguirre RS, Eugster EA. Central precocious puberty: From genetics to treatment. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018 Aug;32(4):343-354
8. Schoelwer M, Eugster EA. Treatment of Peripheral Precocious Puberty. Endocr Dev. 2016; 29:230-9.

ÇOCUKLUK ÇAĞI NÖROLOJİK HASTALIKLARI

ÇOCUKLARDA İLK NÖBETİ DEĞERLENDİRME VE YÖNETİM

Prof. Dr. Olcay Güngör
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

İlk nöbetler, ebeveynler ve bakıcılar için çok fazla endişeye neden olur. Ebeveynler, konvülsiyonlar veya değişen zihinsel durum içeren paroksismal bir olaya tanık olduklarında korkarlar ve akıllarında birçok soru olup güvence ve destek ararlar. Paroksismal olaylar, ani başlayan, tekrar eden, saniyeler ya da dakikalar kadar kısa süren ve ani sona eren epizodlardır. Her çocuk doktoru, paroksismal olay geçiren bir çocuğun nöbet geçirip geçirmediğini belirleme zorluğuyla karşı karşıyadır. Bu nedenle, pediatristin bir çocuğun ilk nöbetinin tanısını ve yönetimini iyi anlaması önemlidir. Bu konu başlığında, nöbetlerin ve epilepsinin tanımını, bir çocuğun ilk nöbetinin değerlendirmesi sırasında yanıtlanması gereken kritik soruları, başlangıç yönetimi için rehberliği, nöbetin tekrarlaması için risk faktörlerini tanı ve tedavide elektroensefalografinin önemi tartışılacaktır.

Epidemiyoloji

Nöbetler çocuklarda en sık görülen nörolojik bozukluklardan biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 120.000 çocuk yeni başlayan nöbet nedeniyle muayene edilmektedir. Çocukların yaklaşık yaklaşık %5'i, altı yaşına gelene kadar ateşli nöbet geçirebilir. Epilepsili kişilerin %50'den fazlası ilk nöbetini çocukluk veya ergenlik döneminde geçirmiştir. Bu nedenle, bir çocuğun ilk nöbetinin yönetimi konusunda farkındalığın artması kritik öneme sahiptir. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (ILAE) nöbeti, beyindeki aşırı uyarılabilir nöron popülasyonundaki fazla deşarjın klinik bir tezahürü olarak tanımlar. Klinik tezahür, değişen bilinç veya hasta veya bir gözlemci tarafından algılanan motor, duyusal, otonomik veya psişik olayları içerebilen ani ve geçici bir fenomenden oluşur. Epilepsi, ILAE tarafından, nöbetler oluşturmak için kalıcı bir yatkınlık ve bu durumun nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçları ile karakterize edilen bir beyin bozukluğu olarak tanımlanır. Bu tanım, epilepsi tedavisinde çocuğun bütününe bakmanın önemine dikkat çeker. Epilepsili çocuklar ayrıca komorbid davranış sorunları, bozulmuş nörobilişsel işlev, hafıza sorunları, okul güçlükleri, olumsuz benlik saygısı ve düşük yaşam kalitesi yaşayabilir. Yalnızca çocuğun epilepsisini değil, aynı zamanda çocuğun sosyal, duygusal ve bilişsel ihtiyaçlarını da ele alan zenginleştirilmiş bir ortam ve tedavi stratejileri, genel olarak daha iyi yaşam kalitesi, daha az nöbet tekrarı ve daha az uzun vadeli sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.

Klinik

Çocuk doktorundan bir paroksismal olayla karşılaştığında birçok kritik soruya cevap vermesi istenir. Bunlar şunları içerir:

1. Çocuğun olayı bir nöbet miydi?

2. Nöbet provoke edildi mi, edilmedi mi?

3. Elektroensefalogramın (EEG) tanısal ve prognostik değeri nedir?

4. Nörogörüntüleme ne zaman yapılmalı?

5. Rutin kan çalışması değerli bilgiler veriyor mu?

6. Tekrarlama olasılığı nedir?

7. İlk nöbette antiepileptik ilaçlarla (AEİ) başlanması uygun mudur?

İlk Nöbeti Olan Bir Çocukta Kritik Sorular

• Paroksismal olayın meydana geldiği yer

• Çocuğun nöbet öncesi, sırası ve sonrasındaki davranışları

• Gözlemci tarafından nöbetin açıklaması

• Nöbetin süresi ve sıklığı

• Ailede epilepsi öyküsü, ateşli nöbetler, genetik bozukluklar

• Nörogelişimsel bir geçmiş

• Stres etkenleri, reçeteli veya yasadışı uyuşturucu kullanımı, alkol kullanımı dahil olmak üzere psikososyal geçmiş.

• Doğum öyküsü

• Önceki merkezi sinir sistemi yaralanmaları veya enfeksiyonları

• Travma dahil olmak üzere tıbbi öykü

Paroksismal olayın ayırıcı tanısı

Bir paroksismal olay ile gerçekleştiğinde, cevaplanması gereken ilk soru, olayın gerçekten bir nöbet olup olmadığıdır. Çocuğun öyküsü, epileptik ve epileptik olmayan olayları bir EEG'den daha fazla ayırt etmeye yardımcı olur. Epilepsili birçok çocuğun EEG'sinde normal bulgular

olabilir ve nöbet tanısı koymak için anormal bir EEG gerekli değildir. Bu nedenle, birinci basamak hekimleri için bir olayın nöbet olup olmadığını belirlemede ilk adım dikkatli bir anamnezdir. Hikaye, olayın meydana geldiği ortamın ayrıntılarını, olaya yol açan ve olay sırasındaki olayların sırasını ve olaydan sonra çocuğun davranışını içermelidir. Tek bir nöbet için spesifik bir belirti yoktur. Nöbetler genellikle ani, anlık davranış değişiklikleridir ve uyarı yapılmadan meydana gelir ve bunu nöbet sonrası uzun bir uyuşukluk, uyku, kafa karışıklığı veya halsizlik dönemi izleyebilir. Dil ısırma, inkontinans ve postiktal durum spesifik olmamakla birlikte sıklıkla bir nöbeti düşündürür. Paroksismal bir olayla başvuran hastada hekim nadiren olaya tanık olur. Olayın açıklamasını doğrudan gözlemciden almak, gözlemciden olayı canlandırarak veya videoya çekerek ne olduğunu göstermesini istemek genellikle yararlıdır. Çocuğun nöbetlerinin gözlemlenmesi genellikle doğru teşhisin konmasında yardımcı olur. Doktorun paroksismal olayın bir nöbet olup olmadığına karar vermesine yardımcı olabilecek geçmişe ait kritik unsurları gözden geçirmesi gerekmektedir. Epilepsi gelişimi için risk faktörleri arasında herhangi bir gelişimsel gecikme veya belirgin gerileme dahil olmak üzere anormal gelişim; fokal nörolojik bulgular ve ailede epilepsi öyküsü yer almaktadır. Ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken, yaygın görülen, epileptik olmayan olaylar arasında senkop, karmaşık motor tikler, basmakalıp davranışlar, gastroözofageal reflü, nefes tutma nöbetleri, migren, inme/geçici iskemik atak ve konversiyon bozukluğu (epileptik olmayan veya sözde "psödo-nöbetler") yer alır.

Epileptik olmayan yaygın olaylar

• ***Düzensiz solunum paterni:*** Sıklıkla yenidoğan ve prematüre bebeklerde görülür. Periyodik solunum, tonik hareketler, göz kayması veya taşikardi ile ilişkili olmadıkça neredeyse hiçbir zaman nöbet değildir.

• ***Nefes tutma nöbetleri:*** Hayal kırıklığı, öfke, korku veya acı verici bir olay nedeniyle nefes almada istemsiz duraklama. Postiktal durumla ilişkili değildir. En sık 6 ila 18 ay arasında görülür.

• ***Gastroözofageal reflü:*** Bebekler geri akışa tepki olarak kasılabilir, gevşek görünebilir, ürkebilir veya kemer yapabilir.

• ***Çocukça kendini uyarma davranışı:*** kendini tatmin biçimi. Ritmik kalça fleksiyonu ve pelvik hareketlere boyun, sırt ve ekstremitelerde distonik benzeri duruş eşlik eder. Bilinç korunur. Tipik olarak dikkat dağıtma ile bastırılabilir.

•***Dalma (Boş Bakma):*** Davranışsal bakma, yokluktan farklıdır, çünkü hayal kuran çocuklar uyaranlara tepki verir.

• ***Senkop****:* Baş dönmesi, baş dönmesi, yüz solgunluğu veya terleme önsezisi öncesinde; çocuk bilinç kaybından önce "baygınlık" veya "baş dönmesi" hissedebilir.

• ***Tikler*****:** Ani, kısa, aralıklı, istemsiz veya yarı istemli hareketler veya sesler; çocuk genellikle tikleri bastırabilir.

• ***Stereotipik (Basma Kalıp) Hareketler:*** Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda sıklıkla görülen tekrarlayıcı, kendi kendini uyaran davranışlar. Nöbet değildirler ve antikonvülsan tedavi gerektirmezler.

• ***Epileptik olmayan nöbet***: Bir tür konversiyon bozukluğu veya aşırı derecede stresli yaşam durumuna dissosiyatif tepki. EEG bağıntısı olmayan tipik olayın uzun süreli video EEG kaydı tanısaldır.

Yeni başlayan nöbete yaklaşım

Öykü, nöbet tanısıyla uyumluysa, yanıtlanması gereken bir sonraki soru, nöbetin provoke edilip edilmediğidir. İlk değerlendirme ve yönetim, bir nöbet nedenini belirlemeli ve ateş, merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu, travmatik beyin hasarı, SSS tümörü, serebrovasküler hastalık, ilaç kesilmesi, yüksek doz ilaç içilmesi veya diğer toksik/metabolik zararlar gibi potansiyel provokasyonları ekarte edilmelidir. Provoke nöbetler hem nöbetin hem de altta yatan nedenin tedavisini gerektirir. Geri dönüşümlü metabolik veya toksik nedenlerden kaynaklı nöbetlerden sonra epilepsi riski düşüktür (<%1 ila %3). Beyin hasarıyla ilişkili mekanizmalar (örn. inme, beyin apsesi) tarafından tetiklenen nöbetlerde nöbetin tekrarlama riski daha yüksektir (> %10). Ateşli nöbetler, erken yaşlarda en sık görülen provoke edilmiş nöbet şeklidir ve bebeklerin ve küçük çocukların %5'ini etkiler. Basit ateşli nöbetler, ateşle birlikte ortaya çıkan nöbetler olarak tanımlanır. Sağlıklı ve gelişimsel olarak uygun bir çocukta SSS enfeksiyonu, bilinen epilepsi veya metabolik bozuklukların olmadığı nöbetlerdir. Basit ateşli nöbetler, jeneralize olup, 15 dakikadan az sürer ve 24 saatte bir kez görülür. Komplike febril nöbetler 15 dakikadan fazla ve fokal nörolojik özelliklere sahiptir veya 24 saatlik bir süre içinde tekrarlar. Ateşli nöbetlerin yüzde doksanı 3 yaşından önce ortaya çıkar ve 18 ay ile 2 yaş arasında zirve yapar. Normal gelişim gösteren çocuklarda basit febril nöbetler, genel popülasyonda %0,5 ile %1'e kıyasla, yaşamın ileriki dönemlerinde %1 ila %2 oranında epilepsi riski ile ilişkilidir. Anormal nörolojik muayene bulgusu, ailede epilepsi öyküsü, komplike ateşli nöbet öyküsü ve anormal gelişimsel durumu olanlarda sonradan epilepsi gelişmesi için önemli

risk faktörleridir. Bu tür risk faktörleri mevcut olduğunda daha sonra epilepsi riski neredeyse %50 olabilir. Basit ateşli nöbetler, ateşi ve altında yatan nedeni tedavi etmek dışında tedavi gerektirmez. Tek bir basit ateşli nöbet epizodu geçiren çocuklarda daha sonra SSS hasarı olduğuna dair bir kanıt yoktur. Ateş düşürücüler, tekrarlayan ateşli nöbetleri önlemede etkili değildir ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde epilepsi gelişme şansını azaltmaz. Basit ateşli nöbetleri olan bir çocukta rutin kan hücresi sayımları, metabolik taramalar, EEG veya görüntüleme çalışmaları maliyet etkin veya tanısal değildir ve önerilmez. Komplike febril nöbetlerle başvuran bir çocuk, ek değerlendirmeyi gerektirir. Febril status epileptikus, menenjit veya ensefalit gibi daha ciddi bir hastalık sürecini gösterebilir ve ayrıca daha ileri tanısal araştırmayı gerektirir.

İLK PROVOKE OLMAYAN NÖBET DEĞERLENDİRİLMESİ

Hikâye

Bir paroksismal olayın provoke olmayan bir nöbet ile tutarlı olup olmadığını belirlemek için ayrıntılı bir öykü çok önemlidir. Bilinç kaybı, devam eden istemsiz hareketler, duyusal bozukluklar, fokal nörolojik defisit ve postiktal durum ile kendini belli eden provoke olmayan epizodik bir olay, bir nöbeti düşündürür.

Fizik Muayene

İlk provoke olmayan nöbet ile başvuran çoğu çocuğun genel ve nörolojik muayenesi normal olacaktır. Epilepsi ile ilişkili bazı nörokutanöz bozukluklar (örn., Tüberoz skleroz) erken çocukluk döneminde cilt bulgularına (örn. hipopigmente maküller) sahip olduğundan, cilt muayenesi önemlidir. Dismorfizm not edilirse genetik değerlendirme yapılabilir. Abdominal muayenede büyümüş bir karaciğer veya dalak, altta yatan doğuştan gelen bir metabolizma hastalığını veya depo hastalığı ile uyumlu olabilir.

Tanı

Elektroensefalografi

Amerikan Nöroloji Akademisi ve Çocuk Nöroloji Derneği uzlaşı bildirimi, ilk kez afebril nöbet geçiren bir çocuk için bir bakım standardı olarak EEG'yi önermektedir. EEG'nin tanısal ve prognostik değeri nedir? EEG, nöbetin tekrarlama riskini değerlendirmek, bir nöbetin fokal mi yoksa jeneralize mi olduğunu belirlemek, fokal anormallikleri ve olası manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ihtiyacını taramak, epilepsi sendromu sınıflandırmasını belirlemek, antiepileptik seçimine rehberlik etmek ve prognoza yardımcı olmak için yararlıdır.

Nöro-görüntüleme

İlk provoke olmayan nöbette nörogörüntülemenin gerekli olup olmadığına ilişkin karar, çocuğun yaşı, nöbet tipi ve fokal/yapısal anormallik için risk faktörlerine dayanmalıdır. Kafa travması, fokal nörolojik defisit veya malignite öyküsü gibi risk faktörlerine sahip çocuklarda ve 1 yaşından küçük çocuklarda acil nörogörüntüleme önerilir. MRG, temporal lob patolojisini, displastik lezyonları ve beyin malformasyonlarını tespit etmede daha hassastır ve kafa içi kanama veya akut kafa içi basınç artışından şüphelenilmedikçe BT'ye tercih edilir. Yeni başlayan fokal nöbet geçiren çocukların yaklaşık %10'unda MRG'de anormallik vardır. Normal nörolojik muayenesi olan ve risk faktörleri olmayan 1 yaşından büyük, iyi görünümlü bir çocuk için acil nörogörüntüleme gerekli değildir. Bununla birlikte, gelecekteki nöbet riskini değerlendirmek ve terapötik yönetimi yönlendirmek için bir epilepsi tanısı konulursa, acil olmayan bir MRG genellikle daha sonra belirtilir.

Laboratuvar çalışmaları

Rutin kan tetkikleri, metabolik paneller, kan sayımı ve toksikoloji dahil olmak üzere laboratuvar çalışmaları yalnızca klinik olarak gerekli olduğunda yapılmalıdır. Rutin kan tetkikleri uygun maliyetli değildir.

Lomber Ponksiyon

Lomber ponksiyon, menenjit veya meningoensefalit gibi SSS enfeksiyonunu düşündüren bir öyküsü veya değerlendirmesi olan çocuklarda, klinik olarak endike olduğunda yapılır. Çocuk 6 aylıktan küçükse veya postiktal dönme uzun sürerse çocukta kesinlikle lomber ponksiyonu düşünülmelidir.

Takip

İlk provoke olmayan nöbetten sonra, tekrarlama olasılığının yanı sıra antiepileptik ilaçların gerekli olup olmadığını belirlemek önemlidir. Çocuklarda ilk provoke olmayan nöbete terapötik yaklaşım tartışmalıdır. Yıllar önce, ilk provoke olmayan nöbet ile başvuran çocukların neredeyse tamamına AEİ tedavisi başlandı. Bununla birlikte, klinik deneyimler ve çocuklar üzerinde yapılan araştırmalar, yan etki profillerinin nedeniyle bu ilaçların dikkatli kullanılması gerektiğini göstermiştir; uyuşukluk, baş dönmesi, ataksi, baş ağrısı, Stevens-Johnson sendromu, megaloblastik anemi ve karaciğer toksisitesinin iyi tanımlanmış bir nedenidir. Bu potansiyel AEİ komplikasyonları, tedavi yaklaşımını, ilk nöbet geçiren her çocuğun, AEİ tedavisinin olumsuz etkilerine karşı nöbet nüksetme ve epilepsinin uzun vadeli sonuçlarını azaltma da dahil

olmak üzere tedavinin faydalarını tartmak için bir risk-fayda değerlendirmesi aldığı bir yaklaşıma dönüştürmüştür. Çoğu pediatrik nörolog, çocuğun nörolojik muayenesi normalse, ailede epilepsi öyküsü yoksa, normal beyin görüntülemesi, normal EEG'si ve genel olarak normal gelişimi varsa, ilk provoke olmayan nöbeti olan bir çocuğu izler. Tedavi genellikle açıkça tekrarlayan nöbetler olana kadar ertelenir. İlk provoke edilmemiş nöbeti takiben genel nöbet tekrarlama oranı, tedavi edilmezse 3 yılda %23 ile %71'dir. Tedavi bu riski yarı yarıya azaltır. İlk nöbeti takip eden ilk yıl içinde risk en yüksektir. Anormal bir EEG, uzak semptomatik etiyoloji (örn. önceki SSS hasarı), status epileptikus, gece nöbetleri, önceki ateşli nöbetler veya Todd's parezi varsa nöbetin tekrarlama olasılığı daha yüksektir. Çocuğun sunumu bir epilepsi sendromu şüphesi taşıyorsa, epilepsi sendromunun sınıflandırılması ve tedavi stratejilerinin ve prognozunun aile ile tartışılması için bir nöroloji veya epilepsi uzmanına sevk edilmelidir. Elektroklinik epilepsi sendromlarının tanısı, nöbet başlangıç yaşı, çocuğun gelişimi ve muayenesi, nöbet tipi ve EEG paterni temel alınarak konur. Epilepsi tanısı, bir çocuğun iki veya daha fazla provoke olmayan nöbet geçirmesinden sonra konur. Üçüncü bir nöbet riski %70 ile %90'a yükseldiğinden, genellikle ikinci nöbetten sonra bir AEİ önerilir. Uygun AEİ, nöbet tipine (fokal veya jeneralize), altta yatan etiyolojiye ve epilepsi sendromuna göre seçilir.

AKUT PROVOKE (SEMPTOMATİK) NÖBETİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ateşli nöbetler

Febril nöbetler (FN), 6 ay ila 6 yaş arasındaki sağlıklı küçük çocuklarda en yaygın provoke edilen nöbet tipidir ve genellikle nispeten düşük bir epilepsi riski ile birlikte uzun vadeli prognoz iyidir. İnsidansı, Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa'da %2 ile 5 ve Japonya ve Hindistan'da %8 ile 10'dur. Tanı kriterlerini karşılamak için, FN ateş ortamında ve kafa içi enfeksiyon olmadan meydana gelmelidir. Başlangıcı ile ilgili olarak, FN'li çocukların %90'ı ilk nöbetlerini 3 yaşına kadar geçirir ve en yüksek insidans 18 ila 24 ay arasındadır. Nöbet genellikle önce olur ve ateş ilk postiktal değerlendirme sırasında keşfedilir. Ateş akut bir hastalık tarafından tetiklendiğinden, sıklıkla viral enfeksiyona bağlı, öksürük, burun akıntısı, ishal veya viral ekzantem gibi yaygın hastalık belirtileri görülebilir. Febril nönbetler tipik olarak enfeksiyonun erken döneminde ortaya çıkar ve etiyolojide ilk sırada viral enfeksiyonlardır. FN'ler, teşhis ve prognostik amaçlar için basit (en yaygın tip) ve komplike olarak alt bölümlere ayrılır. Basit FN'ler, 6 yaşından önce başlar, MSS'nin akut bir hastalığından kaynaklanmaz ve 15 dakika veya daha kısa süreli tek bir jeneralize nöbet olarak ortaya çıkar. Komplike FN'ler fokaldir, 15 dakikadan uzun sürer, 24 saat içinde tekrarlar ve postiktal anormallikler veya önceki nörolojik defisitlerle ilişkili olabilir. Basit FN'li çocukların gelecekteki epilepsi riski

nispeten düşüktür ve genel popülasyona göre çok az artar. Çalışmalar, basit FN'den sonra %0,9 ile 2,5 arasında mutlak bir epilepsi riski bildirmektedir. Öte yandan, komplike FN'li çocuklar, %17 ile %49 arasında değişen, daha yüksek ve değişken epilepsi riskine sahiptir.

Hipoglisemi

Bilinen epilepsisi olan veya olmayan hastalarda acil serviste aktif nöbetler sırasında rutin olarak glukoz kontrolü yapılır, ancak hipoglisemi pediatrik nöbetlerin yaygın bir nedeni değildir. Bununla birlikte, neonatal hipoglisemi kaynaklı nöbetlerin sonuçları şiddetli olabilir ve ardından yüksek oranda epilepsi gelişimi olabilir. Semptomatik nöbetlerle birlikte neonatal hipoglisemi öyküsü olan 6 ay ile 15 yaş arasındaki 45 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, 36 hastada epilepsi geliştiği ve bunlardan 23'ünde ilaca dirençli epilepsi olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların beyin MRG iki taraflı olarak oksipital beyaz cevherde gliozis saptanmıştır. Kolayca tedavi edilebildiğinden, yoğun bakım ünitelerinde kan şekeri dikkatle izlenmelidir.

Elektrolit Bozuklukları

Sodyum, kalsiyum ve magnezyum dengesindeki değişiklikler, özellikle seviyeleri hızla dalgalanıyorsa, nöbetlere neden olabilir. Pediatrik vaka serileri, FN olmayanların bir başvuru nedeni olarak hiponatremi için %27 ile 70 arasında değişmektedir. Daha genç yaş (6 aydan az) güçlü bir risk faktörü gibi görünmektedir. Bu, nöbetlerin başka bir tedavi edilebilir ve geri döndürülebilir nedeni olduğundan, artan gastrointestinal kayıplar veya nedeni belirsiz kalıcı ensefalopati gibi klinik durumlarda elektrolit dengesizliklerinin test edilmesi önerilir. Elektrolitlerin değerlendirilmesi gereken diğer klinik senaryolar arasında eşlik eden enfeksiyonlar, altta yatan kardiyak veya renal disfonksiyon, antihipertansifler gibi elektrolit dengesizliklerine yol açabilecek ilaçlar veya elektrolit dengesini değiştirebilecek toksik maddelerin yutulması yer alır.

İnme

Genel olarak, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki pediatrik inme insidansı, kullanılan kriterlere bağlı olarak yılda 100.000 çocukta 0,5 ile 2,3 arasındadır. Pediatrik inme nispeten nadir olmakla birlikte, nöbet varlığında, bu çocuklar epilepsi geliştirme açısından yüksek risk altındadır. Akut semptomatik nöbetler, felçten sonraki 1 hafta içinde ortaya çıkan nöbetler olarak tanımlanır. Uzak semptomatik nöbetler, felçten 1 aydan daha uzun süre sonra ortaya çıkan provoke olmayan nöbetler olarak tanımlanır. İnme anında akut semptomatik nöbet geçiren çocukların uzaktan semptomatik nöbet geçirme olasılığı, nöbet geçirmeyen çocuklara

göre dört kat daha fazladır. Genç yaş ve akut nöbetler her biri bağımsız olarak epilepsi gelişimini daha yüksektir. Perinatal ve çocukluk çağı felçleri olan hastalarda, eğer akut semptomatik nöbetler ile başvururlarsa, uzak semptomatik nöbetler geliştirme olasılığı daha fazladır.

Serebral Sinovenöz Tromboz

Serebral sinovenöz tromboz (SSVT), yılda 100.000 çocukta yaklaşık 0,67 vakada görülür. Yeni başlayan nöbetler, çocukların ve bebeklerin büyük çoğunluğu için en yaygın bulgudur. Diğer semptomlar artan intrakraniyal basınçla (ICP) ilişkilidir: İlerleyici baş ağrısı, kusma, kranial sinir felçleri ve değişen bilinç durumudur. Akut nöbetler, SSVT için önemli bir prognostik faktördür. SSVT, pediatrik ve neonatal inmenin bir alt tipi olduğundan, genellikle vaskülopati, hipovolemi, genetik veya eksojen hiper pıhtılaşma durumları gibi benzer risk faktörleri tarafından hızlandırılır. SSVT, yenidoğanlarda ve çocuklarda kabaca benzer bir sıklıkta ortaya çıkar. Yüksek riskli hasta popülasyonları, orak hücre hastalığı olan ve akut lenfoblastik lösemi için L-asparaginaz tedavisi alan çocuklardır. Sağlıklı çocuklarda sık görülen SSVT tetikleyicileri şunları içerir: (1) Dehidrasyonlu enfeksiyonlar veya sekonder serebral tromboflebit, özellikle mastoidit; (2) kafa travması (3) hipovolemi ile sonuçlanan dolaşım bozukluğudur. SSVT en sık superior sagittal sinüsü tutar. Hastaların yaklaşık %30'unda, SSVT hem superior sagittal hem de transvers sinüsleri tutar. Özellikle superior sagittal venöz sinüsün trombozu, diğer serebral damarların trombozuna kıyasla akut nöbetler için daha yüksek risk taşır. Bunun nedeni, BOS emilimindeki bozulmaya bağlı artan ICP'ye ve sonunda bir nöbeti tetikleyen lokal kortikal iskemiye yol açar. Akut nöbetler için diğer risk faktörleri superior sagittal sinüs tutulumunun, birlikte bulunan kafa içi kanama ve kortikal lezyonlardır. Trombozun tam boyutunu değerlendirmek için MR venografi veya BT venografi gereklidir. Antikoagülasyon ana tedavi yöntemidir. Başarılı bir şekilde tedavi edilen SSVT'den sonra, tromboz, beyin enfarktüsüne bağlı kortikal tutulum ve kanama ile sonuçlanmadıkça, kalıcı nöbetler nadirdir.

Travmatik beyin hasarı

Travmatik beyin hasarı (TBH), çocuklarda morbidite ve mortaliteye en fazla katkıda bulunan faktörlerden biridir. Erken post travmatik nöbetler (EPTN'ler), TBH'den sonraki 1 hafta içinde meydana gelenler olarak tanımlanır ve geç PTN'ler, yaralanmadan 1 hafta sonra başlayan olarak tanımlanır. PTN gelişmesi için risk faktörleri; genç yaş (<2 yaş), şiddetli travma ve subdural

kanamaların varlığıdır. Bu risk faktörleri birçok başka çalışma tarafından desteklenmektedir. Erken PTN'ler geç PTN gelişimi ile ilişkilidir, ancak erken PTN'lerin travma sonrası epilepsi gelişimi üzerinde doğrudan bir etkisinin olup olmadığı tam olarak net değildir. EEG izlemenin önemi TBH'da, subklinik nöbetlerin yüksek yükü göz önüne alındığında kayda değerdir; sürekli EEG (cEEG) izlemesi yapılan TBH'li 144 çocuğun retrospektif bir çalışmasında, nöbet geçiren 43 hastanın 17'sinde yalnızca subklinik nöbetler görülmüştür. Sonuç olarak, şiddetli TBH'de cEEG kullanımı artmaktadır. Post travmatik nöbetleri önlemek için nöbet önleyici profilaksi tartışmalı olmaya devam etmektedir. Ancak, şiddetli TBH vakalarında birçok merkez hâlâ nöbet profilaksisi başlatmaktadır.

Otoimmün Ensefalit

Nöbetler, çoğu ensefalitin ana semptomudur, ancak çoğu çocukta epilepsi gelişmez. Anti-N-metil-D-aspartat (anti-NMDA) reseptör ensefaliti, nispeten yakın zamanda 2007'de tanımlanmış olmasına rağmen, California Ensefalit Projesi'nden alınan verilere göre, muhtemelen önceden bilinen bir etiyolojisi olmayan pediatrik ensefalit vakalarının büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Otoimmun ensefalit kadınlarda daha sık görülür (4:1) ve hastaların yaklaşık %37'si çocukluk çağında başvurur. Anti-NMDA reseptör ensefalitli prepubertal çocukların çoğu, akut başlangıçlı fokal motor nöbetler, davranış veya kişilik değişiklikleri ve ateşli bir prodrom ile kendini gösterir. Nöbetler genellikle kümeler halinde ortaya çıkar ve standart tedavilere dirençli olabilir. Hastalık ilerledikçe, birlikte var olan nöbetlerden ayırt edilmesi gereken çeşitli hareket bozuklukları ortaya çıkar (orofasiyal diskineziler, fokal distoniler ve kore en yaygın olanlarıdır). Otonomik instabilite ve hipoventilasyon da yaygındır. EEG sıklıkla olağandışı aşırı bir delta fırçası deseni gösterir. İmmünoterapi ve eğer varsa bir tümörün eksizyonudur.

Sonuç

Burada gözden geçirilen kanıtlar, genel çocuk doktoru tarafından bir çocuğun ilk nöbetinin teşhisi ve yönetiminin ilk adımlarını vurgulamaktadır. Dikkatli ve ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene, ilk nöbeti teşhis etmek için çok önemlidir. Çocuk doktoru ateşli nöbet ile başvuran çocuklarda aile üyelerini nüks ve prognoz konusunda eğitmelidir. Tedavi, ateşi ve ateşin nedenini tedavi etmeyi amaçlar. Nöbet tipini, nüks riskini değerlendirmek ve tedaviyi yönlendirmek için ilk provoke olmayan nöbetle başvuran her çocukta EEG çekilmelidir. MRG, yapısal anormalliklerin saptanmasında BT'den daha duyarlıdır ve anormal gelişim gösteren, fokal nörolojik muayenesi olan, malignite öyküsü olan ve 1 yaşından küçük çocuklarda nöbet tekrarı riskini değerlendirmek ve terapötik yönetimi yönlendirmek için önerilir. AEİ tedavisine

başlama kararı, nüks riskinin bu ilaçlarla ilişkili iyi bilinen komplikasyonların riskine karşı değerlendirilmesini gerektirir ve genellikle açıkça tekrarlayan nöbetler olana kadar ertelenir. Çocuğun yaşı, gelişimi, nöbet tipi ve EEG özelliklerine dayalı olarak spesifik bir epilepsi sendromu tanısı konduğunda, AEİ'nin optimal seçimi (veya AEİ'nin başlamama kararı almak) mümkündür. Ailenin epilepsi tanısı, prognoz ve tedaviye farklı yaklaşımlar hakkında eğitime ihtiyacı olacağından, epilepsi sendromundan şüphelenildiğinde bir nöroloji veya epilepsi uzmanından görüş almak uygundur.

Kaynaklar

1. Hauser WA, Beghi, E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. Epilepsia. 2008;49(Suppl 1):8-12.

2. Wiebe S, Téllez-Zenteno JF, Shapiro M. An evidence-based approach to the first seizure. Epilepsia. 2008;49(Suppl 1):50-57.

3. ILAE Commission report. Restrictions for children with epilepsy. Commission of Pediatrics of the ILAE. International League AgainstEpilepsy. Epilepsia. 1997;38(9):1054-1056.

4. Perrig S, Jallon P. Is the first seizure truly epileptic? Epilepsia. 2008;49(Suppl 1):2-7.

5. Pohlmann-Eden B, Beghi E, Camfield C, Camfield P. The first seizure and its management in adults and children. BMJ. 2006;332(7537):339- 342.

6. Annegers JF, Grabow JD, Groover RV, et al. Seizures after head trauma: a population study. Neurology. 1980;30(7 Pt 1):683-689.

7. Annegers JR, Hauser WA, Beghi E, Nicolosi A, Kurland LT. The risk of seizures after encephalitis and meningitis. Neurology. 1988;38(9):1407- 1410.

8. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. N Engl J Med. 1987;316(9):493-498.

9. Shinnar S, Berg AT, O'Dell C, et al. Predictors of multiple seizures in a cohort of children prospectively followed from the time of their first unprovoked seizure. Ann Neurol. 2000;48(2):140-147.

10. Sharma S, Riviello JJ, Harper MB, Baskin MN. The role of emergent neuroimaging in children with new-onset afebrile seizures. Pediatrics. 2003;111(1):1-5.

11. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. Epilepsia. 2009;50(9):2147- 2153.

12. Beghi E. The management of a first seizure. General conclusions and recommendations. Epilepsia. 2008;49(Suppl1):58-61. 13. Hirtz D, Berg A, Bettis D, et al. Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure. Neurology. 2003;60(2):166-175.

14. Chadwick DW. The treatment of the first seizure: the benefits. Epilepsia. 2008;49(Suppl. 1):26-28.

15. Marson A, Jacoby A, Johnson A, et al. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomized controlled trial. Lancet. 2005;365(9476):2007- 2013.

16. Camfield PR, Camfield CS, Dooley JM, et al. Epilepsy after a first unprovoked seizure in childhood. Neurology. 1985;35(11):1657-1660

17. Hackett R, Hackett L, Bhakta P. Febrile seizures in a south Indian district: incidence and associations. Dev Med Child Neurol 1997; 39(06):380–384

18. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Epilepsia 1993;34(04):592–596

19. Epstein LG, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al, FEBSTAT study team. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. Epilepsia 2012;53(09):1481–1488

20. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. N Engl J Med 1987;316(09):493–498

21. Arhan E, Öztürk Z, Serdaroğlu A, Aydın K, Hirfanoğlu T, Akbaş Y. Neonatal hypoglycemia: a wide range of electroclinical manifestations and seizure outcomes. Eur J Paediatr Neurol 2017;21(05): 738–744

22. Sharf RE. Seizure from hyponatremia in infants. Early recognition and treatment. Arch Fam Med 1993;2(06):647–652

23. Kunze K. Metabolic encephalopathies. J Neurol 2002;249(09): 1150–1159

24. Agrawal N, Johnston SC, Wu YW, Sidney S, Fullerton HJ. Imaging data reveal a higher pediatric stroke incidence than prior US estimates. Stroke 2009;40(11):3415–3421

25. Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ, et al. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study. Lancet Neurol 2014;13 (01):35–43

26. Fitzgerald KC, Williams LS, Garg BP, Carvalho KS, Golomb MR. Cerebral sinovenous thrombosis in the neonate. Arch Neurol 2006;63(03):405–409

27. Filippidis A, Kapsalaki E, Patramani G, Fountas KN. Cerebral venous sinus thrombosis: review of the demographics, pathophysiology, current diagnosis, and treatment. Neurosurg Focus 2009;27(05):E3

28. Skeik N, Stark MM, Tubman DE. Complicated cerebral venous sinus thrombosis with intracranial hemorrhage and mastoiditis. Vasc Endovascular Surg 2012;46(07):585–590

29. Bennett KS, DeWitt PE, Harlaar N, Bennett TD. Seizures in children with severe traumatic brain injury. Pediatr Crit Care Med 2017;18(01):54–63
30. Gallentine WB. Utility of continuous EEG in children with acute traumatic brain injury. J Clin Neurophysiol 2013;30(02): 126–133
31. Arango JI, Deibert CP, Brown D, Bell M, Dvorchik I, Adelson PD. Posttraumatic seizures in children with severe traumatic brain injury. Childs Nerv Syst 2012;28(11):1925–1929
32. Liesemer K, Bratton SL, Zebrack CM, Brockmeyer D, Statler KD. Early post-traumatic seizures in moderate to severe pediatric traumatic brain injury: rates, risk factors, and clinical features. J Neurotrauma 2011;28(05):755–762
33. Chung MG, O'Brien NF. Prevalence of early posttraumatic seizures in children with moderate to severe traumatic brain injury despite levetiracetam prophylaxis. Pediatr Crit Care Med 2016; 17(02):150–156
34. O'Neill BR, Handler MH, Tong S, Chapman KE. Incidence of seizures on continuous EEG monitoring following traumatic brain injury in children. J Neurosurg Pediatr 2015;16(02): 167–176
35. Arndt DH, Goodkin HP, Giza CC. Early posttraumatic seizures in the pediatric population. J Child Neurol 2016;31(01):46–56
36. Young KD, Okada PJ, Sokolove PE, et al. A randomized, doubleblinded, placebo-controlled trial of phenytoin for the prevention of early posttraumatic seizures in children with moderate to severe blunt head injury. Ann Emerg Med 2004;43(04):435–446
37. Tekin HG, Gökben S, Serdaroğlu G. Extreme delta brush activity: could it be a marker for early diagnosis and prognosis of antiNMDA (N-methyl-D-aspartate) encephalitis? Turk Pediatri Ars 2019;54(01):61–65
38. Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. Ann Neurol 2009;66(01):11–18

ÇOCUKLARDA MOTOR, DUYUSAL VE BİLİŞSEL GELİŞİMİ

Prof. Dr. Olcay Güngör

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Çocuk Nörolojisi Bilim dalı

Normal bebeklik döneminde motor, duyusal ve kognitif gelişim bir bütün olarak ilerler ve bu üçlü yapı çocuğun sağlıklı gelişiminde temel parametrelerdir. Bu bütünlükteki bozulmalar, çeşitli düzeylerde gelişimsel gerilik ya da özürlülük olarak ortaya çıkabilir. Bu nedenle, büyüme ve gelişim bilgisi, gelişimsel farklılıkların erken dönemde tanınmasında ve uygun müdahalelerin planlanmasında kritik rol oynar.

Normal gelişim süreci, gebelikle başlayıp erişkinliğe kadar uzanır. Bu süreç, genetik yapı kadar çevresel faktörlerden de etkilenir. Öğrenme, deneyim, beslenme, ebeveyn tutumları ve kültürel etkenler gelişim basamaklarının sırasını ve hızını etkileyebilir. Her motor gelişim basamağının belirli bir amacı vardır ve bir sonraki aşamaya temel oluşturur. Bu gelişimsel sıralama, tipik ve atipik gelişimi ayırt etmek için klinisyenlere referans sağlar.

Büyüme ve Gelişme Kavramları

Büyüme; hormonların kontrolünde bedenin boy, kilo ve hacim olarak artışıdır. Gelişme ise fiziksel, duygusal, bilişsel, sosyal ve dil alanlarında işlevlerin olgunlaşması ve değişimidir. Her ikisi de intrauterin dönemde başlar ve ergenliğe kadar devam eder. Gelişim baştan ayağa ve merkezden çevreye doğru bir düzen içinde ilerler. Baş ve üst ekstremite kontrolü alt gövdeye göre daha erken gelişir. Aynı şekilde, kaba motor beceriler ince motor becerilerden önce kazanılır.

Kaba ve İnce Motor Beceriler

Kaba motor gelişim; baş kontrolü, desteksiz oturma ve yürüme gibi büyük kas gruplarının kullanımını içerir. İnce motor gelişim ise el ve parmak gibi küçük kas gruplarının becerisini kapsar. Kaba motor becerilerin sağlıklı gelişimi için doğum sonrası ilkel reflekslerin zamanında kaybolması gereklidir; aksi halde nöromotor gelişim sekteye uğrayabilir. Motor gelişim süreciyle birlikte çocuk çevresini algılamaya, iletişim kurmaya ve konuşmaya başlar.

Beyin Gelişiminin Hızlı Dönemi

Beynin en hızlı geliştiği dönem yaşamın ilk üç yılıdır. Bu süreçte bebeklerin görsel, işitsel, dokunsal ve sosyal uyaranlarla karşılaşmaları sinaptik bağlantıların oluşmasını sağlar. İlk üç yılda kurulan bu bağlantılar, yaşam boyu sürecek sinir ağlarının temelini oluşturur. Ancak yeterli uyarı ve deneyim sağlanmazsa, kullanılmayan sinir bağlantıları budanarak kaybolabilir. Bu nedenle erken yaşta edinilen deneyimler beyin gelişimi üzerinde belirleyici bir rol oynar.

Tipik ve Atipik Gelişim

Bebeklik döneminde büyüme ve gelişim dinamik bir süreçtir ve her birey bu süreci kendine özgü hızda deneyimler. Bu nedenle çocuk sağlığı alanında çalışan uzmanlar, bebeğin yaşına uygun gelişimsel becerileri yerine getirip getirmediğini dikkatle değerlendirmelidir**.**

Tipik (Normal) Gelişim:

Çocuğun kaba motor, ince motor, oral motor, sosyal-duygusal, bilişsel ve dil alanlarında, yaşına uygun işlevsel düzeyde beceriler sergilemesidir. Gelişim basamaklarının beklenen zaman aralıklarında gerçekleşmesi normal gelişimin göstergesidir.

Atipik (Anormal) Gelişim:

Yaşa uygun kazanılması beklenen gelişim becerilerinde belirgin gecikme, sapma ya da eksikliklerin varlığıdır. Atipik gelişim gösteren çocuklar, bazı becerileri yerine getirirken telafi edici (kompansatuvar) stratejiler geliştirir. Bu stratejilerin başarısı, çocuğun nörolojik durumu, bilişsel kapasitesi ve motivasyonuna bağlıdır.

Spontan Hareket Paternleri:

Gebeliğin 9. haftasından doğum sonrası 6. aya kadar en sık gözlenen hareket paternlerinden biri “general movements (GMs)” olarak adlandırılır. Bu hareketler, tüm vücut segmentlerini (kollar, bacaklar, gövde ve baş) içeren, akıcı ve değişken hızda seyreden spontan hareketlerdir. GMs’ler doğumdan sonra yaklaşık 5. ayda yerini istemli motor aktivitelerine bırakır. Sağlıklı bebeklerde 3–5 aylık dönemde "fidgety" olarak tanımlanan küçük, sürekli, akıcı ve orta hızdaki hareketler görülür. Bu hareketler özellikle uyanıklık hâlinde belirgindir ve normal gelişimin önemli bir göstergesidir.

Atipik Hareketlere Örnekler:

Cramped Synchronized (CS) Hareketler: Kas tonusunun artmış olduğu, yavaş ve sert hareketlerdir. Doğum öncesi 34. hafta ile düzeltilmiş 46. hafta arasında ısrarlı olarak görülmesi, nörogelişimsel bozukluk açısından uyarıcıdır.

Fidgety (kıpır kıpır) Hareketlerin Yokluğu: 3–5 ay arası fidgety hareketlerin gözlenmemesi, gelişimsel bozukluk şüphesini artırır.

Asimetrik Yüzüstü Dönme: Bebeğin yalnızca tek tarafa dönebilmesi ya da 9. aya kadar düzgün bir dönüş paternini kazanamaması; postüral kontrol eksikliği veya kas zayıflığına işaret edebilir.

Komando Sürünmesi: Gövdenin sürüklenerek, bacakların açık ve sabit tutulduğu, kollarla öne hareketin sağlandığı patern. Spina bifida gibi nörolojik bozukluklarda kompansatuvar bir hareket olarak görülebilir. Bu hareketin 9. aydan sonra devam etmesi normal dışı kabul edilir.

Sonuç olarak, tipik ve atipik gelişimin doğru şekilde ayırt edilmesi, erken tanı ve müdahale açısından büyük önem taşır. Erken dönemde gözlemlenen hareket örüntüleri, ilerleyen nöromotor gelişim basamaklarının birer habercisidir.

Motor Gelişim Basamakları

- 2 ay: Eller genellikle yumruk şeklindedir; yüzüstü pozisyonda başını kaldırabilir, objeleri 90 dereceye kadar takip eder; sosyal gülümseme başlar, Yüksek sesle irkilir.

- 3 ay: Eller açılır, başını dik tutabilir, sesli güler, objelere uzanır, yüzükoyun yerden başını kaldırıp direnebilir, eline verilen objeyi kısa süre tutabilir, Gözler ile objeyi başını her yöne döndürerek izler, Ellerine bakar, yüze fikse olabilir.

- 4 ay: Baş kontrolü gelişmiştir, objelere uzanıp ağzına götürür, Otururken başını devamlı dik tutabilir, Başını sesin geldiği yöne çevirir, Uyaran olmadan kendiliğinden güler.

- 5-6 ay: Objeleri elinden eline geçirir, destekle oturur, kendi diliyle sesler çıkarır. Sırtüstü başını yerden kaldırabilir. Yüzükoyun pozisyondan sırtüstü dönebilir, Yüzükoyun başını ve gövdesini yerden kaldırır, Otururken başını düşürmeden tutabilir, Sesin geldiği yönü belirler

- 7-8 ay: Ellerinden destekle oturabilir, objeleri masaya vurur, "ba-ba", "de-de" gibi heceler çıkarır. Kolları ile kişilere uzanır, Bütün objeleri ağzına götürür.

- 9-10 ay: Oturma pozisyonuna geçebilir, tutunarak ayakta durur, işaret parmağı ile objeleri gösterebilir. Desteksiz oturur, oturma pozisyonuna geçer, "bay-bay" diye el sallar, Yardımla bardaktan içebilir.

- 11-12 ay: Yardımla yürüyebilir, basit emirleri anlayabilir.

- 13-15 ay: Bağımsız yürüyebilir, kalemle karalama yapabilir, birkaç kelime konuşur.

- 18 ay: Top atar, küplerle kule yapar, kendi yemeğini yer.

- 24 ay: Koşar, 2-3 kelimelik cümle kurar, “sen-ben” kavramlarını kullanır.

- 3 yaş: Merdiven iner-çıkar, tuvalet alışkanlığı kazanır.

- 4-6 yaş: Tek ayak üzerinde zıplar, kendi giyinir-soyunur, üç tekerlekli bisiklet kullanır.

İnce Motor Gelişim Basamakları

- 3,5 ay: Çıngırağı tutar – nesne kullanımı başlar.

- 4 ay: Nesnelere uzanır – görsel motor koordinasyon gelişir.

- 5,5 ay: Nesneleri elden ele geçirir – kıyaslama yeteneği oluşur.

- 8 ay: Cımbız tutuşu – küçük nesne keşfi başlar.

- 12 ay: Kitap sayfalarını çevirir – otonomi başlar.

- 13 ay: Karalama yapar – görsel motor gelişim.

- 15 ay: İki küpten kule yapar – nesne kombinasyonu.

- 22 ay: Altı küpten kule yapar – kaba ve ince motor koordinasyon gelişimi.

Dil ve İletişim Gelişimi

- 1,5 ay: Sese ve yüze gülümser.

- 6 ay: Tek heceli sesler çıkarır.

- 10 ay: Anne-baba der, nesne gösterir, basit komutları yerine getirir.

- 12 ay: İlk anlamlı kelimesini söyler.

- 15-18 ay: 4-15 kelime kullanabilir.

- 24 ay: 2-3 kelimelik cümleler kurar.

Kognitif Gelişim

- 2 ay: Kaybolan nesneye bakar.

- 8 ay: Küpleri birbirine vurur, nesne sürekliliği gelişir.

- 12 ay: Sembolik oyun başlar.

- 17 ay: Taklit oyunları ve araç kullanımı gelişir.

Gelişimsel Değerlendirme ve İzlem

Nöromotor gelişim değerlendirmesinde ilk basamak gözlemdir. Şüpheli durumlarda gelişimsel testlerle ileri değerlendirme yapılmalıdır. Önerilen izlem aralıkları 0-6 ay, 12-18 ay, 2-3 yaş ve 5-6 yaş dönemlerini kapsar.

Gelişimde Gecikme Belirtileri

- 2. ayda sosyal gülümseme yoksa

- 4. ayda baş kontrolü gelişmemişse

- 9. ayda desteksiz oturamıyorsa

- 18. ayda yürüyemiyorsa

- Kazanılmış becerilerin kaybı varsa gelişim geriliğinden şüphe edilmelidir.

Sonuç

Çocukların nöromotor gelişimi aylara göre belirli bir sırayla ilerler. Bu sürecin düzenli olarak izlenmesi, olası gecikme ya da regresyon durumlarının erken tanı ve müdahalesi açısından önemlidir.

Kaynaklar

1- Arıkan Z, Şahan KA, Mutlu. Bebeklik Döneminde Gelişim Parametreleri ve Oral Motor Gelişimin İncelenmesi Examination of Developmental Parameters and Oral Motor Development in Infancy. Turkiye Klinikleri J Pediatr. 2020;29(1):27-38

2- Schreiber J, Richards MC. The Developing Child. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2024;63(1):92.

3- Developmental Stages of Social Emotional Development in Children. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534819/ Accessed September 18, 2022

4- Scharf RJ, Scharf GJ, Stroustrup A. Developmental Milestones. Pediatr Rev 2016 ;37(1):25-37

5- Crotty JE, Martin-Herz SP, Scharf RJ. Cognitive Development. Pediatr Rev 2023 1;44(2):58-67.

6- Ghassabian A, Sundaram R, Bell E, et al. Gross Motor Milestones and Subsequent Development. Pediatrics. 2016;138(1):e20154372.

7- d'Entremont L, Gregor M, Kirou E, et al. Developmental milestones for productivity occupations in children and youth: An integrative review. Work. 2017;56(1):75-89.

8- Çocuk gelişim basamakları. Available at: https://drulucyis.com/cocuk-gelisim-basamaklari.html. Erişim tarihi:31.07.2025

9- Nöromotor gelişim basamakları Available at: https://www.cnd.org.tr/. Erişim tarihi: 31.07.2025

ÇOCUKLUK ÇAĞININ EPİLEPTİK OLMAYAN PAROKSİSMAL OLAYLARI

Prof. Dr. Olcay Güngör

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Çocukluk çağının epileptik olmayan paroksismal olayları (NEPO), tekrar eden, geçici motor fenomenler, davranışsal değişiklikler ve çeşitli somatik semptomlarla karakterize heterojen bir bozukluk grubunu temsil eder. Bu olaylar klinik olarak bayılma, bilinç kaybı, baş ağrısı, kusma, baş dönmesi, karın ağrısı, düzensiz solunum, uyku bozuklukları ve psikiyatrik belirtiler gibi çok çeşitli semptomlarla birlikte görülebilir. Hastalar sıklıkla ani başlayan, saniyeler ya da dakikalar süren ve aynı hızla sonlanan epizodlarla başvururlar. Bu olaylar herhangi bir yaş grubunda ortaya çıkabilmekle birlikte, özellikle erken çocukluk döneminde klinisyenler tarafından epileptik nöbetlerle karıştırılma olasılığı oldukça yüksektir. Bu durum, yanlış tanı konulmasına ve gereksiz antiepileptik tedavilerin başlanmasına yol açabilmektedir. NEPO'ların ayırt edici özelliği, olay sırasında elektroensefalografik (EEG) aktivitede epileptiform değişikliklerin olmamasıdır. Ancak bazı durumlarda olayın tipi, başlangıç zamanı, süresi, motor paternin özellikleri ve bilinç durumu gibi parametreler epileptik nöbetlerle büyük benzerlik gösterebilir. Bu da özellikle deneyimsiz klinisyenlerde tanısal belirsizliğe yol açabilir. Bu gibi durumlarda video-EEG monitorizasyonu, olayın hem klinik hem de elektrofizyolojik yönlerinin eş zamanlı değerlendirilmesine imkân tanıyarak tanıyı netleştirme açısından altın standart kabul edilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, epilepsi sıklığının Avrupa'da çocuk popülasyonunda yaklaşık %4-5 civarında olduğunu göstermektedir. Ancak bu oranın bir kısmı, yanlış tanı alan çocukları da içermektedir. Çocuklarda epilepsi prevalansı %0,5–1 arasında bildirilmekle birlikte, epilepsi tanısı konulan çocukların yaklaşık %39'unda tanının gerçekte doğru olmadığı saptanmıştır. Bu yanlış tanıların yaklaşık %47'sini nonepileptik paroksismal olaylar (NEPO) oluşturmaktadır. Video-EEG monitörizasyonu uygulanan 765 çocuğun 95'inde (%12,4) NEPO saptanmış; bu olguların %43,2'si fizyolojik veya organik, %56,8'i ise psikojenik kökenli olarak sınıflandırılmıştır. Tanı konmasında ortalama gecikme süresi 3,1 yıl olup, hastaların %10,5'inde epilepsi ile NEPO bir arada bulunmuştur. Bu veriler, NEPO'ların tanısında yaşanan zorlukları ve bu alandaki farkındalık eksikliğinin çocuk nörolojisi pratiğinde önemli bir tanı karışıklığına yol açtığını açıkça ortaya koymaktadır. Yanlış epilepsi tanısı çocuk ve ailesi için yalnızca medikal değil, aynı zamanda psikososyal ve ekonomik ciddi sonuçlara

da yol açmaktadır. Gereksiz yere uygulanan uzun süreli antiepileptik ilaç tedavileri; öğrenme süreçlerini, okul başarısını ve sosyal ilişkileri olumsuz etkileyebilmekte; ebeveynlerin iş gücü kaybı ve çocuğun gelecekteki kariyer planlarını sınırlayan etmenlere dönüşebilmektedir. Tüm bu olumsuzluklar, geri dönüşü güç olan sosyal ve psikolojik travmalara neden olabilir. Bu nedenle, çocukluk çağında tekrarlayan nörolojik semptomlarla başvuran hastalarda, epilepsi dışı olasılıkların da dikkatle göz önünde bulundurulması, ayrıntılı öykü alınması ve tanısal sürecin titizlikle yürütülmesi büyük önem taşımaktadır.

Klinik Yaklaşım

Çocukluk çağında görülen non-epileptik paroksismal olaylara (NEPO) yönelik klinik yaklaşım, olayların klinik spektrumunun genişliği ve epileptik nöbetlerle benzerliği nedeniyle oldukça karmaşık ve çok yönlüdür. Tanıya ulaşmada ilk ve en kritik adım, ayrıntılı ve yapılandırılmış bir öykü almaktır. Özellikle olayın başlangıç yaşı, sıklığı, seyri ve tetikleyici unsurların sorgulanması tanıda yol gösterici olabilir. Çocukluk çağında yüksek insidansa sahip olan, tekrarlayıcı nitelikte, saniyeler ya da dakikalar süren, ani başlayan ve ani sonlanan; ancak süreğen seyir gösterebilen, bilinç değişikliği ile birlikte motor ve/veya duyusal bileşenler içeren nörolojik epizodlardır.

Klinik değerlendirme sırasında şu unsurlar mutlaka ayrıntılı şekilde sorgulanmalıdır:

- Paroksismal olayın ilk ortaya çıktığı yaş
- Görülme sıklığı ve zamana bağlı değişimi
- Olayların süresi, başlama ve sonlanma şekli
- Geçirilmiş enfeksiyonlar, travmalar veya metabolik hastalıklar
- Kullanılan ilaçlar ve olası yan etkiler
- Prenatal ve perinatal öykü (gebelikte komplikasyonlar, doğum şekli vb.)
- Nörogelişimsel süreç (motor ve mental gelişim aşamaları)
- Ailede benzer nörolojik veya psikiyatrik hastalık öyküsü

Bu bilgilerin sistematik şekilde değerlendirilmesi, NEPO ile epilepsi gibi nöbet bozuklukları arasındaki farkı ortaya koymak açısından büyük önem taşır. Günümüzde mobil teknolojilerin yaygınlaşması, tanı sürecine önemli katkılar sağlamaktadır. Cep telefonu, tablet ya da dijital kamera kullanarak olay anını kayıt altına alınması, hekime olayın doğasını doğrudan gözlemleme imkânı tanımakta ve yanlış tanı olasılığını azaltmaktadır. Görüntülü belgeler, özellikle tipik nöbet bulguları göstermeyen atipik klinik tabloların

değerlendirilmesinde oldukça değerlidir. Bu sayede hem gereksiz tetkiklerin önüne geçilebilir hem de uygun olmayan antiepileptik ilaç başlanması engellenebilir. Bu hasta grubunda en kritik ayırıcı tanı epilepsidir. Epileptik nöbetlerle NEPO'ların ayrımı klinik gözleme ek olarak video-EEG monitorizasyonu ile netleştirilebilir. Video-EEG, paroksismal olay sırasında EEG'de epileptiform aktivite olup olmadığını belirleyerek tanının doğruluğunu artırır. Ayrıca olay sırasında bilinç durumu, motor paternin şekli ve olayın spontan sonlanma özellikleri de video ile kayıt altına alınarak objektif analiz imkânı sunar. NEPO'ların bazı epileptik sendromlarla klinik olarak büyük benzerlik göstermesi, hekimin ayırıcı tanı algoritmasına NEPO'ları aktif şekilde dahil etmesini gerektirir. Bu amaçla hazırlanmış sınıflama tabloları, NEPO ile sıklıkla karıştırılan epileptik sendromları karşılaştırmalı olarak sunmakta ve tanısal ayrımı kolaylaştırmaktadır.

Sonuç olarak, çocukluk çağındaki non-epileptik paroksismal olayların tanısında hekimin deneyimi, kapsamlı klinik öykü alma becerisi ve destekleyici teknolojik araçların kullanımı tanı doğruluğunu doğrudan etkilemektedir. Epilepsi dışı nedenlerin farkında olunması, gereksiz tedavi ve tetkik yükünü azaltacağı gibi, hasta ve ailesi için daha güvenli ve etkili bir yönetim süreci sağlar.

Çocukluk Çağında Non-Epileptik Paroksismal Olaylar Yaş Dağılımı

Yenidoğan Dönemi

Jitteriness

Jitteriness, yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan motor hareket bozukluğu olup, ekstremitelerde ritmik ve tekrarlayıcı tremorlarla karakterizedir. Bu hareketler genellikle 4–5 Hz frekansında olup, simetrik ya da asimetrik şekilde ekstremite kaslarını tutar. Jitteriness, sıklıkla yaşamın ilk günlerinde veya ilk ayında ortaya çıkar; spontan gelişebileceği gibi çevresel uyaranlarla (örneğin dokunma, yüksek ses) da tetiklenebilir. Genellikle bebek ağladığında belirginleşir ve hareketler eşit genlik ve frekansta, istemsiz, ritmik ve tekrarlayıcı titreme şeklinde gözlenir. Epileptik nöbetlerden ayırt edilmesinde bazı önemli klinik özellikler rol oynar. Jitteriness, genellikle uyanıklık hâlinde ortaya çıkar ve hareketler uyarılarla artış gösterir. Etkilenen ekstremitenin hafif fleksiyona getirilmesi ya da uyaranın ortadan kaldırılması ile hareketlerin durması tipiktir. Otonomik bulgular (örneğin apne, hipertansiyon) ya da anormal göz hareketlerinin eşlik etmemesi, jitteriness lehine önemli ayırıcı kriterlerdendir. Jitteriness fizyolojik bir olgu olarak değerlendirilebilmekle birlikte, bazı

patolojik durumlara sekonder olarak da ortaya çıkabilir. Sekonder jitteriness nedenleri arasında hipoglisemi, hipokalsemi, hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), intrakraniyal kanama, sepsis, hipotermi, hipertiroidi, konjenital kalp defektleri, maternal kanabis kullanımı ve ilaç yoksunluğu sendromları yer almaktadır. Bu nedenle jitteriness görülen yenidoğanlarda altta yatan metabolik, enfeksiyöz ya da yapısal bir nedenin dışlanması büyük önem taşımaktadır.

Hiperepleksiya

Hiperepleksiya, ani işitsel, dokunsal, görsel veya vestibüler uyaranlara karşı gelişen abartılı irkilme tepkisiyle karakterize nörolojik bir tablodur. Klinik olarak; yüzde korku ifadesi ve büzüşme, baş ve omuzlarda fleksiyon, kollarda adduksiyon, gövde ve bacaklarda fleksiyon, yumrukların sıkılması ve geçici tonus kaybı ile seyreden tipik bir motor yanıt izlenir. Burun ucuna yapılan hafif bir dokunma gibi hafif uyaranlara karşı ani irkilme tepkisi, tanı açısından en belirgin bulgulardan biridir. Bu sendrom genellikle yenidoğan döneminde ortaya çıkar ve kalıtsal bir formu olan herediter hiperepleksiya (Startle hastalığı) ile ilişkilidir. Patofizyolojik olarak, başta *GLRA1* (glisin reseptörü alfa-1 subüniti) olmak üzere *SLC6A5*, *GLRB*, *GPHN* ve *ARHGEF9* gibi genlerdeki mutasyonlarla bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Bu mutasyonlar inhibitör glisin yolaklarında disfonksiyona yol açarak anormal motor yanıtların ortaya çıkmasına neden olur. Hiperepleksiya, uyanıklık döneminde yaygın kas sertliği (hipertoni), gece boyunca ortaya çıkan miyoklonik kasılmalar (nocturnal myoclonus) ve hafif uyaranlarla tetiklenen gövde fleksör spazmı ve göz kırpma gibi abartılı startle refleksi üçlüsü ile karakterizedir. Bu motor yanıtlar sırasında bilinç korunur; ancak ağır olgularda apne gelişebilir ve bu durum hipoksik beyin hasarı riskini artırabilir. Hastalık ilerleyici değildir ve çoğu olguda yaşamın ilk yılı sonrası semptomlarda belirgin azalma görülür. Patolojik hiperepleksiya, özellikle bu yanıtların günlük yaşam aktivitelerini engellemesi, apne ataklarına, düşmelere veya travmatik yaralanmalara yol açması durumunda tanımlanır. Tedavi ihtiyacı olan olgularda benzodiazepin grubu ilaçlara yanıt alınabileceği bildirilmiştir. Ayırıcı tanıda ise özellikle miyoklonik epileptik nöbetler, yenidoğan tetanisi ve spastik beyin felci (serebral palsi) düşünülmelidir. Bu nedenle, irkilme refleksinin tipi, tetikleyici uyarılar, eşlik eden semptomlar ve nörogelişimsel bulgular dikkatle değerlendirilmelidir.

Selim Uyku Miyoklonisi

Beslenme sonrası uykuya geçiş sırasında gözlenen, özellikle hızlı göz hareketi olmayan (non-REM, NREM) uyku evresinde ortaya çıkan miyoklonik atımlar, yenidoğan döneminde sık

karşılaşılan benign motor olaylardan biridir. Bu atımlar; üst ekstremitelerin distal kas gruplarında daha belirgin olmakla birlikte, alt ekstremiteler ve aksiyel kasları da tutabilir. Miyoklonik hareketler tekrarlayıcı nitelikte olup saniyelerden dakikalara kadar sürebilir; yüksek frekanslıdır ve sıklıkla senkron ya da asenkron, tek taraflı ya da bilateral, hafif ya da belirgin amplitüdlü olabilir.

Klinik olarak bu durum, yalnızca uyku sırasında ortaya çıkar ve uyanıklıkla birlikte ani olarak sonlanır. Bu özelliği, epileptik nöbetlerden ayırt edilmesinde temel kriterlerden biridir. Otonomik disfonksiyon, anormal göz hareketleri veya bilinç değişikliği gözlenmez. Elektroensefalografi (EEG) genellikle normaldir ve nörolojik muayenede patolojik bir bulguya rastlanmaz. Sıklıkla term ya da terme yakın doğan bebeklerde görülür. Bu durum genellikle yaşamın ilk haftalarında başlar ve 2–3 aylıkken kendiliğinden kaybolur. Nadir olgularda 6–12 ay süresince devam edebilir. Ancak tüm vakalarda klinik gidiş iyi huyludur ve çocukların nörogelişimsel süreci normal seyreder. Herhangi bir tedavi gerektirmez; aksine, antiepileptik ilaç kullanımı tabloyu ağırlaştırabileceğinden önerilmez. Bu tablo, yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde gözlenen en yaygın nonepileptik motor fenomenlerden biri olarak tanımlanır. Tanı konulurken epileptik miyokloniler, infantil spazmlar ve metabolik bozukluklarla ayırıcı tanının dikkatli bir şekilde yapılması büyük önem taşır.

Süt Çocukluğu ve Okul Çocukluğu Dönemi

Katılma Nöbetleri (Breath-holding Spells)

Katılma Nöbetleri (Breath-Holding Spells): Klinik Alt Tipler, Ayırıcı Tanı ve Yönetim

Katılma nöbetleri (breath-holding spells), genellikle 6 ay ile 5 yaş arasındaki çocuklarda görülen, istemsiz olarak gelişen, sıklıkla emosyonel ya da ağrılı bir uyarıyı takiben ortaya çıkan geçici bilinç ve postüral tonus kaybı ile seyreden benign paroksismal olaylardır. Tüm çocukların yaklaşık %5'ine kadarında gözlenebilen bu durum, siyanotik ve soluk olmak üzere iki ana klinik alt tipe ayrılır.

Siyanotik Tip Katılma Nöbeti

Katılma nöbetlerinin yaklaşık %65'i siyanotik tiptedir. Genellikle öfke, hayal kırıklığı, ağrı veya korku gibi emosyonel uyarıların ardından başlar. Atak tipik olarak çocuğun şiddetli ağlamasıyla başlar; ekspirasyon fazı uzar ve ardından apne gelişir. Deride siyanotik renk

değişikliği oluşur. Bu dönemde inspirasyonun yeniden başlamasıyla atak sonlanabilir; ancak bazı olgularda siyanoz derinleşir, ikincil hipoksi gelişir ve buna bağlı tonus kaybı, nadiren miyoklonik kasılmalar da tabloya eşlik edebilir. Ataklar genellikle 60 saniyeden kısa sürer. Nöbet sonrası çocuk kısa süreli postiktal yorgunluk yaşayabilir, ancak aralardaki nörolojik durumu tamamen normaldir.

Soluk Tip Katılma Nöbeti

Soluk tip, genellikle ani ağrı, korku, küçük travmalar, kan görme veya kan alınması gibi stresli durumlar sonrasında gelişir. Bu formda çocuğun kısa bir çığlık attıktan sonra aniden soluklaşması, bilinç kaybı ve hipotonik duruma geçmesi tipiktir. Patofizyolojide, vagus sinirinin ani stimülasyonu sonucunda bradikardi ve geçici asistoli geliştiği düşünülmektedir. Soluk tipte cilt rengi soluk, terli ve grimsi olabilir. Nöbetin süresi kısadır ve genellikle birkaç saniyeyle sınırlıdır.

Ayırıcı Tanı ve Klinik Seyir

Katılma nöbetleri sıklık açısından değişkenlik gösterebilir; bazı çocuklarda günde birkaç kez yaşanabilirken, bazı olgularda ayda bir gibi daha seyrek görülebilir. Nöbetler sırasında jeneralize hipertoni, opistotonus postürü ve nadiren konvülsif hareketler izlenebilir. Ağır ataklarda postiktal döneme benzer kısa bir toparlanma süreci gözlenebilir. Çocukların interiktal dönemlerinde nörolojik muayeneleri tamamen normaldir ve genel sağlık durumları etkilenmez.

Yönetim ve Tedavi

Katılma nöbetleri genellikle iyi huyludur ve spesifik bir tedavi gerektirmez. Ancak anemi ile ilişkili olabileceği göz önünde bulundurularak demir eksikliği araştırılmalı ve replasman tedavisi uygulanmalıdır. Atak sırasında çocuğun aspirasyon riskini azaltmak amacıyla yan pozisyonda tutulması önerilir. Ebeveynlerin eğitimi ve psikolojik destek sağlanması hem ailenin kaygısını azaltmak hem de olayların yanlış epileptik nöbet olarak değerlendirilmesini önlemek açısından önemlidir.

Ürperme Atakları (Shuddering Attacks)

Benign ürperme (shuddering attacks), erken çocukluk döneminde görülen, kısa süreli, istemsiz titreme benzeri motor olaylarla karakterize, non-epileptik bir klinik tablodur.

Genellikle yaşamın 4–6. aylarında başlar ve çoğu olguda 6–8 yaşına kadar kendiliğinden kaybolur. Ataklar, baş, omuz ve gövdeyi tutan hızlı titremeler şeklinde ortaya çıkar; dışarıdan bakıldığında üşüme kaynaklı "titreme" veya "ürperme" hissini taklit eder. Bu olaylar sırasında kısa süreli kas tonusu değişiklikleri izlenebilir. Her bir atak yalnızca 1–2 saniye sürebilir; ancak gün içinde çok sayıda tekrar edebilir. Emme, yemek yeme, idrar yapma, emosyonel uyarılar (örneğin heyecan, korku ya da üzüntü) gibi durumlar atakları tetikleyebilir. Tipik olarak uyku sırasında ya da çocuk kucaklandığında/sevildiğinde gözlenmez. Bilinç etkilenmez ve otonomik belirtiler eşlik etmez. Tanı klinik gözleme dayanır ve nörolojik muayene ile EEG bulguları normaldir. Bu nedenle epileptik nöbetlerle karıştırılmaması önemlidir. Tedavi gerektirmez ve herhangi bir antiepileptik ilaç kullanımı önerilmez. Ailelere bilgilendirme ve güvence verilmesi genellikle yeterlidir. Klinik seyri benign olup, çocukların nörogelişimsel gelişimi normaldir.

Stereotipiler

Stereotipik hareketler istemli olarak durdurulabilen, ritmik, tekrarlayıcı hareketlerdir. El çırpma, kol sallama, baş sarkıtma gibi davranışlar yaygındır. Zeka geriliği ve otizmde daha sık görülür.

Benign Paroksismal Tonik Yukarı Bakış

Benign paroksismal tonik yukarı bakış (BPTUB), özellikle yaşamın ilk ayları ile iki yaş arasındaki çocuklarda ortaya çıkan nadir, non-epileptik bir hareket bozukluğudur. Klinik olarak; sabit ya da değişken süreli tonik yukarı göz deviasyonu atakları ile birlikte zaman zaman eşlik eden postural instabilite veya ataksi ile karakterizedir. Göz hareketleri epizodik olup, çoğu zaman bilateral ve yukarı doğru tonik fiksasyon şeklindedir. Ataklar genellikle kısa süreli ve tekrarlayıcıdır. Başlangıç yaşı sıklıkla 1 ay ile 2 yaş arasında değişmekte olup, hastaların büyük çoğunluğunda 1–2 yıl içerisinde spontan remisyon görülür. Bu hastalarda nörogelişimsel süreç normaldir ve olay benign seyirlidir. Ancak, bazı olgularda ataksi semptomları klinik olarak fark edilemeyebilir, bu nedenle dikkatli gözlem gereklidir. Bununla birlikte, BPTUB'ye eşlik eden nörolojik bulguların varlığı (örneğin gelişme geriliği, entelektüel yetersizlik, konuşma gecikmesi veya belirgin serebellar ataksi) durumun benign seyrinden sapabileceğini ve altta yatan daha ciddi bir nörolojik patolojinin varlığını düşündürmelidir. Bu tür olgularda mutlaka ileri düzey nörogörüntüleme (özellikle beyin MRG) ve gerekirse genetik değerlendirme gibi ileri tanı yöntemleriyle kapsamlı değerlendirme yapılmalıdır. Tanıda epileptik nöbetler,

okülomotor tonik nöbetler ve diğer paroksismal diskineziler ile ayırıcı tanı önem taşır. Tanı genellikle klinik gözleme dayanır ve EEG bulguları normaldir.

Benign Paroksismal Vertigo

Benign paroksismal vertigo (BPV), genellikle yürümeye başlama sonrası dönemde, yani 1–2 yaş civarında ortaya çıkan, kısa süreli baş dönmesi ataklarıyla karakterize, erken çocukluk dönemine özgü paroksismal bir vestibüler bozukluktur. Migrenin erken yaşlardaki bir öncü belirtisi (prodromu) olarak kabul edilmektedir. Ataklar aniden başlar ve genellikle 1–2 dakikadan kısa sürer. Vertigo atakları sırasında çocuk uyanıktır; çoğu zaman ani bir korku ve panik tepkisi gösterir, hareket etmek istemez ve çevresel uyaranlara tepkisi azalabilir. Bu sırada bulantı, kusma, solukluk ve nistagmus gibi semptomlar eşlik edebilir. Denge kaybı nedeniyle yürümekte zorlanır; küçük çocuklar bu esnada ağlayabilirken, daha büyük yaş grubundaki çocuklar yaşadıkları hissi sözlü olarak ifade etmeye çalışabilir. Başlangıç döneminde ataklar sık olabilir; bazı çocuklarda günlük olarak gözlenebilirken, bazılarında 2–3 ayda bir tekrarlayabilir. Yaş ilerledikçe atak sıklığında azalma izlenir ve genellikle 6 yaş civarında kaybolur. Ataklar arasında nörolojik muayene bulguları normaldir; EEG ve kraniyal MRG tetkikleri patoloji göstermez. Tedaviye genellikle ihtiyaç duyulmaz. Vertigo atakları çok kısa sürüyorsa medikal müdahale önerilmemektedir. Ancak, bazı olgularda antihistaminik ve serotonerjik etkileri nedeniyle siproheptadin ya da difenhidramin tedavisinden fayda görüldüğü bildirilmiştir. Aile eğitimi ve klinik takip, yönetimin temelini oluşturur.

Benign Paroksismal Tortikolis

Benign paroksismal tortikollis (BPT), genellikle süt çocukluğu döneminde, özellikle 2–8 ay arasında başlayan ve başın bir yöne deviasyonu ile karakterize, tekrarlayıcı motor ataklarla seyreden nadir bir hareket bozukluğudur. Ataklar çoğunlukla 3–5 yaş civarında kendiliğinden sonlanır. Klinik olarak, çocuk atak sırasında başını tek bir yöne çevrilmiş pozisyonda tutar; bu tabloya sıklıkla kusma, solukluk ve huzursuzluk eşlik eder. Atakların süresi oldukça değişkendir; bazı ataklar 1–2 saat içinde sonlanırken, bazen birkaç gün sürebilir. Yaş ilerledikçe hem atak sıklığında hem de süresinde belirgin azalma izlenir. BPT, ilerleyen yaşlarda migrenle ilişkili klinik sendromlara geçiş gösterebilir. Bu çocuklarda benign paroksismal vertigo, siklik kusma sendromu, abdominal migren ve klasik migren gelişme riski, genel popülasyona göre daha yüksektir. Tanı, öyküye ve tipik klinik bulgulara dayanır. Ancak, özellikle arka fossa yerleşimli yapısal beyin lezyonları ile ayırıcı tanının yapılması önemlidir. Bu nedenle ilk

değerlendirmede kraniyal nörogörüntüleme (tercihen beyin MRG) mutlaka yapılmalıdır. Tedavi genellikle gerekmez, çünkü hastalık selim seyirlidir ve ataklar kendiliğinden sonlanır. Ancak, ataklar sık, uzun süreli veya belirgin rahatsızlık verici ise siproheptadin ve difenhidramin gibi antihistaminik ajanlar tedavi seçeneği olarak kullanılabilir.

Haz Fenomeni

Çocukluk çağında benign mastürbasyon, çocuğun kendi kendine haz sağlayıcı uyarıcı davranışlar göstermesiyle karakterize, genellikle 3 ay ile 5 yaş arasında ortaya çıkan fizyolojik bir davranış biçimidir. Her iki cinsiyette de görülmekle birlikte kız çocuklarında daha sık rapor edilmektedir. Bu durumun fizyolojik ve gelişimsel bir süreç olduğu kabul edilmekle birlikte, epilepsi gibi nörolojik durumlarla karışabileceği için dikkatli değerlendirme gerektirir. Olay sıklıkla oturur ya da yatar pozisyonda ortaya çıkar. Çocuk bacaklarını birbirine gererek ve sıkıştırarak pozisyon alır, nefes alışverişi hızlanabilir, yüzünde kızarma gözlenebilir. Tipik olarak ellerini genital bölgeye götürme davranışı görülmez; bu özelliği, klasik yetişkin tipi mastürbasyondan ayırt edicidir. Epizodlar birkaç dakika sürebilir ve dışarıdan dikkat çekildiğinde ya da fiziksel müdahale ile sonlandırılabilir. Gün içinde 15–20 defaya kadar tekrarlayabilir. Çocukluk çağında bez dermatiti, vulvovajinit veya idrar yolu enfeksiyonu gibi irritatif durumlar genital bölgede kaşıntıya neden olabilir. Çocuk bu irritasyonu gidermek amacıyla yaptığı fiziksel hareketler sırasında rastlantısal olarak haz duyduğunda, bu davranış pekişebilir. Bu davranışlar, özellikle yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde epileptik nöbetlerle karıştırılabilir. Mastürbasyon atakları ile epileptik olayların ayırıcı tanısında video EEG monitorizasyonu, özellikle klinik öykünün şüpheli olduğu durumlarda kritik öneme sahiptir. Nörolojik muayene bulguları ve aralardaki davranışların normal olması, benign süreci destekler. Genellikle herhangi bir farmakolojik tedavi gerekmez. Ebeveynlerin doğru bilgilendirilmesi, çocukta utanma duygusu yaratmadan yönlendirici davranışsal yaklaşımlarla alışkanlığın azaltılması temel tedavi yaklaşımıdır. Davranış tedavisine ek olarak, altta yatan irritatif nedenler varsa bunların da tedavi edilmesi gereklidir. Hastalığın prognozu iyidir; çoğu çocukta bu davranış zamanla spontan olarak ortadan kalkar.

Spasmus Nutans

Spasmus nutans, infantil dönemde ortaya çıkan ve baş sallama, nistagmus ile tortikolisin bir arada görüldüğü nadir, genellikle idiopatik bir klinik tablodur. Semptomlar sıklıkla yaşamın ilk yılında başlar ve çoğu olguda 3–6 yaş civarında spontan olarak kaybolur. Bozukluğun seyri

benign olmakla birlikte, altta yatan ciddi nörolojik veya oküler patolojilerle benzerlik gösterebilmesi nedeniyle dikkatli değerlendirme gerektirir. Spasmus nutans, tipik olarak üçlü belirti ile tanımlanır: ritmik baş sallama hareketleri (genellikle “evet” veya “hayır” şeklinde), nistagmus (genellikle düşük amplitüdlü ve hızlı frekanslı) ve boyun deviasyonu (tortikolis). Semptomlar genellikle gün içinde dalgalanma gösterir; bu durum, özellikle tecrübesiz gözlemciler tarafından epileptik nöbetlerle karıştırılmasına neden olabilir. Ancak bu epizodlarda bilinç düzeyi korunur ve diğer epileptik bulgular gözlenmez. Spasmus nutans, primer olarak benign bir klinik antite olmakla birlikte, benzer belirtilere yol açabilen altta yatan ciddi patolojilerin dışlanması gereklidir. Ayırıcı tanıda mutlaka aşağıdaki durumlar değerlendirilmelidir:

Kafa içi tümörler (özellikle suprasellar bölge yerleşimli)

Araknoid kistler

Optik sinir hipoplazisi

Diensefalik sendrom

Leigh hastalığı (subakut nekrotizan ensefalopati)

Retinal hastalıklar (retinitis pigmentosa, konjenital retina distrofileri)

Gece körlüğü

Bardet-Biedl sendromu

Görüntüleme (özellikle kraniyal MRG) ve oftalmolojik değerlendirme ayırıcı tanıda temel teşkil eder. Erken yaşta başlayan, persistan seyirli veya atipik semptomlar gösteren olgularda ileri tanısal tetkikler geciktirilmeden yapılmalıdır. Spasmus nutans'ın kendiliğinden gerileyen doğası nedeniyle genellikle tedavi gerektirmez. Ancak, ayırıcı tanının dikkatle yapılması ve semptomların seyrinin izlenmesi esastır. Aile eğitimi ve güvence verilmesi önemlidir. Nörogelişimsel süreci normal seyreden ve altta yatan patoloji saptanmayan olgular düzenli takip ile izlenebilir.

Sandifer Sendromu: Klinik Özellikler, Tanı ve Yönetim

Sandifer sendromu, çocukluk çağında özellikle bebeklik döneminde ortaya çıkan, gastroözofageal reflü hastalığına (GÖRH) ikincil gelişen distonik postürlerle karakterize nadir bir klinik tablodur. Baş, boyun ve sırt kaslarında istemsiz kasılmalar ve alışılmadık pozisyonel hareketlerle seyreder. GÖRH'nin %1'inden azında görülür ve genellikle 3 ay–2 yaş arasında tanı alır. Gelişimsel geriliği olan çocuklarda daha sık rapor edilmiştir.

Patofizyoloji ve Klinik Belirtiler

Sendromun patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte, yemek borusu ile mide arasındaki sfinkterin immatür yapısı ve reflüye bağlı ağrıya karşı gelişen refleksif motor yanıtların rol oynadığı düşünülmektedir.

Klinik

- Yemek sonrası başlayan distonik baş, boyun ve sırt hareketleri
- Gövde ekstansiyonu ve ani geriye kasılma atakları
- Beslenme güçlüğü, huzursuzluk, öğürme
- Eşlik edebilen anemi, kilo kaybı, stridor, hırıltı ve hiatal herni

Gözlenen motor hareketler sıklıkla epileptik nöbetlerle karıştırılır, ancak bilinç genellikle korunmuştur ve hareketler tipik olarak beslenme ile tetiklenir.

Tanı

Tanı klinik öyküye dayanmakla birlikte, epilepsi ve yapısal patolojilerin dışlanması için ileri tetkikler gerekebilir. Tanı yaklaşımında:

- Video EEG: Epilepsi ayırıcı tanısı için
- Üst GIS endoskopisi ve/veya baryumlu grafi: Anatomik anomalileri dışlamak
- 24 saatlik pH monitörizasyonu: Reflü tanısı için altın standart yöntem

Tedavi ve İzlem

Sandifer sendromunun tedavisi GÖRH'nin kontrolüne yöneliktir. İlk basamakta beslenme düzenlemesi yapılmalıdır. Mamaya pirinç gevreği eklenmesi, beslenme sonrası dik

pozisyon verilmesi, besin alerjisi şüphesinde diyetsel eliminasyon yapılması önerilir. Medikal tedavi olarak proton pompa inhibitörleri ve H2 reseptör blokerleri kullanılabilir. Ciddi vakalarda ve eşlik eden hiatal hernide cerrahi (ör. fundoplikasyon) gerekebilir.

Prognoz

Uygun tedavi ile semptomlar genellikle birkaç hafta ila bir ay içinde geriler. Çoğu olgu 1 yaş civarında spontan iyileşme gösterir. Tedavi edilmeyen vakalarda yetersiz beslenme ve gelişimsel gerilik riski artabilir.

Önleme

Sandifer sendromu tam olarak önlenemese de GÖRH'nin kontrol altına alınması riski azaltabilir. Sık ve az miktarda besleme, besleme sırasında dik pozisyon, gaz çıkarma alışkanlığının kazandırılması ve tetikleyici besinlerin (ör. inek sütü) eliminasyonu önerilir.

Gece Terörü

Pavor nocturnus, çocukluk çağında sık gözlenen parasomnilerden biri olup, özellikle non-REM evresinden REM uykusuna geçiş sırasında, uykunun derin evreleri olan evre III ve IV sırasında ortaya çıkan, ani ajitasyon ve davranışsal aktivite ile karakterize bir tabloyu ifade eder. Olaylar sıklıkla uykunun ilk 1–2 saati içinde ortaya çıkar ve zamanlama açısından genellikle stereotipiktir. Atak sırasında çocuk genellikle oturur pozisyona geçer, bazen yürür veya koşar. Bu sırada anlamsız konuşmalar, çığlık atma, panik hâlinde ajitasyon, solunum hızlanması, yoğun terleme, gözlerde büyümüş pupiller ve dış dünyaya karşı belirgin yanıt vermeme gibi semptomlar izlenir. Çocuk, davranışları esnasında bilinçsizdir ve olay sonrasında atakla ilgili hiçbir şey hatırlamaz. Genellikle kendiliğinden veya pasif uyandırmayla sonlanır ve çocuk tekrar yatağa dönerek uykusuna devam eder. Uykuda korku nöbetlerinin benign formu çocuklukta oldukça yaygındır; 4–12 yaş aralığında %10–15 oranında görülür. Erkek çocuklarda biraz daha sık izlenir. Atakların sıklığı kişiden kişiye değişkenlik gösterebilir. Yüksek ateş, uyku yoksunluğu, fiziksel hastalıklar, stres, uyku düzensizlikleri veya çevresel yüksek ses gibi dış uyaranlar atakları tetikleyebilir. Epileptik nöbetler, kabuslar, uyurgezerlik (somnambulism), REM uyku davranış bozukluğu ve psikiyatrik bozukluklar ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Uykuda korku nöbetlerinde EEG genellikle normaldir ve nörolojik muayenede patolojik bulguya rastlanmaz. Genellikle spesifik tedavi gerektirmez. Ebeveynlerin bilgilendirilmesi ve çocuğun uyku hijyeninin düzenlenmesi yeterlidir. Ataklar çoğunlukla ergenlik dönemine kadar

kendiliğinden geriler. Nadiren ataklar çok sık veya şiddetliyse, altta yatan uyku bozuklukları ya da psikiyatrik durumların değerlendirilmesi gerekebilir.

Adolesan Dönem

Senkop

Senkop, ani bilinç kaybı ve kas tonusu kaybı ile karakterize, kısa süreli ve kendiliğinden düzelen paroksismal bir klinik durumdur. Genellikle serebral perfüzyonda geçici azalma sonucu ortaya çıkar. Çocuklarda senkop, genellikle benign bir seyir gösterse de, ciddi kardiyak nedenlerin dışlanması açısından dikkatli değerlendirme gerektirir.

Klinik

Senkop, sıklıkla baş dönmesi, göz kararması, halsizlik, solukluk, bulantı, terleme, çarpıntı, bulanık görme ve işitme azalması gibi prodromal belirtilerle başlar. Atak sırasında bilinç kaybı, postüral tonus kaybı ve düşme gözlenir. Atak sonrası çocuk hızla normale döner; postiktal konfüzyon genellikle izlenmez.

Sınıflandırma

Senkoplar etyolojilerine göre üç ana grupta incelenir:

1. **Nöral Aracılı (Refleks) Senkoplar:**
    - Vazovagal senkop
    - Karotid sinüs hipersensitivitesi
    - Glossofaringeal senkop
2. **Kardiyojenik Senkoplar:**
    - Aritmiler (taşiaritmi, bradiaritmi)
    - Kalp yapısal hastalıkları
    - Koroner anomaliler
    - Aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati
    - Doğumsal ileti bozuklukları (örn. AV blok, uzun QT sendromu)
    - Postoperatif ileti problemleri
    - Miyokardit, aort diseksiyonu, Marfan sendromu
3. **Kardiyojenik Olmayan Diğer Senkoplar:**
    - Ortostatik hipotansiyon

- Metabolik (ör. hipoglisemi)
- Endokrin (ör. Addison hastalığı)
- Nörolojik (ör. epilepsi ile ayırıcı tanı)
- Psikojenik senkop
- İlaçlara bağlı senkoplar

Vazovagal Senkop

Vazovagal senkop, çocukluk çağında en sık karşılaşılan senkop türüdür ve tüm senkop ataklarının yaklaşık %50'sini oluşturur. Vazomotor tonusun ani kaybı ve bunu takip eden bradikardi ve hipotansiyon temel fizyopatolojik mekanizmadır. Atak sıklıkla uzun süre ayakta kalma (örneğin tören, koro), açlık, anksiyete, ağrı, kan görme, sıcaklık, kalabalık ortam gibi tetikleyici durumlar sonrası gelişir.

Semptomlar

- Göz kararması, halsizlik, bulantı
- Terleme, tükrük artışı, taşikardi veya bradikardi
- Bilinç kaybı ve tonus kaybı ile düşme
- Solgunluk, pupiller dilatasyon, soğuk ve nemli cilt

Nadiren senkop sırasında kısa süreli anormal hareketler (kasılmalar) ve idrar kaçırma görülebilir. Bu gibi durumlar epilepsiyle karışabilir; ancak epileptik nöbetlerde postiktal konfüzyon genellikle belirgindir.

Kardiyovasküler Senkop

Kardiyojenik senkop, çocukluk çağında nadir görülse de ciddi sonuçlar doğurabilecek etiyolojilere işaret edebilir. Senkop atağı sıklıkla bilinen kalp hastalığı olan bir çocukta, egzersiz sırasında ya da sonrasında gelişir.

Yaygın Kardiyak Nedenler

- Aort stenozu
- Hipertrofik kardiyomiyopati
- Koroner arter anomalileri
- Aritmiler (örneğin WPW sendromu, doğumsal AV blok)

- Uzun QT sendromu
- Miyokardit, hipertansiyon, aort diseksiyonu

Tanı

Vazovagal senkop tanısında öncelikle elektrokardiyografi (EKG) ile kardiyak ritim değerlendirilir. Kalp yapılarının incelenmesi için ekokardiyografi yapılabilir. Ritim bozukluğu şüphesi varsa 24 saatlik ritm Holter monitorizasyonu önerilir. Gerekli durumlarda egzersiz testi de tanıya yardımcı olabilir.

Ayırıcı Tanı

Senkop ile karışabilecek diğer klinik durumlar arasında epileptik nöbetler, non-epileptik psikojenik ataklar, hipoglisemi, hiperventilasyon sendromu ve kalp dışı nedenlere bağlı geçici bilinç kayıpları bulunur. Özellikle senkop sırasında gözlenen ekstremite kasılmaları ve kısa süreli bilinç kaybı epilepsi ile ayırıcı tanıyı zorlaştırabilir; bu nedenle ayrıntılı klinik öykü ve gerekli durumlarda EEG, EKG ve görüntüleme tetkikleri gerekebilir.

Sonuç

Çocukluk çağında senkop genellikle benign seyirli olmakla birlikte, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden kardiyak nedenlerin dışlanması büyük önem taşır. Özellikle egzersizle tetiklenen, ailede ani ölüm öyküsü bulunan veya bilinen kalp hastalığı olan çocuklarda dikkatli değerlendirme yapılmalı ve ileri kardiyak tetkikler planlanmalıdır.

Migren

Çocukluk çağının en yaygın paroksismal hastalığıdır. Epilepsi ile karışabilir. EEG bulguları, semptom süreleri, tetikleyici etmenler ve nörolojik bakı önemlidir.

Psikojenik Non-Epileptik Krizler

Psikojenik nonepileptik nöbetler (PNEN), epileptik nöbetleri taklit eden ancak elektroensefalografik (EEG) aktivitede epileptiform deşarj izlenmeyen, fonksiyonel bir nörolojik bozukluk olarak tanımlanır. Bu nöbetler genellikle ergenlik döneminde başlar ve psikososyal stresörler, duygusal çatışmalar veya ikincil kazanç gibi psikolojik etmenlerle ilişkilidir.

Klinik

PNEN, içsel (duygusal stres, geçmiş travmalar, anksiyete) ya da dışsal (belirli yer, kişi, durumlarla ilişkili) tetikleyici faktörlerle ortaya çıkan, bilinç değişikliği ve motor bulgularla seyreden bir tablodur. Epizodlar sıklıkla uzun süreli dalma, çevresel uyarılara yanıtsızlık, ardından el ve ayaklarda asenkron tonus kaybı ile karakterizedir. Nöbetler sırasında:

- Gözler genellikle kapalıdır (epileptik nöbetlerde çoğu zaman açıktır).
- Kas tonusu kaybı simetrik değildir ve hareketler uyumsuzdur.
- İdrar ya da dışkı kaçırma gözlenmez.
- Düşme sırasında ciddi travma nadirdir.
- Nöbetler arasında hastanın genel nörolojik durumu normaldir.

Hareket paternleri arasında tutarsızlık ve tekrarlayan nöbetlerin birbirine benzememesi, epileptik nöbetlerden ayırıcı tanıda önemli ipuçları sunar. Öncesinde epilepsi tanısı almış bazı bireylerde, sekonder kazanç (dikkat çekme, okuldan kaçma, aile içi gerilimden uzaklaşma gibi) amacıyla nöbet davranışının taklit edilebildiği bilinmektedir. Bu nedenle, epilepsi tanısı almış ve tedaviye dirençli olarak izlenen bazı hastalarda PNEN varlığı mutlaka değerlendirilmelidir.

Tanı

Video EEG monitorizasyonu, PNEN tanısında altın standart yöntemdir. Atak sırasında EEG'de epileptiform aktivite olmaması ve klinik bulguların psikojenik paternde gözlenmesi tanı koydurucudur.

Yönetim

PNEN tanısı alan çocuk ve ergenlerin psikiyatrik değerlendirmesi zorunludur. Altta yatan emosyonel stresörler, aile içi dinamikler, travmalar veya diğer psikopatolojiler çocuk ve ergen psikiyatrisi tarafından detaylı biçimde ele alınmalıdır. Tedavi multidisipliner yaklaşım gerektirir; psikoterapi (özellikle bilişsel davranışçı terapi), aile eğitimi ve gerekirse farmakolojik destek PNEN yönetiminde etkilidir.

Tikler

Tikler; motor veya vokal kaslarda istemsiz, ani, hızlı, tekrarlayıcı ve ritmik olmayan hareketler ya da seslerdir. Genellikle çocukluk çağında başlar ve erkeklerde daha sık görülür. Genetik, nöroanatomik ve dopaminerjik sistemle ilişkili mekanizmalar etiyolojide rol

oynamaktadır. Tikler, kısa süreli baskılanabilir ve çoğunlukla stres, heyecan gibi duygusal durumlarla artarken, dikkat dağıtan etkinliklerle azalabilir. Uyku sırasında sıklıkla kaybolur.

Tik Türleri

- **Motor Tikler:** Göz kırpma, baş sallama, omuz silkme gibi basit hareketlerden karmaşık motor davranışlara kadar uzanabilir.
- **Vokal Tikler**: Boğaz temizleme, burun çekme gibi basit seslerden ekolali, koprolali gibi karmaşık vokalizasyonlara kadar değişebilir. Tikler, genellikle tik öncesi bir bedensel duyumla başlar ve kişi tikin "tam olması" hissiyle rahatlar.

Klinik

Hafif ve seyrek tikler normal kabul edilebilirken, şiddetli ve yaşam kalitesini bozan tikler psikiyatrik değerlendirme gerektirir. Tik bozuklukları sosyal işlevselliği, benlik saygısını ve okul/iş yaşamını olumsuz etkileyebilir.

Sonuç

Non-epileptik paroksismal olayların tanısında ayrıntılı öykü alınması, video EEG monitorizasyonu ve klinik muayene önemlidir. Gereksiz antiepileptik tedaviden kaçınmak için erken ve doğru tanı şarttır. Aileyle etkili iletişim hem tanı sürecini kolaylaştırmakta hem de olası psiko-sosyal etkileri azaltmaktadır.

Kaynaklar

1. Uldall P, Alving J, Hansen LK, et al. The misdiagnosis of epilepsy in children admitted to a tertiary epilepsy centre with paroxysmal events. Arch Dis Child 2006; 91:219-221.
2. Hindley D, Ali A, Robson C. Diagnoses made in a secondary care "fits, faints, and funny turns" clinic. Arch Dis Child 2006; 91:214-218.
3. Hamiwka LD, Singh N, Niosi J, Wirrell EC. Diagnostic inaccuracy in children referred with "first seizure": role for a first seizure clinic. Epilepsia 2007; 48:1062-1066.
4. Bye AM, Kok DJ, Ferenschild FT, et al. Paroxysmal non-epileptic events in children: a retrospective study over a period of 10 years. J Paediatr Child Health 2000; 36:244-248.
5. Mandli AH, Desai NA, Badheka RS, et al. Paroxysmal Nonepileptic Events in a Pediatric Epilepsy Clinic. J Pediatr Neurosci 2021; 16:17-23.

6. Panayiotopoulos CP. Visual phenomena and headache in occipital epilepsy: a review, a systematic study and differentiation from migraine. Epileptic Disord 1999; 1:205-216.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38:1-211.
8. Ludvigsson P, Hesdorffer D, Olafsson E, et al. Migraine with aura is a risk factor for unprovoked seizures in children. Ann Neurol 2006; 59:210-213.
9. Oakley CB, Kossoff EH. Pediatric Headache and Seizures. Semin Pediatr Neurol 2017; 24:310-319.
10. Leibetseder A, Eisermann M, LaFrance WC Jr, et al. How to distinguish seizures from non-epileptic manifestations. Epileptic Disord 2020; 22:716-738.
11. Gelfand AA. Episodic syndromes of childhood associated with migraine. Curr Opin Neurol 2018; 31:281-285.
12. Krams B, Echenne B, Leydet J, et al. Benign paroxysmal vertigo of childhood: long-term outcome. Cephalalgia 2011; 31:439-443.
13. Drigo P, Carli G, Laverda AM. Benign paroxysmal vertigo of childhood. Brain Dev 2001; 23:38-41.
14. Batuecas-Caletrío A, Martín-Sánchez V, Cordero-Civantos C, et al. Is benign paroxysmal vertigo of childhood a migraine precursor? Eur J Paediatr Neurol 2013; 17:397-400.
15. Pavone P, Pappalardo XG, Ruggieri M, et al. Alternating hemiplegia of childhood: a distinct clinical entity and ATP1A3-related disorders: A narrative review. Medicine (Baltimore) 2022; 101: e29413.
16. Sweney MT, Silver K, Gerard-Blanluet M, et al. Alternating hemiplegia of childhood: early characteristics and evolution of a neurodevelopmental syndrome. Pediatrics 2009; 123: e534-541.
17. Ananthavarathan P, Kamourieh S. Alternating hemiplegia of childhood. Handb Clin Neurol 2023; 198:221-227.
18. Goenka A, Reyes I, Fonseca LD, et al. Staring Spells: An Age-based Approach Toward Differential Diagnosis. J Child Neurol 2023; 38:64-77.
19. Yılmaz Ü, Serdaroğlu A, Gürkaş E, et al. Childhood paroxysmal nonepileptic events. Epilepsy Behav 2013; 27:124-129.
20. Kim S, Degrauw T, Berg AT, Koh S. Staring Spells: How to Distinguish Epileptic Seizures from Nonepileptic Staring. J Child Neurol 2022; 37:738-743.

21. MacCormick JM, McAlister H, Crawford J, et al. Misdiagnosis of long QT syndrome as epilepsy at first presentation. Ann Emerg Med 2009; 54:26-32.
22. Sethi NK, Labar D, Torgovnick J. Myoclonic epilepsy masquerading as a tic disorder. Clin Neurol Neurosurg 2007; 109:509-511.
23. Lagorio I, Brunelli L, Striano P. Paroxysmal Nonepileptic Events in Children: A Video Gallery and a Guide for Differential Diagnosis. Neurol Clin Pract 2022; 12:320-327.
24. Walters AS. Clinical identification of the simple sleep-related movement disorders. Chest 2007; 131:1260-1266.
25. Derry CP, Duncan JS, Berkovic SF. Paroxysmal motor disorders of sleep: the clinical spectrum and differentiation from epilepsy. Epilepsia 2006; 47:1775-1791.
26. Plazzi G, Vetrugno R, Provini F, Montagna P. Sleepwalking and other ambulatory behaviours during sleep. Neurol Sci 2005; 26 Suppl 3:s193-198.
27. Mason TB 2nd, Pack AI. Sleep terrors in childhood. J Pediatr 2005; 147:388-392.
28. Huppertz HJ, Franck P, Korinthenberg R, Schulze-Bonhage A. Recurrent attacks of fear and visual hallucinations in a child. J Child Neurol 2002; 17:230-233.
29. Lombroso CT. Pavor nocturnus of proven epileptic origin. Epilepsia 2000; 41:1221-1226.

1992 TIP FAKÜLTESİ

FEBRİL KONVÜLZİYONLAR

Prof. Dr. Olcay Güngör

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Çocuk Nörolojisi Bilim dalı

Febril konvülsiyonlar, bebeklik ve küçük çocukluk döneminin en yaygın nörolojik bozukluğudur. Yaşa bağımlı bir durum olup, beş yaş altındaki çocukların %2 ila %4'ünde görülür. Basit febril konvülsiyonlar, 15 dakikadan kısa süren, 24 saat içinde tekrarlamayan ve jeneralize nöbetler olarak tanımlanır ve febril konvülsiyonların çoğunluğunu oluşturur. Bu nöbetler çocukların yaklaşık üçte birinde erken çocukluk döneminde tekrar edebilir, ancak genel olarak iyi huylu bir tablo gösterirler ve gelecekte epilepsi gelişme riski genel popülasyondan sadece biraz daha yüksektir. Buna karşılık, odak başlangıçlı, uzun süreli veya ilk 24 saat içinde birden fazla kez görülen febril konvülsiyonlar ise "kompleks" olarak tanımlanır. Kompleks febril konvülsiyonlar daha heterojen bir grubu oluşturur, erken çocuklukta tekrarlama riski ve ileride afebril nöbet geçirme olasılığı daha yüksektir.

Tanımlar

Febril konvülsiyon, genellikle altı ay ile beş yaş arasındaki çocukluk döneminde ortaya çıkan, ateşle ilişkili ancak kafa içi enfeksiyon ya da tanımlı bir nedene bağlı olmayan nöbet durumudur. Daha önce afebril (ateşsiz) nöbet geçirmiş çocuklarda ateşle birlikte ortaya çıkan nöbetler bu tanı kapsamına girmez. Febril konvülsiyonlar, yineleyen afebril nöbetlerle karakterize epilepsi hastalığı kapsamında değerlendirilmez.

Genel olarak kabul gören febril konvülsiyon tanı kriterleri şunlardır:

• 38°C üzeri vücut ısısıyla birlikte konvülsiyon (nöbet)

• Altı aydan büyük, beş yaşından küçük çocuk

• Santral sinir sistemi enfeksiyonu ya da inflamasyonunun olmaması

• Nöbetlere neden olabilecek akut sistemik metabolik bir bozukluğun bulunmaması

• Öncesinde afebril nöbet öyküsünün olmaması

Febril konvülsiyonlar klinik özelliklerine göre ikiye ayrılır: basit ve kompleks.

• Basit febril konvülsiyonlar, en sık görülen tiptir. Jeneralize, 15 dakikadan kısa süren ve 24 saat içinde tekrarlamayan nöbetlerle karakterizedir. Çoğu basit febril konvülsiyon beş dakikadan kısa sürdüğü için, bazı uzmanlar basit ve kompleks nöbetleri ayırt etmek için 10 dakikalık bir sınır önermektedir.

• Kompleks febril konvülsiyonlar, fokal başlangıçlı (örneğin sadece bir uzvun ya da vücut tarafının kasılması), 15 dakikadan uzun süren veya 24 saat içinde birden fazla kez tekrarlayan nöbetlerdir.

Not: Nöbet süresi değerlendirmesi yapılırken, beş dakikadan sonra diazepam gibi tedavilerin verilmiş olması tanıyı etkileyebilir. Basit ve kompleks ayrımı prognostik (gidişatla ilgili) açıdan önemlidir. Çoğu çalışmada, kompleks özellikler taşıyan nöbetlerin hem tekrar etme riskinin hem de ileride afebril nöbet geçirme (epilepsi) riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Epidemiyoloji

Yaş grubu

Febril konvülsiyonlar tipik olarak 6 ay ile 5 yaş arasında görülür. Bu yaş aralığı dışında gelişen nöbetlerin farklı tanılarla (örneğin epilepsi, menenjit, metabolik hastalıklar) araştırılması gerekir. Özellikle 6 aydan küçük ya da 5 yaşından büyük çocuklarda febril nöbet tanısı konmadan önce detaylı inceleme şarttır.

İnsidans

Gelişmiş ülkelerde, 5 yaşına kadar çocukların yaklaşık %2 ila %5'i en az bir febril konvülsiyon geçirir. Bazı Asya ülkelerinde bu oran daha yüksektir ve %7-10'a kadar ulaşabilir.

Yineleme riski

Febril konvülsiyon geçiren çocukların %30-35'inde nöbet tekrarlarken, ilk nöbet 12 ayın altında olmuşsa ya da ailede febril nöbet öyküsü varsa bu oran %50'ye kadar çıkar.

Epilepsiye dönüşme riski

Febril konvülsiyon geçiren çocukların çoğunda epilepsi gelişmez. Ancak, bazı risk faktörleri varsa ileride epilepsi gelişme riski artar.

Bu faktörler şunlardır

Kompleks febril konvülsiyon (uzun, fokal veya tekrarlayıcı)

Ailede epilepsi öyküsü

Nörogelişimsel gecikme veya bozukluk

Bu tür risk faktörlerine sahip çocuklarda ileride epilepsi gelişme riski %4-6 civarındayken, risk faktörü olmayan çocuklarda bu oran %1-2 düzeyindedir.

Etiyoloji ve patofizyoloji

Febril konvülsiyonların altta yatan nedeni, hızla yükselen ateşe karşı gelişen beyin hassasiyeti olarak kabul edilir. Her çocuğun vücut sıcaklığına verdiği nörolojik yanıt farklıdır. Bazı çocuklar yüksek ateşe rağmen hiç nöbet geçirmezken, bazıları daha düşük ateşlerde bile konvülsiyon geçirebilir.

Ateş kaynakları

Febril konvülsiyonlara neden olan en yaygın enfeksiyonlar şunlardır:

•Üst solunum yolu enfeksiyonları (özellikle viral kökenli)

•Otitis media (orta kulak iltihabı)

•Viral gastroenterit

•Alt solunum yolu enfeksiyonları

Spesifik virüslerle ilişki:

• Human herpesvirus 6 (HHV-6) ve HHV-7 enfeksiyonları (özellikle roseola infantum) ile febril konvülsiyonlar arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır.

• Influenza ve koronavirüsler gibi diğer viral patojenler de ateşli nöbetleri tetikleyebilir.

Genetik yatkınlık

Febril konvülsiyon geçiren çocukların yaklaşık %25-40'ında aile öyküsü mevcuttur. Bu, genetik yatkınlığın önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bazı durumlarda otozomal dominant kalıtımla geçen kalıtsal formlar da tanımlanmıştır.

Nörofizyolojik mekanizmalar

• Yüksek ateş, özellikle gelişmekte olan beyinde nöronal uyarılabilirliği artırır.

• Bazı çocuklarda santral sinir sisteminin inhibitor mekanizmalarının olgunlaşmamış olması, febril konvülsiyonlara zemin hazırlayabilir.

• Ayrıca, bazı çalışmalarda interlökin-1β (IL-1β) gibi proinflamatuar sitokinlerin febril nöbetlere katkı sağladığı gösterilmiştir.

Genetik sendromlar

Bazı febril konvülsiyonlar, aşağıdaki epileptik sendromların bir parçası olabilir:

•Genetik Epilepsi ile İlişkili Febril Nöbet Plus (GEFS+)

•Dravet Sendromu (SCN1A mutasyonu ile ilişkilidir)

Bu durumlarda febril nöbetler tipik klinik sınıflamanın dışında seyredebilir ve sıklıkla uzamış veya dirençli olabilir.

Klinik özellikler

Febril konvülsiyonlar genellikle sağlıklı çocuklarda, 6 ay ile 5 yaş arasında, ani yükselen ateş ile ortaya çıkar. Çoğu vaka 18. ay civarında görülür. Konvülsiyon sıklıkla ateşin ilk birkaç saati içinde başlar.

Nöbetin özellikleri:

•Basit febril konvülsiyonlar

-Genellikle jeneralize tonik-klonik özellik taşır.

-30 saniye ila 10 dakika sürer.

-Günde bir kez olur.

-Postiktal dönemde kısa süreli uykulu olma hali görülebilir, ancak bilinç genellikle hızla toparlanır.

• Komplike febril konvülsiyonlar

-15 dakikadan uzun sürer,

-Günde birden fazla olabilir,

-Fokal başlangıç gösterebilir (örneğin sadece bir ekstremitede kasılma).

Fizik muayene bulguları

• Postiktal dönemde hastalar genellikle kısa süreli konfüze olabilir.

• Nöbet sonlandıktan sonra, çoğu çocuk tamamen normale döner.

• Eğer nöbet sırasında başın bir tarafa dönmesi, sadece bir tarafta kasılma veya gevşeme gibi fokal bulgular varsa; bu durum ikincil bir epileptik süreci düşündürebilir ve dikkatle değerlendirilmelidir.

Ateşin kaynağı

• Ateşe neden olan enfeksiyon genellikle üst solunum yolu enfeksiyonları, otitis media veya viral enfeksiyonlardır.

• Fizik muayene ile enfeksiyon kaynağı tespit edilemezse, idrar yolu enfeksiyonu gibi daha az görünür nedenler araştırılmalıdır (özellikle 12 ay altı çocuklarda).

Risk faktörleri

• Aile öyküsü: Febril konvülsiyon ya da epilepsi öyküsü olan birinci derece akrabası olan çocuklarda risk artar.

• Düşük doğum ağırlığı, doğum öncesi komplikasyonlar, anaokuluna yeni başlama, erken yaşta viral enfeksiyonlar gibi çevresel ve biyolojik faktörler de katkı sağlayabilir.

Tanı

Febril konvülsiyon tanısı, iyi bir öykü alma ve fizik muayene ile konur. Tanıyı doğrulamak ve ayırıcı tanıyı netleştirmek için bazı durumlarda ek testler gerekli olabilir.

Tanı Kriterleri

Aşağıdaki kriterleri karşılayan bir olay, basit febril konvülsiyon olarak değerlendirilir:

• 6 ay – 5 yaş arasında ortaya çıkmalı.

• Nöbet jeneralize olmalı (fokal bulgu olmamalı).

• 15 dakikadan kısa sürmeli.

• 24 saat içinde sadece bir kez olmalı.

• Ateş eşliğinde gelişmeli (≥ 38°C).

• Altta yatan santral sinir sistemi enfeksiyonu veya metabolik neden bulunmamalı.

• Nörolojik gelişimi normal bir çocukta ortaya çıkmalı.

Ayırıcı Tanı

• Epilepsi (afebril nöbetlerle seyreder, tekrarlayıcı ve bazen fokaldir).

• Menenjit veya ensefalit gibi santral sinir sistemi enfeksiyonları.

• Metabolik bozukluklar (örneğin hipoglisemi, hipokalsemi).

• Toksin maruziyeti.

• Başka nörolojik hastalıklar.

Eğer öykü ya da fizik muayenede ense sertliği, bilinç bozukluğu, persistan irritabilite, fokal nörolojik bulgular, fontanel gerginliği gibi santral sinir sistemi enfeksiyonunu düşündüren bulgular varsa, lomber ponksiyon yapılmalıdır.

Laboratuvar Testleri

• Basit febril konvülsiyon geçiren, aşılı, 12 ay üzeri, sistemik iyi görünen çocuklarda genellikle laboratuvar testi gerekmez.

• İdrar tahlili: Özellikle 12 ay altı çocuklarda gizli idrar yolu enfeksiyonu açısından önerilir.

• Kan şekeri, elektrolitler gibi testler; nöbetin nedenini açıklamak için klinik gerekçeler varsa yapılmalıdır.

EEG (Elektroensefalografi)

• Rutin EEG, basit febril konvülsiyon sonrası önerilmez.

• Eğer çocuk komplike nöbet geçirmişse ya da nörolojik bulgular varsa EEG düşünülmelidir.

Görüntüleme

• Basit febril konvülsiyon sonrası BT veya MRG gerekli değildir.

• Görüntüleme; fokal nörolojik bulgular, gelişim geriliği, komplike nöbet, nöbet sonrası düzelmeyen bilinç durumu olan olgularda düşünülmelidir.

Yönetim

Febril konvülsiyon geçiren çocukların yönetimi, nöbetin özelliklerine, çocuğun klinik durumuna ve altta yatan nedenin değerlendirilmesine dayanır. Yönetim hem akut nöbet müdahalesini hem de gelecekteki nöbetlerin önlenmesini kapsar.

Akut Dönem Yönetimi

• Nöbet sırasında: Çocuğun hava yolu açıklığı sağlanmalı, güvenli bir pozisyona alınmalı ve travmadan korunması sağlanmalıdır.

• Ateşin düşürülmesi: Ateşli çocuklarda parasetamol veya ibuprofen gibi antipiretiklerle semptomatik rahatlama sağlanabilir. Ancak ateş düşürücüler febril konvülsiyonları önlemez.

• Eğer nöbet 5 dakikadan uzun sürerse, benzodiazepinler (örn. lorazepam, diazepam) gibi antikonvülsanlar ile müdahale edilir. Rektal diazepam evde kullanılabilecek bir seçenektir.

• Oksijen desteği ve gerekirse iv sıvı desteği sağlanmalıdır.

Lomber Ponksiyon

• Santral sinir sistemi enfeksiyonunun klinik olarak dışlanamadığı durumlarda mutlaka yapılmalıdır.

• Özellikle 12 ay altı bebeklerde meningeal bulgular silik olabileceğinden daha düşük eşikle değerlendirilmelidir.

• Aşısız ya da yetersiz aşılı çocuklarda menenjit riski daha fazladır.

Hastaneye Yatış Endikasyonları

• İlk febril konvülsiyon olması ve aile eğitiminin yetersizliği.

• Komplike nöbet (örn. fokal, uzun süren, 24 saatte birden fazla).

• Nöbet sonrası bilinç durumunun uzun süre düzelmemesi.

• Santral sinir sistemi enfeksiyonu şüphesi.

• Altta yatan ciddi sistemik hastalık olması.

• Sosyal nedenler (bakım yetersizliği vb.).

Profilaksi

Uzun süreli antiepileptik profilaksi, sadece aşağıdaki durumlarda düşünülmelidir:

• Sık ve şiddetli komplike febril konvülsiyonlar.

• Febril konvülsiyonlarla birlikte gelişim geriliği, nörolojik bozukluk, ailesinde epilepsi öyküsü olan çocuklar.

• Aile tarafından nöbetlerin yönetilememesi.

Ancak genel olarak, profilaktik tedavi önerilmemektedir, çünkü potansiyel yan etkiler faydasından daha fazla olabilir.

Alternatif profilaksi yöntemleri

• İntermittan tedavi: Ateşli dönemlerde sadece kısa süreli antikonvülsan verilmesi (örn. diazepam supozituvar).

• Ateşin erken fark edilmesi ve uygun antipiretik tedavi.

Prognoz

Genel olarak febril konvülsiyonların prognozu iyidir. Basit febril konvülsiyonlar, uzun vadeli nörolojik bozukluklara veya bilişsel bozulmaya yol açmaz. Ancak bazı çocuklarda nüks riski veya epilepsi gelişimi riski mevcuttur.

Febril konvülsiyonların tekrarlama riski

•Febril konvülsiyon geçiren çocukların yaklaşık %30-40'ında nüks görülür.

•Aşağıdaki risk faktörleri nüks riskini artırır:

-Nöbetin erken yaşta başlaması (<18 ay),

-Ailede febril konvülsiyon öyküsü,

-Ateşin hızla yükseldiği durumlar,

-Ateşin düşük seviyede olması (<39°C),

-Nöbetin ateşin ilk 1 saati içinde başlaması.

Epilepsi gelişme riski

• Febril konvülsiyon geçiren çocukların yalnızca %2-7'sinde ilerleyen dönemde epilepsi gelişir.

• Aşağıdaki durumlarda risk artar:

-Kompleks febril konvülsiyonlar (fokal, uzun süren veya 24 saatte birden fazla),

-Nörogelişimsel bozukluklar,

-Ailede epilepsi öyküsü,

-Nöbet sonrası nörolojik bulguların varlığı.

Nörogelişimsel sonuçlar

• Basit febril konvülsiyonlar genellikle nörogelişimsel bozukluklara neden olmaz.

• Kompleks febril konvülsiyon geçiren çocuklarda nadiren öğrenme güçlüğü, davranışsal problemler veya hafif motor gecikmeler olabilir, ancak bu durumlar sıklıkla altta yatan nörolojik durumlara bağlıdır.

Aile danışmanlığı

• Ebeveynlerin çoğu, febril konvülsiyonlar karşısında ciddi endişe duyar.

• Ailelere durumun iyi huylu olduğu ve çoğu çocuğun normal gelişim gösterdiği bilgisi verilmelidir.

• Nöbet anında ne yapılması gerektiği ne zaman tıbbi yardım alınması gerektiği ve ilaçların nasıl kullanılacağı konusunda ailelere açık ve net bilgi verilmelidir.

Sonuç

Febril konvülsiyonlar, çocukluk çağında sık karşılaşılan ve çoğu zaman iyi seyirli olan nöbetlerdir. Farklı kılavuzlar tanım, tanı, yönetim ve profilaksi açısından bazı farklılıklar gösterse birleşmektedir. Basit çoğu ortak temel ilkelerde birleşmektedir. Basit febril konvülsiyonlar genellikle kısa sürelidir, jeneralizedir ve nörolojik sekellere neden olmaz. Ayırıcı tanıda menenjit gibi ciddi nedenler dışlanmalıdır, ancak gereksiz invaziv testlerden kaçınılmalıdır. Aile eğitimi, ateşin kontrolü ve gerektiğinde diazepam gibi acil durum ilaçlarının verilmesi, tekrar eden atakların yönetiminde önemlidir. Antiepileptik ilaçların sürekli kullanımı genellikle önerilmez, çünkü riskleri faydalarına kıyasla daha fazladır. Sonuç olarak, febril konvülsiyonlarda kanıta dayalı yaklaşımlar, çocukların gereksiz tedavilere maruz kalmasını önlerken ailelerin de sürece daha bilinçli katılımını sağlar. Tanı, takip ve tedavide çok disiplinli bir yaklaşım, çocukların uzun dönem sağlığı ve gelişimi açısından en uygun sonuçları sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia 2010; 51:676.

2. Subcommittee on Febrile Seizures, American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. Pediatrics 2011; 127:389.

3. Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, et al. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. Brain Dev 2017; 39:2.

4. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. Epilepsia 2015; 56:1185.

5. Millichap JJ, Gordon Millichap J. Methods of investigation and management of infections causing febrile seizures. Pediatr Neurol 2008; 39:381.

6. Epstein LG, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. Epilepsia 2012; 53:1481.

7. Hayakawa I, Miyama S, Inoue N, et al. Epidemiology of Pediatric Convulsive Status Epilepticus With Fever in the Emergency Department: A Cohort Study of 381 Consecutive Cases. J Child Neurol 2016; 31:1257.

8. Millichap JG, Millichap JJ. Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. Pediatr Neurol 2006; 35:165.

9. Cadet K, Boegner J, Ceneviva GD, et al. Evaluation of Febrile Seizure Diagnoses Associated With COVID-19. J Child Neurol 2022; 37:410.

10. Na JY, Cha JH, Moon JH, et al. Protective Effect of Breastfeeding Against Febrile Seizure: A Nationwide Study in Korea. Pediatr Neurol 2023; 138:52.

11. Seinfeld SA, Pellock JM, Kjeldsen MJ, et al. Epilepsy After Febrile Seizures: Twins Suggest Genetic Influence. Pediatr Neurol 2016; 55:14.

12. Nakayama J, Fu YH, Clark AM, et al. A nonsense mutation of the MASS1 gene in a family with febrile and afebrile seizures. Ann Neurol 2002; 52:654.

13. Nakayama J, Hamano K, Iwasaki N, et al. Significant evidence for linkage of febrile seizures to chromosome 5q14-q15. Hum Mol Genet 2000; 9:87.

14. Hedera P, Ma S, Blair MA, et al. Identification of a novel locus for febrile seizures and epilepsy on chromosome 21q22. Epilepsia 2006; 47:1622.

15. Holm IA, Poduri A, Crandall L, et al. Inheritance of febrile seizures in sudden unexplained death in toddlers. Pediatr Neurol 2012; 46:235.

16. Hancili S, Önal ZE, Ata P, et al. The GABAA receptor γ2 subunit (R43Q) mutation in febrile seizures. Pediatr Neurol 2014; 50:353.

17. Feenstra B, Pasternak B, Geller F, et al. Common variants associated with general and MMR vaccine-related febrile seizures. Nat Genet 2014; 46:1274.

18. Kwak BO, Kim K, Kim SN, Lee R. Relationship between iron deficiency anemia and febrile seizures in children: A systematic review and meta-analysis. Seizure 2017; 52:27.

19. Sulviani R, Kamarullah W, Dermawan S, Susanto H. Anemia and Poor Iron Indices Are Associated With Susceptibility to Febrile Seizures in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. J Child Neurol 2023; 38:186.

20. Lin WY, Muo CH, Ku YC, et al. Increased association between febrile convulsion and allergic rhinitis in children: a nationwide population-based retrospective cohort study. Pediatr Neurol 2014; 50:329.

21. Kim JS, Woo H, Kim WS, Sung WY. Clinical Profile and Predictors of Recurrent Simple Febrile Seizure. Pediatr Neurol 2024; 156:4.

22. Grill MF, Ng YT. "Simple febrile seizures plus (SFS+)": more than one febrile seizure within 24 hours is usually okay. Epilepsy Behav 2013; 27:472.

23. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia 2015; 56:1515.

24. Shinnar S, Hesdorffer DC, Nordli DR Jr, et al. Phenomenology of prolonged febrile seizures: results of the FEBSTAT study. Neurology 2008; 71:170.

25. Kimia AA, Ben-Joseph E, Prabhu S, et al. Yield of emergent neuroimaging among children presenting with a first complex febrile seizure. Pediatr Emerg Care 2012; 28:316.

26. Kimia A, Ben-Joseph EP, Rudloe T, et al. Yield of lumbar puncture among children who present with their first complex febrile seizure. Pediatrics 2010; 126:62.

27. Zhang YH, Burgess R, Malone JP, et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: Refining the spectrum. Neurology 2017; 89:1210.

28. Zuberi SM, Brunklaus A, Birch R, et al. Genotype-phenotype associations in SCN1A-related epilepsies. Neurology 2011; 76:594.

29. Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. Nat Genet 2000; 24:343.

BAŞ AĞRISI İLE BAŞVURAN HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. Öğr Ü Beste Kıpçak Yüzbaşı
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Baş ağrısı, başın ağrıya duyarlı yapılarının fiziksel, kimyasal veya inflamatuar olarak etkilenmeleri sonucu ortaya çıkan bulgu olarak tanımlanmakta olup, bir çocuğu veya ergeni polikliniğe getiren en yaygın nörolojik semptomlardan biridir. Klinisyenin ilk görevi, altta yatan tehlikeli ikincil baş ağrısı nedeni olan hastaları, birincil baş ağrısı bozukluğu olan çoğunluktan ayırmaktır. Bazı durumlarda nöro-görüntüleme, beyin-omurilik sıvısı (BOS) incelemesi, elektroensefalografi (EEG) veya başka testler gerekebilse de, bu ayrımı yapmak için genellikle gerekli olan tek test kapsamlı bir öykü ve nörolojik muayenedir.

Yapılan çalışmalarda çocuklarda baş ağrısının ortanca başlama yaşının 7,5 yaş olduğu, sıklığının %37 ile %51 arasında değiştiği ve 15 yaşına gelindiğinde sıklığın %57 ila 82'ye çıktığı bulunmuştur. Ergenlik öncesi erkek çocuklarının kızlardan daha fazla baş ağrısından etkilendiği, oysa ergenlik sonrası baş ağrılarının kadınlarda daha yaygın olduğu saptanmıştır

Uluslararası baş ağrısı derneği; baş ağrısı bozuklukları sınıflandırması beta versiyonuna (ICHD-3 beta) göre baş ağrılarını üç ana gruba ayırmıştır; primer baş ağrıları, sekonder baş ağrıları, kraniyal nöropatiler-diğer yüz ve baş ağrıları. Primer baş ağrıları ise migren, gerilim tipi baş ağrıları, trigeminal otonomik baş ağrıları ve diğer primer baş ağrıları olmak üzere dört grupta incelenmektedir. Klinik seyrine göre ise akut, epizodik, kronik progresif, kronik ilerleyici olmayan, mikst tip baş ağrısı olarak sınıflandırılmaktadır. Üç ayın üzerinde devam eden baş ağrılarına kronik baş ağrısı denilmektedir.

Migren, tahmini prevalansı %7,7 olan ve pediatrik popülasyonda en sık görülen baş ağrısı türüdür. Miyelinzasyon, plastisite ve sinaptik oluşumdaki farklılıklar nedeniyle yetişkinlerde gözlemlenenden farklı olabileceğinden tanı zor olabilir. Fotofobi, fonofobi, ozmofobi, gastrointestinal semptomların varlığı, uykudan sonra baş ağrısının düzelmesi ve fiziksel aktivite ile kötüleşmesi gibi davranış değişiklikleri çocuğun migreni olduğuna dair birkaç ipucundan biri olabilir, mutlaka sorgulanmalıdır. Genellikle tek taraflı ağrısı olan yetişkinlerden farklı olarak genellikle bilateral seyreder. Oksipital baş ağrısı, çocuklarda migren için alışılmadık bir belirtidir ve bu nedenle tanısal dikkat gerektirir. Yetişkinlere benzer şekilde çocuklarda en yaygın aura türü görsel semptomlardır. Yetişkin hastalardan farklı olarak, çocuklarda ve ergenlerde görsel auranın iki taraflı olma olasılığı daha yüksektir. Yetişkinlerde tedavisiz en az 4 saat süren ataklar çocuklarda 2 saat kadar kısa olabilir.

Gerilim tipi baş ağrısı, pediatrik hastalarda migreden sonra en sık görülen birincil başağrısıdır. Genellikle iki taraflı, yaygın, hafif ila orta yoğunlukta ve daha az engelleyicidir. Migrenden farklı olarak erişkin hastalardan farklı bir klinik özelliği ve seyri bulunmamaktadır.

Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'ne göre ikincil baş ağrıları, baş ve/veya boyun travması, kranial veya servikal vasküler bozukluk, vasküler olmayan intrakranial bozukluk, madde kullanımı, enfeksiyon, homeostaz bozukluğu veya psikiyatrik bozukluğa bağlı olabilir. Sekonder baş ağrıları küçük çocuklarda sık görülür ve vakaların çoğunda iyi huylu etiyolojiler vardır. Akut baş ağrısıda en sık neden, viral üst solunum yolu hastalığından akut menenjite kadar değişen enfeksiyonlardır.

Tanı

Baş ağrısı ile başvuran bir olguda anamnez, tam bir sistemik muayene ve ayrıntılı nörolojik muayeneden sonra muhtemel tanılar düşünülmeli ve ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Öykü

Baş ağrısının başlangıcı ve zamansal paterni, baş ağrısını akut, epizodik, kronik progresif veya kronik progresif olmayan olarak kategorize ederek ayırıcı tanıya rehberlik etmeye yardımcı olabilir. Genel olarak, epizodik ve kronik ilerleyici olmayan baş ağrıları birincil baş ağrısı bozukluklarıyla ilişkilendirilirken, akut veya kronik ilerleyici baş ağrıları ikincil bir etiyolojiyi akla getirebilir. Ayrıca baş ağrısının yeri, ağrının tek taraflı mı çift taraflı mı olduğu veya oksipital nevraljide görülebileceği gibi yayılımlı olup olmadığı sorulmalıdır. Her bir baş ağrısı epizodunun süresi, tanının konmasında yararlıdır ve günlük baş ağrısı olan hastalarda, baş ağrısız dönemlerin sorgulanması, kronik migren ve yeni günlük kalıcı baş ağrısı gibi benzer baş ağrısı tanıları arasında ayrım yapabilir.

Aynı şekilde, ağrının kaçırılan okul günleri ve/veya ders dışı aktiviteler de dahil olmak üzere günlük yaşamlarını nasıl etkilediğini anlamak için hastanın baş ağrısına bağlı genel aktivite kısıtlılığı hakkında fikir edinmek önemlidir.

Fizik Muayene

Tüm baş ağrısı hastalarında, ikincil baş ağrısı nedenlerini düşündüren fokal bulgulara ve belirtilere özellikle dikkat edilerek kapsamlı bir genel ve nörolojik muayene yapılmalıdır. Genel muayenede sinüs hassasiyeti için palpasyon yapılmalı, temporomandibular eklem değerlendirilmeli, baş boyun hassasiyetine bakılmalı, tetik noktalar veya kas gerginliği için palpasyon yapılmalı, meningeal belirtiler ve allodini değerlendirilmeli ve nörokutanöz stigmalar için deri muayenesi mutlaka yapılmalıdır.

Nörolojik muayenede, mental durum, kraniyal sinirler, güç, duyu ve reflekslerdeki anormallikleri veya asimetrileri değerlendirmelidir. Ataksiyi değerlendirmek için yürüme muayenesi yapılmalıdır.

Laboratuvar testleri

Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) uygulama parametresi, alarm semptomlar ve anormal nörolojik muayene bulguları olan hastalarda rutin laboratuvar çalışmaları, lomber ponksiyon, EEG ve nörogörüntüleme yapılmamasını önerir. Alarm semptomları Tablo 1'de gösterilmiştir. Tekrarlayan baş ağrıları olan çocuklarda nörogörüntüleme için AAN önerileri şunları belirtir:

1. Tekrarlayan baş ağrıları olan ve nörolojik muayenesi normal olan çocuklarda rutin nörogörüntüleme yapılması endike değildir.
2. Anormal nörolojik muayene bulguları olan (örn; fokal bulgular, kafa içi basınç artışı belirtileri, belirgin bilinç değişikliği), nöbeti olan veya her ikisinin birlikte olduğu çocuklarda nörogörüntüleme düşünülmelidir.
3. Yakın zamanda şiddetli baş ağrısının başladığını düşündürecek özellikleri olan, baş ağrısı tipinde değişiklik olan veya nörolojik disfonksiyon düşündüren özellikler olan çocuklarda nörogörüntüleme düşünülmelidir.

Klinik muayenenin ve öykünün temel amacı, nörogörüntülemeyi destekleyecek "tehlike işaretlerini" belirlemektir (Tablo 2). Hastada anormal nörolojik muayene bulgusu varlığı, baş dönmesi, inatçı kusma veya çocuğu uykudan uyandıran baş ağrısı dahil olmak üzere atipik sunum; 6 aydan daha kısa süreli yeni bir baş ağrısı; ailede migren veya birincil baş ağrısı öyküsü olmaması; oksipital baş ağrısı; baş ağrısı tipinde değişiklik; subakut başlangıçlı ve ilerleyici baş ağrısı; bağışıklığı baskılanmış bir çocukta yeni başlayan bir baş ağrısı; ilk veya çok şiddetli baş ağrısı; sistemik belirti ve bulguların eşlik etmesi; bilinç bulanıklığı, zihinsel durum değişiklikleri veya fokal nörolojik şikayetlerle ilişkili bir baş ağrısı olması görüntüleme gerektiren 'kırmızı bayraklar' olarak tanımlanır.

Tablo 1. Baş ağrısında alarm semptomlar

Anamnez Bulguları	**Fizik Muayene Bulguları**
İlk defa ve en şiddetli olarak ortaya çıkan baş ağrısı	Ateş
Sabahları erkenden oluşan baş ağrısı	Bilinç değişikliği
Gece uykudan uyandıran baş ağrısı	Hipertansiyon
Persistan kusmaların eşlik ettiği baş ağrısı	Baş çevresinde büyüklük
Sürekli lokalize olan baş ağrısı	Meningial irritasyon bulgularının pozitif olması
Öksürük ile ağrıda artma gözlenen	Diplopi
Kronik progressif özellikte olan	Papil ödem
Kişilik değişikliklerinin gözlendiği	Anormal göz hareketleri
Medikal tedaviye yanıtsız baş ağrıları	Motor asimetri, fokal nörolojik bulgu
Kronik baş ağrısının şiddet ve/veya karakterinde değişiklik	Hemiparezi
Aile öyküsünün olmaması	Ataksi ve yürüyüş anomalileri
	Nörokutan hastalığın işaretlerinin olması
	Hastanın 3 yaş altında olması

Tablo 2. Tehlike işaretleri

Baş ağrısının <6 yaş ortaya çıkması	Baş ağrısının şiddet ve sıklığının artması
Özellikle son bir ay içinde başlamış olan subakut başlangıçlı ve ilerleyici baş ağrısı	Nörolojik ve oküler muayenede anormal bulguların olması
Ailede primer baş ağrısı hikayesi olmaması	Baş ağrısının karakter değiştirmesi
Atipik baş ağrısı	İmmunsüprese bir hastada yeni ortaya çıkan baş ağrısı
Oksipital yerleşimli baş ağrıları	Yakın zamanda travma öyküsü
Baş ağrısı esnasında fokal semptom ve belirtilerin oluşumu	Halsizlik, kilo kaybı gibi sistemik bulguların olması
Baş ağrısı ile birlikte huy değişikliğinin olması	Konfüzyon, oryantasyon bozukluğu gibi kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS) bulgularının eşlik etmesi
İlk ve/veya çok şiddetli baş ağrısı	Epileptik nöbetin eşlik etmesi

Amerikan radyoloji koleji (ACR) uygunluk kriterlerine göre pediatrik hastalarda ani şiddetli baş ağrısı, enfeksiyon (menenjit, ensefalit) ilişkili baş ağrısı, uzak travma ilişkili baş ağrısı ve sekonder baş ağrısının araştırılması endikasyonlarında seçilecek ilk görüntüleme yöntemi olarak MRG "genellikle uygun" olarak sınıflandırılmıştır.

Bigisyarlı Tomografi, yırtılmış bir anevrizma, subaraknoid kanama (SAK) veya arteriyovenöz malformasyon (AVM) gibi akut bir olayı saptamada çok hassastır. Bu nedenle, ACR'ye göre, kontrastsız beyin BT yalnızca ani şiddetli baş ağrısı (şimşek çakar tarzda) için "genellikle uygun" olarak sınıflandırılır. Her iki dernek de (AAN ve ACR), birincil baş ağrısı olan hastalarda nörogörüntülemeyi önermez.

Sonuç

Akut baş ağrısıyla başvuran bir hasta hikâye ve fizik muayene bulgularıyla birlikte baş ağrısına yol açabilecek primer ve sekonder nedenler için ayrıntılı bir şekilde değerlendirilip öncelikle etiyolojik neden belirlenmelidir. Travma hikayesi varsa kontrastsız beyin BT tetkiki ile intrakraniyal kanama ve hematom ekarte edilmelidir. Fokal nörolojik defisiti olan hastalarda beyin MRG veya BT acil yapılmalıdır. Tümör, apse, intrakraniyal kanama, hidrosefali ve şant disfonksiyonu gibi sekonder nedenler ekarte edilmelidir.

Baş ağrısı ve papil ödem olan olgularda kraniyal görüntüleme kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS) açısından oldukça önemlidir. Ayırıcı tanıda idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon da (pseudotümör serebri) düşünülmelidir. İstirahatte geçen ayağa kalkınca artan ortostatik bir baş ağrısı intrakraniyal hipotansiyonun bulgusu olabilir.

Hastanın ateşi var ve meninks irritasyon bulguları pozitifse lomber ponksiyon (LP) göz önünde bulundurulmalıdır. Papil ödem açısından göz dibi bakısı ve kranial görüntülemesi yapılıp LP için kontraendikasyon saptanmaz ise santral sinir sistemi enfeksiyonlarını (menenjit, meningoensefalit vb) ekarte etmek için LP yapılmalıdır.

***Özellikle papil ödemi olan olgularda KİBAS ve herniasyon riski nedeniyle kranial görüntüleme yapılmadan LP yapılmamalıdır.

Baş ağrısı ile başvuran bir olguda fokal nörolojik bulgular, infarkt bulguları, kranial nöropati, ensefalopati veya ensafalit bulguları varsa ayırıcı tanıda vaskülitik sebepler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastanın ateşi yok, nörolojik muayenesi normal, travma hikayesi yok ise hikaye tekrar gözden geçirilmelidir.

Hastanın hipertansiyonun olup olmadığı bakılmalıdır.

Primer baş ağrılarında, stres ve konversiyon bozuklukları da ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

Akut baş ağrılarında tedavi tespit edilen etiyolojik nedene yönelik olmalıdır

Kaynaklar

1. Orgun LT, Erol İ. Çocukluk çağında baş ağrıları, izmir dr behçet uz çocuk hastanesi pediatri Ankara; Nobel tıp: 2022;1095-1103

2. Lewis DW, Ashwal S, Dahl G et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: evaluation of children and adolescents with recurrent headaches: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2002 Aug 27;59(4):490-8.

3. Straube A, Heinen F, Ebinger F et al. Headache in school children: prevalence and risk factors. Dtsch Arztebl Int 2013; 110:811–818.

4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition Cephalgia 2018;38:1-211

5.Abu-Arafeh I.S, Razak S, Sivaraman B et al. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: A systematic review of population-based studies. Developmental Med Child Neurol 2010; 52:1088-1097.

6. Kelly M, Strelzik J, Langdon R et al. Pediatric headache: overview. Curr Opin Pediatr 2018; 30:748-754

7. Gofshteyn JS, Stephenson DJ. Diagnosis and management of childhood headache. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2016; 46: 36-51.

8. Hershey AD. Pediatric headache. Continuum (Minneap Minn) 2015; 21:1132-1145.

9. Nallasamy K, Singhi SC, Singhi P. Approach to headache in emergency department. Indian J Pediatr 2012; 79:376-380.

10. Blume HK. Childhood Headache: A Brief Review. Pediatr Ann. 2017;46(4):e155-e165.

11. Do TP, Remmers A, Schytz HW et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOOP10 list. Neurology. 2019;92(3):134-144.

12.Yonker M. Secondary headaches in children and adolescents: what not to miss Curr Neurol Neurosci Rep, 2018;18:61

13. Trofimova A, Vey BL, Mullins ME et al. Imaging of children with nontraumatic headaches. AJR Am J Roentgenol 2018; 210:8-17

14.Hayes LL, Palasis S, Bartel TB, et al. ACR appropriateness criteria® Headache–child. J Am Coll Radiol 2018; 15: 78-90

15.Camargo A, Kanekar S. Neuroimaging in Pediatric Headache. Neurol Clin. 2022 Aug;40(3):679-698.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
1992
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLARDA KAFA İÇİ BASINÇ ARTIŞI SENDROMU

Dr. Öğr. Üyesi EŞE EDA TURANLI
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Denizli

Kritik hastalık nedeniyle çocuk yoğun bakım ünitelerinde izlenen olgularda, artmış intrakraniyal basıncın (KİB) erken dönemde tanınması ve etkin biçimde tedavi edilmesi, mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından yaşamsal öneme sahiptir**.** Çocuklarda kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS), en sık travmatik beyin hasarına bağlı olarak gelişmekle birlikte; hidrosefali, intrakraniyal kitle lezyonları (örneğin beyin tümörleri), merkezi sinir sistemi enfeksiyonları (menenjit, ensefalit) ve metabolik ensefalopati tabloları (örneğin hepatik ensefalopati) gibi çok çeşitli etiyolojilere bağlı olarak da ortaya çıkabilir (Tablo1).

Tablo 1. KİBAS Nedenleri

• Travmatik beyin hasarı
✓ Subdural, epidural, subaraknoid ya da intraparankimal kanama
✓ Serebral kontüzyon
✓ Diffüz aksonal hasar
• Hipoksik iskemik ensefalopati (Şok, kalp-solunum durması, karbonmonoksit zehirlenmesi)
• Hidrosefali
• Beyin tümörleri
• Santral sinir sistemi enfeksiyonları (menenjit, ensefalit, meningoensefalit, beyin absesi)
• Vaskülitler
• Üremik ensefalopati, hepatik ensefalopati, diabetik ketoasidoz
• Hipertansif ensefalopati
• Metabolik hastalıkların akut atakları (hiperamonyemi, metabolik asidoz, laktik asidoz, hipoglisemi)
• Anevrizma rüptürü, arteriovenöz malformasyonlar, vasküler anomaliler sonucu gelişen intrakraniyal kanamalar
• İdyopatik intrakraniyal hipertansiyon (psödotümör serebri)

Kafa İçi Basınç Artışı Sendromunun Klinik Belirti ve Bulguları

Kafa içi basınç artışı sendromu, çocuklarda yaşa, altta yatan nedenlere ve kafa yapısındaki anatomik özelliklere bağlı olarak farklı klinik bulgularla kendini gösterir. Klinik belirtiler, hastalığın evresine göre erken veya geç bulgular şeklinde sınıflanabilir. Erken tanı, uygun klinik gözlem ve değerlendirme ile mümkündür; ancak bazı durumlarda bulgular non-spesifik olabilir ve tanı gecikebilir.

1. Yenidoğan ve Süt Çocuğu Döneminde Klinik Bulgular

Bu yaş grubunda fontanellerin açık olması ve sütürlerin henüz kapanmamış olması nedeniyle kranium genişleyebilir; bu da kafa içi basınç artışının semptomlarını bir süre maskeler. Bu nedenle belirtiler geç ortaya çıkabilir. Yine de dikkatli bir fizik muayene ile erken bulgular saptanabilir.

- Baş çevresinde artış: Periyodik ölçümlerde beklenenden hızlı artış
- Fontanel kabarıklığı ve gerginliği
- Gün batımı bakışı (sunset sign): Gözlerin aşağıya deviyasyonu ve sklera görünürlüğü
- Letarji ve bilinçte azalma
- Tekrarlayan fışkırır tarzda kusmalar
- Altıncı kranial sinir paralizisi (özellikle horizontal göz hareketlerinde kısıtlılık)
- Beslenme bozuklukları ve huzursuzluk
- Nöbetler

2. Büyük Çocuklarda Klinik Bulgular

Fontanellerin kapanması nedeniyle intrakraniyal hacim artışına karşı kompansasyon kapasitesi azalmıştır. Bu nedenle bulgular daha erken ve belirgin şekilde ortaya çıkar:

- **Baş ağrısı**: En sık görülen semptomdur. Sabahları daha şiddetli, uykudan uyandırabilir. Ağrı; öksürme, ıkınma, defekasyon ve postür değişiklikleri gibi venöz dönüşü etkileyen durumlarla artabilir. Genellikle lokalize, tekrarlayıcı ve zamanla artan şiddette karakterizedir.
- **Kusma**: Fışkırır tarzda kusma, besinle ilişkili olmayan, bulantının eşlik etmediği, tekrarlayan kusmalar
- **Görme bozuklukları**: Bulanık görme, diplopi, fotofobi
- **Papil ödem**: Artmış BOS basıncına sekonder olarak gelişen santral retinal vende staz ve vasküler konjesyon sonucu ortaya çıkar.
- **Davranış değişiklikleri**: Apati, ilgisizlik, huzursuzluk, çevresel uyaranlara yanıtsızlık
- **Mental durum değişiklikleri**: Konsantrasyon bozukluğu, bilinç düzeyinde azalma

- **Konvülsiyonlar**: Epileptik nöbetler intrakraniyal basınç artışı ile tetiklenebilir

3. Geç Bulgular – Beyin Sapı Etkilenmesi (Cushing Triadı)

İntrakraniyal basınç artışı ilerlediğinde beyin sapı yapılarına bası gelişebilir. Bu durum, **"Cushing triadı"** olarak adlandırılan klasik klinik tabloyla karakterizedir:

- Bradikardi
- Arteriyel hipertansiyon
- Düzensiz solunum paterni (örn. Cheyne–Stokes solunumu)

Bu bulgular, beyin herniasyonu açısından uyarıcıdır ve acil nöroşirürjik değerlendirme gerektirir. Cushing triadının gelişmesi, intrakraniyal basınç artışının yaşamı tehdit eden bir aşamaya ulaştığını gösterir.

Kafa İçi Basınç Artışı Sendromunda Tanı

Kafa içi basınç artışı sendromunun (KİBAS) tanısı, hastanın klinik değerlendirmesi, nörolojik muayene bulguları, görüntüleme yöntemleri ve gerekirse invaziv basınç monitorizasyonu gibi çeşitli tanısal araçların birlikte kullanılmasıyla konur. Tanı süreci, hastanın yaşına, eşlik eden sistemik durumlarına ve yoğun bakım koşullarına göre değişkenlik gösterebilir. Erken ve doğru tanı, kalıcı nörolojik hasarın önlenmesinde kritik öneme sahiptir.

1. Klinik Değerlendirme

Tanıda ilk basamak, ayrıntılı öykü alma ve fizik muayenedir. Yaşa özgü semptomlar ve fizik muayene bulguları dikkatle değerlendirilmelidir. Fontanel bulguları, baş çevresi artışı, nörolojik reflekslerde değişim, mental durumda bozulma ve Cushing triadı gibi belirtiler dikkate alınmalıdır.

- **Glasgow Koma Skalası (GKS):** Bilinç düzeyini objektif olarak değerlendirmek için kullanılır.
- **Nörolojik muayene:** Pupiller yanıtlar, motor cevaplar, nöbet aktivitesi, mental durum.
- **Vital bulgular:** Bradikardi, hipertansiyon, solunum düzensizliği (özellikle geç dönem bulgular)

2. Görüntüleme

KİBAS şüphesi olan çocuklarda görüntüleme, tanının doğrulanması ve altta yatan nedenin saptanması açısından önemlidir.

- **Kraniyal Bilgisayarlı Tomografi (BT):**
    - Acil durumlarda ilk tercih edilen yöntemdir.
    - Serebral ödem, orta hat kayması, ventrikül dilatasyonu, herniasyon bulguları, kitle lezyonları, kanamalar (subdural, epidural, intraparenkimal) değerlendirilir.

- **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):**
  - Özellikle tümörler, enfeksiyonlar ve iskemik olayların daha ayrıntılı değerlendirilmesinde kullanılır.
  - Ödemin tipi (sitotoksik vs. vazojenik) ve yayılımı hakkında daha fazla bilgi sağlar.

3. Laboratuvar Testleri

Tanıya doğrudan katkısı sınırlı olmakla birlikte, etiyolojik nedenlerin belirlenmesi ve sistemik durumun değerlendirilmesi açısından önemlidir.

- Tam kan sayımı, elektrolitler, kan gazları, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri
- Ammonyak, laktat, glukoz (metabolik nedenler açısından)
- BOS incelemesi (menenjit, ensefalit şüphesi varsa, fakat herniasyon riski dışlandıktan sonra)

4. İntrakraniyal Basınç (ICP) Monitörizasyonu

KİBAS tanısında altın standarttır fakat invaziv olması, enfeksiyon ve kanama gibi bazı ciddi komplikasyonlarının olması, tecrübeli bir pediatrik beyin cerrahına ihtiyaç duyulması nedeni ile ancak seçilmiş olan kritik vakalarda uygulanmaktadır. Günümüzde İKB monitorizasyonu yapmak için kateterler subdural, epidural, intraparankimal ya da intraventriküler olarak yerleştirilebilir.

Pediatrik travmatik beyin hasarı kılavuzunda yüksek riskli olgularda veya GKS ≤ 8 olan entübe hastalarda invaziv ICP monitörizasyonunu önermektedir.

Ventriküler kateter (EVD): İntraventriküler yerleştrilen kateter ile yapılan İKB monitörizasyonu en doğru, ucuz ve güvenilir metod olarak kabul edilmektedir. Ventriküler kateter yardımıyla aynı zamanda BOS drenajı da yapılabilmesi büyük bir avantajdır çünkü

İntraparenkimal sensörler: Beyin dokusuna yerleştirilir, daha az invaziftir, ancak drenaj özelliği yoktur.

ICP > 20 mmHg'nin sürdürülebilir olması, tedavi gerektiren patolojik durum olarak kabul edilir. Tedavi hedefi, **serebral perfüzyon basıncının (CPP) korunmasıdır**. Kılavuzlara göre çocuklarda CPP hedefi:

- **≤ 5 yaş**: ≥ 40–50 mmHg
- **5–17 yaş**: ≥ 50–60 mmHg

5. Yardımcı Tanı Yöntemleri

- **Oksipital transkraniyal ultrasonografi (yenidoğan ve süt çocuklarında)**
- **BOS basıncı ölçümü** (lumbal ponksiyonla; ancak herniasyon riski taşımayan hastalarda)

- **Göz içi optik sinir kılıf çapı ölçümü (ultrason ile)**: Artmış KİB varlığında genişleyebilir
- **Elektroensefalografi (EEG):** Nöbet eşlik eden olgularda kullanılabilir

Kafa İçi Basınç Artışında Tedavi İlkeleri

Tedaviye hemen ve sistematik başlanmalıdır. Öncelikli hedef**,** ikincil beyin hasarını önlemek **ve** beyin perfüzyonunu (kanlanmasını) korumaktır.

İlk Yaklaşım: Vital Bulguların Stabilizasyonu

KİBAS bulguları olan bir hasta geldiğinde ilk yapılması gereken:

1. **Oksijenasyon ve ventilasyonun sağlanması**
   - Hipoksemi (düşük oksijen) ve hiperkapni (yüksek CO_2), beyin damarlarını genişleterek İKB'yi artırır.
   - Bu nedenle solunumun normal düzeyde tutulması, beyin ödemini kontrol altına almak açısından önemlidir.
2. **Tansiyonun kontrolü**
   - Düşük kan basıncı, beyin dokusunun yeterli kanlanmasını bozar. Bu da iskemiye **ve** ikincil hasara neden olabilir.
   - Bu yüzden normotansiyon sağlanmalı**,** yani kan basıncı normal sınırda tutulmalıdır.
3. **Baş pozisyonu**
   - Baş **30°** açıyla yukarıda ve orta hatta olacak şekilde yerleştirilmelidir.
   - Bu, beyinden venöz kanın daha iyi drene olmasını sağlar ve İKB'yi azaltır.
4. **Ateş kontrolü**
   - Hipertermi**,** beyin metabolizmasını ve kan akımını artırarak İKB'yi yükseltebilir.
   - Ateş yükselmesi antipiretikler ve soğuk uygulamalar ile mutlaka önlenmelidir.
5. **Ağrı ve ajitasyon kontrolü**
   - Ağrı ve huzursuzluk sempatik aktiviteyi artırır, bu da kan basıncı ve İKB'nin artmasına yol açabilir.
   - Uygun analjezi ve sedasyon sağlanmalıdır.
6. **Görüntüleme (BT)**
   - Hasta stabil hale geldikten sonra kranial BT yapılmalıdır.
   - Hem tanıyı kesinleştirmek hem de neden olan patolojiyi (tümör, kanama, ödem, herniasyon) tespit etmek için önemlidir.

Havayolu

Kafa içi basınç artışı (KİBAS) olan hastalarda havayolu güvenliği hayati öneme sahiptir. Bilinç düzeyi bozulmuş hastalarda hipoksi, hiperkapni, aspirasyon ve solunum durmasını önlemek için güvenli bir havayolu sağlanmalı, gerekirse entübasyon uygulanmalıdır. Özellikle GKS ≤ 8 olan, hızla kötüleşen, havayolu koruyucu refleksleri kaybolan ya da herniasyon riski taşıyan hastalar hızlı sıralı entübasyon ile entübe edilmelidir. Entübasyon işlemi deneyimli kişilerce yapılmalı, işlem sırasında hipoksiye izin verilmemeli ve servikal travması olan hastalarda boyun sabit tutulmalıdır.

Solunum

KİBAS'lı hastalarda havayolu açıklığı sağlandıktan sonra solunum desteği devam ettirilmelidir. Entübe edilen ve mekanik ventilatöre bağlanan hastalarda özellikle ilk 24 saatte hiperventilasyon ve hipoventilasyondan kaçınılmalıdır. $PaCO_2$'nin 35 mmHg'nin altına düşmesi serebral kan akımını azaltarak iskemik hasara neden olabileceğinden, herniasyon bulgusu olmayan hastalarda $PaCO_2$ düzeyi 35–45 mmHg arasında tutulmalıdır. Oksijenasyon titizlikle izlenmeli, hipoksemi varsa nedeni araştırılarak hızla düzeltilmelidir. Herniasyon riski olan hastalarda ise $PaCO_2$ düzeyi 30–35 mmHg arasında hedeflenebilir.

Dolaşım

KİBAS'lı hastalarda yeterli serebral perfüzyon basıncının sağlanması için dolaşım çok önemlidir. Hem hipovolemi hem de hipervolemi serebral kan akımını olumsuz etkileyebileceğinden sıvı dengesi dikkatle izlenmelidir. Hipovolemi gelişirse izotonik sıvılar tercih edilmeli, tedavi sürecinde hipotonik sıvılardan kaçınılmalıdır. Santral sinir sistemi veya omurilik hasarı olan hastalarda nörojenik şok gelişebileceği unutulmamalı; bu durumda sıvı replasmanı ve gerekirse noradrenalin veya adrenalin gibi inotropik ajanlarla destek sağlanmalıdır. Kritik hastalarda invaziv arteriyel monitörizasyon ile kan basıncının yakın takibi önerilmektedir.

Isı Kontrolü

Travmatik beyin hasarı ve kafa içi basınç artışı olan hastalarda ısı kontrolü çok önemlidir. Yapılan çalışmalar, hipertermiden mutlaka kaçınılması gerektiğini göstermektedir. Çünkü vücut ısısında her 1 °C'lik artış, beyin metabolizma hızını %10–15 oranında artırmakta, bu da enflamasyonu şiddetlendirerek beyin hasarını ağırlaştırmaktadır. Bu amaçla antipiretik ilaçlar ve soğuk uygulamalar kullanılabilir. Isı kontrolü, hem beyin ödeminin yönetimi hem de sekonder hasarın önlenmesi açısından kritik bir basamaktır.

Mevcut literatür ışığında son travmatik beyin hasarı kılavuzunda klinik sonuçları iyileştirmek için profilaktik ılımlı hipotermi (32-33 °C) uygulanması önerilmemekte, ancak

İKB kontrolü için ılımlı hipotermi önerisi yapılmaktadır. Eğer hipotermi uygulandıysa ve yeniden ısıtma başlanırsa, komplikasyonları (özellikle periferik vazodilatasyona bağlı hipotansiyon) önlemek için her 12-24 saatte bir 0,5-1o C olacak şekilde yapılmalıdır. Ancak klinik sonuçları iyileştirmek için rutin olarak profilaktik hipotermi uygulanması güncel kılavuzlarda önerilmemektedir.

Baş Pozisyonu ve Elevasyonu

Kafa içi basınç artışı (KİBAS) ve travmatik beyin hasarı olan hastalarda baş pozisyonu, basit fakat etkili bir tedavi yöntemidir. Başın 30–45 derece elevasyonda ve orta hatta tutulması, juguler venöz dönüşü artırarak **ve** beyin omurilik sıvısı (BOS) drenajını kolaylaştırarak intrakraniyal basıncı düşürmeye yardımcı olur. Aynı zamanda bu pozisyon**,** serebral perfüzyon basıncını bozmadan kafa içi basıncın kontrolüne katkı sağlar.

Ağrı ve ajitasyon kontrolü, Analjezikler, Sedatifler ve Kas Gevşeticiler

Kafa içi basıncı artmış hastalarda ağrıyı azaltmak**,** hastayı sakinleştirmek **ve gerekirse** kasları geçici olarak devre dışı bırakmak çok önemlidir. Bu üç ilaç grubu (analjezikler, sedatifler ve nöromüsküler blokaj ajanları), özellikle:

1. Acil entübasyon gerektiğinde,
2. Ya da bakım sırasında (aspirasyon, pozisyon verme vb.) oluşabilecek uyarıların kafa içi basıncı artırmasını önlemek için kullanılır.

Ağrılı uyarılar ve stres, sempatik sinir sistemini aktive ederek tansiyonun yükselmesine ve beyin ödeminin artmasına yol açabilir. Bu nedenle hastanın konforunu sağlamak, kafa içi basıncı kontrol altında tutmak için önemlidir.

- **Sedatif ve analjezik ilaçlar** (örneğin fentanil, midazolam), hem ağrıyı azaltır hem de hastanın ventilatöre uyumunu kolaylaştırır.
- **Kas gevşeticiler** (örn. rokuronyum), solunum kaslarını geçici olarak devre dışı bırakarak, ventilatöre direnç göstermeyi önler ve göğüs içi basıncın azalmasını sağlar. Ancak sadece seçilmiş hastalarda kullanılmalıdır.

Hiperosmolar Tedavi: Mannitol ve Hipertonik Salin

Kafa içi basınç artışının (KİBAS) tedavisinde beyin ödemini azaltmaya yönelik temel yöntemlerden biri **hiperosmolar tedavidir.** Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar **mannitol** ve **hipertonik salin** (%3 veya %23.4) çözeltileridir. Bu ilaçlar, damar içi osmolariteyi artırarak beyin dokusundaki fazla sıvının damar içine çekilmesini ve sistemik dolaşıma kazandırılmasını sağlar.

Mannitol

Mannitol, 1961 yılından itibaren klinik kullanıma girmiştir. Kafa içi basıncı iki temel mekanizma ile düşürür:

1. Viskozite Azaltıcı Etki**:** Kanın viskozitesini düşürerek damar çapını küçültür ve serebral kan hacmini geçici olarak azaltır. Bu etki yaklaşık 75 dakika sürer.
2. Osmotik Etki: Kan-beyin bariyerini geçemeyen mannitol, damar içi osmolariteyi artırarak beyin dokusundaki sıvının damar içine geçmesini sağlar. Bu etki daha kalıcıdır.Ancak bu etki yalnızca sağlam ya da az hasarlı beyin bölgelerinde gözlenir; hasarlı bölgelerde birikip rebound ödem oluşturabilir.

Yüksek doz ve uzun süreli kullanımda hiperozmolarite**,** elektrolit bozuklukları**,** dehidratasyon**,** akut böbrek yetmezliği **ve** ters osmotik etki gibi komplikasyonlara yol açabilir. Böbrek yetmezliği, aktif beyin kanaması ya da yüksek serum osmolaritesi (320 mOsm/L üzeri) durumlarında mannitol kullanımı kontrendikedir. Tedavi dozu genellikle 6–8 saat aralıklarla 0.25–1 g/kg IV şeklindedir.

Hipertonik salin

Hipertonik salin (HS) 1990'lardan itibaren mannitole alternatif olarak daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır. %3 sodyum klorür solüsyonu en sık tercih edilen formdur. Sadece osmotik su çekici etkisiyle değil, aynı zamanda membran potansiyelini düzenleyerek**,** inflamasyonu baskılayarak **ve** arter basıncını artırarak da fayda sağlar. Ayrıca mannitole göre daha az idrar söktürücü etki yapar, bu da hipovolemi riskini azaltır.

Akut kullanımlarda 2–5 mL/kg IV bolus (maks. 250 mL) şeklinde ya da 0.1–1 mL/kg/saat sürekli infüzyonla verilebilir. Refrakter olgularda %23.4 hipertonik salin**,** 0.5 mL/kg (maks. 30 mL) bolus olarak uygulanabilir. HS tedavisinde hedef, kafa içi basıncın 20 mmHg altında tutulmasıdır.

Hipertonik salin tedavisi sırasında hipernatremi**,** hiperozmolarite**,** hiperkloremik asidoz**,** böbrek yetmezliği**,** sıvı yüklenmesi**,** akciğer ödemi**,** santral pontin miyelinolizi **ve** diyabet insipidusun maskelenmesi gibi yan etkiler izlenebilir. Güvenlik önlemleri olarak, trombositopeni ve anemi komplikasyonlarını önlemek için uzun süreli (>72 saat), 170 mEq/L'den daha yüksek serum sodyumdan kaçınılması önerilmektedir. Benzer şekilde derin ven trombozu komplikasyonundan kaçınmak için 160 mEq/L'den yüksek serum sodyumundan kaçınılması önerisi mevcuttur. 2012 pediatrik travmatik beyin hasarı kılavuzunda %3 HS için serum osmolaritesi sınırı (360 mOsm/L) kılavuzdan çıkarılmıştır.

Güncel Pediatrik Travmatik Beyin Hasarı Kılavuzu'na (2019) göre kafa içi basınç artışı (KİBAS) tedavisinde ilk tercih olarak %3 hipertonik salin önerilmektedir. Çalışmalar, hipertonik salinin intrakraniyal basıncı mannitolden daha hızlı ve daha uzun süreli düşürebildiğini; ayrıca serebral perfüzyon basıncını korumada da etkili olduğunu göstermektedir. Mannitol ise yıllardır kullanılan etkili bir alternatif olup, özellikle hipertonik salin temin edilemeyen durumlarda tercih edilebilir. Her iki ajanın da belirgin üstünlüğü kanıtlanmamış olmakla birlikte, hipertonik salin daha stabil sodyum düzeyleri ve daha az hipovolemi riski ile öne çıkmaktadır. Tedavi seçimi yapılırken hastanın klinik durumu, elektrolit dengesi ve merkezin deneyimi göz önünde bulundurulmalıdır.

Nöbet Profilaksisi

Posttravmatik nöbetler (PTN), kafa travmasını takiben ilk 7 gün içinde (erken dönem) veya 8. günden sonra (geç dönem) ortaya çıkan nöbetler olarak tanımlanır. Bu nöbetler, sekonder beyin hasarını artırabileceği ve hastanın prognozunu olumsuz etkileyebileceği için beyin cerrahları açısından önemlidir. PTN gelişimi için risk faktörleri arasında bilinç kaybı, kafa içi kontüzyonlar, çökmüş kafatası kırıkları, fokal nörolojik defisitler, Glasgow Koma Skoru'nun 10'un üzerinde olması, travmanın şiddeti, posttravmatik amnezi süresinin uzunluğu, subdural veya epidural hematom varlığı, penetran yaralanmalar ve yaş yer alır. Özellikle bebek ve çocuklar, nöbet eşiğinin daha düşük olması nedeniyle daha yüksek risk altındadır. Bu yaş grubunda hasar sonrası sürekli EEG ile tespit edilen nöbetlerin sıklığı yetişkinlere göre daha fazladır ve vakaların yaklaşık %70'inde subklinik nöbetler izlenebilir.

Profilaktik antikonvülzan kullanımında fenitoin, fosfenitoin veya levetirasetam tercih edilebilir; bu seçim genellikle klinisyenin deneyimine ve hastanın özelliklerine bağlıdır. Akut gelişen nöbetlerin kontrolünde ise midazolam veya lorazepam gibi benzodiazepinler kullanılmaktadır. Travmatik beyin hasarına yönelik güncel kılavuzlar, özellikle ilk 7 gün içinde gelişebilecek nöbetlerin önlenmesi amacıyla profilaktik antiepileptik tedaviyi önermektedir. Ancak, fenitoin ile levetirasetam arasında etkinlik ve toksisite açısından anlamlı bir üstünlük gösteren yeterli kanıt bulunmadığı da vurgulanmaktadır.

Steroid Kullanımı

Beyin ödemi tedavisinde kortikosteroid kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. Özellikle çocuklarda steroidlerin kullanımı endojen kortizol salgısını baskılayarak adrenal supresyona neden olabilir ve enfeksiyon riskini artırabilir. Bu nedenle, travmaya bağlı serebral ödem tedavisinde kortikosteroidlerin rutin kullanımı önerilmemektedir. Steroidler, daha çok tümör, enfeksiyon veya inflamasyon kaynaklı vazojenik ödem durumlarında tercih edilir. Son pediatrik

travmatik beyin hasarı kılavuzlarında, klinik sonuçları iyileştirmek ya da kafa içi basıncı (KİB) düşürmek amacıyla kortikosteroid kullanımına yer verilmemektedir. Ancak bu öneriler, adrenal yetmezliği olan ya da hipotalamo-hipofizer aks hasarı nedeniyle kronik steroid replasman tedavisi gereken hastaları kapsamamaktadır. Vazojenik ödemin tedavisinde steroidler genellikle 0,25–0,5 mg/kg doz aralığında, 6 saatte bir ve günlük toplam doz 16 mg'ı geçmeyecek şekilde uygulanır.

Barbitüratlar

Beyin metabolizmasını azaltarak serebral kan akımını ve dolayısıyla kafa içi basıncı (KİB) düşürme etkisi gösterirler. Aynı zamanda hipoksi ve hipoperfüzyon durumlarında nöroprotektif özelliklere sahiptirler. Serebral metabolizmayı baskılayarak ve vasküler tonusu etkileyerek KİB kontrolü sağlarlar; oksijen tüketimini ise yaklaşık %50 oranında azaltabilirler. Ancak barbitüratların serum düzeyleri ile beyin elektriksel aktivitesi arasında zayıf bir ilişki bulunduğundan, bu ajanlar sürekli infüzyon şeklinde uygulandığında sürekli EEG monitörizasyonu gereklidir. Tedavide amaç, EEG'de burst-supresyon paterninin elde edilmesidir. Bu yaklaşım sayesinde gerekli olan en düşük etkili doz belirlenebilir ve gereksiz yüksek doz kullanımının önüne geçilerek kardiyak depresyon gibi yan etkiler azaltılabilir.

Travmatik beyin hasarı olan hastalarda özellikle pentobarbital **ve** tiyopental kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur, ancak iki ilaç arasında üstünlük açısından yeterli veri bulunmamaktadır. Pentobarbital genellikle 1–4 mg/kg/saat, tiyopental ise 1–5 mg/kg/saat dozlarında uygulanır. Eğer barbitürat infüzyonu sırasında 24 saat boyunca KİB kontrol altına alınırsa (<20 mmHg), doz azaltılabilir ve infüzyon 24–96 saat içinde sonlandırılabilir.

Travmatik beyin hasarına yönelik güncel kılavuzlarda, maksimum medikal ve cerrahi tedaviye rağmen refrakter intrakraniyal hipertansiyonu olan**,** hemodinamik olarak stabil hastalarda barbitürat tedavisi önerilmektedir. Ancak yüksek doz barbitürat tedavisi ciddi kardiyovasküler instabiliteye neden olabileceğinden, bu hastalarda invaziv arteriyel kan basıncı monitörizasyonu ile birlikte yeterli sistemik kan basıncını (SPB) sağlamak amacıyla gerekirse kardiyovasküler destek tedaviler uygulanmalıdır

Dekompresif kraniektomi, kafa içi basınç artışının cerrahi olarak tedavi edilebildiği tek yöntemdir. Bu işlemde kafatasının bir kısmı çıkarılarak geçici olarak karın cildinin altına yerleştirilir. Cerrahi sırasında hematom veya kanama odakları temizlenir ve beyne dışa doğru genişleme alanı sağlanarak olası herniasyonun önüne geçilmeye çalışılır. Erişkinlerde yapılan çalışmalar bu yöntemin rutin kullanımını desteklemese de, çocuk hastalarda uygulama halen tartışmalıdır. Güncel pediatrik kılavuzlar, nörolojik kötüleşme, beyin herniasyonu bulguları

veya medikal tedaviye dirençli kafa içi basınç artışı durumlarında dekompresif kraniektomi yapılmasını önermektedir.

Sonuç

KİBAS' ın erken tanısı ve etkin bir şekilde tedavisi, özellikle pediatrik hastalarda mortalite ve kalıcı nörolojik sekellerin önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Kafa içi basınç artışı sendromu günümüzde klinik bulgular ve görüntüleme yöntemleriyle tanımlanmakta olup, izlemde altın standart invaziv yöntemlerdir. Ancak bu yöntemler, teknik zorluklar ve komplikasyon riski nedeniyle rutin kullanımda sınırlamalara sahiptir. Son yıllarda ultrasonun, özellikle optik sinir kılıf çapı ölçümleri ve kranial doppler incelemeleriyle, KİBAS tanısı ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanımı artmıştır. Tanıda ayrıca BT ve MR gibi görüntüleme yöntemleri de yaygın şekilde kullanılmaktadır. Tedavinin temelini vital bulguların stabilizasyonu oluşturur. Bununla birlikte baş pozisyonunun ayarlanması, sedasyon, analjezi, hipertonik solüsyonlar, hiperventilasyon ve barbitürat tedavisi gibi yöntemlerle İKB düşürülebilir. Tüm bu önlemlere rağmen basınç yüksekliği devam ediyorsa cerrahi müdahale gerekebilir. Travmatik beyin hasarı gibi durumlarda hedefe yönelik bu stratejilerin uygulanması, hem ölüm oranını azaltmak hem de uzun vadeli nörolojik sekellerin önlenmesi açısından büyük önem taşır

Kaynaklar

1. Figaji AA. Intracranial pressure monitoring in children: rationale, indications, and monitoring. *Childs Nerv Syst.* 2017;33(10):1699–1708.
2. Kochanek PM, Tasker RC, Carney N, Totten AM, Adelson PD, Selden NR, et al. Guidelines for the Management of Pediatric Severe Traumatic Brain Injury, Third Edition: Update of the Brain Trauma Foundation Guidelines. *Pediatr Crit Care Med.* 2019;20:S1–S82.
3. Smith M, Czosnyka M. Intracranial pressure. *Continuum (Minneap Minn)* 2021;27(5):1401–1423.
4. Pearson MM, Tay CG, Kirkham FJ. Raised intracranial pressure in children. *Paediatr Child Health (Oxford).* 2022;32(2):56–64.
5. Kochanek PM, Tasker RC, Carney N, et al. Guidelines for the Management of Pediatric Severe Traumatic Brain Injury, 3rd ed. Pediatric Critical Care Medicine, 2019;20 (3S Suppl 1): S1–S82.
6. Texas Children's Hospital, Severe TBI Clinical Pathway, 2023.
7. Yıldızbaş RD, Ekinci F. Beyin ödemi ve kafa içi basınç artışı. Çıtak A, editör. Pediatrik Nörolojik Yoğun Bakım. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.53-65.

ÇOCUKLUK ÇAĞI ROMATOLOJİK HASTALIKLARI

1992 TIP FAKÜLTESİ

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ VE

DİĞER PERİYODİK ATEŞ SENDROMLARI

Uzm. Dr. Saadet Nilay Tığrak, Doç. Dr. Serkan Türkuçar
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

Tekrarlayan ateş, altı aylık zaman içinde en az yedi günlük iyilik halin olduğu ve en az üç atağın olduğu ateş olarak tanımlanır. Bu ateş atakları, periyodiklik gösterebileceği gibi, ataklar arasındaki süreler değişken de olabilir. Ayırıcı tanıda enfeksiyon, siklik nötropeni, lösemi, lenfoma, ilaç ateşi ve sistemik lupus eritematozus (SLE), sistemik juvenil idiyopatik artrit (JİA), Behçet, poliarteritis nodosa, hemofagositik lenfohistiyositoz, otoinflamatuar hastalıklar vardır.

Otoinflamatuar hastalıklar, sistemik inflamasyon ataklarıyla karakterize doğuştan gelen bağışıklık sistemi bozukluklarıdır. Otoinflamatuar hastalıklardan bazı sendromlar spesifik genetik mutasyonlarla ilişkilendirilmiş olsa da diğerlerinin etiyolojisi belirsizliğini korumaktadır. Doğuştan gelen bağışıklık ve inflamasyonun genetiği ve patofizyolojisinin giderek daha iyi anlaşılmasıyla, periyodik ateş sendromlarının klinik kavramları da gelişmiştir.

Hastaların ateş atağı sırasında düşkünlüğü, atak arasında iyi hissetmesi ve ataklar sırasında artmış akut faz yanıtını gösteren (C-reaktif protein; CRP, eritrosit sedimentasyon hızı; ESH ve serum amiloid A; SAA yüksekliği) laboratuvar göstergesi önemli ipuçları arasındadır. Ateş tipik olarak orofaringeal, gastrointestinal, dermatolojik, kas iskelet sistemi, nörolojik belirtiler gibi semptomlarla ilişkilidir. Tanı klinik iyi bir gözlem gerektirir. Ülkemizde sık görülen Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) dışında bu sendromlar nadirdir ve kolayca gözden kaçabilir.

Ailevi Akdeniz Ateşi

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), otozomal resesif kalıtılan, tekrarlayan ateş, peritonit, plörezi, artrit veya erizipel benzeri cilt bulguları ile karakterize, monogenik otoinflamatuar bir hastalıktır. AAA yüzyıllardır Akdeniz havzasında yaşayan toplulukları etkileyen gizemli bir hastalıktı. Ancak, 20. yüzyılın sonlarında bu gizemin perdesi aralandı ve 1997 yılında hastalığın genetik kökenleri keşfedildi.

Bu hastalığın yaygınlığı, genetik mutasyonların coğrafi dağılımı ve tarihsel göçler ile yakından ilişkilidir. Ailevi Akdeniz ateşi, Türkler, Araplar, Ermeniler ve Yahudiler gibi Akdeniz havzası kökenli toplumlarda sık görülür. Prevalansı bölgelere göre değişiklik göstermekle birlikte, genellikle 1000 kişide 1-5 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'de İç Anadolu, Doğu Anadolu ve Karadeniz bölgelerinde daha sık görülür. Diğer Ülkelerde ise Ermenistan, İsrail, Arap ülkeleri, İtalya, Yunanistan, Japonya ve Çin gibi ülkelerde de görülür. Özellikle Yahudilerin göçleri ile hastalık Avrupa'ya yayılmıştır. Hastalığın kökeni Mezopotamya'ya dayanır. Tarihsel göçler ile mutasyonlar farklı coğrafyalara taşınmıştır. Modern dünyada küreselleşme ile hastalık tüm dünyaya yayılmıştır.

Etiyopatogenez: Hastalıktan sorumlu MEFV (Mediterranean Fever Gene) gen mutasyonunun tanımlanmasıyla birlikte, bu genin kodladığı 781 aminoasitten oluşan proteine de pyrin/marenostrin adı verilmiştir. Yunanca 'ateş' anlamına gelen 'pyrus' ve Latinceden 'Akdeniz' anlamına gelen 'mare nostrum' kelimelerinden türetilen 'pyrin' adlı bir proteinin, bu hastalığın patogenezinde merkezi bir rol oynadığı anlaşıldı. Bu protein vücutta özellikle miyeloid seri hücreleri, monositler, dendritik hücreler ve fibroblastlarda bulunmaktadır. Pyrin; IL-1β adlı proinflamatuvar sitokinin aktif hale gelmesini düzenleyerek inflamasyonu kontrol eder ve nötrofil kemotaksisini inhibe eder. Ailevi Akdeniz ateşi patogezindeki hatalı pyrin yapımı kontrolsüz IL-1beta salınmasına neden olur. Artan IL-1 beta, hipotalamustaki termoregülasyon merkezini uyararak ateşe, akut faz reaktanlarının artmış sentezine ve endotel ve makrofajların aktivasyonu ile lökosit adezyonunun artmasına neden olarak serozal zarlarda inflamasyona neden olur. Ayrıca mutant pyrin, kompleman C5a inhibisyonunda defektlere neden olarak, lökosit kemotaksisinde artışa ve inflamasyonun şiddetlenmesine neden olur. Böylece tipik AAA atakları meydana gelir.

Ailevi Akdeniz Ateşi, 16. kromozom üzerindeki MEFV genindeki mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkar. Bu gen, 10 ekzondan oluşur ve mutasyonlar genellikle 2, 3, 5 ve 10. ekzonlarda görülür. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının genetik yapısı aynı olsa bile, hastalığın belirtileri ve şiddeti kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Bu durum, 'modifiye edici genler', 'epigenetik' ve 'çevresel faktörler' olarak adlandırılan etkenlerin bir araya gelmesiyle açıklanabilir. Beslenme alışkanlıkları, enfeksiyonlar, stres, hormonal değişiklikler (adet dönemleri, gebelik gibi) ve hatta bağırsaklarımızdaki mikroorganizmalar bile hastalığın seyrini etkileyebilir.

MEFV mutasyonu, ilk olarak Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığıyla ilişkilendirilmiş olsa bile son yıllarda yapılan araştırmalar bu mutasyonun vaskülitler, Behçet hastalığı, PFAPA sendromu, ankilozan spondilit, entezit ilişkili artrit ve inflamatuar barsak hastalıkları gibi çeşitli inflamatuar hastalıkların patogenezinde de rol oynadığını göstermiştir. MEFV mutasyonunun bu hastalıklarda inflamasyonu şiddetlendirerek hastalık seyrinin daha ağır seyretmesine neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, MEFV mutasyonunun sıklığı yüksek olan ülkemizde, söz konusu hastalıklara sahip bireylerde AAA varlığı mutlaka değerlendirilmeli ve genetik incelemeler planlanmalıdır.

***Klinik*:** Ailesel Akdeniz ateşi kliniğinde 12-72 saat süren ve kendiliğinden geçen ateşli ataklar hastalığın en belirgin özelliğidir. Periton, plevra ve sinoviyumun tutulumu ya da bunların kombinasyonu ateşe eşlik edebilir. Ataklardan 4-6 saat önce anksiyete, halsizlik, iştah kaybı ve eklem ağrıları gibi prodromal belirtiler görülebilir. Ataklar hastaların %75 inde yaşamın ilk 10 yılında başlarken, %90'ından fazlasında 20 yaşın öncesinde başlar. Genel olarak hastalar tekrarlayan ateş ve serozitin eşlik ettiği ataklar ile tanı alsalar da bu kliniği yansıtmadan amiloidoz ile başvuran fenotip 2 olarak adlandırılan vakalar da vardır.

Ateş: Hastalığın en tipik semptomlarından biri olan ve hastalığa adını veren ateş atakları, genellikle çocukluk döneminde başlayan olgularda tek belirti olarak karşımıza çıkabilir. Aniden başlayıp hızla 38,5°C'nin üzerine çıkan ateş süreklilik gösterir, antipiretiklere geçici yanıt verir ve 12-72 saat içinde kendiliğinden düşer. Ateşe eşlik eden diğer semptomlar ise ataklar sırasında sonradan kliniğe eşlik edebilir.

Karın ağrısı: En sık görülen şikayetlerden biri karın ağrısıdır. Bu ağrı, hafif bir rahatsızlıktan şiddetli, yaygın ve tahta karın tablosuna kadar değişkenlik gösterebilir. Ataklar sırasında karın ağrısı genellikle atağın başında karın bölgesinin belirli bir kısmında başlar ve daha sonra tüm karına yayılabilir. Ağrıya ek olarak, bulantı, kusma, ishal ve kabızlık gibi sindirim sistemi şikayetleri de görülebilir. Fizik muayenede ise karında hassasiyet, defans ve rebound saptanabilir. Karın ağrısıyla seyreden diğer akut abdominal hastalıklardan (örneğin, akut apandisit) ayırt edilmesi zor olabilir. Bu nedenle, AAA tanılı hastaların yaklaşık %20'sinde gereksiz yere apendektomi yapıldığı bildirilmektedir. Ataklar sırasında karın zarında (periton) şiddetli iltihap görülür. Bu durum, karın zarında kızarıklık, parlaklık kaybı ve iltihap hücresi içeren sıvı birikimine neden olur. Tekrarlayan periton iltihapları, zamanla karın içinde yapışıklıklar ve bağırsak tıkanıklığına (brid ileus) neden olabilir. Çok nadir durumlarda, AAA hastalarında peritoneal mezotelyoma gelişebilir.

Göğüs ağrısı: Hastalığın klinik tablosunda sıklıkla plevra ve perikard tutulumu görülür. Bu durum, hastalığın tanısında ve yönetiminde önemli bir rol oynar. Göğüs ağrısı AAA olgularının ¼ ünden fazlasında, Plevra veya perikardın ataklar halinde tutulumuna bağlı görülebilir. Plöretik göğüs ağrısı (nefes alırken artan, kesici bir ağrı), öksürük ve solunum güçlüğü en sık görülen şikayetlerdir. Fizik muayenede, tutulan akciğer alanında (geçici plöreziye bağlı) solunum seslerinin azalması ve perküsyonda kısıklık saptanabilir. Toraks grafisi veya BT ile plevrada kalınlaşma veya minimal plevral efüzyon görülebilir. Plevral ataklar 24- 48 saat içinde, genellikle kendiliğinden geriler ve kalıcı hasara yol açmaz. Perikardiyal inflamasyon genelde selim bir klinik izler ve 1-4 gün içinde kendiliğinden geriler.

Kas- iskelet yakınmaları: Hastalık seyri boyunca sıklıkla artrit, artralji, miyalji veya egzersizle tetiklenen bacak ağrısı gibi çeşitli kas-iskelet sistemi şikayetleri gözlemlenir. Bu bulgular, özellikle M694V mutasyonuyla ilişkili olmak üzere, AAA'nın en sık görülen klinik sunumlarından biridir. Ancak, nadiren tek başına görülebilir ve genellikle diğer sistemik bulgulara eşlik eder.

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında sinoviyal tutulum, genellikle diz, ayak bileği ve kalça gibi büyük eklemlerde, ateş, kızarıklık, şişlik ve şiddetli ağrı ile kendini gösteren akut, steril artrit atakları şeklinde ortaya çıkar. Bu ataklar, 3-4 gün içinde kendiliğinden geçme eğiliminde olsa da bazı durumlarda kronikleşerek eklemlerde kalıcı hasara yol açabilir. Özellikle kalça eklemi tutulumları, ciddi sekellerle sonuçlanarak protez gereksinimi doğurabilir. Ayrıca, AAA hastalarında sakroiliak eklem iltihabı (sakroiliit) sık görülür ve bu durum, spondiloartropatilerle ayırıcı tanıda güçlük yaratabilir. Çocuklarda sakroiliit görülme sıklığı yaklaşık %2,6'dır.

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarının yaklaşık üçte birinde, egzersiz sonrası özellikle ayak, ayak bileği ve topuk bölgelerinde şiddetlenen ağrılar sıklıkla görülür. Bu bulgu, genellikle tenosinovit, entezopati ve sakroiliit gibi eklem dışı tutulumlarla ilişkilidir. Bu klinik tablo, özellikle M694V mutasyonu taşıyan hastalarda daha sık ve daha şiddetli seyreder.

Özellikle M694V mutasyonuna sahip olan hastalarda, şiddetli kas ağrıları (miyalji), uzun süreli ateş, karın ağrısı, ishal ve geçici purpurik döküntüler ile karakterize olan uzamış febril miyalji sendromu sıklıkla görülür. Bu sendromda, tetkiklerde yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ve hiperglobulinemi saptanırken, kreatin kinaz enzimi düzeyleri normal

kalır. Steroid tedavisine iyi yanıt veren bu klinik tablonun, streptokok enfeksiyonları gibi bazı tetikleyicilerle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Cilt bulguları: Özellikle M694V mutasyonu taşıyanlarda sıklıkla görülen erizipel benzeri eritem (ELE), fiziksel aktivite sonrası ortaya çıkan, iyi belirlenmiş, kızarık ve hassas cilt lezyonlarıdır. Bu lezyonlar genellikle ayak bileği çevresi ve bacakların alt kısmında görülür ve 1-2 gün içinde kendiliğinden iyileşme eğilimi gösterir. Bu lezyon AAA'nın en karakteristik bulgularından biri olmasına rağmen, tüm hastalarda görülmez.

Laboratuvar: Ataklar sırasında vücutta aşırı miktarda IL-1β üretilir. Bu durum, CRP, fibrinojen, SAA ve ESH yükselmesine yol açar. Ayrıca, kan sayımlarında beyaz küre sayısı (lökosit) artışı ve özellikle nötrofil sayısında artış görülür. Ataklar sırasında CRP seviyesi hızla yükselir ve birkaç gün içinde en yüksek seviyesine ulaşır. İdrar tahlilleri ise, atak sırasında geçici olarak idrarda protein ve kan hücresi görülmesine neden olabilir. Ancak, bu laboratuvar bulguları AAA hastalığına özgü değildir.

Ataklar arasında hastalar genellikle kendilerini iyi hisseder ve laboratuvar sonuçları normale dönme eğilimi gösterir. Ancak, bazı hastalarda atak arasında bile CRP, ESH ve SAA gibi iltihap belirteçleri normalden yüksek seyrettiği sub-klinik inflamasyon görülebilir. Bu durum, uzun vadede amiloidoz gibi ciddi komplikasyonların gelişme riskini artırır.

Tanı: Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı, hastalığın karakteristik belirtileri olan tekrarlayan ateşli ataklar, karın ağrısı, eklem ağrısı gibi şikayetlere dayanarak konulur. Ancak bu tanıyı kesinleştirmek için klinik bulguların yanı sıra bazı destekleyici parametreler ve laboratuvar bulguları da değerlendirilmelidir. Hastanın yaşadığı atakların sıklığı, süresi, şiddeti, eşlik eden belirtiler (ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı gibi), aile öyküsü, etnik köken, kolşisine yanıt tanıda önemli rol oynar. Geçmişte farklı araştırmacılar tarafından geliştirilen **Livneh, Tel-Hashomer, Yalçınkaya-Özen ve Eurofever/PRINTO sınıflandırma ölçütleri,** AAA tanısını koymada kullanılan farklı kriterleri içerir. Tel-Hashomer ve Livneh ölçütlerinin pediatrik AAA olgularındaki tanısal eksikliklerinin giderilmesi için Yalçınkaya-Özen ve arkadaşları 2009'da Yalçınkaya-Özen tanı kriterleri geliştirmişlerdir. Yalçınkaya- Özen tanı kriterleri özellikle çocuklarda AAA tanısını koymada kullanılıp, diğer ölçütlere göre daha yüksek duyarlılığa sahiptir. **Eurofever/PRINTO ölçütleri ise** AAA tanısını diğer otoinflamatuvar hastalıklardan ayırmada ve genetik testlerin önemini vurgulamaktadır.

Tanıda genetik değerlendirme, özellikle şüpheli durumlarda tanıya yardımcı önemli bir araçtır. Ancak, mutasyon saptanmaması AAA tanısını kesinlikle dışlamaz. Şüpheli klinik durum ve etnik köken nedeniyle yapılan genetik değerlendirmenin aşağıdaki şekilde yorumlanması önerilmektedir:

Homozigot Patojenik Mutasyon: Her iki kopyada da hastalığa neden olan mutasyon saptanması durumunda, ebeveynlere gerek kalmadan kolşisin tedavisine başlanabilir.

Bileşik Heterozigot Patojenik Mutasyon: Farklı kromozomlarda iki farklı hastalık yapıcı mutasyon saptanması durumunda, kolşisin tedavisine başlanabilir.

Bir Patojenik ve Bir Belirsiz Mutasyon: Eğer mutasyonlar farklı kromozomlardaysa ve hastanın iltihap belirteçleri (SAA, CRP) yüksekse, kolşisin tedavisine başlanabilir.

Bir Patojenik veya İki Belirsiz Mutasyon: Diğer otoinflamatuvar hastalıklar ile ayırıcı tanı yapılmalı ve hastanın iltihap belirteçleri yüksekse kolşisin tedavisi düşünülebilir.

Belirsiz Mutasyon Yok veya Hiç Mutasyon Yok: Bu durumda AAA tanısı daha dikkatli değerlendirilmelidir.

Ayırıcı tanı: Ataklar sırasında ortaya çıkan karın ağrısı akut apandisit ile karışıp ve bu nedenle birçok hastaya gereksiz apendektomi uygulanmaktadır. Bunun yanı sıra, mezenterik lenfadenit, pankreatit ve abdominal migren gibi karın ağrısı ile seyreden diğer klinik durumlardır. Ayrıca porfiri ve kalıtsal anjiyodem atakları da AAA'nın ayırıcı tanısında mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Fabry hastalığının tekrarlayan belirsiz karın ağrıları nedeniyle hastalar, yanlışlıkla AAA tanısı alabilmektedir.

Bakteriyel ve mikobakteriyel plevral enfeksiyonlar, SLE ve tekrarlayan pulmoner emboliler gibi göğüs ağrısına neden olan patolojiler, AAA'ya bağlı plevrit ile benzer klinik tablolara yol açabilirler.

Septik artrit ile akut romatizmal ateş (ARA) gibi ateşli eklem iltihapları, sıklıkla AAA artriti ile karıştırılmaktadır. Ayrıca JIA, SLE ve vaskülitler gibi romatolojik hastalıklar ile hemartroz ve pigmente villonodüler sinovit gibi yapısal patolojiler de AAA artriti ile ayırıcı tanıya girer. Tekrarlayan ateş, aftöz stomatit ve farenjit ile seyreden PFAPA sendromu, özellikle MEFV gen yapısının yaygın olduğu bölgelerde sık görülmesi nedeniyle AAA'nın ayırıcı tanısında bulunur. Herediter geçişli monogenik otoinflamatuvar hastalıktan olan hiperimmunoglobulin-D sendromu (HIDS), kriyopirin ilişkili sendromlar (CAPS) ve TNF reseptörü ilişkili sendrom (TRAPS) de ayırıcı tanı spekturumda olan hastalıklardandır.

Tedavi: Ailesel Akdeniz ateşi tedavisinde bilinen en etkin ve en eski ilaç, colchicum autumnale (güz çiğdemi) bitkisinin kökünden elde edilen kolşisindir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, mikrotübül polimerizasyonunu inhibe ederek ve nötrofil kemotaksisi ve

toplanmasını engelleyerek inflamasyonu kontrol altında tuttuğu düşünülmektedir.Tanı sonrasında mümkün olan en kısa sürede kolşisin başlanması gerekmektedir. Başlanan kolşisin dozunun 5 yaş altı çocuklar için ≤0,5 mg/gün, 5-10 yaş arası çocuklar için 0.5-1 mg/gün ve 10 yaşın üzerinde çocuklar ve yetişkinler için önerilen günlük dozun 1.0-1,5 mg/gün olması önerilmiştir. Yetişkinlerde 1,5 mg/gün altındaki dozların atak kontrolünde yeterli iken amiloidozun önlenmesinde yetersiz olabileceği, bu yüzden en az 1,5 mg/gün dozunda kolşisin kullanımı gerektiği vurgulanmaktadır. Tedavi tek ya da bölünmüş dozlarda verilebilirken, çocuklarda maksimum 2 mg/gün, yetişkinlerde ise 3 mg/gün dozuna kadar çıkılabilmektedir.

Kolşisin, dar bir terapötik indekse sahip olmasına rağmen, uygun dozda kullanıldığında etkili bir tedavi ajanıdır. En sık görülen advers etkileri gastrointestinal sistemde olmak üzere, ishal, bulantı, kusma, dispepsi ve karın krampları şeklindedir. Bazı hastalarda hepatik enzimlerde yükselme gözlenebilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde (KFT) iki kat üzerinde yükselme olması durumunda kolşisin dozajında azaltmaya gidilmelidir. KFT yükselmesi ile birlikte kreatin kinaz (CK) ve laktat dehidrojenaz (LDH) gibi kas enzimlerindeki artış, kolşisin kaynaklı miyopatiyi akla getirmelidir. Kolşisin kullanımı, hepatik ve renal yetmezlik gibi ciddi yan etkilere neden olabilir. Ayrıca, miyelosüpresyon ve B12 vitamini malabsorpsiyonu nedeniyle lökopeni ve trombositopeni gibi hematolojik yan etkiler de görülebilir. Kolşisin, sitokrom P450 inhibitörleri (makrolidler, statinler vb.) ile birlikte kullanıldığında biyoyararlanımı artarak ciddi intoksikasyon riskini yükseltir. Tek seferde 0,8 mg/kg'dan fazla kolşisin alımı ölümcül olabilir. Hayatta kalanlarda karaciğer, böbrek, hematopoetik sistem ve kardiyak toksisite bildirilmiştir. Yüksek intoksikasyon riski nedeniyle, atak dönemlerinde kolşisin dozunda artış yerine destekleyici tedaviler (hidrasyon, NSAID'ler, antipiretikler) tercih edilmelidir.

M694V homozigot mutasyona sahip hastalarda kolşisin direnci sıklıkla görülmektedir. Kolşisine tam yanıt vermeyen hastaların oranı yaklaşık %5, kısmi yanıt verenlerin oranı ise yaklaşık %30 olarak bildirilmiştir. Atak sıklığı yüksek ve subklinik inflamasyon kontrol altına alınamayan hastalarda IL-1 inhibitörleri (anakinra, kanakinumab) tedaviye eklenebilir. Anakinra, non-selektif IL-1 reseptör inhibitörü olarak günlük 2 mg/kg dozunda subkütan uygulanırken, kanakinumab ise selektif IL-1β reseptör inhibitörü olarak 4 mg/kg dozunda subkütan olarak iki ayda bir uygulanmaktadır.

Prognoz: Hastalığın şiddeti ve uzun dönem komplikasyon gelişme riski açısından prognoz oldukça önemli olup MEFV mutasyonu, klinik bulguları ve laboratuvar verileri gibi birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterir. Bu nedenle, hastalığın şiddetini değerlendirmek ve prognozu tahmin etmek için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Örneğin, Pras Skorlama

Sisteminde hastalığın başlangıç yaşı, atak sıklığı, kronik eklem iltihabı, amiloidoz ve yüksek doz kolşisin ihtiyacı gibi faktörler, kötü prognozu gösteren önemli belirtiler olarak kabul edilir. Uluslararası Şiddet Skorlama Sisteminde (international severity scoring system for FMF; ISSF) ise özellikle pediatrik yaş grubunda kullanılan bu sistem, atak süresi, egzersizle tetiklenen bacak ağrısı, tutulan eklem sayısı, akut faz reaktanlarının seyri, dalak büyümesi, organ yetmezliği ve gelişim geriliği gibi daha geniş bir yelpazede faktörü değerlendirerek daha kapsamlı bir skorlama sağlar.

Hastalarda kronik inflamasyonun bir sonucu olarak, SAA proteininin aşırı üretimi ve çeşitli organlarda birikimi ile karakterize sistemik bir hastalık olan AA-tip sekonder amiloidoz gelişir. Sık tekrarlayan AAA atakları veya süregelen subklinik inflamasyon, SAA proteininin kontrolsüz salgılanmasına ve amiloid fibril oluşumuna yol açar. Bu fibriller, öncelikle böbrek, kalp, gastrointestinal sistem, karaciğer ve dalak gibi organlarda birikerek organ hasarı ve fonksiyon kaybına neden olur. Amiloidozda böbrek tutulumu, asemptomatik proteinüriden nefrotik sendroma kadar geniş bir klinik spektrum sergiler. Proteinüri ile terminal böbrek yetmezliği arasında değişkenlik gösteren bir seyir, genellikle 2-13 yıllık bir süreci kapsar. Karaciğer ve dalaktaki amiloid birikimi, hepatosplenomegali, artmış parankimal ekojenite ve karaciğer enzimlerinde yükselme gibi bulgularla kendini gösterse de genellikle asemptomatiktir. SAA proteininin sistemik dağılımı nedeniyle kalp, tiroid ve tükrük bezleri gibi diğer organlarda da amiloidoz görülebilir. Tanı, doku biyopsisinde Kongo kırmızı boyası ile pozitiflik saptanmasıyla konur.

Tedavi edilmeyen AAA hastalarında, tekrarlayan peritonit atakları karın içinde yapışıklıklar oluşabilir. Bu yapışıklıklar, bağırsakların obstrüksiyonuna neden olarak ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Kadınlarda tedavi edilmeyen veya iyi kontrol edilmeyen AAA, pelvik bölgede yapışıklıklar ve tüp tıkanıklıkları gibi sorunlara yol açarak kısırlığa neden olabilir. Erkeklerde ise, testislerde amiloid birikimi, sperm üretimini durdurarak veya spermlerin yumurtayı döllemesini engelleyerek kısırlığa yol açabilir. Subklinik inflamasyonun splenomegali, büyüme geriliği, kronik hastalık anemisi ve vaskülit gibi patolojik süreçlere katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Hastalık, sıklıkla ankilozan spondilit, IgA vasküliti, JİA, poliarteritis nodoza, multipl skleroz ve Behçet hastalığı gibi otoinflamatuvar hastalıklarla komorbid olarak görülmektedir. Kontrolsüz amiloidozlu çocuklarda ciddi komplikasyonlar görülmesine rağmen, artan farkındalık, gelişmiş laboratuvar ve genetik testler sayesinde tanı gecikmeleri azalmıştır. Kolşisin yanıtı olmayan vakalarda yeni nesil biyolojik ajanlarla tedavi imkânı bulunması,

hastalık kontrolünde önemli bir adım olmuştur. Böylece amiloidozlu çocuk sayısı önemli ölçüde azalmaktadır.

Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenit (PFAPA)

İlk olarak 1987 yılında Marshall ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup, çocuklarda en sık görülen periyodik ateş sendromlarından biridir. PFAPA, monogenik bir hastalık değildir.

Tipik olarak 5 yaşından önce başlar ve kendi kendini sınırlar (genellikle 5 yıl içinde düzelir). 3-6 haftada bir meydana gelir ve yaklaşık 3-6 gün sürer. Çocuklar ataklar arasında sağlıklıdır ve normal şekilde büyürler. Halsizlik, titreme, yorgunluk ve ağız lezyonları bir döngünün başladığının habercisi olabilir. Ateş aniden ortaya çıkabilir ve maksimum 40°C ila 41°C'ye ulaşabilir ve ardından 24 ila 48 saatlik bir süre içinde düşer. Bukkal mukoza ve farinkste 3 ila 5 gün süren ve yara izi bırakmadan iyileşen sığ ülserlerle karakterize aftöz stomatit görülmüştür. Eksüdatif tonsillofarenjit ve servikal lenfadenit hastalığın önemli özelliklerindendir. Artralji ve karın ağrısı ateşle birlikte görülebilir ve genellikle hafiftir. Çocuklar ataklarla birlikte baş ağrısından da şikâyet edebilirler. Boğaz kültüründe üreme olmaz. Eurofever Registry ve Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO), PFAPA ile kalıtsal tekrarlayan ateş sendromlarını yüksek bir duyarlılık ve özgüllükle birbirinden ayıran klinik çalışmalara yönelik kriter geliştirmiştir. Atakta tek doz kortikosteroid (1-2 mg/kg/doz im/iv/oral prednizon) kullanımı, ateşli atakların dramatik bir şekilde çözülmesine neden olur, ancak tekrarlamalarını engellemez ve aslında ataklar arasındaki aralığı kısaltabilir. Tonsillektomi ve adenoidektominin atakları ortadan kaldırabileceğine dair kanıtlar artmaktadır, ancak ameliyattan sonra hastaların azınlığında ateşli atakların nüksü görülebilir. Profilaktik kolşisin tedavisiyle bazı hastalarda atak sıklığı, ateş süresinde azalma görülebilmektedir.

Kaynaklar

1. Türkuçar S, adıgüzel Dündar h, Makay B. ailesel akdeniz ateşi. Ünsal Şe, Makay B, editörler. Otoinflamatuvar hastalıklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.21-30.
2. Barron KS, Kastner DL. Periodic fever syndromes anf other inheried autoinflammatory diseases. In; Petty RE, Laxer RM, Lindsey CB, Wedderburn LR, Mellins ED, Fuhlbrigge RC (eds.). Textbook of Pediatric Rheumatology (8th ed). Philadelphia; Elsevier, 2021;525-543

3. Sag E, Bilginer Y, Ozen S. Autoinflammatory Diseases with Periodic Fevers. Curr Rheumatol Rep. 2017 Jul;19(7):41. doi: 10.1007/s11926-017-0670-8. PMID: 28631068.

4. Tanatar A. Otoinflamatuar Hastalıklar. Pediatrik Romatoloji Pratik Uygulamalar. Ema Tıp Kitapevi. 2021; 17-21

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
1992
TIP FAKÜLTESİ

ARTRİTİ OLAN ÇOCUĞA YAKLAŞIM

Uzm. Dr. Semra AYDURAN, Doç. Dr. Serkan TÜRKUÇAR
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı

Çocuklarda kas-iskelet ağrıları yaygındır ve hastaneye ağrı nedenli başvurularda baş ağrısı ve karın ağrısından sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Sadece eklem ağrısının olduğu ve diğer inflamatuar belirteçlerin olmadığı durumda artralji terimi kullanılırken; ağrıya eşlik eden kızarıklık, şişlik, ısı artışı ve hareket kısıtlılığından en az birinin bulunması durumu artrit olarak isimlendirilir. Artrit, 6 haftadan kısa sürüyorsa akut; 6 haftadan uzun sürüyorsa kronik artrit olarak tanımlanır. Eğer beş ya da daha çok eklem etkilenmişse poliartiküler; dört ya da az eklem tutulmuşsa oligoartiküler tutulum olarak değerlendirilir.

Çocuklarda kas-iskelet ağrıları okul çağı çocuklarının yaklaşık %10-20'sini etkiler. Artrit sıklığı net olarak bilinmemekle birlikte 18 yaşın altındaki çocuklarda ve ergenlerde prevalansı 305/100.000'dir. Artrit yaygınlığı yaşla birlikte artmaktadır. Artrit genel olarak erkeklerde kızlara göre daha sık görülmektedir. 1-7 yaş arasındaki erkek çocuklarda kızlara göre daha sıktır; ancak daha büyük çocuklarda cinsiyet farkı gösterilmemiştir. Geçici artrit, erkeklerde kızlara göre daha fazla görülür.

Çocuklarda eklem ağrısına neden olan hastalıklar çok çeşitlidir. Hızlı ve doğru tanı için dikkatli bir anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Çocuklar kas-iskelet sistem belirtilerini her zaman kolayca ifade edemeyebilir, ebeveyn gözlemleri yeterli olmayabilir ve eklemlerde ağrı yoksa diğer semptomlar gözden kaçabilir.

Ayırıcı tanı

Tek eklem ağrısı

- **Travma:** Fraktür, yumuşak doku zedelenmesi, yabancı cisim sinoviti
- **Enfeksiyon ilişkili:** Septik artrit, osteomiyelit, kronik enfeksiyon (tüberküloz, Lyme hastalığı, brusella), reaktif artrit, akut romatizma ateş (ARA), toksik sinovit
- **İnflamatuar:** Juvenil İdiopatik Artrit (JİA), Behçet hastalığı, inflamatuar barsak hastalıkları (IBH), otoinflamatuar hastalıklar (Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) vb), kronik nonbakteriyel osteomiyelit
- **Neoplastik:** Kas-iskelet tümörleri (osteosarkom, osteoid osteoma)
- **Hemartroz:** Travma, koagülopati (hemofili), arteriovenöz malformasyon

- **Hematolojik:** Orak hücre anemi (ağrı krizi, daktilit)
- **Mekanik:** Aşırı kullanım hasarı, apofizit, eklem hasarı (öncesinde travma, enfeksiyon, hemartroz veya konjenital anomali)
- **Ortopedik:** Avasküler nekroz, femur başı epifiz kayması
- **Ağrı sendromu:** Kompleks bölgesel ağrı sendromları

Birden fazla sayıda eklem ağrısı

- **İnflamatuar:** JİA, Sistemik lupus eritamatozus (SLE), Juvenil dermatomiyozit (JDM), skleroderma, miks bağ doku hastalığı, sistemik vaskülitler (Henoch-Schönlein Purpurası (HSP) vb), inflamatuar barsak hastalıkları, otoinflamatuar hastalıklar, sarkoidoz, kronik nonbakteriyel osteomiyelit, serum hastalığı
- **Enfeksiyon ilişkili:** Akut enfeksiyonlar (parvovirüs B19, EBV, N. gonore), kronik enfeksiyonlar (tb, Lyme hastalığı, brusella), subakut bakteriyel endokardit, ARA, reaktif artrit, septik artrit, multifokal tutulumlu osteomiyelit
- **İmmünolojik:** İmmün yetmezlikle ilişkili artrit
- **Malignite:** Lösemi, lenfoma, nöroblastom, metastaz
- **Mekanik:** Aşırı kullanma hasarı, apofizit, hipermobilite sendromları (benign veya Ehler-Danlos gibi bağ doku hastalıkları), iskelet displazisi
- **Metabolik:** Raşitizm, glikojen depo hastalıkları, mukopolisakkaridozlar
- **Ağrı sendromları:** Fibromiyalji

Anamnez

Eklem ağrısı ile başvuran çocuktan alınacak anamnez alırken dikkat edilecek noktalar:

- **Yaş ve Cinsiyet:** Hastalığın başlangıç yaşı, tanı koymada ipucu verebilir. Septik artrit yenidoğan dönemi dahil, her yaş grubunda özellikle erken çocukluk döneminde görülebilir ve erkeklerde daha sıktır. Reaktif artrit 8-12 yaş arasındaki erkek çocuklarda görülmektedir. ARA cinsiyet farkı gözetmeksizin 5-15 yaşta tanı alır. Sistemik JİA 1-5 yaşlarda görülür, cinsiyet farklılığı görülmez. Poliartiküler ve oligoartiküler JİA kızlarda, entezit ilişkili artrit (EİA) erkeklerde daha sık görülür. SLE ilişkili artritler adolesan kızlarda daha sıktır. AAA ve HSP artriti genellikle 10 yaş altında sık olup, cinsiyet farklılığı beklenmez.

- **Ağrının süresi ve özellikleri:** Septik artrit, reaktif artrit, ARA, postenfeksiyöz artritler, HSP artriti akut (<6 hafta) seyirlidir. AAA artriti genellikle bir hafta sürer, geçici ve

tekrarlayıcı özelliktedir. Behçet hastalığı artriti tekrarlayıcı akut ataklar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Çocukluk çağının en önemli kronik artrit nedeni olan JİA tanısının konulabilmesi için artrit süresinin 6 haftadan uzun olması gereklidir.

- **Tutulan eklem sayısı ve lokalizasyonu:** Ağrı ve/veya tutukluk günlük aktiviteleri sınırlayan işlev kaybıyla birlikte görülür. Ağrının lokalizasyonu, eklem sayısı, şiddet, sıklık, süre, karakter ve sıcaklık veya renk değişikliği önemlidir.
- **Sabah tutukluluğu ve ağrının egzersizle ilişkisi:** Hareketle artan ve gün sonunda olan ağrı mekanik ağrıyı düşündürür. 15 dakikadan uzun süren sabah tutukluğunun olması veya istiraatte ağrının olması inflamatuar ağrının karakteristik bir özelliğidir. Gece uykudan uyandıran ağrı malignite veya osteoid osteoma ile ilişkili olabilir.
- **Artrite eşlik eden sistemik bulgular:** Artritin tipine göre çok farklı sistem tutulumları görülebilir. Birincil hastalığa özgü ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, büyüme gelişme geriliği, alopesi, üveit, baş ağrısı, senkop, nöbet, psikiyatrik bozukluk, malar raş, oral aft, ses kısıklığı, tekrarlayan parotit, yaygın lenfadenopati, organomegali, döküntü, üfürüm, akciğer bulguları, tekrarlayan ishal, genital ülserler, kas güçsüzlüğü, tırnak bozuklukları, ekstremitelerde renk değişikliği gibi bulgular olabilir. Ateşin varlığı ayırıcı tanıda önemlidir. Bakteriyel enfeksiyonlarda ateş eklem semptomlarından önce veya aynı anda ortaya çıkabilir. Tek eklem tutulumunda yüksek ateş, eklem veya kemiğin bakteriyel enfeksiyonu işaret edebilir. Ateş sistemik JİA, Kawasaki hastalığı, vaskülit, otoimmün/otoinflamatuar hastalıklar ve malignite ile ilişkili olabilir.
- **Risk faktörleri:** Travma, açık kırık, yabancı cisim penetrasyonu, diabetes mellitus, protez eklem, immün yetmezlik, tüberkülozu olan hastayla temas septik artrit gelişmesi için kolaylaştırıcı faktörlerdir. Artrit gelişiminden önceki 4 hafta içinde üretrit ve bakteriyel enterit öyküsü varlığında reaktif artrit düşünülmelidir. Streptokok tonsilliti geçiren çocuklarda ARA artriti ayırıcı tanı içinde yer almalıdır. Aşılamalar, ilaç maruziyetleri, tüberkülozlu bir kişiyle temas sorgulanmalıdır.
- **Aile öyküsü:** Artrit saptanan çocuğun ailesinde benzer bulguların ve romatizmal hastalıkların olup olmadığı sorgulanmalıdır. Behçet hastalarında HLA-B51 pozitifliği ve ailesel kümelenme vardır. Artrit saptanan çocuğun ailesinde AAA tanısı olan bireylerin varlığının sorgulanması önemlidir. HLA-B27 pozitif olan hastaların akrabalarında HLA-B27 ile ilişkili hastalıklar (inflamatuar bağırsak hastalığı, akut anterior üveit, sedef hastalığı, ankilozan spondilit) görülebilir. Psöriatik artritli hastaların ailelerinde psöriazis hikayesi sıklıkla vardır.

Fizik muayene

Artritin sistemik hastalığın bir parçası olduğu göz önüne alınarak detaylı bir fizik muayene yapılması gerekir. Ayrıntılı bir fizik muayene büyüme parametrelerini ve vital bulguları da içermelidir. Hasta mutlaka soyulmalıdır. Tüm eklemler ağrı, hassasiyet, şişlik ve eklem hareket açıklığı açısından palpe edilmeli ve hastanın ağrıyor diye ifade ettiği eklem ve bölge en son muayene edilmelidir. Ateşin varlığı, klinisyeni acil durumlar (örneğin, septik artrit, HSP, kawasaki hastalığı) konusunda uyarmalıdır. Döküntüler, palpabl purpura, konjonktivit, üveit, tırnaklarda pitting, pigmentasyon, psöriazis hastalığı, oral ülserler, nodüller ve hepatosplenomegali/lenfadenopati gibi bulgulara odaklanan ayrıntılı bir muayene, altta yatan tanı için ipuçları sağlayabilir.

Bazen ebeveynler eklem şişliğini travma ile ilişkilendirebilir ve JİA gibi hastalıklarda geç tanı konulması söz konusu olabilir. Ayrıca kalça ve sakroiliak eklemlerin tutulumunda eklemdeki şişlik veya efüzyonun klinik olarak gösterilmesi mümkün olmayabilir. Klinisyenin, eklem ağrısını değerlendirirken aşağıdaki bileşenleri belirlemesi gerekir.

- **Eklem tutulumu artriküler mi non-artriküler mi?** Eklem sinovyum, sinoviyal sıvı, eklem kıkırdağı, eklem içi bağlar, eklem kapsülü ve eklemin kemik yüzlerinden oluşmaktadır. Fizik muayene ile eklem şişliğinin eklem efüzyonundan mı yoksa sadece yumuşak doku şişliğinden mi kaynaklandığı belirlenemeyebilir. Yumuşak doku yaralanması ve artritte fizik muayenede şişlik, ağrı, hareket kısıtlılığı gibi ortak bulgular saptanabilir. Sinovite bağlı eklem tutulumunda şişlik, eklem efüzyonu, kemik büyümesi, krepitasyon ve eklem deformitesi görülebilir.
- **Eklem tutulumu inflamatuar mı non-inflamatuar mı?** İnflamatuar tutulum enfeksiyöz, immün aracılı veya idiyopatik kaynaklı olabilirken, inflamatuvar olmayan tutulum genellikle mekanik kökenlidir. Fiziksel aktivite ile artan ve dinlenme ile düzelen ağrı inflamatuar olmayan veya mekanik ağrıyı işaret eder. İnflamatuar ağrı ise sabah tutukluğu, hareketsizlik sonrası ağrı, yaygın eklem şişliği ve hassasiyet ile ilişkilidir.
- **Eklem tutulumu akut mu kronik mi?** Travma veya kanama diyatezi sonrasında eklem şişlikleri saatler içinde gelişir. Enfeksiyonlar, ARA, malignite, bağ dokusu hastalıkları ve mekanik eklem ağrıları akut artrite neden olur. Kronik artrit, JİA ve tüberküloz gibi kronik enfeksiyonların bir özelliğidir.
- **Tutulan eklem sayısı** Monoartrit tek eklem tutulumu olup, çocukluk çağında en sık nedenleri septik artrit, geçici kalça sinoviti, reaktif artrit, postenfeksiyöz artrit, JİA, HSP

ve Kawasaki hastalığı gibi vaskülitler, malign hastalıklar ve hemofilidir. Ayrıca AAA diz ve ayak bileği gibi eklemleri tutan monoartrit nedenlerindendir. Akut monoartrit acil durum olarak kabul edilirken poliartritler, enfeksiyöz veya postenfeksiyöz, romatolojik hastalıklar veya sistemik bir hastalığın belirtisi olabilir. Poliartrit, viral (rubella, parvovirüs), bakteriyel (tüberküloz, bruselloz) enfeksiyonlarla oluşan septik/reaktif artrit, JİA, jüvenil dermatomiyozit, Behçet hastalığı, psöriyatik artrit, entezit ilişkili artrit, sarkoidoz, Sjögren sendromu, serum hastalığı gibi birçok hastalığın bulgusu olabilir.

- **Eklem tutulumu aksiyel mi periferal mi?** Eklem tutulumu aksiyel (omurga, sakroiliak eklem, sternoklaviküler veya manubriosternal eklem gibi merkezi yerleşimli eklemler) veya periferik eklemlerde (ekstremitelerde) olabilir. Aksiyel tutulum entezit ile ilişkili artritlerde görülür. Bu eklemler SLE gibi sistemik hastalıklarda nadiren etkilenir. Kronik bel ağrısı ve periferik asimetrik artriti olan genç bir ergende muhtemelen entezit ilişkili artrit, psoriatik artrit veya reaktif artrit gibi spondiloartropatilerden biri vardır.
- **Eklem tutulumu gezici, kalıcı, geçici mi?** AAA artritinde eklemdeki inflamasyon bulguları 12 saatten 6 haftaya kadar devam edebilmekle birlikte genellikle çoğu hastada bir haftada geriler. Nadiren artrit kronikleşebilir. ARA'da ve gonokok enfeksiyonunda artrit gezicidir.
- **Eklem tutulumu simetrik mi asimetrik mi?** Simetrik eklem tutulumu SLE, poliartiküler JİA ve viral artrit gibi inflamatuar bağ dokusu hastalıklarında görülür. Oligoartiküler JİA'da bildirilen vakaların en az yarısında yalnızca tek bir eklem etkilenir. Etkilenen eklem sıklıkla diz ardından ayak bileğidir ve asimetrik tutulum görülür. Psoriatik artrit, reaktif artrit ve septik artritte eklem tutulumu asimetriktir. SLE'de elin küçük eklemlerinde ve periferik eklemlerde simetrik tutulum olur. Birçok vakada tutulum paterni hastalığın başlangıcında fark edilemeyebilir.
- **Belirli bir hastalığa spesifik eklem tutulumu var mı** Tutulan eklem bazı hastalıklar için karakteristik olabilir, örneğin psoriatik artritte distal interfalangeal eklemler, RF negatif poliartritlerde bilateral temporomandibular eklemler ve reaktif artritte diz/ayak bileği eklemleri tutulumu beklenir.
- **Tutulan eklemde destrüksiyon ve deformite var mı?** Behçet hastalığı, inflamatuar basrak ilişkili artrit, SLE ve AAA'da artrit genellikle erozyonlara veya eklem hasarına neden olmaz. Eklem deformiteleri genellikle uzun süreli veya agresif bir hastalığı gösterir. JİA'da hastalar tedavi edilmezse deformite gelişmesi kaçınılmazdır.

Entezit var mı? -- Entezit, tendonların, fasya ve eklem kapsülünün kemiğe bağlandığı yerdeki iltihaplanmadır. Entesit ilişkili artrit için önemli bir bulgudur. Patellada, tüberaositas tibia, aşil tendonunun bağlandığı yer, femurların büyük trokanterleri belli başlı entesopati noktalarıdır. Fiziksel muayenede tespit edilen anormallikler tanı için önemli ipuçları sağlar (Tablo 1).

Tablo 1. Fizik muayenede ipuçları

Etkilen sistem	Fizik muayene bulgusu	Hastalık
Göz	Üveit, noneksudatif konjoktivit, keratokonjonktivit	JİA, Kawasaki hastalığı, reaktif artrit, sarkoidoz
Oral kavite	Oral ülser, çilek dili, çatlamış dudaklar	Kawasaki hastalığı, SLE
Deri	Malar rash, diskoid rash, makuler döküntü, heliotrop rash, Gottron's papülleri, palpable purpura, peteşi, el ve ayaklarda ödem, eritema nadozum, bacak ülserleri, Raynaud fenomeni, genital ülserler, perianal soyulma	SLE, JDM, HSP, vaskülit, Sarkoidoz, reaktif artrit
Tırnak ve saç	Alopesi, tırnaklarda pitting, onikolizis, çomak parmak	SLE, Psöriazis, IBH
Kas iskelet sistemi	Proksimal kas güçsüzlüğü, kas hassasiyeti, entezit, bursit, daktilit, ankiloz	JDM, EİA, JİA
Vasküler sistem	Stroke, gangren	SLE, vaskülit
Lenfatik sistem	Lenfadenopati	Kawasaki hastalığı, SLE, JİA
Renal sistem	Nefrit, nefrotik sendrom, hipertansiyon, steril piyüri, amiloidoz, idrar sedimenti	SLE, vaskülit, HSP, Kawasaki hastalığı
Santral sinir sistemi	Stroke, nöbet, fokal defisit, psikoz, kore, aseptik menejit, psödotümör serebri	SLE, vaskülit, Behçet hastalığı
Periferik sinir sistemi	Polinöropati, mononöritis multiplex	Vaskülit, SLE, Eozinofilik granülomatöz poliangit
Panazal sinüsler	Akut ve kronik sinüzit	Granülomatöz polianjiitis
Akciğer	Hiler lefadenopati, pulmoner infiltrasyon, pulmoner hemoraji,	Sarkoidoz, vaskülit

Laboratuvar bulguları

Anamnez ve fizik muayene sonucuna göre istenecek laboratuvar tetkiklerine karar verilmelidir.

- **Tam kan sayımı:** Tam kan sayımının değerlendirilmesi artritle başvuran hastaların ayırıcı tanısında önemlidir. Normokrom normositik anemi, çoğu inflamatuar durumda görülür ve aneminin derecesi hastalık aktivitesi ile paralellik gösterir. Lökositoz, aktif artriti olan çocuklarda yaygındır, sistemik başlangıçlı JİA'sı olan çocuklarda lökosit sayıları belirgin yüksek olabilir. Bu durumda polimorfonükleer lökositler baskındır. Buna karşılık, lökopeni SLE tanısını düşündürür. İnflamatuar artropatiler genellikle trombositoz ile ilişkilidir. Trombositopeninin varlığı ise SLE, makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) veya lösemi olasılığına işaret edebilir. Lösemili çocukların yaklaşık ½ si ile ¾ ü ekstremite ağrıları ile başvurabilir. Bu yüzden hemogram ve periferik yayma değerlendirmesi tanıda oldukça değerlidir.
- **Akut faz belirteçleri:** Akut faz proteinleri enfeksiyon, inflamasyon, doku hasarı ve neoplazi durumlarında artan özel plazma proteinleridir. Enflamasyon sırasında artan en önemli akut faz proteinleri C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, haptoglobin, serüloplazmin ve kompleman bileşeni C3'tür. Klinik uygulamada, enflamasyon derecesini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan iki test ESH (eritrosit sedimantasyon hızı) ve CRP ölçümüdür. CRP, inflamasyonun erken döneminde (24 saat içinde) hızla yükselmesi ve inflamasyon sona erdiğinde hızlıca düşmesi nedeniyle güvenilir bir inflamasyon belirtecidir. Sistemik başlangıçlı JİA, vaskülit ve bakteriyel enfeksiyonlarda CRP düzeyi 100-500 kat artabilir. SLE hastalarında CRP düzeyleri genellikle yükselmez; eğer CRP yükselmiş ise aktif bir enfeksiyonu gösterebilir. ESH'nin akut faz reaktanlarının dolaylı bir ölçüsü olduğunu belirtmek önemlidir. Plazmadaki fibrinojen seviyesinin artması, ESH'nin yükselmesine yol açar. Eklem ağrısı olan bir çocukta yüksek ESH, mekanik sorunların aksine inflamatuar bir hastalığı işaret eder. ESH'nin 100'ün üzerinde olması maligniteler, tüberküloz, sistemik başlangıçlı JİA, vaskülit ve sepsiste görülebilir.
- **Biyokimya ve idrar analizi:** Lupus nefritinde, vaskülitlerde böbrek fonksiyon testlerinde anormallik görülebilir. İlaç toksisitesi (özellikle metotreksat), MAS'ta karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olabilir. Malignitede LDH düzeyi yükselir. SLE veya vaskülit sendromu şüphesi olan bir çocuğun değerlendirilmesinde idrar analizi önemlidir. HSP'de uzun dönem morbiditenin belirleyicisi olan böbrek tutulumu

idrar analizinin yapılması ile belirlenebilir. Hematüri ve proteinüri varlığı belirli aralıklarla takip edilmelidir.

- **Seroloji (Antikorlar):** Serolojik testler klinik ve ilk basamak tetkiklerde şüphelenilen tanılara yönelik istenmeli ve klinik ile uyumlu olarak değerlendirilmelidir. Septik artritte etkenin tespit edilmesinde serolojik tetkikler, kan ve sinoviyal sıvı kültürleri alınır. ARA'da streptokok enfeksiyonunu kanıtlamak için boğaz kültürü veya antistreptolizin O (ASO) kullanılır. Antinükleer antikorlar (ANA), çeşitli nükleer bileşenlere karşı üretilen antikorlardır. ANA normal popülasyonda %10, SLE li çocuklarda %98 oranında görülür. Romatoid Faktör (RF), immünoglobulin G molekülünün Fc bölgesine karşı üretilen otoantikorlardır. RF pozitifliği 7 yaşından küçük çocuklarda nadirdir ve tipik olarak poliartiküler JİA ile ilişkilidir. JİA'da RF pozitifliği, geç yaşta başlayan, eroziv hastalığı olan, iyileşmeyen ve işlevsel sonuçları kötü olan çocuklarda yaygındır.
- **Eklem aspirasyonu:** Septik artriti düşündüren klinik özelliklere sahip her çocukta, eklem aspirasyonu ve sinovyal sıvının incelenmesi yapılmalıdır. Ateş ile birlikte alt ekstremitede tek eklemde ağrı, şişlik ve hareket kısıtlılığı olması bakteriyel artriti düşündürür. Septik artriti değerlendirmek için sinovyal sıvıda hücre sayısı, gram boyama, glikoz ve protein düzeyi ile kültür değerlendirilir.

Görüntüleme

Radyografi, kemik ve eklem anormalliklerinin değerlendirilmesinde önemlidir. Özellikle osteokondral değişiklikler, büyüme bozuklukları, yumuşak doku kalsifikasyonları ve osteopeni radyografi ile değerlendirilebilir. Eklemde efüzyon varsa eklem aralığında genişleme görülür. Perthes hastalığı, kalça avasküler nekrozu ve tüberkülozlu kalça direk grafilerle tanımlanabilir. Ultrason sinoviyal proliferasyon, eklem efüzyonu, kıkırdak kalınlığı, kıkırdak ve kortikal erozyonlar ile tenosinovitin değerlendirmesinde kullanılır. MR görüntüleme eklem anatomisini detaylı gösterir, kıkırdak ve yumuşak dokulardaki erken değişiklikleri tespit eder ve gadolinyum kontrast ile sinovit tanısını koymada yardımcı olur. Efüzyon, erozyonlar, pannus ve periartiküler değişiklikleri saptamada da faydalıdır.

Özetle çocuklarda enfeksiyöz, postenfeksiyoz (reaktif), ortopedik, onkolojik ve romatolojik onlarca nedenden dolayı kas iskelet şikayetleri görülebilir. Dikkatli bir anamnez ve fizik muayene ışığında değerlendirilecek laboratuvar ve radyolojik veriler sonucunda doğru tanıya ulaşılabilir. Aşağıda verilen tabloda (Tablo 2) eklem şikâyeti olan bir çocuk hastanın

değerlendirilmesi aşamalarında ileri tetkik ve tedavi gereksinimi olabilecek durumlar ile ilgili ipuçları verilmiştir:

Tablo 2. Eklem ağrısı ile gelen çocukta dikkat edilmesi gereken noktalar:

ÖNEMSİZ	ÖNEMLİ
• Ağrı dinlenmeyle azalır, aktiviteyle artar • Ağrı, yoğun bir günün sonundadır • Gece ağrısı basit analjezik ve masajla geçer • Objektif eklem şişliği yoktur • Hipermobil eklemler • Kemik duyarlılığı yok • Kas gücü normal • Büyüme-gelişme normal • Kan sayımı, sedimentasyon normal • Normal radyografik bulgular	• **Ağrı aktivite ve dinlenmede vardır** • **Ağrı her zaman olabilir, sabah sertliği görülebilir** • **Gece ağrısı uykudan uyandırır, masaj ağrıyı artırır** • **Objektif eklem şişliği vardır** • **Hipermobil olmayan eklemler** • **Kemik duyarlılığı var** • **Kas güçsüzlüğü eşlik eden** • **Büyüme geriliği, malnütrisyon** • **Lökopeni/lökositoz, anemi, yüksek sedimentasyon, atipik hücreler** • **Periost reaksiyonu, radyolusent alan, osteoporoz**

Kaynaklar:

1. Haines KA. The Approach to the Child with Joint Complaints. Pediatr Clin North Am. 2018 Aug;65(4):623-638.
2. Onat ŞŞ. Eklem Ağrılı Çocuklarda Tanısal Yaklaşım. Abant Med J. 2014;3:201-209
3. Mohammad IS. An Approach to a Child with Arthritis. Bangladesh J Chıld health 2014;(2):109-116
4. Öztürk D, Çelikel Acar B. Artritli çocuğa yaklaşım. Aydın F, editör. Çocukluk Çağında Artrit. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2024; 1-6
5. Yener GO. Tekraralayan Ateş Ve Eklem Ağrılarına yaklaşım. Pediatrik Romatoloji Pratik Uygulamalar. Ema Tıp Kitapevi. 2021; 17-21

ÇOCUK HASTA GÜVENLİĞİ

Doç. Dr. Gürbüz AKÇAY
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Giriş

Hastalara sunulan sağlık hizmetleri sürecinde meydana gelen tıbbi yönetimle ilişkili yaralanmalar, "istenmeyen olaylar" olarak tanımlanır. Hastanın zarar görmesine yol açabilecek her türlü işlem ve süreçlerle ilgili tedbirlerin ve iyileştirme uygulamalarının alınmasını içeren faaliyetler, hasta güvenliği kapsamında yer almaktadır.

Bir doktorun ya da sağlık çalışanın yanlış bir şey yapması ya da yapması gereken bir şeyi yapmamasına hata denir. Zarar ise Tıbbi bakımdan (belirtilen tıbbi tedavinin olmaması dahil) kaynaklanan veya buna katkıda bulunan, ek izleme, tedavi veya hastaneye yatış gerektiren veya ölümle sonuçlanan istenmeyen fiziksel yaralanma olarak tanımlanır.

Epidemiyoloji

Çocuklar, yetişkinlere kıyasla tıbbi hatalardan zarar görme açısından daha yüksek risk altındadır. Çünkü çocuklar gelişim çağındadırlar, anne-baba ve diğer bakıcılara bağımlıdırlar ve hastalıklarının epidemiyolojisi yetişkinlerden farklıdır. Doğumdan 15 yaşa kadar olan hasta grubunda, advers olay sıklığı 1000 hastane yatışında 12,91 olarak bildirilmiştir.

Kimlik doğrulama eksikliği durumunda, aynı odada yatan hastalar arasında tetkiklerin karıştırılması veya ilacın yanlış hastaya uygulanması gibi hatalar meydana gelebilmektedir.

Acil servislerdeki hata nedenleri arasında uygun olmayan hasta tanılama, çocuk hastalarda deneyimsizlik, çocuklara özgü ilaç dozlarının hesaplanmasındaki zorluklar, çocuklara yönelik girişimsel işlemlerde yaşanan güçlükler ve yeni personel görevlendirilmesi bulunmaktadır. Kritik hastalarda ise çocukların %17,8'inde bir transfüzyon reaksiyonu geliştiği belirtilmiştir.

Acil servislerde, acil öncesi ekiple acil ekibi arasında, acil ekibi içinde, acil ekibi ile yataklı servis ekibi arasında ve acil ekibi ile hasta yakınları arasında yetersiz iletişim, yanlış teşhis, hatalı reçeteleme, hatalı medikasyon ve yetersiz ekipman gibi hata nedenleri görülebilmektedir. Nakil sürecinde ise medikasyon, hasta tanılama,,aşılama hatası, test hatası ve hastalarla iletişimde kusur olarak rapor edilmiştir.

Hastanelerin fiziki koşulları da çocuklar için risk oluşturabilir. Poliklinik ve bekleme alanlarının yeterli büyüklükte olmaması, havalandırmasının yetersiz olması enfeksiyon

hastalıklarının bulaşma riskini arttırmaktadır. Mevzuatta yer almasına rağmen, birçok poliklinikte yeterli emzirme odası bulunmadığından, anne sütü alan bebeklerde beslenme sorunları ortaya çıkabilmektedir. Çocukların hastane ziyaretleri sırasında karşılaştıkları bir diğer risk faktörü, pasif sigara içimi olarak bilinir. Çocuklarda pasif sigara içiminin hastanede yatış riskini 1.8 kat artırdığı belirtilmektedir . Bir araştırmada yenidoğan yoğun bakım ünitesine gelen ziyaretçilerden geçen nikotin mobilyalarda ve bebeklerin idrarlarında tespit edilmiştir. Ülkemizde sağlık çalışanları arasında sigara içme oranının yüksek olması nedeniyle bebekler ve çocuklar sürekli olarak bu riskle karşı karşıya kalmaktadır.

Hasta güvenliği açısından risk oluşturan temel sorunlardan biri de hasta başına ayrılan muayene süresidir. Ülkemizde hastalar için ayrılan muayene süresinin, OECD ülkeleri ortalamasının altında olduğu rapor edilmiştir. Tanı doğruluğu ise doğrudan muayene süresiyle ilişkilendirilmiştir. Hastaya yeterli süre ayrılmaması gecikmiş ya da yanlış tanıya, gereksiz laboratuvar tahlili ve röntgen çekimine, gereksiz, yanlış doz ve şemada reçete yazılmasına, yazılan reçetenin, aileye yeterli bilgi ve güven verilmediği için, alınmamasına, yetersiz tedavi, sakat kalma, hatta ölüme yol açabilir. Ayaktan tedavi alacak hastalar için en az 10 dakika süre ayrılması önerilmektedir.

Polikliniklerde çocuk hasta kabulünde, muayene masasından düşme, kaloriferden yanma, güneşten yanma, rüzgardan üşütme, süs bitkilerinden zehirlenme gibi riskler ortaya çıkabilir. Kapı açıkken yapılan hasta muayenesinde ise mahremiyet eksikliği nedeniyle yetersiz anemnez verme ihtimali mevcuttur. Muayene odalarında ölçüm cihazlarının hiç bulunmaması, kalibrasyonun yapılmamış olması, kullanımının bilinmemesi, ev için tasarlanmış tartı ölçerlerinin kullanılması veya ölçüm için yeterli zamanın olmaması, hastanın güvenliğini tehlikeye atabilir. Polikliniklerde en sık kullanılan 22 ilaç reçetesinin %15'inde potansiyel doz hataları tespit edilmiştir. E-Reçete sistemiyle reçete yazıldığında, kâğıt çıktı verilmezse ilaç güvenliği açısından ciddi riskler ortaya çıkabilir. Çocukların COVID-19 gibi ciddi bulaşıcı enfeksiyonları önlemek için yüz ölçülerine uygun maske kullanmaması, bulaş riskini artırabilir.

Laboratuvar ortamlarında kan alımı sırasında yetişkinlerle aynı ortamda beklenmesi, enfeksiyon riskini artırabilir. Tecrübesiz ve/veya isteksiz sağlık çalışanlarınca gerçekleştirilen kan alma işlemi, birden fazla girişim gerektirebilir ve bu durum hasta güvensizliği ve hastaneden korkuyla sonuçlanabilir. Uygun idrar numune alma odası bulunmadığında ise kontaminasyon kaynaklı yanlış tanı ve tedavi riski ortaya çıkabilir. Mesai sonrasında gaita ve kültür tetkiklerinin yapılamaması, yanlış ve gecikmiş tanıya yol açabilir.

Radyoloji birimlerinde hastaların yoğunluğundan dolayı yetişme kaygısı, çocuk hastaların çekiminde deneyimsiz, ilgisiz ve/veya bilgisiz çalışanlar da risk oluşturabilmektedir. Örneğin, Waters grafiği istendiğinde tüm kafanın ışınlanması veya akciğer grafiği istendiğinde bile gonadların ışınlanması gibi ALARA (as low as reasonably achievable - mümkün olan en az dozla çekim) kurallarına uygun olmayan çekimler yapılabilmektedir. İş yoğunluğu yüksek olan hastanelerde radyologlar tarafından doğrudan çekimlerin rutin olarak raporlanmaması, yanlış veya eksik tanıya yol açabilmektedir. Polikliniklerde ve servislerde, medikal özellikli olmayan sıradan LCD monitörlerde hasta röntgenlerinin incelenmesi, yanlış tanıya yol açabilir. Günlük kullanım için üretilen monitörler özellikle direkt grafilerin ayrıntılarını göstermede yetersiz kalmaktadır.

Günümüzde hemen her klinikte bilgi sistemleri yoğun olarak kullanılmaktadır. Bilgi sistemleri genel amaçlı olduğundan çocuklara özel verilerin tam girilememesi, laboratuvar sonuçlarının çocuk değerlerinin sistemde bulunmaması, ödeme amaçlı tetkik istemlerinin uygunsuz kodlanması ve yazılım firmalarının düzeltici-önleyici taleplere yeterince cevap verememesi risk teşkil edebilir. Destek amacıyla kullanılan uzaktan erişim yazılımları aracılığıyla hasta özel verileri görüntülenebilir, değiştirilebilir ve silinebilir. Ancak, tüm sorumluluk bu bilgilere kullanıcı adıyla giriş yapan hekimin omuzlarındadır. Temel bilgi güvenliği ilkelerine uyulmaması hasta verilerinin uygunsuz ve hatalı kullanımına yol açabilir.

Servislerde ise çocukların güvenliğini tehdit eden riskler arasında yataktan düşmeler, yetersiz fiziksel ortamda ortak tuvalet ve lavabo kullanımı, el yıkama alışkanlığının eksik olması, kontrolsüz ve ortak oyuncak kullanımıyla hastane enfeksiyonlarının artması, ramak kala / olay bildirimlerinin yönetim tarafından teşvik edilmemesi, yüksek riskli ilaçların birlikte saklanması gibi faktörler bulunmaktadır. Kan kültürünün eğitimsiz personel tarafından alınması, kontaminasyona bağlı olarak üremeyi artırabilir. Çocuk servislerinde ilaç dozaj hatası 100 yatış için İngiltere'de 0,03 ve ABD'de 2 olarak raporlanmıştır.

Bulaşıcı hastalığı olan çocukların uygun bir şekilde izole edilmeden yatırılması, hem çalışanlar hem de diğer hastalar için bulaşma riskini artırmanın yanı sıra sağlık giderlerini de artırabilir.

Ameliyat olan çocuklarda "cerrahi alan infeksiyon riski" vardır ve bir çalışmada bu risk %0,99 olarak bildirilmiştir. Çocukların ameliyat sonrası evde tedavilerine devam edilmesi, idrar sondası takılması ve implant yerleştirilmesi riski artırmaktadır.

Doğumhanelerde Pediatri uzmanına geç/eksik bilgi verilmesi, resüsitasyon ekibinin eğitim ve ekipman eksikliği, ebe ve kadın-doğum uzmanlarında stres hasta güvenliği sorunlarına neden olabilir. Sezaryen doğum sırasında bistüri ile bebeğin saç derisinde kesik, bebeği kurularken radyant ısıtıcıdan oluşan yanık, göbeğini bistüri ile keserken bacakta yaralanma gibi doğumhanede hasta güvenliğini tehdit eden olaylara örnek verilebilir. Hastane içindeki yenidoğan düşmeleri, 10 bin doğumda 5,9 oranında bildirilmiştir. Bu bebeklerde lineer paryetal kemik kırıkları yüksek sıklıkta görülür.

Yoğun bakımlarda, çocuk hastaların yetişkinlere kıyasla ilaç yan etkilerine üç kat daha fazla maruz kaldığı görülmüştür. Yoğun bakımdaki hataların büyük bir bölümü medikasyonla ilgili olup, diğer hatalar hastaların karıştırılması, tanıda gecikme veya hatalı tanı, tedavi yöntemi veya yönetimindeki hatalardır.

Temel hasta güvenliği konuları

Literatür ışığında temel hasta güvenliği konularını şu şekilde özetleyebiliriz.

1. Hasta kimlik bilgilerinin tanımlanması ve doğrulanması.
2. Hastaya uygulanacak girişimsel işlemler için hastanın/velisinin rızasının alınması .
3. Sağlık hizmeti sunumunda iletişim güvenliğinin sağlanması.
4. İlaç güvenliğinin sağlanması.
5. Kan ve kan ürünlerinin transfüzyon güvenliğinin sağlanması.
6. Cerrahi güvenliğin sağlanması.
7. Hasta düşmelerinin önlenmesi.
8. Radyasyon güvenliğinin sağlanması.
9. Engelli hastalara yönelik düzenlemelerin yapılması.

Dünyada hasta güvenliği alanında ilk çalışmalara başlayan Joint Commission International ise bu konuları hastaları *doğru kimlik tanımlama, etkili iletişimi geliştirme, yüksek uyarıya sahip ilaçların güvenliğini artırma, doğru taraf- doğru prosedür- doğru hasta cerrahisi sağlamak, sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonlar riskini azaltmak ve düşmelerden kaynaklanan hastanın zarar görme riskini azaltmak* olarak belirlemiştir. Bunun yanında yıllık olarak riskli alanları belirleyip düzeltmek için "Ulusal Hasta Güvenliği Hedefleri" belirlenmesi de önerilmiştir. Ayrıca her sağlık kuruluşu kendi içinde riskleri değerlendirip odaklanacağı kendine özgü alanları belirleyebilmektedir.

Çözüm stratejileri

Tıbbi deontoloji tüzüğünde "Tabip ve diş tabibinin başta gelen vazifesi, insan sağlığına, hayatına ve şahsiyetine ihtimam ve hürmet göstermektir" denir. Hasta güvenliği süreçlerini

başlatmak ve yürütmek lider olarak çocuk hekiminin görevidir. Bunu sağlamak için hasta güvenliği kavramlarını, çocuklara özgü riskleri, güvenlik kültürünü öğrenip destekleyerek önlenebilir zararları ortadan kaldırmak için çalışmalıdır.

Hekimler birer lider olarak hasta güvenliği temellerinin bilinmesi, hasta ve yakınlarına öğretilmesi, çalışmaların desteklenmesi ve multidisipliner çalışmanın öğrenilmesinde istekli olmalıdırlar. Hekimler için parasal teşvikler kullanılsa da verileri paylaşmak ve süreçlerde rol vermenin daha verimli olduğu bildirilmiştir . Çocuk hastalara yönelik süreçler için ek bilgi ve hassasiyete ihtiyaç vardır. Çocuk hekimlerinin hasta güvenliğiyle ilgili komitelere üye yapılması sorunların çözümünü kolaylaştıracaktır.

Ülkenin politika yapıcıları, kurum yöneticileri ve hekim kendi hasta güvenliği durumunu değerlendirmeli ve iyileştirme gayretinde olmalıdır. Hedeflerini belirlemek için risk analizleri yapmalıdır.

Çocuk hasta güvenliğini sağlamak için üç temel konu bulunmaktadır:

A) Çocuk hasta güvenliğinin önemini kavramak,

B) Güvenlik kültürünün temelinde yatan bilimi öğrenmek ve

C) Hasta güvenliği stratejilerini hayata geçirmek.

A) Çocuk hastalar için sağlık hizmeti sürecinde zarar görme riski olduğunu yukarıda da belirtmiştik. B) Hasta güvenliği biliminin temelini, güvenlik kültürü ve insan faktörünün anlaşılması oluşturur. Özellikle, bireysel suçlamalardan daha önemli olan bir güvenlik kültürü ve iyileştirme sistemi geliştirmek, hasta zararlarını önlemeye yöneliktir. Toplumun, pediatri derneklerinin ve kanun yapıcılarının, daha güvenli bir sağlık sistemi hedefleyen bu anlayışa sahip olması gerekmektedir.

Güvenlik kültürü, insanlara hangi durumlarda hata yapabileceklerini ve bunları nasıl önleyebileceklerini öğreterek, insanların hata yapma olasılığını azaltmayı amaçlar. Bu, kişileri değil organizasyonları hedefler.

Güvenlik kültürünün temel prensipleri raporlama, dürüstlük ve esneklik üzerine kuruludur. Raporlama kültüründe tıbbi hatalar ve advers olaylarla ilgili veriler toplanır, değerlendirilir ve paylaşılır. Bu kültürün en önemli özelliklerinden biri açık, gizli veya anonim iletişimi kolaylaştırmasıdır. Raporlama yapanlar cezalandırılmak yerine ödüllendirilerek sistemin sürekliliği sağlanır. Esneklik ise değişen ihtiyaçlara kolayca uyum sağlayabilmektir. Disiplinli bir ekip olmasına rağmen teknik bilgilerin herkes arasında kolayca paylaşılabilmesi

önemlidir. Bu özellik, çocuk kliniklerinde farklı yaş grupları ve hastalık durumlarıyla ilgili eğitimlerde kolay adaptasyonu sağlar. Takım çalışması, değerlerin paylaşılması, iyi hazırlanmış süreçlere ve prospektif risk analizlerine dayanır. Öğrenen kültür ise sistem temelli değerlendirmeler, kök neden analizi gibi yöntemlerle hatalardan ders çıkarır. Bilgilerini tüm organizasyonla paylaşır ve hatalarını asla gizlemez. Zarar gören hastaları uygun bir dille bilgilendirir.

C) Hasta güvenliği stratejilerinde ilk adım olarak Hasta Güvenliği Komitesinin kurulması önerilmektedir. Bu komite, temel hasta güvenliği konularında kurallar oluşturur ve gerektiğinde düzeltici ve önleyici faaliyetleri başlatır. Düzenli aralıklarla toplanır ve çalışanlara ilgili konularda eğitimler düzenler. Sağlık sistemi giderek karmaşık hale geldikçe hataların kaçınılmaz olduğu bir gerçektir. Bu nedenle, tekrarlanan hatalardan kaçınmak için basitlik ve standardizasyona önem verilmelidir. Hasta ve ailesinin katılımı da sağlanmalıdır. Temel hasta güvenliği konularında bazı stratejilere örnekler verelim;

1. Hasta kimlik bilgilerinin tanımlanması ve doğrulanması: Poliklinik kayıtlarında yasal kimlik belgesi istenmelidir. Yatan hastalara, hastaların karışmasını önlemek için hastaya takılan bileklikte en az iki tanımlayıcı olması önerilmektedir. Hasta ve yakınıyla etkili iletişim sağlanmalıdır. Sağlık çalışanı muayene, girişim ve tedavi öncesi kendini tanıtmalıdır. Vizitlerde hastadan bahsederken "şu tanılı hasta", "ikinci odadaki hasta" yerine hastanın adı kullanılmalıdır. Polikliniklerde özellikle ikiz ya da kardeşlerin aynı anda muayenesinden kaçınılmalıdır.

2. Hastaya uygulanacak girişimsel işlemler için hastanın/velisinin rızasının alınması: Öncelikle tüm çocuklar anne-baba ya da yasal velisinin yanında muayene ve tedavi edilmelidir. Çocukluk döneminde 16 yaş altında girişimsel işlemler öncesi aydınlatılmış onam çocuğun ebeveyni ya da vasisinden alınır. Bunun yanında çocuğun bilinci yerindeyse yapılacak işlemler için yaşına uygun şekilde bilgilendirme yapılmalıdır . Ancak aydınlatılmış onam alınması hasta güvenliğini sağlamada yeterli değildir. Tedavi sürecine aileyi dahil etmek, güvenlik açısından katkı sağlayabilir .

3. Sağlık hizmeti sunumunda iletişim güvenliğinin sağlanması: Sağlık çalışanları arasında sözlü, elektronik ve yazılı iletişim kuralları belirlenir ve buna uyulur. Özellikle vardiya devirlerinde talimatlar mutlaka yazılı olarak iletilir. Çok acil durumlar hariç tedaviler yazılı talimatla verilir. Acil durum sona erdikten sonra, sözlü olarak yapılan tedaviler en kısa sürede yazılı olarak kaydedilir. Kritik laboratuvar sonuçları hızlı bildirim yöntemleriyle iletilir (Telefon ya da mesaj gibi). Konsültasyon istemleri mutlaka yazılı olarak istenir.

4. İlaç güvenliğinin sağlanması: İlaç güvenliğini sağlamanın temel prensibi, doğru ilacı doğru hastaya, doğru zamanda, doğru dozda, doğru yolla ve doğru şekilde vermektedir. Bunun yanında ilaçların uygun şekilde saklanması, karışma riski olan ilaçların ayrı bir yerde tutulması, etiketlenmesi ve yüksek riskli ilaçların ulaşımının kısıtlanması da güvenlik tehditlerini azaltmaktadır. Devamlı kullandığı ilaçları olan hastalar yatırıldığında, bu ilaçlar aileden alınmalı ve tedavi dosyasına kaydedilmelidir. Eğer hastanın oral alım güçlüğü varsa, paranteral alternatiflerin reçetesi verilmeli ve hemşire tarafından uygulanmalıdır. Ayrıca, çoklu ilaç kullanımında ilaç etkileşimleri kontrol edilmelidir. Bu amaçla, hazır elektronik yazılımlar da kullanılabilir (https://www.uptodate.com/drug-interactions/#di-druglist). Çocuk hastalarla deneyimi olan klinik eczacılar, servis vizitlerine katılmalı ve çalışanlara ve hastalara eğitim vermelidir. Doğru tartı terazileri, standart aletler, ilaç doz aralığı sınırları, akıllı infüzyon pompaları ve standart tedavi order setleri kullanılmalıdır.

5. Kan ve kan ürünlerinin transfüzyon güvenliğinin sağlanması: Kan ve kan ürünlerinin transfüzyon güvenliğini sağlamak için donör ve alıcıya ait kimlik bilgilerinin eksiksiz olarak alınması gerekmektedir. Kan ürünlerinin temini, saklanması, uygulanması ve imhası konusunda sıkı kuralların olması önemlidir. Uygulama sırasında oluşabilecek reaksiyonlar için gerekli ilaçların bulundurulması gerekmektedir. Hastanın önceden belirlenmiş kan grubu bilinse de her transfüzyon öncesi grup kontrolü ve cross macth yapılır. Transfüzyon formlarının en az iki görevli tarafından kontrolü sağlanır.

6. ***Cerrahi güvenliğin sağlanması:*** Kulak, göz, böbrekler, bacaklar ve eller gibi vücutta iki tane ve simetrik olan organlar ameliyattan önce işaretlenir. Hasta organa işlem yapılması sağlanır. Rehberlere uygun cerrahi profilaksi ile ameliyat sonrası enfeksiyonlardan korunulur. Ameliyata başlamadan önce hasta ya da velisine "hastanızın sağ böbreğinde taş vardı, değil mi" gibi son karar sorusu sorulur. Kas hastalığı olan bir çocuk için ameliyat sonrası hipertermiyi önlemek için dantrolen gibi ilaçlar hazır bulundurulur.

7. ***Hasta düşmelerinin önlenmesi:*** Hastalar tanı ve tedavinin her aşamasında düşebilirler. Bu konuda ailelerin desteğinin alınması çocuk hastalar için önemlidir. Bilinci kapalı hastaların özellikle yoğun bakımlarda kısıtlanması önerilmektedir. Klinikler ya da hastaneler arası taşınan hastalar sedyeye uygun kemerle sabitlenmelidir. Koridorlarda serum askısına binerek dolaşmalar ciddi yaralanmalara neden olabilir.

8. ***Radyasyon güvenliğinin sağlanması***: Sık istenen ve radyasyon yükü çok olan çekimler için klinik rehber oluşturulur. Ara sıra yapılan çekimler için radyolojiyle görüşülüp en uygun teknik istenir. Çekim sırasında ALARA (mümkün olan en az ışınlama) kurallarına uyulur.

Uygun olmayan her bir çekim için teknisyenle görüşülüp hatanın tekrarlamaması sağlanır. Bunu yaparken suçlama yerine sistemsel konuşmak iyi olacaktır.

10. ***Engelli hastalara yönelik düzenlemelerin yapılması:*** Çocuk hastaların hepsi engelli statüsünde sayılır. Bunun yanında serebral palsili, ventilatöre bağlı, sedyeyle getirilen hastalar için gerekli düzenlemeler yapılmalıdır. İmkân dahilinde sedyeyle gelen hastalara görevli refakatçi sağlanmalıdır.

11. ***Hastane enfeksiyonlarının önlenmesi:*** Hastanelerde çoklu dirençli bakteri enfeksiyonlarının ve kateter kaynaklı sepsis vakalarının azaltılması için, çocuk hastaların durumlarındaki ani değişiklikleri belirleyecek ekiplerin (Pediatric Early Warning System) kurulması önerilmektedir. Çıktılarımızı iyileştirmek için el yıkama stratejilerini uygulamalıyız.

12. ***Ailelerin katılımını sağlamak:*** Acil servisler ve bazı özel kliniklerde aile odaklı bakım büyük önem taşır. Hasta ve ailesi, planlanan tedaviyi ve muhtemel sonuçlarını anlamalı ve anladıklarını açıkça ifade edebilmelidir. Aile odaklı bakımı güçlendirmek büyük bir öneme sahiptir. Hastalar ve yakınlarıyla iletişim kurarken yerel kültürü, dilini ve okuryazarlığı dikkate almak güvenlik açısından her aşamada önemlidir. Ayrıca, ailelere hastane ziyareti öncesinde hazırlık, etkili iletişim, hasta tanımlama, cerrahiye hazırlık, acil durumlar için hazırlık, ilaç hatalarını azaltma, enfeksiyon önleme ve taburcu sonrası konularında bilgilendirici broşürler hazırlamak da faydalı olacaktır.

13. ***Çalışanı zinde tutmak:*** Tanısal hatalar da büyük öneme sahiptir. Tanı koyarken hekimlerin "bir tanıya kilitlenme, kilitlendiği tanıya aykırı kanıtları reddetme, bir tanıya topluca kilitlenme (örneğin pandemi sırasında her ateşli hastaya Covid 19 demek), aşırı güven, kanıta değil kıdemliye güvenmek, kıdemliye değer vermemek, bir hastaya, hasta grubuna yada bir tanı grubuna ön yargılılık" gibi düşünsel risklere dikkat etmesi önerilmektedir. Çalışanlarda stres ve yorgunluğun hata yapma riskiyle ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Bu riski azaltmak için ulusal düzeyde inisiyatifler geliştirilmelidir. Tüm ekibe değer vermeli ve bu değeri hissettirmelidir. Sağlık çalışanı sürekli hasta güvenliğinden bahsedildiğinde kendini dışlanmış hissedebilir.

Farkındalığı artırmak için hekimler, asistanlar ve tıp eğitimcileriyle iş birliği yapmak, bilgi ve deneyimlerinizi paylaşabileceğiniz bir ağ oluşturmak ve çalışma alanınızı servislerden polikliniklere ve hatta birinci basamağa kadar genişleterek bu kültürü yaymak faydalı olacaktır.

Kuralların konulması ve savunulması önemli bir adımdır. Pediatriye özel bir hata raporlama sistemi oluşturmanın faydaları büyük olabilir. Verileri toplamak, analiz etmek ve güncel hataları öğrenerek önlemler almak son derece önemlidir. İyi bir lider olmak için, çalışmalara katılıp ekibi motive etmek çok değerlidir. Bu kültürü yaygınlaştırmak

hedeflenmelidir. Çocukların güvenliğini en üst düzeyde sağlamak amacıyla klinik içerisinde risk analizleri yaparak, fiziksel mekanlarınızı ve iş akışlarınızı yeniden tasarlayarak önlemler almak gerekmektedir.

Akreditasyon gereksinimlerini yerine getirmek önem taşıyor. Hasta güvenliğini sağlamak amacıyla bir kalite yönetim sistemi oluşturmak etkili olacaktır. Bu kalite yönetim sistemi, mevcut standartlara ek olarak yeni gelişim alanlarını belirlemek ve yeni stratejiler geliştirmek için mükemmel bir araç olacaktır.

Kalite yönetim sistemi olarak ISO 9001-2018 sistemi kullanılabilir. Bu sistem, planla-uygula-kontrol et-düzelt (PUKO) döngüsüne dayanmaktadır. Sistemin temel yapısı dokümantasyondur ve bu dokümanlar süreçleri, talimatları, prosedürleri, formları, planları, rehberleri, listeleri, rıza belgelerini, yardımcı dokümanları ve dış kaynaklı dokümanları içerir.

Hasta güvenliğinde hedeflere ulaşmak ve diğer kurumlarla karşılaştırmak için gösterge yönetimi işimizi kolaylaştırmaktadır. Göstergelerde Hasta Güvenliğine yararlılık, Etkinlik, Hasta Odaklılık, Verimlilik, Sağlıklı Çalışma Yaşamı, Uygunluk, Süreklilik, Zamanlılık, Etkililik ve Hakkaniyet unsurlarının bulunması gerekmektedir. Aşağıda klinik göstergelere örneklerin verildiği bir Tablo 1'de bulunmaktadır.

Sonuç olarak, sağlık hizmeti sunarken hata veya zarar riski her zaman bulunmaktadır. Bu riskleri önlemek için sağlık çalışanlarının güvenlik bilimi ve kültürü konusunda bilgi sahibi olmaları gerekmektedir. Literatürdeki bilgileri içselleştirdikten sonra, kendi kurumumuzun özgün risklerini belirleyip önleyici tedbirler almak, mükemmele yakın bir sağlık hizmetini mümkün kılacaktır.

Tablo 1: Örnek klinik göstergeler.

Gösterge ana alanı	**Gösterge**
Hasta bakımı	Düşen hasta oranı, postoperatif solunum yetmezliği oranı
İlaç yönetimi	İlaç hatalarının gerçekleşme sayısı
Enfeksiyonların önlenmesi	El hijyen uyumu, Santral venöz kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu, Üriner kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu, Ventilatör ilişkili pnömoni, Umblikal kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu, Prosedür bazında cerrahi alan enfeksiyonu hızı, Cerrahi profilaksi uygun antibiyotik kullanım oranı,
Radyasyon güvenliği	Kontrast madde ile çekilen tomografi oranı, Tekrarlanan röntgen çekim sayısı
Biyokimya laboratuvarı	Testlerde reddedilen numune oranı
Mikrobiyoloji laboratuvarı	Reddedilen numune oranı, Kan kültürlerinde kontaminasyon oranı, idrar kültürlerinde kontaminasyon oramı
Yoğun bakım ünitesi	Bası ülseri oranı, Mortalite oranı, Yeniden yatış oranı

Kaynaklar

1. Kliegman R, Stanton B, St. Geme JW, III, Schor NF, Behrman RE, Nelson WE. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.; 2020. Available from: http://www.engineeringvillage.com/controller/servlet/OpenURL?genre=book&isbn=9780323529501>
2. Süzük S, Avciküçük H, Mikrobiyoloji KYİHT, Laboratuvarı K. Laboratuvar Kalite Yönetim Sistemi Uygulamasının Hasta Güvenliğine Etkisi: Hasta Kimlik Doğrulaması.
3. Bişkin S, Cebeci F. Acil servislerde ilaç uygulama hataları. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2017;6(4):180-5.
4. Kozer E, Berkovitch M, Koren G. Medication errors in children. Pediatric Clinics. 2006;53(6):1155-68.

5. Mohr JJ, Lannon CM, Thoma KA, Woods D, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Learning from errors in ambulatory pediatrics. Advances in patient safety: from research to implementation. 2005;1:355-68.
6. Çirakli Ü. 18 Oecd Ülkesinde 2002-2018 Yılları Arası Kişi Başı Ortalama Hasta Muayene Sürelerinin Karşılaştırılması. Sağlıkta Kalite Ve Akreditasyon Dergisi.3(1):48-59.
7. Karsandi A, Özkan S, Dibek K, Arslan Ed. Kalabalık Acil Servislerde Hasta Değerlendirme Sürelerinin Tanıya Etkisi. Phoenix Medical Journal.3(1):5-10.
8. Yardım MS, Eser E. Ayaktan tanı ve tedavi başvurularında hasta başına kaç dakika ayrılmalıdır? Turkish Journal of Public Health. 2017;15(1):58.
9. Engin MMN. Çocuk Acil Servisine başvuran nadir bir zehirlenme nedeni: Dieffenbachia süs bitkisi. Pamukkale Tıp Dergisi. 2018;11(2):179-81.
10. Northrup TF, Stotts AL, Suchting R, Khan AM, Green C, Klawans MR, et al. Thirdhand smoke contamination and infant nicotine exposure in a neonatal intensive care unit: An observational study. Nicotine and Tobacco Research. 2021;23(2):373-82.
11. Krishnamurthy G, Keller MS. Vascular access in children. Cardiovascular and interventional Radiology. 2011;34(1):14-24.
12. Isiyel E, Soydan S. Çocuklarda İdrar Kültürü İçin Örnek Almada İki Temizlik Yönteminin Karşılaştırılması. FLORA. 2019;24(2):107-12.
13. Kalite TMC, Grubu AÇ. "Hastane Hizmet Kalite Standartları-HHKS Mikrobiyoloji Laboratuvar Hizmetleri Standartları" REHBERİ. 1993.
14. Akçay G, Güney B, Deveer M, Topal Y. Çocuk Kliniklerinde Çekilen Direk Radyografilerin Kalitatif Değerlendirilmesi. Sağlık Akademisyenleri Dergisi. 2016;3(3):100-5.
15. Fleisher G, Ludwig S, McSorley M. Interpretation of pediatric x-ray films by emergency department pediatricians. Annals of emergency medicine. 1983;12(3):153-8.
16. Indrajit I, Verma B. Monitor displays in radiology: Part 2. The Indian journal of radiology & imaging. 2009;19(2):94.
17. Gildon BL, Condren M, Hughes CC, editors. Impact of electronic health record systems on prescribing errors in pediatric clinics. Healthcare; 2019: Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
18. Slade RM. Software forensics. Tata McGrawHill. 2004.
19. Magrabi F, Aarts J, Nohr C, Baker M, Harrison S, Pelayo S, et al. A comparative review of patient safety initiatives for national health information technology. International journal of medical informatics. 2013;82(5):e139-e48.

20. Demir D, Yöntem SÇ, Sarı H, Bektaş M. Çocuk hastalar için düşme riski tanılama ölçeği'nin geliştirilmesi. Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi. 2013;10(3):34-41.
21. Noble M, Isaac-Renton J, Bryce E, Roscoe D, Roberts F, Walker M, et al. The toilet as a transmission vector of vancomycin-resistant enterococci. Journal of Hospital infection. 1998;40(3):237-41.
22. Doğan Ş. Yardımcı hizmet personelinin hijyenik el yıkama uyumuna yönelik eğitimin etkisi: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik …; 2020.
23. Aydin N, Kürklü A, Doğan P. Çocuk ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde Oyuncak Bulundurulması Enfeksiyon Açısından Risk midir? Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi.17(2):77-81.
24. Moy Eb, Akkor A, Aydin Ö, Çelik N, Cankuş B, Mamur Sc, Et Al. Önemsenmiyor mu, Bilgi eksikliği mi?: Ramak kala olaylar. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi. 2018;3(2):70-86.
25. van Staaden H, Hendricks C, Spicer K. Bacteraemia and antibiotic sensitivity in a tertiary neonatal intensive care unit. Southern African Journal of Infectious Diseases. 2021;36(1):7.
26. Wong IC, Ghaleb MA, Franklin BD, Barber N. Incidence and nature of dosing errors in paediatric medications. Drug safety. 2004;27(9):661-70.
27. Wendorf KA, Kay M, Ortega-Sanchez IR, Munn M, Duchin J. Cost of measles containment in an ambulatory pediatric clinic. The Pediatric infectious disease journal. 2015;34(6):589-93.
28. Bucher BT, Guth RM, Elward AM, Hamilton NA, Dillon PA, Warner BW, et al. Risk factors and outcomes of surgical site infection in children. Journal of the American College of Surgeons. 2011;212(6):1033-8. e1.
29. Katheria A, Rich W, Finer N. Optimizing care of the preterm infant starting in the delivery room. Am J Perinat. 2016;33(03):297-304.
30. Molgat-Seon Y, Daboval T, Chou S, Jay O. Accidental overheating of a newborn under an infant radiant warmer: a lesson for future use. Journal of Perinatology. 2013;33(9):738-9.
31. Wiener J, Westwood J. Fetal lacerations at caesarean section. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2002;22(1):23-4.
32. Gill ZA, Ayaz SB, Ikram M, Ahmed N. Surgical incision-induced sciatic nerve injury in a newborn during caesarean delivery: a case report. Turkiye Fiziksel Tip Ve Rehabilitasyon Dergisi-Turkish Journal Of Physical Medicine And Rehabilitation. 2016;62(1):64-6.

33. Kahn DJ, Fisher PD, Hertzler DA. Variation in management of in-hospital newborn falls: a single-center experience. Journal of Neurosurgery: Pediatrics. 2017;20(2):176-82.
34. Gazete R. Hasta ve Çalışan Güvenliğinin Sağlanmasına Dair Yönetmelik. URL: http://www resmigazete gov tr/eskiler/2011/04/20110406-3 htm Kasım. 2011;22:2018.
35. Tenenbaum EM. Using informed consent to reduce preventable medical errors. Annals Health L. 2012;21:11.
36. JCI. International Patient Safety Goals 2023 [Available from: https://www.jointcommissioninternational.org/standards/international-patient-safety-goals/.
37. JCI. National-Patient-Safety-Goals 2023 [Available from: https://www.jointcommission.org/standards/national-patient-safety-goals/.
38. Esaslar Ukv. Tibbi Deontoloji Nizamnamesi.
39. Miller MR, Takata G, Stucky ER, Neuspiel DR, Sevilla X, Dillon P, et al. Policy statement-principles of pediatric patient safety: reducing harm due to medical care. Pediatrics. 2011;127(6):1199-210.
40. Donaldson MS, Corrigan JM, Kohn LT. To err is human: building a safer health system. 2000.
41. Walsh JM, McDonald KM, Shojania KG, Sundaram V, Nayak S, Lewis R, et al. Quality improvement strategies for hypertension management: a systematic review. Medical care. 2006:646-57.
42. Yönt Gh. Hasta güvenliği kültürü. Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi. 2011;27(1):77-82.
43. Müdürlüğü SHG. Sağlıkta Kalite Standartları Hastane. Versiyon-5, Revizyon-00. 2016;1.
44. Reason J. Human error: models and management. Bmj. 2000;320(7237):768-70.
45. Etchegaray JM, Ottosen MJ, Burress L, Sage WM, Bell SK, Gallagher TH, et al. Structuring patient and family involvement in medical error event disclosure and analysis. Health Affairs. 2014;33(1):46-52.
46. Reis AMM, Cassiani SHDB. Evaluation of three brands of drug interaction software for use in intensive care units. Pharmacy world & science. 2010;32(6):822-8.
47. Duncan H, Hutchison J, Parshuram CS. The Pediatric Early Warning System score: a severity of illness score to predict urgent medical need in hospitalized children. Journal of critical care. 2006;21(3):271-8.
48. Bordini BJ, Stephany A, Kliegman R. Overcoming diagnostic errors in medical practice. The Journal of pediatrics. 2017;185:19-25. e1.

49. Stucky ER, Dresselhaus TR, Dollarhide A, Shively M, Maynard G, Jain S, et al. Intern to attending: assessing stress among physicians. Academic medicine. 2009;84(2):251-7.
50. Gür Ö, Bayrakal V, Baskin Ah. Fatsa Devlet Hastanesi Ameliyathane Biriminde Risk Analizi Yöntemiyle Ramak Kala Olayların Belirlenmesi ve Değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri Adli Tıp ve Adli Bilimler Dergisi. 2019;16(3):174-82.
51. Allen LC. Role of a quality management system in improving patient safety—laboratory aspects. Clinical Biochemistry. 2013;46(13-14):1187-93.
52. Bahl V, Thompson MA, Kau T-Y, Hu HM, Campbell Jr DA. Do the AHRQ patient safety indicators flag conditions that are present at the time of hospital admission? Medical care. 2008:516-22.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
1992
TIP FAKÜLTESİ