

ISBN: 978-605-06264-7-6



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE
TIP FAKÜLTESİ
ÖĞRENCİ
DERS NOTLARI

ÇOCUK SAĞLIğI VE
HASTALIKLARI



2024



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAMİDİYE TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİ DERS NOTLARI

ISBN: 978-605-06264-7-6

İstanbul, 2024

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Adına Sahibi

Dekan

Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA

Dekan Yardımcıları

Prof. Dr. Ebru KALE

Doç. Dr. Güven BEKTEMÜR

Editör

Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA

Editör Yardımcıları

Prof. Dr. Sevda CÖMERT

Prof. Dr. Mehmet Atilla UYSAL

Prof. Dr. Halide Nur ÜRER

Bölüm Editörü

Prof. Dr. Murat ELEVİLİ

Yayıncı

Galenos Yayınevi

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye

Telefon: +90 (212) 621 99 25 Faks: +90 (212) 621 99 27

E-posta: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr Yayıncı Sertifika No: 14521





ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarım, Sevgili Öğrenciler;

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi yeni kurulmuş olmasına rağmen dinamik yönetimi, geniş akademik kadrosu ve yenilikçi eğitim prensipleri ile kısa sürede ülkemizin en çok tercih edilen tıp fakültelerinden biri olmuştur. Bu yenilikçi anlayış ile tıp fakültemiz öğrencilerinin eğitimine katkısı olması amacıyla öğrencilerimizin 6 yıllık eğitimleri boyunca almaları gereken temel eğitim bilgilerini içeren “Öğrenci Ders Notları” nı hazırladık. Öğrenci Ders Notları içerisindeki bilgiler Ulusal Çekirdek Eğitim Programı 2020’de yer alan semptom ve çekirdek hastalıkları kapsayacak şekilde hazırlandı. Günümüzde teknolojinin geldiği noktayı da göz önüne alarak “Öğrenci Ders Notlarını” öğrencilerimizin çalışırken istedikleri zaman kolayca ulaşabilecekleri şekilde fakültemizin web sitesi üzerinden erişime sunduk.

Tıp fakültelerinin en önemli görevi eğitimidir. Bu görevi yerine getirirken, Hamidiye Tıp Fakültesi Öğrenci Ders Notları’nın hazırlanmasında desteğini esirgemeyen sayın rektörümüze teşekkürlerimi sunuyorum. Öğrenci Ders Notları’nın hayata geçirilmesinde anabilim dalı başkanlarımız ve öğretim üyelerimiz ile birlikte önemli bir uğraş verdik. Bu uğraş sırasında katkı ve desteklerini esirgemeyen, Hamidiye Tıp Fakültesi Cerrahi ve Dahili Tıp Bilimleri’nde yer alan tüm anabilim dalı başkanlarımıza, semptom ve çekirdek hastalıkların yazılmasında katkıları olan öğretim üyelerine emekleri için çok teşekkür ederim.

Büyük bir emek ve özveri ile hazırlanan ders notlarımızda ne kadar özen gösterilmiş olsa da hata ve eksikler olabilir. Bu nedenle dinamik bir şekilde ders notlarının güncellenmesi ve genişletilmesi de planlanmıştır.

Hamidiye Tıp Fakültesi Öğrenci Ders Notları’nın sevgili öğrencilerimiz ve değerli meslektaşlarımıza tıp fakültesi müfredatının tamamını içeren bir kaynak olarak yararlı olmasını temenni ederim.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA





ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarım, Sevgili Öğrenciler;

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, 2016 yılında ilk öğrencilerini almış ve bu sene ilk mezunlarını verecek olmasına karşın, dinamik yönetimi, geniş akademik kadrosu, modern eğitim yöntemleri ile kısa sürede tercih edilen bir tıp fakültesi haline gelmiştir. Bu eğitim anlayışı ile tıp fakültesi eğitimi sırasında teorik ve pratik alınması gereken çocuk sağlığı ve hastalıkları alanındaki değerli hocalarımızın sunduğu eğitimleri, ders notları şeklinde hazırladık. Öğrenci ders notları içerisindeki bilgiler, Ulusal Çekirdek Eğitim Programı 2020’de yer alan semptom ve çekirdek hastalıkları kapsayacak şekilde hazırlandı. Günümüzde teknolojinin geldiği noktayı da göz önüne alarak öğrenci ders notlarını, öğrencilerimizin istedikleri zaman kolayca ulaşabilecekleri şekilde fakültemizin web sitesi üzerinden erişime sunduk.

Ülkemizin genç doktorlarının yetişmesinde çocuk hastalıkları konusunda, güncel bilgileri en verimli şekilde derleyip öğrencilere ulaşmasında öncülük eden sayın rektörümüz ve emeği geçen değerli öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunuyorum. Çocuk hastalıkları alanında öğrenci derslerinin planlanması ve ders notlarının hazırlanmasında dahili tıp bilimleri bünyesindeki çocuk sağlığı ve hastalıkları anabilim dalında eğitim komisyonlarımız ve öğretim üyelerimizle çok çalıştık. Güncel ve pratik bilgileri en anlaşılır şekilde sunmaya gayret ettik.

Büyük bir emek ve özveri ile hazırlanmış olduğumuz ders notlarımızda, her ne kadar büyük bir özen gösterilmiş olsa da hata ve eksiklikler olabilir. Bu nedenle güncel gelişmeler ışığında ders notlarının revize edilmesi ve genişletilmesi planlanmıştır.

Hamidiye Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Öğrenci Ders Notlarının sevgili öğrencilerimiz ve değerli meslektaşlarımıza, alanında önemli bir kaynak olarak yararlı olmasını temenni ederim.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Murat ELEVLI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Rektör Yardımcısı
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı



BÖLÜM 1

PEDIATRİDE TIBBİ MALPRAKTİS..... 2

Prof. Dr. Murat Eleveli

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

BÖLÜM 2

ANAMNEZ ALMA 8

Prof. Dr. Abdülkadir Bozaykut

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

BÖLÜM 3

SOSYAL PEDIATRİ 11

a- İncinebilir Gruplarda İhmal ve İstismar 11

Doç. Dr. Münevver Yıldırım

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

b- Çocuklarda Yeme Bozuklukları 14

Doç. Dr. Meltem Erol

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

c- Büyüme ve İzlenmesi 17

Doç. Dr. Özlem Bostan Gayret

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

BÖLÜM 4

GENETİK..... 22

Sık Görülen Genetik Hastalıklar 22

Prof. Dr. Ali Bülbül

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İstanbul, Türkiye

BÖLÜM 5

ENFEKSİYON 26

a- Difteri 26

Prof. Dr. Nevin Hatipoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

b- Moniliyazis 30

Prof. Dr. Nevin Hatipoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

c- Boğmaca 33

Prof. Dr. Nevin Hatipoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

d- Kabakulak..... 37

Prof. Dr. Nevin Hatipoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

e- Çocukluk Çağı Rutin Aşıları 40

Doç. Dr. Nimet Pınar Yılmazbaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

f- Özel Durumlarda Aşılama ve Rutin Dışı Aşılamaları..... 43

Doç. Dr. Gizem Kara Elitok

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

g- Primer İmmün Yetmezlikler 47

Doç. Dr. Çiğdem Aydoğmuş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünoloji Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

h- Akut Gastroenteritler, Dehidratasyon ve Tedavisi 51

Prof. Dr. Çağatay Nuhoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

i- Akut Hepatitler 54

Prof. Dr. Nevin Hatipoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

j- Üriner Sistem Enfeksiyonları 58

Dr. Öğrt. Üyesi Burcu Bursal

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

k- Tüberküloz..... 60

Prof. Dr. Nazan Dalgıç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

l- Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları (Meningit-Meningokoksemiler) 64

Prof. Dr. Şirin Güven

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

m- Döküntülü Hastalıklar 67

Prof. Dr. Abdülkadir Bozaykut

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

BÖLÜM 6

YENİDOĞAN71

a- Yenidoğan Muayenesi 71

Prof. Dr. Serdar Cömert*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İstanbul, Türkiye*

b- Emme Güçlüğü..... 77

Prof. Dr. Merih Çetinkaya*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye*

c- Yenidoğan Döneminde Anne ve Bebeğin Değerlendirilmesi79

Doç. Dr. Elif Özalkaya*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye*

d- Anne Sütü ile Beslenme 86

Prof. Dr. İlke Mungan Akın*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye*

e- Diyabetik Anne Bebeği 89

Prof. Dr. Merih Çetinkaya*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye*

f- Yenidoğan Aciller 91

Prof. Dr. Ali Bülbül, Doç. Dr. Evrim Kıray Baş*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Neonatoloji Birimi, İstanbul, Türkiye*

g- Doğum Travmaları 98

Dr. Öğr. Üyesi Burcu Cebeci*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İstanbul, Türkiye*

h- Yenidoğan Canlandırma Programı: NRP100

Prof. Dr. Hasan Sinan Uslu*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye*

i- Perinatal Asfiksi104

Prof. Dr. İlke Mungan Akın*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye*

j- Prematürelilik ve Sorunları106

Prof. Dr. Güner Karatekin*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İstanbul, Türkiye*

k- Yenidoğan Konvülsiyonları110

Dr. Öğr. Üyesi Burcu Cebeci*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye*

l- Yenidoğan Sarılığı112

Prof. Dr. Sevilay Topçuoğlu*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Neonatoloji Birimi, İstanbul, Türkiye*

m- Yenidoğanda Metabolik Bozukluklar 117

Dr. Öğr. Üyesi Demet Oğuz*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

n- Yenidoğanda Solunum Güçlüğü123

Prof. Dr. İlke Mungan Akın*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye*

o- Yenidoğanlarda Sepsis ve Menenjit128

Prof. Dr. Merih Çetinkaya*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye*

p- Prematüre Retinopatisi.....130

Prof. Dr. İlke Mungan Akın*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye*

BÖLÜM 7

METABOLİZMA 134

Doğumsal Metabolizma Bozukluklarına Yaklaşım134

Prof. Dr. Hasan Önal*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği, İstanbul, Türkiye*

BÖLÜM 8

KARDİYOLOJİ..... 139

a- Akut Romatizmal Ateş.....139

Prof. Dr. Ayşe İnci Yıldırım*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye*

b- Doğuştan Siyanotik Kalp Hastalıklarına Yaklaşım143

Prof. Dr. Alper Güzeltaş*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye*

c- Doğuştan Darlıklı Kalp Hastalıklarına Yaklaşım150

Prof. Dr. Murat Şahin*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Mehmet Akif Ersoy Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye*

d- Asiyantotik Doğumsal Kalp Hastalıkları153

Prof. Dr. Murat Şahin*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Mehmet Akif Ersoy Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye*

e- Pediatrik Elektrokardiyografi.....	155
Doç. Dr. Şevket Ballı	
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	
f- Kalp Yetersizliği.....	161
Prof. Dr. Taliha Öner	
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	
g- Enfektif Endokardit.....	163
Prof. Dr. Abdullah Kocabaş	
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye</i>	
h- Kardiyomyopatiler.....	169
Prof. Dr. Ayşe İnci Yıldırım	
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Koşuyolu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	
i- Perikarditler.....	173
Doç. Dr. Erkut Öztürk	
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	
j- Miyokarditler.....	177
Prof. Dr. İbrahim Cansaran Tanıdır	
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	
b- Çocuklarda Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi Beslenme Yetersizliği ve Malnütrisyon.....	198
Doç. Dr. Nelgin Gerenli	
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	
c- Gastro Özofageal Reflü ve Gastro Özofageal Reflü Hastalığı.....	201
Doç. Dr. Nelgin Gerenli	
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	
d- Gastrointestinal Kanama.....	204
Prof. Dr. Coşkun Çeltik	
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	
e- Kronik İshal Ve Malabsorbsiyon Sendromları.....	210
Prof. Dr. Ayşe Merve Usta	
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Gastroenteroloji Birimi, İstanbul, Türkiye</i>	
f- Gastroenterolojik Aciller.....	213
Prof. Dr. Ayşe Merve Usta	
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	
g- Karaciğer Yetmezliği ve Hepatik Ensefalopati.....	216
Prof. Dr. Nafiye Urgancı	
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	
h- Kronik Karaciğer Hastalıkları.....	220
Prof. Dr. Nafiye Urgancı	
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	
i- Süt Çocuğu Kolestazı.....	228
Prof. Dr. Ayşe Merve Usta	
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	
BÖLÜM 9	
SOLUNUM YOLU HASTALIKLARI.....	182
a- Üst Solunum Yolu Hastalıkları.....	182
Prof. Dr. Seda Geylani Güleç	
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	
b- Çocuklarda Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları.....	184
Doç. Dr. Meltem Erol	
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	
c- Kistik Fibrozis.....	190
Doç. Dr. Gamze Özgürhan	
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	
BÖLÜM 10	
SİNDİRİM SİSTEMİ HASTALIKLARI.....	194
a- İştahsızlık.....	194
Prof. Dr. Coşkun Çeltik	
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	
BÖLÜM 11	
NEFROLOJİ.....	231
a- Nokturnal Enurezis.....	231
Prof. Dr. Hasan Dursun	
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	
b- Çocuklarda Hipertansiyon.....	235
Prof. Dr. Hasan Dursun	
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	

c- Glomerulonefritler240	f- Lösemiler289
Prof. Dr. Seda Geylani Güleç	Prof. Dr. Suar Çakı Kılıç
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>
d- Nefrotik Sendrom243	g- Trombositopeniler (İmmün Trombositopeni ve Diğer Nedenler) 291
Prof. Dr. Hasan Dursun	Doç. Dr. Elif Güler Kazancı
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, Bursa, Türkiye</i>
e- Tubülopatiler247	h- Kanama Testleri ve Değerlendirilmesi296
Prof. Dr. Nida Dinçel	Prof. Dr. Zeynep Yıldız Yıldırım
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, İzmir, Türkiye</i>	<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>
f- Sıvı-Elektrolit Tedavisi257	i- Kan Ürünleri Transfüzyon Prensipileri ve Komplikasyonları 298
Prof. Dr. Hasan Dursun	Prof. Dr. Suar Çakı Kılıç
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>
g- Akut Böbrek Hasarı261	j- Lenfadenopatiler302
Prof. Dr. Fatma Mutlubaş	Prof. Dr. Suar Çakı Kılıç
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, İzmir, Türkiye</i>	<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>
h- Kronik Böbrek Yetmezliği265	k- Nöroblastom306
Prof. Dr. Fatma Mutlubaş	Prof. Dr. Dildar Bahar Genç
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, İzmir, Türkiye</i>	<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>
BÖLÜM 12	l- Wilms Tümörü308
HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ270	Prof. Dr. Dildar Bahar Genç
a- Demir Eksikliği Anemisi270	<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>
Prof. Dr. Ali Ayçiçek	m- Baş-Boyun ve Yumuşak Doku Tümörleri309
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	Prof. Dr. Dildar Bahar Genç
b- Megaloblastik Anemiler274	<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>
Prof. Dr. Ali Ayçiçek	n- Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri311
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	Prof. Dr. Dildar Bahar Genç
c- Aplastik Anemi278	<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>
Prof. Dr. Suar Çakı Kılıç	o- Kemik Tümörleri314
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	Prof. Dr. Dildar Bahar Genç
d- Hemolitik Anemiler281	<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>
Prof. Dr. Ali Ayçiçek	p- Yumuşak Doku Sarkomları 317
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	Prof. Dr. Dildar Bahar Genç
e- Hemoglobinopatiler284	<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>
Prof. Dr. Zeynep Yıldız Yıldırım	r- Ne Zaman Malinite Düşünelim? Pediatrik Kanserlerde Uyarıcı Bulgular 319
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Onkolojisi Bölümü, İstanbul, Türkiye</i>	Prof. Dr. Dildar Bahar Genç
	<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>

BÖLÜM 13

ENDOKRİN..... 325

a- Nutrisyonel Rikets.....325

Doç. Dr. Hatice Nilgün Selçuk Duru, Prof. Dr. Murat Eleveli

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

b- D Vitamini Bağımlı ve Dirençli Rikets.....328

Doç. Dr. Hatice Nilgün Selçuk Duru, Prof. Dr. Murat Eleveli

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

c- Puberte Bozuklukları.....330

Doç. Dr. Fatma Dursun

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

d- Cinsiyet Gelişim Bozuklukları335

Prof. Dr. Ahmet Uçar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

e- Konjenital Adrenal Hiperplazi337

Prof. Dr. Heves Kırmızıbekmez

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrin Kliniği, İstanbul, Türkiye

f- Çocukluk Çağında Diyabet.....340

Prof. Dr. Heves Kırmızıbekmez

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

g- Endokrin Aciller345

Prof. Dr. Heves Kırmızıbekmez

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

h- Çocuklarda Tiroid Hastalıkları350

Prof. Dr. Heves Kırmızıbekmez

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

i- Hipofiz Hastalıkları, Diabetes İnsipidus ve Uygunsuz ADH..... 356

Prof. Dr. Ahmet Uçar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

j- Çocukluk Çağında Obezite ve Metabolik Sendrom359

Doç. Dr. Fatma Dursun

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

k- Boy Kısaldığına Yaklaşım364

Prof. Dr. Heves Kırmızıbekmez

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

BÖLÜM 14

ALERJİ VE İMMÜNOLOJİ 368

a- Hışıltılı Çocuk368

Doç. Dr. Çiğdem Aydoğmuş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

b- Astım.....369

Doç. Dr. Çiğdem Aydoğmuş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

c- Alerjik Reaksiyon Tipleri371

Doç. Dr. Çiğdem Aydoğmuş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

d- Akut Alerjik Reaksiyonlar ve Anafilaksi372

Doç. Dr. Çiğdem Aydoğmuş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

e- Akut Ürtiker ve Anjiyoödem374

Prof. Dr. Ferah Genel

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji Kliniği, İzmir, Türkiye

f- Atopik Dermatit ve Alerjik Deri Sorunları.....376

Prof. Dr. Ferah Genel

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji Kliniği, İzmir, Türkiye

BÖLÜM 15

NÖROLOJİ 380

a- Febril Konvülsiyon.....380

Prof. Dr. Murat Eleveli

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı, İstanbul, Türkiye

b- Hipotonik Bebek.....384

Doç. Dr. Nilüfer Eldeş Hacıfazlıoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

c- Mikrosefali – Makrosefali387

Doç. Dr. Nilüfer Eldeş Hacıfazlıoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

d- Çocukluk Çağı Konvülsiyonları390

Doç. Dr. Nilüfer Eldeş Hacıfazlıoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

e- Çocukluk Çağı Epilepsiler	392	b- Kritik Çocuk Hastanın Acilde Değerlendirilmesi.....	434
Doç. Dr. Nilüfer Eldeş Hacıfazlıoğlu		Dr. Öğrt. Üyesi Sevgi Akova	
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>		<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	
f- Koma (Bilinci Kapalı Hastaya Yaklaşım)	396	c- Çocukluk Çağı Zehirlenmeleri.....	436
Doç. Dr. Nilüfer Eldeş Hacıfazlıoğlu		Dr. Öğrt. Üyesi Sevgi Akova	
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>		<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	
g- Serebral Palsi.....	401	BÖLÜM 18	
Prof. Dr. İhsan Kafadar		ÇOCUK YOĞUN BAKIM.....	440
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>		a- Çocuklarda Temel ve İleri Yaşam Desteği	440
h- Nöral Tüp Defektleri	404	Prof. Dr. Esra Şevketoğlu	
Prof. Dr. Ünsal Yılmaz		<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye</i>		b- Sepsis.....	444
BÖLÜM 16		Prof. Dr. Esra Şevketoğlu	
ROMATOLOJİ	408	<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	
a- Akut Artritler	408	c- Şok.....	448
Prof. Dr. Betül Sözeri		Doç. Dr. Seher Erdoğan	
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>		<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	
b- Kronik Artritler (Juvenil İdiyopatik Artrit)	412	BÖLÜM 19	452
Prof. Dr. Betül Sözeri		ÇOCUK PSİKİYATRİ.....	452
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>		a- Anksiyete	452
c- Ailevi Akdeniz Ateşi	418	Doç. Dr. Medine Yazıcı Güleç¹, Doç. Dr. Özhan Yalçın²	
Prof. Dr. Betül Sözeri		¹ <i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>		² <i>Antalya Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Uzmanı, Serbest Hekim, Antalya, Türkiye</i>	
d- Bağ Dokusu Hastalıklarına Tanısal Yaklaşım	421	b- Duygudurum Değişiklikleri	458
Prof. Dr. Betül Sözeri		Prof. Dr. Nesrin Karamustafalıoğlu¹, Doç. Dr. Filiz İzci²	
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>		¹ <i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	
e- Sık Görülen Vaskülitler	427	² <i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	
Prof. Dr. Betül Sözeri		c- Obsesyon.....	461
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>		Doç. Dr. Filiz İzci¹, Doç. Dr. Münevver Yıldırım²	
BÖLÜM 17		¹ <i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi; Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>	
ACİL PEDIATRİ.....	432	² <i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Eğitim ve Tedavi Merkezi, İstanbul, Türkiye</i>	
a- Vital Bulgular ve Acil Durumun Değerlendirilmesi	432		
Dr. Öğrt. Üyesi Sevgi Akova			
<i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği, İstanbul, Türkiye</i>			



BÖLÜM 1

PEDİATRİDE TIBBİ MALPRAKTİS



PEDİATRİDE TIBBİ MALPRAKTİS

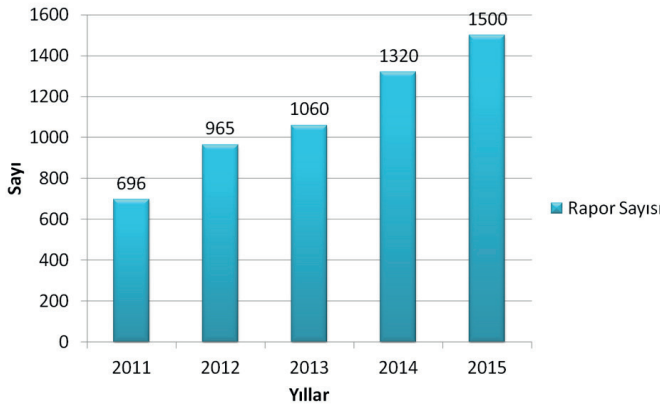
Prof. Dr. Murat Elevli

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Son yıllarda tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de toplumsal olarak ciddi bir sosyal dönüşüm ve değişim yaşanmıştır. Bu değişim hasta-hekim ilişkisini de yakından etkilemiştir. Daha önceleri hekim odaklı bir sağlık sisteminden hasta odaklı bir sağlık sistemine geçilmiştir. Hekim günümüzde halka karşı sorumlulukları ve yapmakla yükümlü olduğu görevleri olan sağlık (Tıp) profesyoneli konumundadır. Dünyada ilk kez 1992 yılında yapılan Dünya Tabipler Birliğinin 44. Genel Kurulunda ilk kez tıbbi kötü uygulama (Malpraktis) tanımlanmıştır. Ülkemizde de 2003 yılında Avrupa Biyotıp sözleşmesinin kabulü ve kanunlaşmasıyla bu tarihten itibaren hekimler hastalarda oluşan her türlü olumsuzluktan sorumlu tutulmaya başlanılmışlardır. Bu kapsamda hekim mesleki sorumluluk sigortaları 2010 yılından itibaren ülkemizde zorunlu tutulmaya başlanmıştır.

Ülkemizde tıbbi malpraktis ile ilgili şikayetler yıllar içerisinde katlanarak artmaya devam etmektedir. Örneğin; Adli Tıp Kurumu'nun 1. ihtisas kurulu hekim kusuru açısından karar verilmiş olan rapor sayısı 2011'de 696 iken, 2015'te bu rakam 1500'e kadar çıkmıştır (Tablo 1) (1).

Tablo 1. ATK 1. İhtisas Kurulu Hekim Kusuru Karar Alınmış Rapor Sayısı



Hasta hakları bağlamında kişinin vücut bütünlüğü üzerinde, devredemeyeceği ve vazgeçemeyeceği mutlak bir hakkı vardır. Bu hakka yönelik olarak yapılan bütün izinsiz müdahaleler, tıbbi girişim bile olsa kural olarak hukuka aykırı olarak kabul edilmektedir. Tıbbi bir müdahalenin hukuka uygun olabilmesi için üç temel şart vardır. Bunlar tıbbi müdahalenin mutlaka yetkin bir sağlık bir personeli tarafından yapılması, müdahale

uygulanacak hastanın aydınlatıldıktan sonra rızasının alınması ve yapılacak müdahalenin güncel tıp biliminin verilerine göre zorunlu ve uygun olması şeklinde özetlenebilir.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre hasta ile sağlık personeli (hekim) arasında vekalet sözleşmesi tarzında varsayıma dayanan farazi bir sözleşme mevcuttur. Bu sözleşmenin hekime yüklediği bazı yükümlülükler vardır. Bunlar; hastayı kabul etme, hastaya özen ve sadakat (içten bağlılık) gösterme, hastayı aydınlatma, tanı ve kayıt tutma, tedaviyi tamamlama, meslek sırlarını saklama, hekimin kendini geliştirmesi ve yardımcılarını bilgilendirmesi gibi yükümlülüklerdir.

Hekimin tıbbi girişim sırasında deneyimsizlik, bilgisizlik, ilgisizlik ve özensizlik sonucu hastaya zarar vermesi tıbbi malpraktis olarak tanımlanmaktadır (TTB Hekimlik Meslek Etiği Kuralları 13. maddesi) (2).

Bir başka deyimle medikal malpraktis ya da tıbbi kötü uygulama; sağlık personelinin kusur veya ihmal ile standart uygulamayı yapmaması, bilgi ve beceri eksikliği nedeniyle yanlış veya eksik teşhis koyması ya da yanlış tedavi uygulaması veya tedavi verilmemesi ile oluşan ve hastada zarar meydana getiren fiil ve durumlar olarak tanımlanabilir.

Tıbbi girişimlerin hemen tamamı oransal olarak düşük te olsa bazı riskler taşımaktadır. Hukuk terminolojisinde izin verilebilir risk olarak tanımlanan bu kaçınılmaz durumlara tıpta komplikasyon adı verilmektedir (3).

Yapılan tıbbi müdahale klasik tıp kitaplarında komplikasyon olarak adlandırılıyor ise ve bu girişim tıp dünyasının kabul ettiği risk ve sapmalar çerçevesinde yapılmışsa, istenmeyen kötü sonuçlar meydana gelse bile hekime sorumluluk yükletilemez. Plastik cerrahi girişimleri gibi bazı istisnai durumlar dışında hekim yapacağı müdahale ile sonucu garanti etmez.

Sağlık çalışanı tarafından yapılan tedavi veya ameliyat gibi tıbbi girişimler beklenen sonucu vermemiş olsa bile, tıp bilimi kurallarına uygun olarak yapılmışsa kimseye kusur yüklenemez ve dolayısıyla tıbbi malpraktisten söz edilemez. Komplikasyon ile malpraktis arasında çok ince bir çizgi vardır. Eğer komplikasyon zamanında fark edilemez ise veya fark edilmesine rağmen gerekli önlemler alınmazsa ya da bu önlemler yerleşmiş standart tıbbi girişim olarak değerlendirilemez ise komplikasyon malpraktise dönüşebilir.

Sağlık çalışanı herhangi bir hata sonucunda hastaya zarar vermişse kusurlu sayılır. Hastada oluşan zarar ile kusur sayılan

eylem arasında illiyet (nedensellik) bağı olmalıdır. Sağlık alanında kusur sorumluluk gerektirir ve bağışlanabilir kusur da söz konusu değildir.

Tanı ve tedavi hatası, özen ve beceri eksikliği sonucu ortaya çıkan kusurlu tıbbi davranışlarda sorumluluğun ortaya çıkması için, aynı şartlardaki ortalama bir hekimden beklenen bilgi, dikkat, beceri ve özenin gösterilmediği durumlarda ortaya çıkmaktadır. 5237 sayılı Türk Ceza Kanunu'na göre tıbbi malpraktiste ceza sorumluluğuna yol açan başlıca iki tür kusur vardır. Bunlardan birisi "bilinçsiz taksir", diğeri "bilinçli taksir"dir. Sağlık pratiğinde daha sık rastlanan "bilinçsiz taksir"de yapılan uygulamada klasik tıp kitaplarında tarif edilen şekli için müdahalenin gereği yapılmıştır. Ancak meslekte acemilik, özensizlik ve tedbirsizlik nedeniyle önceden tahmin edilemeyen, hesapta olmayan yaralanma, zarar veya ölüm meydana gelmiştir (TCK 22/2). Bu durumda hekim 6 aydan 2 yıla kadar hapis cezası ile yargılanabilir. Bilinçsiz taksir nedeniyle hükmedilen hapis cezası bir yıldan fazla da olsa tazminat davasına dönüşerek para cezasına çevrilebilir. Bilinçsiz taksir suçunun takibi mağdurun şikayetine bağlı olup, hasta sahibi şikayetçi olmaz ise re'sen yapılamaz. Safra kesesi operasyonu esnasında kesenin yırtılması ve safra peritoniti gelişmesi, zamanında dren konularak, uygun antibiyotiklerin hemen başlanmaması sonrası hastanın kaybedilmesi bilinçsiz taksire bir örnek olarak verilebilir.

Tıp pratiğinde daha az rastlanan ancak çok daha vahim olan kusur "bilinçli taksir"dir. Tıp kitaplarında geçerli bilimsel kurallara uygun olmayan tıbbin izin vermediği bir yöntemin sonuçlarının olumsuz olacağı bilinmesine rağmen, tıp kurallarına uymayan işlemlerin uygulanması ile öldürme veya yaralama söz konusudur. Bilinçli taksirde sonucu öngörülebilir bir durum vardır, yani işin gereğini yapmadığından zarar kaçınılmaz hale gelmiştir. Bu durumda hekim TCK 22/3'ne göre 1-6 yıla kadar hapis cezası ile yargılanır, para cezasına çevrilmez. Ayrıca mağdurun şikayetine bağlı olmaksızın ölüm ya da yaralanma halinde kamu davasına dönüşür, savcılık soruşturma açar. Sinüziti olan bir hastaya antibiyotik yerine buruna yabancı kavunu çekilmesi sağlanıp anafilakside ölmesi, bilinçli taksire bir örnek olarak verilebilir. Barsak perforasyonu teşhisi konulan akut batın sendromu olan bir hastanın ağrı kesici verilerek eve gönderilmesi veya menengokoksemitli bir hastanın yoğun bakım olmadığı gerekçesi ile ilk müdahaleleri yapılmadan başka bir hastaneye sevk edilmesi gibi örnekler verilebilir. Yani hekimin eyleminin göz göre göre hastanın ölümüne veya yaralanmasına yol açması söz konusudur.

Hekimler sorumluluk korkusu ile gereken uygulamalardan kaçınırlarsa hastalar bundan zarar görebilirler. Gerekli olduğu halde tıbbi bir eylemin yapılmamasının da suç olabileceği unutulmamalıdır. TCK'de düzenlenmiş memur suçları kapsamında görevi ihmal, görevden kaçınma ve kötüye kullanma iddialarıyla yargılanma da olabilmektedir (Yeni TCK 252/257) (4).

AYDINLATILMIŞ ONAM

Anamnez alınması, fizik muayene, basit tetkikler ve invazif olmayan basit tıbbi müdahaleler sırasında hastanın hastaneye ve doktora müracaatı ile onamı var kabul edilir. Hekimin hastanın tetkik ve tedavisi için yapmak zorunda olduğu invazif tıbbi müdahalelerden önce mutlaka onam alması gerekmektedir.

Anayasanın 17. maddesi ile TCK'nin 26. maddesine göre; aydınlatılmış onam alınması invazif tıbbi müdahalelerden önce yasal bir zorunluluktur (5). Sadece aydınlatılmış onam alınmasının hekimi diğer tıbbi uygulamaya hatalarında korumayacağı unutulmamalıdır. Her invazif girişimin kendisine özgü farklı bir onam formu hazırlanması gerekir. Bu formlarda işlemin yapılması halinde ve yapılmaması halinde hastada ne gibi zararlar meydana getirebileceği açık ve net bir şekilde anlatılmalıdır.

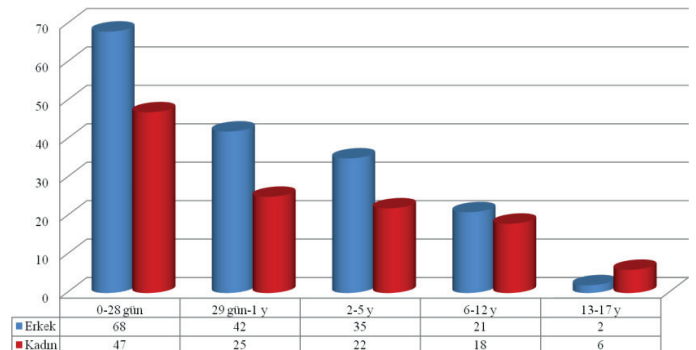
Her türlü hukuksal problemde ilk başvurulacak belgeler sağlık kuruluşunda tutulan kayıtlardır. Bu kayıtların ayrıntılı olarak tutulması ve saklanması zorunludur. Borçlar hukukuna göre hekimin sözleşmeden doğan yükümlülükleri arasında "kayıt tutma ve kayıtları saklama" yükümlülüğü de mevcuttur. Yataklı tedavi kurumları işletme yönetmeliği ve yataklı tedavi kurumları "tıbbi kayıt ve arşiv hizmetleri yönergesi"ne göre; tıbbi kayıtların arşivde en az beş yıl süre ile saklanması zorunludur. Özel hastaneler ve kamu hastanelerinde tutulan hasta dosyaları ise en az yirmi yıl süre ile saklanması yasal zorunluluktur.

Özel Hastaneler Yönetmeliği'nin 48, 49. maddesinde hasta dosyalarının 20 yıl süre ile saklanması gerektiği kayıt altına alınmıştır (6).

Hukuksal bir problem ortaya çıktığında belgeler üzerinde ekleme veya değiştirme yapmak son derece hatalıdır. Böyle bir hareket tıbbi malpraktis davasına belgede sahtecilik davasına da ekleyebilir.

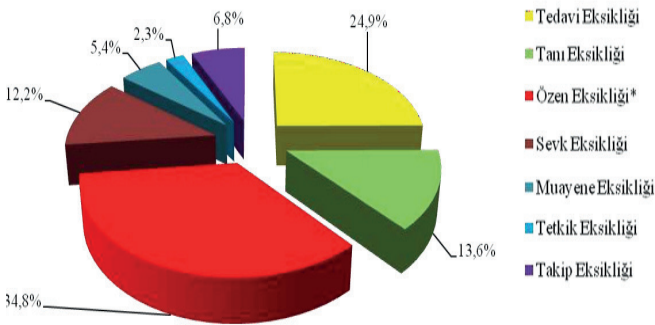
Adli Tıp Kurumuna 2012-2014 yılları arasında iki yıllık bir zaman dilimi içinde yapılan bir çalışmada tıbbi uygulama hatası incelemesi için gelen 286 pediatrik dosya değerlendirilmiştir. Bu olguların 115 tanesi yenidogan döneminde, 67 tanesi süt çocuğu, 57 tanesi oyun çocuğu ve 39'u 6-12 yaş arası çocuklardan oluşmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. Olguların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı



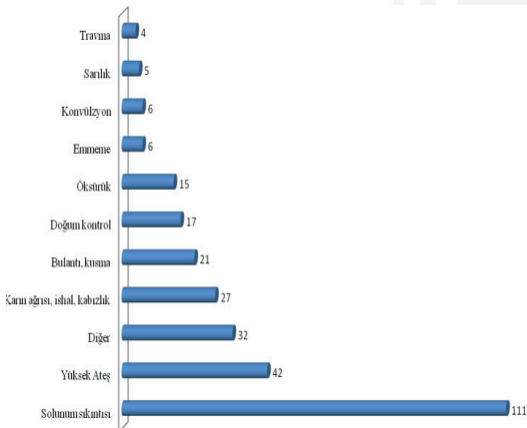
Hasta yakınlarının şikayet nedenlerinin dağılımına bakıldığında, özen eksikliği, tedavi eksikliği, tanı eksikliği ve sevk sorunları ilk dört sırayı almaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta yakınlarının şikayet nedenlerinin dağılımı



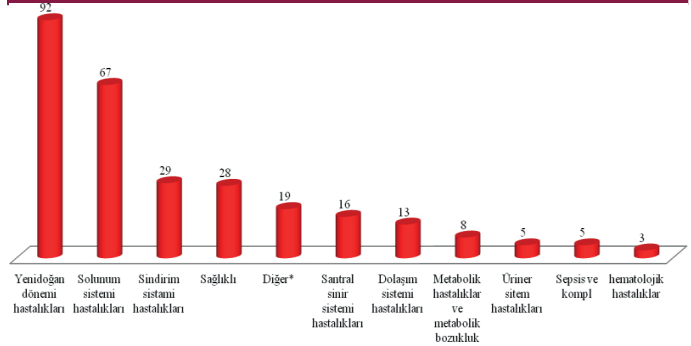
Olguların sağlık kuruluşlarına ilk başvuru sırasındaki şikayetleri incelendiğinde; solunum sıkıntısı, yüksek ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal ve kabızlık en sıklıkla olarak göze çarpmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Olguların sağlık kuruluşlarına ilk başvuru sırasındaki şikayeti



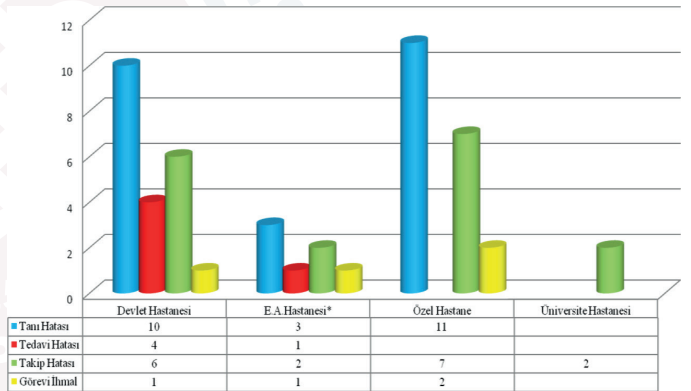
Sağlık kuruluşunda konulan tanılarının dağılımına bakıldığında; yenidoğan hastalıkları, solunum sistemi ve sindirim sistemi hastalıkları ilk sıralarda görülmektedir (Tablo 5).

Tablo 5. Sağlık kuruluşunda konulan tanılarının dağılımı



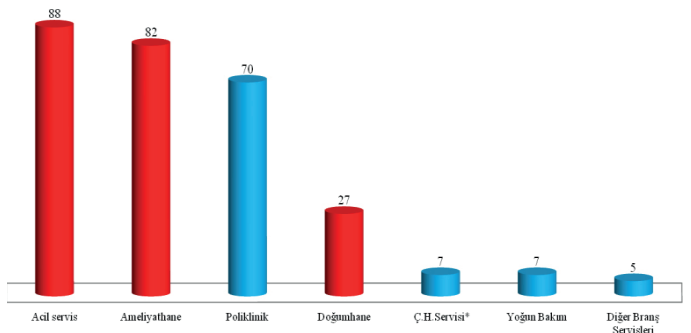
Tıbbi uygulama hatası bulunan primer çocuk doktorunun olguya ilk müdahale ettiği yer sıklık sırasına göre acil servis, ameliyathane, poliklinik, doğumhane ve çocuk servisi olarak gözlenmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Tıbbi uygulama hata iddiası bulunan primer çocuk sağlığı ve hastalıkları doktorunun olguya ilk müdahale ettiği yer



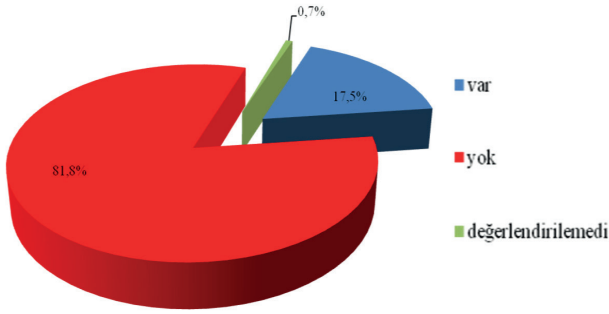
Tıbbi uygulama hatası nedenlerinin sağlık birimlerine göre dağılımına bakıldığında sıklık sırasına göre; özel hastaneler, devlet hastanesi, eğitim araştırma hastanesi ve üniversite hastaneleri şeklinde sıralanmaktadır (Tablo 7).

Tablo 7. Tıbbi uygulama hatası nedenlerinin sağlık birimlerine göre dağılımı



Tıbbi uygulama hatası yönünden olguların %81,8'inde malpraktis olmadığı sadece %17,5'inde tıbbi uygulama hatası saptanmış, %0,7'si ise çeşitli nedenlerle değerlendirilememiştir (Tablo 8) (1).

Tablo 8. Tıbbi uygulama hatası yönünden verilen görüşlerin dağılımı



2015-2019 yılları arasında bir tez çalışması olarak yapılan Adli tıp kurumunda pediatri alanında tıbbi uygulama hatası iddiası ile incelenen 658 olgunun değerlendirilmesinde demografik ve istatistiksel olarak benzer oranlar elde edilmiştir. (Tuğçe Güven Gül, Tez danışmanı Prof. Dr. Mehmet Akif İnanıcı-2021) (8).

Bu tezde tüm olguların malpraktis şikayet nedenleri, ilk başvuru şikayetleri, konulan tanılarının dağılımı, olguya ilk müdahale edilen yer, sağlık birimlerine göre dağılım ve malpraktis yüzde dağılımının önceki çalışmaya çok yakın sonuçlar olduğu gözlenmiştir.

OLGULARLA TIBBİ UYGULAMA HATALARININ ÖRNEKLERİ

Olgu 1: K.M., 13 yaşındaki erkek çocuk penisilin İM enjeksiyonu sonrası anafilaksi gelişerek hayatını kaybetmiştir. Hukuksal sorumluluk olabilir mi?

Yorum: Öncelikle anamnezde herhangi bir ilaca karşı alerjisi olup olmadığı sorulmuş ve bu bilgi kayıt altına alınmışsa, hastaya uygulanan enjeksiyon acil müdahale ve resüsitasyon koşullarının bulunduğu bir sağlık biriminde yapılmış ise (acil ilaçlarının bulunduğu acil çantası ve entübasyon tüpleri ve laringoskop bulunan yerde ise); acil ilaçlarının uygulama sırası önce adrenalin sonra steroid ve antihistaminik şeklinde uygun ise herhangi bir kusur saptanmaz.

Olgu 2: H.M., 4 yaşında kız çocuk; trafik kazası sonucu genel acile getirildiğinde, bilinç açık, saçlı deride hematoma mevcut. Diğer tüm sistemik muayene bulguları normal ve iki yönlü direkt kafa grafisinde osseöz travmatik bir patoloji saptanmaması üzerine tavsiyelerle eve gönderilmiş ve ertesi gün komada geldiğinde; kraniyal CT'de geniş subdural hematoma tespit edilerek operasyona alınmıştır. Hukuksal sorumluluk olabilir mi?

Yorum: Çocuğun nörolojik muayenesinin ayrıntılı olarak yapılması ve kayıt altına alınması, çocuk hastalıkları ve nöroşirurji konsültasyonu yapılmış olması, gerekli görüldüğünde 24-48 saat müşahede altında tutulması, müşahede boyunca herhangi bir bulgu olmadığı takdirde; ateş, uyku hali veya istemsiz hareketlerin ortaya çıkması halinde hiç beklemeden tekrar gelmesi tembihlenerek eve gönderilmesi gerekirdi. Bunların hiçbirinin yapılmaması nedeniyle acildeki pratisyen veya acil uzmanına kusur atfedilir.

Olgu 3: A.K., 8 aylık kız bebek çok az miktarda bakla yedikten sonra fenalaşması üzerine acile başvuruyor. Acil doktoru hemogramda Hb: 6i5 gr/dlt, Hct: 21 çıkınca çocuk doktoruna Hemoliz? ön tanısı ile saat 16:30'da devrediyor. İcap nöbetçisi olan çocuk doktoru bebeği servisine yatırıyor. Kan grubunun O Rh(+) ve çocuğunda aynı gruptan olduğunu görünce, ertesi gün hemolitik anemi tetkiklerini alırım düşüncesiyle nöbetçi hemşirelere vital bulgu takibi koyarak eve gidiyor. Ertesi sabah bebeği ileri derecede soluk ve taşikardik görünce istediği hemogramda Hb: 2,5 gr, Hct: 8 çıkınca; telaşla kan verme hazırlığına başlıyor. Ancak kan bulup takıncaya kadar bebek eksitus oluyor.

Yorum: İcapçı hekimin; ya birkaç saat arayla Hct takibi yaptırarak yetmezlik sınırında kan transfüzyonu yapması ya da vital bulgu takibi ve Hct takibinin yapılmasından emin olmadığı takdirde, hemoliz tetkikleri için kan numunelerini hemen alıp buzdolabında saklayarak; kan naklini yaptıktan sonra eve gitmesi gerektiğinden tıbbi uygulama hatası atfedilir (bilinçsiz taksir).

Olgu 4: M.N., yenidoğan olgusu. Özel bir hastanede hastane personeli bir anne G3P2 ebe tarafından doğurtulduktan sonra çocuk doktoru görmeden bir kına cemiyetine yetişmek için kendi istekleriyle taburcu oluyor. Anne kan grubu A Rh(-), 1. gebeliğinden ilk çocuğu hidrop fetalis ile ölü doğmuş, düşük yok.

Bebek; 36. saatte sarılık ve emmede zorluk şikayeti ile tekrar geldiğinde total bilirubin: 38 mg/dlt bulunuyor. Yoğun fototerapi ve kan değişimine rağmen 4. gün bebek kernikerustan eksitus oluyor.

Yorum: Kan grubu önceden bilinen [(A Rh (-))] ve anamnezde ki ilk bebeğin hidrop fetalis ile ölü doğması nedeniyle Rh uygunsuzluğu öngörülebiyecek hastayı çocuk doktorundan konsültasyon istemeden taburcu edilmesi nedeniyle kadın doğum doktorunun uygulamaları tıp kurallarına uygun değildir. Eğer bebek taburcu olmadan 6. saatte bilirubin kontrolü yapılsaydı, yüksek risk grubunda ya da exchange sınırları içinde olduğu saptanabilir ve erken kan değişimi ve fototerapi ile bebeğin kurtulması mümkün olabilirdi (Bilinçsiz taksir).

Olgu 5: S.K., 18 yaşında nazif delici alet yaralanması nedeniyle opere edildikten sonra 2. gün drenleri çekilmiş ve bir hafta sonra taburcu olmuş. 3 yıl sonra bir Avrupa ülkesinde acil

servise karın ağrısı şikayeti ile başvurmuş. Operasyonla çocuk başı büyüklüğünde batından çıkartılan kitlenin patolojiden tümör kapsülü içerisinde eski gazlı bez şeklinde rapor geliyor.

Yorum: Gazlı bez kompresleri tümöral kitleye yol açabilir. Batında spanç (gazlı bez) unutulması sonucu gelişen abseleşme ve tümöral kitlenin çıkarılması kişinin yaşamını tehlikeye sokabilir. Bu nedenle sayım yapıp tutanakla kayda almayan hemşireler ile denetimi ve saha kontrolünü yapmayan hekimlerin davranışı tıp kurallarına uygun bulunmamıştır (bilinçsiz taksir).

Olgu 6: S.A. 16 yaşında; bulantı, kusma ve mide ağrısı şikayeti ile acile müracaat ediyor. Müşahede de 500 cc Sf ile ranitidin, hiyosin-N butilbromür ve metaklopramid enfüzyonu yapıyor.

N.G. sonda takılarak ve oksijen verilerek rahatlayınca üç saat sonra 21:00'da taburcu ediliyor. Aynı gece 03:00'de tekrar aynı şikayetlerle en yakın başka bir hastaneye müracaat ediyor. Buranın acilinde bakılan hasta ultrason olmadığı için yakındaki bir devlet hastanesine sevk ediliyor. Devlet hastanesine acile gelen hastaya sadece lavman yapıldıktan sonra 04:50'de eve taburcu ediliyor. 06:00'da fenalaşarak tekrar aynı hastaneye girdiğinde eksitus oluyor. Otopside duodenomda 1x0,5 cm perforasyon saptanan hastanın ölüm nedeninin peptik ülser perforasyonuna bağlı septik şok olduğu anlaşılıyor.

Yorum: Bulantı, kusma, karın ağrısı şikayeti olan ve akut batın semptomları olan hastadan; ayakta direkt batın ve A.C. grafisinin istenmemesi, defalarca müracaatına rağmen hospitalize edilmemesi ve ikinci müracaatını yaptığı hastaneden ultrason yapılamaması nedeniyle usulüne uygun sevk edilmemesi tıp kurallarına uygun bulunmamış, bilinçli taksire dayalı ölüme sebebiyet verme olarak değerlendirilmiştir.

Olgu 7: R.G., 16 yaşında sağ el başparmak paslı demir çubukla kesildiği için acile başvuruyor. Pansuman yapılarak ve kesilen yere iki adet dikiş atılarak eve taburcu ediliyor. Takip eden 7. günde boğaz ağrısı, yutma güçlüğü şikayetleri ile getirildiği aynı hastanede yatırılıp müşahade sonrası aynı gün taburcu ediliyor. Ertesi gün komada aynı hastaneye geliyor. Tetanoz tanısı ile 26 gün yoğun bakım ünitesinde tedavi edildikten sonra eve taburcu ediliyor. İlk müdahaleyi yapan doktor hakkında tazminat davası açılmıştır.

Yorum: İlk müdahaleyi yapan doktor; olgudaki gibi kesik tedavisinde; aşı ve tetanoz immünoglobulin yaptırılması gerekli olduğu halde meslekte acemilik, dikkat ve özen göstermeme nedeniyle bilinçsiz taksir ile suçlanmıştır.

Davalı hekim savunmasında tetanoz iğnesini hastanın kendisinin kabul etmediğini, sonuçlarına katlanması gerektiğini

söyleyince Yüksek Sağlık Şurası; hastane ve doktorun kusuru olmadığını rapor edince mahkeme bu karara dayanarak davayı reddetmiştir. Ancak mahkeme kararı davacı tarafından temyize götürülmüştür. Yargıtay kararı; mademki eli yaralı hasta köyünden şehre tedavi için gelmiş ve lokal anestezi ile iğne yaptırıp dikiş attırmıştır. Doktorun tetanoz ihtimalini ve bunun yaratabileceği hayati tehlikeyi bilmesi mesleğinin gereğidir. Hasta sağlığı ve yaşamı ile ilgili bu tür ciddi sorunları bilen veya bilmesi gereken bir hasta olarak kabul edilemez. Dikiş attırmayı kabul eden kişinin tetanoz iğnesi ve tetanoz immünoglobulin yapılmasına karşı çıkması hayatın doğal akışına aykırıdır. Doktorun aşının yapılmamasının ciddi ve ağır sonuçları hakkında hastayı aydınlatması ve uyarması mesleki bir yükümlülüktür. Sonuçta doktorun elinde aydınlatılmış onam belgesi olmadığı için mahkemenin kararı Yargıtay tarafından bozulmuş ve hekim tazminat ödemeye mahkum edilmiştir.

15.06.2022 tarihinde yayınlanan bir yönetmelik ile sağlık çalışanlarının yargılanma öncesi mesleki sorumluluk kurulunun oluru ile soruşturmanın başlayabileceği ve kamuda çalışan sağlık çalışanlarının kasti olmayan kusurlara bağlı sağlık çalışanlarının aleyhine verilen tazminat cezalarının devlet tarafından ödeneceği güvence altına alınmıştır (7).

KAYNAKLAR

1. Hösükler E, Üzün İ, Esen Melez İ, Hösükler B, Eevli M. Medical malpractice in Turkey: Pediatric cases resulting in death. Turk Arch Pediatr. 2021;56:631-637.
2. Hekimliğin Kötü Uygulanması (Malpractice): Madde 13: Hekimlik Meslek Etiği Kuralları, Türk Tabipler Birliği, Mayıs 2012. Erişim Linki: <https://hukukbook.com/turk-tabipler-birligi-meslek-etigi-kurallari>.
3. Demir M, Kirkit E. Komplikasyon - malpraktis ayırımının tıbbi özel hukuk sorumluluğuna etkisi. CUHAD. 2022;1:58-91.
4. Türk Ceza Kanunu Madde 252/257 Link: <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/1.5.5237.pdf>.
5. Türkiye Cumhuriyeti Anayasası Link: <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/1.5.2709.pdf>.
6. Özel Hastaneler Yönetmeliği, Madde 48, 49. Erişim linki: <https://www.mevzuat.gov.tr/File/GeneratePdf?mevzuatNo=4854&mevzuatTur=KurumVeKurulusYonetmeliği&mevzuatTertip=5>.
7. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2022/06/20220615-14.htm>.
8. Adli tıp kurumunda pediatri alanında tıbbi uygulama hatası iddiası ile incelenen 658 olgunun değerlendirilmesi (Tuğçe Güven Gül, Tez danışmanı Prof. Dr. Mehmet Akif İnanıcı - 2021).



BÖLÜM 2

ANAMNEZ ALMA



ANAMNEZ ALMA

Prof. Dr. Abdülkadir Bozaykut

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tüm yaş gruplarında olduğu gibi çocuklarda iyi bir anamnez alma hastalığın teşhisinde çok önemlidir. Çocuk hastaya ilk yaklaşım başarılı bir anamnezden geçer. Ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene ile hastalıklar daha kolay teşhis edilebilir. Hekimliği “sanat” yapan unsurlar iyi öykü alma ve etraflı bir fizik muayeneden ibarettir.

Anamnez ve Gözlem

Erişkin hastadan farklı olarak çocuğun hastalığı ile ilişkili bilgiler genellikle anne, baba veya yakınındaki yetişkin kişilerden alınır. Ancak 6 yaşından büyük çocuklarda öykü veya şikayetiyle ilgili bazı tamamlayıcı bilgiler bizzat çocuktan alınabilir. Ergenlik dönemine gelmiş çocuklar bazı konuları ebeveynlerinin yanında konuşmak istemeyebileceği için anamnez aile ve çocuk ile ayrı görüşmelerden alınabilir. Öyküsü alınırken; hekim bir yandan çocuğu ve aile fertlerini gözlemlerken, aynı anda anne/öyküyü veren kişi ile çocuk arasındaki ilişkiyi de değerlendirmelidir. Bu gözlem ailenin kültürel ve sosyo-ekonomik durumu hakkında bilgi vermesinin yanı sıra çocuğun davranış ve zeka düzeyi hakkında faydalı bilgilerin temin edilmesine yardımcı olur.

Konvülsiyon, travma ve zehirlenme gibi acil olarak getirilen hastalarda ise anamnez acil girişimler uygulandıktan ve hasta nispeten stabil hale geldikten sonra alınmalıdır. Anamnezin süresi ve ayrıntıları ile hekimin aile ve çocukla kuracağı ilişki ailenin hekime duyacağı güvenin temelini oluşturacağı bilinmelidir. Ailenin tanı ve tedavide yanlılıklar ya da eksiklikler olduğu düşüncesinde oldukları zamanlarda bile hekim sağ duyulu ve sakin davranmalı, diğer meslektaşlarını suçlamamalı ve öykünün süresini biraz daha uzun tutma yoluna gitmemelidir. Pediatride öykü; kimlik bilgileri, yakınma, öykü, prenatal/natal/postnatal özgeçmiş ve soygeçmiş basamaklarından oluşmaktadır.

Öykü almaya başlarken hastanın adı, soyadı, tam doğum tarihi (çocuk hastaların yaşı yıl ve ay, süt çocuklarının ise ay ve gün olarak belirtilmelidir), cinsiyeti, öykünün alındığı tarih, adres ve telefon bilgileri, öykünün kimden alındığı ve güvenilirlik oranı mutlaka kayıt altına alınmalıdır.

Kimlik

Çocuğun adı, soyadı, cinsiyeti ve yaşı gibi önemli bilgiler tespit edilerek dosyada kayıt altına alınır. Çocuğun yaşının tam olarak bilinmesi büyüme ve gelişmenin ayrıntılı değerlendirilmesi

için son derece önemlidir. Bu nedenle doğum tarihi, gün, ay ve yıl olarak belirtilmelidir. Altı yaşından büyük çocuklara isimleri ile hitap edilerek güven kazanılmaya çalışılır. Ayrıca dosyaya çocuğun adresi ile anne veya babanın telefon numarası kaydedilmelidir.

Yakınma

Öykü alırken ilk basamak hastanın başvuru yakınmasının sorgulanmasıdır. Şikayetler kaydedilirken tıbbi terimler kullanılmamalı, ailenin ifade ettiği kelimelere ve cümlelere yer verilmelidir. Temel başvuru yakınmaları kaydedildikten sonra bunların daha ayrıntılı olarak sorgulandığı öykü kısmına geçilir.

Öykü

Anamnez alınırken ilk olarak şikayetin ne zaman başladığı sorulmalı, başka bir deyişle yakınmasız olduğu dönem tespit edilmelidir. Sonrasında şikayetlerin seyri, gidişatı ve herhangi bir tetkik veya tedavi uygulanıp uygulanmadığı sorgulanmalıdır. Örneğin; “Bir hafta öncesine kadar tamamen sağlıklı olan hastanın bir hafta önce öksürüğü başlamış” şeklinde başlayan bir öykü bizi kronik hastalıktan uzaklaştırıcaktır. Hastanın tüm başvuru yakınmalarının başlangıç tarihi, şiddeti, başlangıç tarihinden itibaren şiddetindeki seyri, şikayeti başlatan/artıran/azaltan faktörler ile eşlik eden olası diğer yakınmalar ve mevsimsel ya da günün herhangi bir saati ile ilgili bir özellik taşıyıp taşımadığı sorgulanmalıdır. Bu sorular sorulurken hasta yakını yönlendirilmemeli, objektif cevaplara ulaşabilmek için sorular ailenin anlayacağı şekilde basitleştirilmelidir. Aynı zamanda anamnezin özellikleri ile ilgili sorular sorulmalıdır. Sık enfeksiyon geçirme sebebiyle başvuran hastada yıllık enfeksiyon sayısı, geçirilen enfeksiyonların ciddiyeti ve hastane yatışı gerektirip gerektirmediği gibi sorular şikayetin ciddiyetini anlamaya yönelik olarak sorulmalıdır. Kreşe giden sağlıklı bir çocuğun kış aylarında yoğun olmak üzere yılda 5 kez enfeksiyon geçirmesi normal olarak düşünülürken, tekrarlayan pnömoni, menenjit vb. nedenlerle hastaneye yatış ya da fırsatçı ve nadir ajanlarla gelişen enfeksiyonların varlığı immün yetmezliği düşündürcektir. Boy kısalığı ile başvuran bir çocukta; aile, çocuğun önceki boylarını bilmese bile elbiselerinin küçülüp küçülmediği ya da ne zamandır pantolon boylarının aynı olduğu gibi sorularla çocuğun uzama hızı, büyümenin ne zamandan beri durakladığı anlaşılabilir. Baş ağrısı şikayeti ile gelen

bir hastada ağrının uykudan uyandırması, sabah bulantı ve kusmanın eşlik etmesi gibi bulguların varlığı organik kökenli, ciddi bir intrakraniyal patolojiyi düşünmemize neden olacaktır.

Özgeçmiş

Şikayetlere yönelik sorgulamanın ardından özgeçmiş bilgilerine yer verilir. Özgeçmiş sorgulaması erişkinden farklı olarak daha detaylı olmalı ve prenatal dönemi de kapsmalıdır. Sırasıyla prenatal, natal, ve postnatal dönem ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır.

Prenatal öyküde; annenin hamileliğinde geçirdiği hastalıklar, sigara, alkol, ilaç ve madde kullanımı, radyasyon maruziyeti, hamilelik süresince kaç kilo aldığı gibi bilgiler öğrenilir.

Doğum öyküsünde; doğum yeri, doğum tartısı, doğum haftası, doğum şekli, sezeryan doğum ise sebebi, zor/asfiktik doğum olup olmadığı, baş ya da makat prezentasyonu sorgulanır.

Postnatal öyküde; doğum sonrası erken dönemde asfiksi varlığı, küvöz veya ventilatör gereksinimi, bunların sebebi ve süresi, enfeksiyon ya da sarılık olup olmadığı, varsa sarılığın başlama zamanı, süresi, fototerapi ve/veya kan değişimi gerekmediği, en yüksek bilirübin değeri sorgulanır. Siyanoz, solunum güçlüğü gibi bulgular, beslenme şekli ve anne sütü ile beslenmenin mümkün olup olmadığı sorulmalıdır. Varsa ailenin verdiği tıbbi öyküye yönelik epikriz bilgileri istenerek incelenmelidir.

Büyüme-gelişme için hastanın gelişimsel öyküsüne yönelik sorgulamaya geçilir. Çocuğun yaşına göre fiziksel ve nöromotor, sosyal ve dil gelişimi, motor becerileri vaktinde kazanıp kazanmadığı ve kazanma zamanı kaydedilmelidir.

Beslenme durumu; çocuklarda anamnez alırken çok önemli bir konuma sahiptir. Çünkü yenidoğan döneminden bir yaşına kadar olan dönemde beslenme açısından farklı aşamalardan geçildiği ve bunlar ileri dönemde pek çok hastalık için ipucu sağlayabileceği için yenidoğan döneminde anne sütü alıp almadığı, ek gıdalara ne zaman ve nasıl başladığı mutlaka sorgulanarak kayıt altına alınmalıdır. Ayrıca anne sütünü kaç yaşına kadar aldığı veya ne zaman kesildiği not edilmelidir.

Aşılar; hangi şikayetle başvurmuş olursa olsun her çocuk hastanın aşılanma durumu detaylı kontrol edilmeli ve mümkünse aşı takip çizelgesi incelenmelidir. Anamnezde ayrıca geçirdiği kaza, ameliyatlara, zamanları ve sebepleri ile aldığı tedaviler not edilmelidir.

Allerji; varsa bilinen alerji öyküsü mutlaka dosyasının üzerinde görünür bir bölgeye kaydedilir.

Geçirilen hastalık, ameliyat, kazalar için; hastanın daha önceden geçirdiği hastalıklar, bilinen diğer hastalıkları ve bu hastalıklara yönelik durumlar sorgulanmalıdır. Bu bilgiler mümkünse epikrizden edinilmelidir. Ailenin hastalık ismi olarak ifade ettiği durum detaylı olarak sorgulanmalıdır. Örneğin "küçükken sık zatürre geçirdiği" söylenen bir çocukta elde epikriz yoksa;

ilk başvuru şikayetinin ne olduğu, nasıl ve nerede tanı aldığı ve tedavi edildiği, hastanede yatış gerekip gerekmediği öğrenilerek söz edilen tanıdan emin olmaya çalışılmalıdır. Yine varsa geçirilmiş döküntülü çocukluk hastalıkları, geçirilme yaşları ve şiddetleri not edilmelidir. Başka bir sebeple kullanılan ilaçlar, bunların niçin, ne kadar süre ve hangi dozda kullanıldığı belirtilmelidir. Çocuk hastanın öykü ve özgeçmiş sorgulamasında temel olarak bu basamaklara yer verilmekle birlikte hastanın başvuru sebebi ve yaşına göre belirtilen basamaklar ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Örneğin; büyüme gelişme geriliği ile başvuran hastada beslenme öyküsü, barsak alışkanlıkları çok daha detaylı sorgulanmalıdır. Zeka geriliği şikayeti ile başvuran hastanın prenatal ve doğum öyküsü ile gelişim basamakları ayrıntılı olarak anamneze dahil edilmelidir. Yenidoğan ve erken süt çocuğu sorgulamasında başvuru şikayeti ne olursa olsun; özellikle beslenmenin yeterli olup olmadığına yönelik günlük besin miktar ve içeriği, günlük idrar ve dışkı sayısı sorulmalıdır. Ayrıca D vitamini veya demir tedavisi alıp almadığı dosyaya yazılmalıdır.

Soygeçmiş

Çocuk hastada erişkinden farklı olarak soygeçmiş bilgileri detaylı sorgulanır. Anne ve babanın yaşı, herhangi bir hastalıklarının olup olmadığı, ailede başvuru şikayetine benzer öyküsü olan kişilerin varlığı kaydedilir. Akraba evliliğinin ülkemizde yaygın olması sebebiyle özellikle genetik geçişli hastalıklar açısından akraba evliliği ve detaylı tarifi, akraba evliliği olmasa bile anne-babanın aynı şehir, aynı köyden olması gibi bilgiler sorgulanmalıdır. Tüm kardeşler, yaşları ve cinsleri doğum sırası ile yazılmalı, hayatta olup olmadıkları, sağlıklı olup olmadıkları ve hastalık durumları belirtilmelidir. Ek olarak hastanın başvuru şikayetine göre soygeçmiş öyküsü detaylandırılabilir. Örneğin; boy kısalığı şikayeti ile getirilen hastada anne ve baba boylarının bilinmesi genetik potansiyelin belirlenmesi açısından önemlidir. Ailede benzer hastalıkları olan bireylerin akıbetinin sorgulanması hastalığın prognozu hakkında bilgi verecektir. Ailede hiperlipidemi sebebiyle erken yaşta kardiyovasküler hastalıktan kaybedilmiş bireylerin olması, hiperlipidemi nedeniyle başvuran çocuğun kardiyolojik açıdan yakın takip edilmesi gerektiğini düşündürcektir. Hastanın varsa kardeşlerinin yaş, cinsiyet ve sağlık durumları sorgulanmalı, annenin düşük, kürtaj, ölü doğum, kaybedilen bebek öyküsü ile sebebi de sorgulanarak kayıt altına alınması gerekecektir.

KAYNAKLAR

1. Olcay Neyzi Pediatri Cilt 1.4 baskı. 2019.3-7
2. Pediatri propedötik ve klinik ders notları. Hacettepe 3 baskı. 1-3
3. Padiatriye uygulamalar ve acil durumlar. Olcay Neyzi, Nedret Uzel. 3 baskı. 1-6.



BÖLÜM 3

SOSYAL PEDIATRİ



SOSYAL PEDIATRİ

a- İncinebilir Gruplarda İhmal ve İstismar

Doç. Dr. Münevver Yıldırım

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

İhmal ve istismar ile karşılaşmadan yaşamak herkesin hakkıdır. Özellikle incinebilir gruplar bu tür uygulamalara daha fazla maruz kalmaktadırlar.

İNCİNEBİLİRLİK

İhmal ve istismara maruz kaldığında kendisini savunamayacak, savunmaya bedensel ya da zihinsel olarak gücü yetmeyecek ve kolaylıkla zarar görebilecek kişi olarak tanımlanabilir.

İHMAL

Sözlük anlamı gereken ilgiyi göstermeme, boşlama, savsaklama, savsama, önem vermemedir. İhmal sorumlu olan kişinin kendisinin yapması gereken sorumlulukları yapmaması nedeniyle bir başkasının zarar görmesi olarak tanımlanabilir. İncinebilirliği olan gruplar açısından değerlendirildiğinde, primer bakım verme sorumluluğu olan kişinin temel yaşamsal işlerini yapabilmek için yardıma ihtiyacı olan, kendisini kötü davranışlardan koruyamayacak durumda olan birini olması gerektiği gibi önemsememesi, temel ihtiyaçlarını karşılamasına destek olunmamasıdır. Örneğin; anne-babanın, bebeğin ya da düşkün yaşlı aile üyesinin bakım ve beslenme ihtiyaçlarını karşılamaması, ihtiyaçları olduğunda doktora götürülmemesi ihmaldir.

İSTİSMAR

Birinin iyi niyetini kötüye kullanma, sömürme olarak tanımlanır. İhtiyacı olan kişinin primer bakım verme sorumluluğu olan kişinin temel yaşamsal işlerini yapabilmek için yardıma ihtiyacı olan, kendisini kötü davranışlardan koruyamayacak durumda olan birine zarar verecek biçimde kötüye kullanması olarak tanımlanabilir. Anne-babanın bebeğe düşkün yaşlı aile üyesine şiddet uygulaması istismardır.

İhmal ve istismar her yerde karşımıza çıkabilir.

İstismar Türleri

Cinsel istismar

- Cinsel taciz, uygunsuz bakmak veya dokunmak, cinsel alay veya ima, cinsel fotoğraf, pornografi veya cinsel eylemleri izlemeye zorlanmak, cinsel eylemlere katılmaya zorlanma veya baskı altında bırakma, tecavüz.

Fiziksel istismar

- Vurmak, tokatlamak, itilmek veya kısıtlanmak, yiyecek veya su verilmemesi ihtiyaç duyulmasına rağmen, örneğin; tuvalete gidilmesine yardımcı olmaması, kişinin ilaçlarının kötüye kullanılması.

Psikolojik istismar (duygusal istismar)

- Kişiyi incitmek veya terk etmek için tehdit etmek, insanları görmekten alıkoymak, sizi küçük düşüren, suçlayan, kontrol eden, korkutan veya taciz eden sözler söylemek, sözlü taciz.

Aile içi şiddet

- Bu tipik olarak, yakın bir eş veya aile üyesi olan veya olmuş biri tarafından kontrol edici, zorlayıcı veya tehdit edici davranış, şiddet veya taciz olaylarının bir olayı veya modelidir.

Ayrımcı istismar

Aşağıdakilerle ilgili bazı taciz biçimlerini, hakaretleri veya haksız muameleyi içerir:

- Bir kişiye cinsiyet ve cinsiyet kimliği, yaş, bedensel ya da zihinsel ağır hastalık ya da sakatlık, cinsel yönelim, din gibi nedenlerle şiddet uygulandığında ayrımcı istismardan bahsedilir.

Ekonomik istismar

- Para veya başka değerli şeyler çalınması, sizin adınıza paranıza bakması için atanan biri onu uygunsuz bir şekilde kullanıyor veya sizi istemediğiniz bir şekilde harcamaya zorlaması durumlarıdır. İnternet dolandırıcılığı ve kapı eşiği suçları da yaygın ekonomik taciz biçimleridir.

Siber istismar

- Şiddet davranışının sosyal medya ya da internet gibi iletişim araçları aracılığıyla uygulandığı durumlardır.

İncinebilirlik Nedenleri

Kişilerin yaşları, cinsiyetleri, etnik özellikleri, sağlık durumları, özgürlük halleri ya da başka konuları onların daha kolay örselenmelerine, dolayısıyla incinebilir kişi kapsamında değerlendirilmelerine neden olmaktadır.

İncinebilir Olarak Kabul Edilen Kişiler

On sekiz yaş ve altı çocuklar, yaşlılar, öğrenme güçlüğü bulunanlar, ağır bedensel ya da zihinsel hastalığı olanlar, fiziksel ya da zihinsel yetersizliği bulunanlar, uyuşturucu madde kullananlar, sokakta yaşayan çocuklar, tutuklular, gebe kadınlar, sınırlı eğitim almış ya da hiç eğitim almamışlar (aydınlatılmış onam bilgisini anlamakta zorlananlar), sağlık kaynaklarından sınırlı derecede yararlanma hakkına sahip olan-düşük ekonomik düzeyde olan- kişiler, cinsel yönelimi farklı olanlar, cinsel kimlik disforisi olanlar, evsizler, sığınmacılar, mülteciler olarak sayılabilir.

İNCİNEBİLİR GRUPTA YER ALAN KİŞİLERİN KORUNMASINA YÖNELİK ÖNLEMLER

Kişilerin zarar görme riski yüksek olduğu için sıkıntılarının olduğu alanlarda özel olarak desteğe ihtiyaçları bulunmaktadır. Barınacak yeri olmayanlara barınak sağlanması, ekonomik olarak desteği olmayanlara ekonomik desteğin sağlanması, bedensel olarak zorluğu olanlara destek ekipmanlarının sağlanmasıdır. Kendileri için yardım talep etmekte zorlanacaklar için temel yaşam ihtiyaçlarının belirlenerek karşılanması, herkesin sağlıklı bir hayat sürmesi için gereken koşulların incinebilir gruptakiler için de sağlanması olarak tanımlanabilir.

İKİNCİL (SEKONDER) KORUNMA

Cezaevlerinin tüberküloz yönünden taranması, gebelik öncesi TORCH testinin yapılması, uyuşturucu madde kullananlara kan yolu ile bulaşan hastalıklar yönünden taranması, seks işçilerinin cinsel yolla bulaşan hastalıklar yönünden taranması, öğrenme güçlüğü bulunanların özel eğitime alınması, uyuşturucu madde kullananların, madde kullanımını bıraktıktan sonra rehabilitasyonu, kronik hastalıkların komplikasyonunun önlenmesi, yaşlılarda fiziksel-sosyal rehabilitasyon ikincil koruma olarak kabul edilir.

İHMAL ve İSTİSMAR DEĞERLENDİRİLMESİ

İhmal ve istismar yaşantıları türüne göre değişmekle birlikte sağlıklı insanlar için de ifade edilmesi kolay olmayan

yaşantılardır. İhmal ya da istismara maruz kalan kişinin suçluluk, utanç gibi duyguları, uygulanan şiddetin genellikle yakın ya da tanıdık birinden olması, duyanların nasıl tepki vereceklerinin bilinmemesi gibi nedeneler ifade edilmesini güçleştirir. İncinebilir grupta olan kişilerin ise maruz kaldıkları şiddeti tanımlamakta, anlamakta adlandırmakta zorluğu olabilir. Yaşadığının bir şiddet olduğunu düşünse bile bunun çözümünü olan bir sorun olmadığını düşünebilir. Çoğunlukla karşılaştıkları şiddetten kendisini koruyamaz. Şiddeti ifade ettiklerinde tekrar şiddete maruz kalacaklarını, aile üyeleriyle bağlarının kopacağını ve yakınmanın verdiği suçluluk duygusuyla baş edemeyeceklerini düşünebilirler. Bu nedenlerle incinebilir grupta yer alan bireyler herhangi bir türde şiddete maruz kalmış olma ihtimalleri açısından ayrıntılı değerlendirilmelidir. Şiddete maruz kalanlar sağlık kuruluşlarına sık olarak başvurdukları için sağlık çalışanlarının istismar belirtileri konusunda dikkatli olmaları gerekir. Bedensel bir yaralanma varsa, yaralanma şekli, yaralanma nedeni ile zamanında başvuru olup olmadığı, yaralanmanın aile üyeleri ya da bakım verenlerce uygun biçimde önemsenip önemsenmediği değerlendirilmelidir. Aile üyelerinin veya diğer bakım verenlerin tepkilerinin uygun olmadığı, sağlık çalışanları ile iş birliği ve hastaya karşı tutumunun olumlu olup olmadığı değerlendirilmelidir. Anlatılanlar ile fizik muayene bulguları arasında tutarsızlık olması, bedensel yaralanmanın ihmal istismar sonucu oluşabilecek bir yaralanma olması, kişinin, yakınlarının ya da bakım verenlerin yaralanma ya da rahatsızlık konusundaki çelişkili ifadeleri ihmal ve istismar açısından dikkatli olunması gereken durumlardır.

ÖYKÜ

Sağlık kurumuna kişi şiddet yaşadığı için başvurabilir. Bunu açıkça söyleyebilir. Böyle durumlarda gerekli olan öncelikle tıbbi ve yasal işlemler yapılmalıdır. Kişi şiddet nedeniyle başvurmamış olsa bile başvuruya neden olan yakınmaları ve öyküsü değerlendirilirken tutarsızlık içeren bilgilerle karşılaşılmaması, şiddet sonucu ortaya çıkmış olabilecek bedensel yaralanmaların olması, geçmiş çok fazla yaralanma kırık ile karşılaşmak, yoğun bedensel yakınmaların olması, alkol-madde bağımlılığı öyküsünün olması, intihar girişimi ya da düşüncesinin olması, depresyon nedeni ile başvurması, düşük benlik saygısı, akut ya da travma sonrası stres bozukluğu belirtileri ile başvurmuş olması, yalnızlık/umutsuzluk hissetme, kronik yorgunluk, uyku bozuklukları, sık sık tıbbi başvurular gibi bulgular kişinin şiddete maruz kaldığı yönünde şüphe uyandırması gereken durumlar olarak değerlendirilmelidir. Sosyal izolasyon, ev dışına çıkmada azalma, bakım verene veya aile üyelerine aşırı bağımlılık, sözel ya da fiziksel saldırganlık, beden imajı bozukluğu, kronik fiziksel veya psikolojik yetersizlik öyküsü, günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmede yetersizlik yakınmaları kişinin şiddete maruz kalmış olma ihtimalini akla getirmelidir. Kişinin bakım verenleri

tarafından bedensel yakınmaları nedeniyle en kısa sürede uygun tedavi alacağı kuruma başvurulmaması da bir şiddet türüdür.

MUAYENE

Korkulu, endişeli, çok hareketli ya da çok durgun olma, soruları cevaplarken bakım verenine bakarak konuşma, kötü hijyen ve uygunsuz ve yetersiz giyinme, kötü beslenmiş olma bulguları, yorgunluk bulguları, yaklaşıldığı ya da dokunulduğunda irkilme, gerginlik, otonom belirtilerin bulunması (kan basıncında ve nabız hızında yükseklik, fazla terleme), aşırı zayıf ya da aşırı kilolu olma, açıkça görünür fiziksel şiddet bulguları, nedeni açıklanmayan veya iyileşmesi geciken yaralanmalar, çürükler, yatak yaraları, kırıklar, ısırıklar, ip ve halat izleri. Yanıklar (sigara, kostik, asit, ip veya zincir sürtmesi, özellikle görünmeyen yerlerde) gözlerde şişlik, göz altlarında morluk, konjonktival-retinal kanamalar, diş kayıpları, diş kırıkları, hematomlar, tıbbi bir hastalıktan beklenmeyecek saç dökülmesi, kilo kaybı, dehidratasyon, farklı iyileşme aşamalarında olan kırıklar, ekstremitelerde hareket kısıtlılığı, kontraktürler, tıbbi tedavinin gecikmesi veya tıbbi tedavilerin uygun kullanılmayışı, sık sık acile başvurma, tekrarlanan yaralanmalarda aynı sağlık kurumuna gitmeyi reddetme, yaralanma hakkındaki çelişkili, kaçamak ifadeler ve tutumlar şiddet nedeni ile oluşan muayene bulguları olabilir. Cinsel şiddet söz konusu olduğunda genellikle yakın birinden ve uzun süredir var olan bir şiddet biçimi olduğu için muayene sırasında akla gelmesi önemlidir. Cinsel bölgelerde varolan ekimozlar, ağrılar, geçmeyen karın ağrıları, muayene olmak istememe, cinsel yolla bulaşan hastalık bulgularının varlığı, geçirilmiş küretaj, gebelik öyküleri cinsel şiddetle akla getirmelidir.

İHMAL İSTİSMAR YAŞAMIŞ OLAN KİŞİYE YAKLAŞIM

Şiddet yaşamış olan kişi şiddetin çeşidi ve büyüklüğüne göre değişen biçimlerde yaralanır. Bedensel yaralanmalar genellikle gözle görünür. Cinsel şiddet söz konusu olduğunda genellikle bedensel olarak görülebilen bir yaralanma ortaya çıkmayabilir. Neredeyse bütün şiddet türleri bedensel olarak yaralanmanın yanında zihinsel olarak da yaralanmaya sebep olur. Ruhsal travma bir güçsüzlük acısı olarak tanımlanabilir. Kişinin şiddet karşısında güçsüz hissettiği her durumda ruhsal olarak yaralanabileceği öngörülebilir.

Şiddetten zihinsel olarak yaralanma söz konusu olduğunda ise eğer şiddet yakın zamanda yaşanmışsa kafa karışıklıkları, konsantre olamama, söyleneni anlamakta güçlük, duygusal

olarak tutarsızlıklar olması, çabuk öfkelenme ya da irkilme gibi belirtiler olabilir. Bu etkilenme sebebi ile sağlık kuruluşuna başvuran kişi öfkeli, tutarsız olabilir kurallara uymakta zorlanabilir. Yaşadığı şiddeti kolayca anlatamayabilir. Şiddeti ne kadar ağır yaşamışsa şiddet hakkındaki bilgi vermesi o derece karmaşık ve tutarsız olacaktır. Şiddet yaşamış olan kişiler her an şiddet tekrara yaşanacakmış gibi algıladıkları için çok fazla tedbir alma davranışları gösterebilirler. Sağlık çalışanları ile iş birliğine uyumlu olmayabilirler. Şiddet yaşamış olan bir kişi değerlendirilirken herhangi bir başvurana göre daha fazla hoşgörü gerekebilir.

Şiddet yaşamış olmasından şüphe edildiğinde yüksüz yargısız bir şekilde dinlemeye açık olmak önemlidir. Mümkünse yanında yakını olmadan yalnız görüşme yapılmalıdır. Yaşadığı şiddeti anlatabilecek durumda olan ve anlatmak isteyen kişiden şiddet dinlenebilir. Anlatmak istemeyen kişi tıbbi ve yasal zorunluluk dışındaki bilgileri anlatmak için zorlanmamalıdır. Kişi kendisi anlatabileceğini hissettiğinde anlatmak istediği kadar kısmını paylaşabilir. Olası riskli durumlar açısından mutlaka değerlendirme yapılmalıdır. Bedensel zarar verme davranışları, intihar düşüncesi ya da girişimi, alkol madde kullanımı mutlaka değerlendirilmelidir. Tıbbi ve yasal zorunluluk durumları dışında kişinin isteği ve onayı dışında bir şey yapılmamalıdır. Yakınları yaşanan şiddeti biliyorlarsa şiddeti yaşamış olanı zorlamadan onu dinleyebilecekleri ancak herhangi bir konuda zorlamaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Şiddetin var olduğundan emin olduğunda kişinin tıbbi ve yasal olarak hakları konusunda bilgilendirmesinin sağlanması, en kısa sürede şiddetin olmadığı güvenli bir ortamın sağlanabilmesi önemlidir. Güvenli bir ortam sağlanmadan tıbbi psikiyatrik yardım yapılması mümkün olmayacaktır. Güvenli ortam sağlandıktan sonra şiddet yaşamış olan kişinin bedensel değerlendirilmesinin yanında psikiyatrik olarak değerlendirilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Guideline Development Panel of APA. Summary of the clinical practice guideline for the treatment of PTSD in adults. *Am Psychology* 2019;74:596-607.
2. Herman JL. Trauma and recovery: The aftermath of violence--from domestic abuse to political terror. Hachette uK, 2015.
3. TC Başbakanlık Kadının Statüsü Genel Müdürlüğü. Türkiye'de kadına yönelik aile içi şiddet. Ankara: Elma Teknik Basım Matbaacılık, 2009,6:2017.
4. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları. Nobel Tıp Kitabevleri, 2014.

b- Çocuklarda Yeme Bozuklukları

Doç. Dr. Meltem Erol

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tanım

Çocuklarda ve ergenlerde Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V'ye (DSM-V) göre tanımlanmış 6 adet "beslenme ve yeme bozukluğu" vardır. Bunlar;

1. Pika
2. Geri çıkarma/geviş getirme bozukluğu [Ruminasyon Bozukluğu (RB)]
3. Kaçınan/kısıtlı yiyecek alım bozukluğu [Avoidant/restrictive food intake disorder (ARFID)]
4. Anoreksiya nervoza (AN)
5. Bulimiya nervoza (BN)
6. Tıkınırcasına yeme bozukluğu [binge eating disorder (BED)] olarak tanımlanır.

Bunlardan anoreksiya, tıkınırcasına yeme ve bulimia ergenlik çağındaki çocuklar açısından risk arz ederken pika, ruminasyon ve kısıtlı yiyecek alım bozukluğu çocuklar için tehdit oluşturmaktadır.

Pika

Pika yiyecek olmayan; kil, toprak, çamur, uç, kağıt hatta cam gibi yabancı maddelerin 1 aydan fazla süreyle sürekli yenmesi demektir. Çocuk bunları yerken herhangi bir tiksinti duymaz. Bebeklerde keşfetme davranışı sırasında buldukları nesnelere ağızlarına götürmeleri normal olduğundan yeme bozukluğu tanısı 2 yaşından sonra konmalıdır. Pika davranışının gelişimsel olarak uygunsuz olması gerekir. Yiyeceğe ulaşımın zor olduğu durumlar veya toprak yenilmesi gibi çeşitli inanışları içeren toplumsal kültürel durumlar pika dışındadır. Pika otizm spektrum bozukluğu, demir, çinko eksikliği ve gelişme geriliği durumlarında da görülmektedir.

Geri Çıkarma Bozukluğu (Ruminasyon Bozukluğu)

Çocuklarda yemek yedikten sonra yutulan gıdalar bulantı, kusma ya da öğürme gibi yollar olmadan ağıza geri gelir, yeniden çiğnenebilir, çıkarılabilir ya da tükürülebilir. Çocuk bunu yaparken rahatlama hissedebilir. DSM-V'ye göre çıkarma bozukluğu tanısı konabilmesi için bu belirtilerin en az 1 ay süreyle tekrar etmesi gerekir. Tedavi edilmediğinde çocuklarda kilo kaybı, beslenme yetersizliği ve elektrolit bozuklukları gibi başka sorunlara yol açabilmektedir.

Kısıtlı Yiyecek Alımı Bozukluğu

DSM IV'de bebeklik ve erken çocukluk döneminin beslenme bozukluğu olarak tanımlanıp DSM-V'de kısıtlı/kaçınan yiyecek alım bozukluğu hastalığı adını almıştır. Bu bozuklukta kilo alma ya da dış görünüşle ilgili bir kaygı yoktur, yiyeceklerin kokusundan, görüntüsünden veya tadından tiksime gibi sebepler yüzünden çocukta kilo kaybı ve büyüme geriliği görülür. Tanı ölçütleri arasında; gelişme geriliği, besinsel eksiklikler oluşması, psikosozyal işlevsellikte bozulma ve enternal beslenme ürünlerine bağımlılık vardır.

Anoreksiya Nervoza

Yeme bozukluklarının en tehlikeli olanıdır çünkü tıbbi ya da intihar gibi sebepler yüzünden ölüm riski arz etmektedir. En çok ergenlik çağındaki genç kızlarda görülür. DSM'deki en önemli tanı kriteri kişinin belirgin bir şekilde zayıf olmasına karşın hala zayıf olduğuna ikna olmayıp, vücudunu algılama şeklinde bozulmalar olmasıdır. Genellikle mükemmeliyetçi ve kendilerini çok fazla eleştiren yapıdaki genç kızlar risk altındadır. Bazen bu çocuklar çok yemek yiyebilirler ama hemen ardından çok kısıtlı bir diyet ve aşırı egzersiz yaparlar. Vücuttan besinleri atmak için kendilerini kusturabilir, müshil kullanabilirler. Bu kişiler yeterince besin alamadıkları için vücutlarında belli başlı bazı belirtiler görülmeye başlanır. Bulimik bireylerle aralarındaki en büyük fark; bulimik kişiler yaptıklarından utanç duyup yaptıklarının kötü bir şey olduğunu fark ederken anoreksik kişiler yemeklerini ve kilolarını kontrol edebildikleri için kendileriyle gurur duyarlar.

Bulimia Nervoza

Bu yeme bozukluğu adölesan çağıdaki kızlarda görülür. Tanımı karşı konulamaz bir yeme arzusunun ardından gelen utanç duygusuyla kilo almayı önlemek için yediklerini çıkarmaktır. Bu tıkınırcasına yeme ve uygunsuz telafi edici davranışların her ikisi de ortalama üç ay içinde en az haftada bir kez olmuş olmalıdır. Yediklerinden laksatif, diüretik, lavman, kusma ve aşırı egzersiz gibi yöntemlerle kurtulurlar. Bu davranışlarda bulunma sıklığı da bozukluğun şiddetini belirler. Kusma davranışından dolayı özefajit, mide sorunları gibi tıbbi riskleri vardır. Bulimik adölesanlar çoğunlukla sosyal hayatta işlevsel ve oldukça normal göründüklerinden dışarıdan ayırt edilmeleri zordur. Çoğu zaman anoreksiyadaki gibi sağlıklı bir zayıflık durumu söz konusu değildir.

Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu

Anoreksiya bulimia kadar sağlığı tehdit eden bir yeme bozukluğu değildir. Rahatsız edici bir tokluk hissi duyana kadar, normal olmayan bir hız ve miktarda yiyecek tüketip daha sonra bundan derin bir suçluluk duyarlar. Utanç duygusundan dolayı çoğu zaman yalnız yemek yemeyi tercih ederler. Bulimiyadaki gibi yedikten sonra kusma atakları eşlik etmez. Tıkınma ataklarının üç ayda en az haftada bir kez olacak şekilde görmesi tıkınırcasına yeme bozukluğu için önemli bir tanı kriteridir.

Yeme Bozukluklarının Epidemiyolojisi

Ruminasyon erkek çocuklarda kız çocuklardan daha sık görülür. Gelişimsel düzeyi normal 3-12 yaş aralığındaki çocuklarda nadir olarak, zeka geriliği olan çocuklarda ise sıklıkla görülür. Gsatroözofageal reflü ile klinik görünümleri çok benzediği için net ayırıcı tanısı zordur ve literatürde prevalans çalışmaları az sayıdadır. Gelişimsel geriliği olan çocuklarda pika görülme oranı %26 gibi iken sağlıklı çocuklarda bu oran net bilinmemektedir. Anoreksiya nervoza bilinen en eski ve en yaygın yeme bozukluğudur. Özellikle 13-20 yaş aralığındaki kadınlarda görülse de ergenliğe giriş yaşlarının gerilemeye başlaması ile birlikte son yıllarda başlangıç yaşı daha erkene inmiştir. DSM'ye göre anoreksiyanın genç kızlar arasında hayat boyu görülme oranı %0,3-0,6'dır. Bulimia nervozanın yaygınlık oranı anoreksiyadan daha fazla olarak %1-2'dir. Tıkınırcasına yeme bozukluğu diğer ikisinin aksine erkeklerde yaygınlaşmaya başlamıştır. Daha çok geç ergenlik ya da yetişkinlik dönemi başlangıçlıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı araştırmada tıkınırcasına yeme bozukluğunun yaşam boyu görülme oranı %1,4 olarak belirlenmiştir.

Yeme Bozukluklarında Etiyoloji

Nedenleri genetik, biyolojik, psikolojik, gelişimsel ve sosyo-kültürel olmak üzere karmaşık bir yapıya sahiptir. Çocuk istismarı, aile içi geçimsizlik, anne ve babanın boşanması ve şiddet gibi çevresel faktörler de yeme bozuklukları için risk teşkil eder. Tanı konmamış reflü, kalp, akciğer hastalıkları, ağz, yutak ya da yemek borusunu zedeleyen travmatik bir olay ruminasyon ve kısıtlı yiyecek alım bozukluğuna neden olur. Pika sosyal ve ailevi destek eksikliği ve ihmal gibi durumlarda görülebilir ve genellikle çocukta anksiyete bozukluğu da pikaya eşlik eder. Bulimia nervoza ve anoreksiya nervoza etiyojisinde; nöroendokrin bozukluklar, sosyo-kültürel baskı (zayıf kadın güzel kadındır algısı), sosyal medya, aile ve arkadaş çevresi, çocukluk çağında yaşanan taciz, istismar ve ihmal gibi travmatik olaylar, hassas ve eleştirel kişilik yapılanmaları yer alır. Tıkınırcasına yeme bozukluğunun altında psikiyatrik nedenler de yatabilir. Özellikle majör depresyon ve kaygı bozukluklarına en sık eşlik eden yeme bozukluğu tıkınırcasına yeme bozukluğudur.

Klinik Değerlendirme

Bu çocuklar çok farklı semptomlarla başvurabilir. Başvuru sırasında hiçbir belirti ve bulgusu olmayabilir. Çocuklar ve ergenlerin rutin muayene sırasında mutlaka boy ve kilolarının ölçülmesi, vücut kitle indeksinin takibine dikkat edilmesi gerekir. Özellikle ergenlerde normal büyüme eğrilerinden sapma durumlarında yeme tutum ve davranışları, beden algısı ile ilgili görüşleri ile kilo kaybının süresi sorgulanmalıdır.

1. Kabacansız, incelmış saçlar, kuru soluk deri, kırılğan tırnaklar
2. Aşırı egzersize bağlı ekimozlar, gecikmiş yara iyileşmesi, kaşektik yüz görünümü, angular stomatit
3. Oral aft, dental enamel erozyonu, diş çürükleri, sialadenit
4. Sinüs bradikardisi, diğer kardiyak aritmiler, üfürüm
5. Epigastrik hassasiyet, hemoroid, rektal prolapsus
6. Ekstremitelerde ödem, akrosiyanoz, soğuk ve dolaşımı bozulmuş ekstremiteler
7. Gecikmiş ya da kesintiye uğramış puberte
8. Duygulanımda azalma, ifadesiz yüz gibi semptomlarda düşünülmalıdır.

Laboratuvar Bulguları

Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri (sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor ve magnezyum), kan şekeri, idrar incelemesi yapılır. Amenore varsa FSH, LH, östradiol ve prolaktin istenir. Büyüme geriliği eşlik eden olgularda sol el bilek grafisi çekilmelidir. Belirgin kilo kaybı ve durdurulamayan kusması olan, kardiyovasküler belirtileri olan veya elektrolit bozukluğu olan hastalarda elektrokardiyografi çekilmelidir.

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda kronik hastalıklar (kronik enfeksiyonlar, malignite, immün yetmezlik sendromları, kollagen vasküler hastalıklar), gastrointestinal system hastalıkları (enfamatuvar barsak hastalıkları, malabsorbsiyon sendromları), endokrin hastalıklar (hipertiroidi, hipotiroidi, Addison hastalığı, diabetes mellitus), santral sinir sistemi hastalıkları ve psikiyatrik hastalıklar düşünülmalıdır.

Yeme Bozukluklarının Tedavisi ve Prognoz

Yeme bozukluklarının tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım uygulanır. Tedavide sağlıklı vücut ağırlığı belirlenerek bir beslenme tedavisi uygulanmasıdır. Önemli derecede beslenme yetersizliği, durdurulamayan kusma atakları, beden ısısındaki önemli değişimler, intihar riski ve ayaktan tedavinin başarısız olduğu durumlarda yatırılarak tedavi önerilir. Yatarak tedavide hastanın tıbbi durumu stabilize edilir, uygun kiloya ulaşması için şartlar oluşturulur ve sağlıklı yeme alışkanlıkları kazandırılıp ayaktan tedaviye uygun hale getirilir. Ayaktan tedavilerde hastaya bireysel psikoterapiler, farmakoterapi ve aile terapisiyle

destek sağlanmalıdır. Ebeveynlerden hastanın beslenme planını takip edip hastanın davranışlarını gözlemleyerek tedavi ekibine uyumlu çalışması beklenir. Ağırlık kazanımında hedef ağırlık belirlenir. Bu nedenle hedef ağırlık ergenin fizyolojik pubertal gelişimi, büyüme ve gelişiminin gerçekleşeceği, normal fizyolojik şartların tekrar sağlanacağı ağırlık olmalıdır. Bu tür hastaların tedavisi sırasında gelişebilecek önemli bir komplikasyon refeeding (yeniden beslenme) sendromudur. Yeniden beslenme sendromu, malnütrisyonlu bir hastanın yeniden beslenmeye (oral, enteral veya parenteral) başlamasıyla ortaya çıkabilecek, ölümcül olabilen sıvı ve elektolit dengesizliğidir. Bu sendromun gelişmesini önlemek için uzun süre aç kalan hastaların beslenmesinde kalorileri yavaş yavaş artırılır.

KAYNAKLAR

1. Kızılkın MP, Kanbur NÖ. Beslenme ve yeme bozuklukları. In: Yurdakök M. Yurdakök Pediatri. Ankara: Ayrıntı Basım Yayın ve Matbaacılık, 2017:1377-1384.
2. Katkı Pediatri Dergisi. Yeme Bozuklukları. Cilt 38, sayı 3. Ankara: Alp Ofset Matbaacılık. 2017:125-233.
3. Siyez DM. Yeme Bozuklukları Olan Çocuklar ve Ergenler Etiyolojisi ile İlgili Çalışmalar, Müdahale, Değerlendirme ve Tedavi. Dokuz Eylül Üniversitesi Buca Eğitim Fakültesi Dergisi. 2006;20:21-27.
4. Touchette E, Henegar A, Godart NT, Pryor L, Falissard B, Tremblay RE, et al. Subclinical eating disorders and their comorbidity with mood and anxiety disorders in adolescent girls. Psychiatry Res. 2011;185:185-192.
5. Yaman M. Çocuk Beslenmesinde Çinkonun Önemi ve Yetersizliği. Sosyal Politika Çalışmaları. 2012;7:61-68.



c- Büyüme ve İzlenmesi

Doç. Dr. Özlem Bostan Gayret

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bağırcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Büyümenin Tanımı

Büyüme vücudun hacim ve kitle olarak artmasıdır. Organizmanın hücre sayısı ve büyüklüğünün artması sonucu, çocuğun fiziksel boyutları artar. Döllenme ile başlayıp ergenlik döneminin sonuna kadar devam eden bu süreçte çocuğu erişkinden ayıran en önemli özellik devam eden bir büyüme, gelişme ve değişim sürecinde olmasıdır. Büyüme sürekli izlem gerektiren dinamik bir süreçtir. Çocuğun büyümesinin tek bir ölçümle değerlendirilmesi anlamlı değildir. Büyümenin belli aralıklarla izlenmesinde amaç normalden sapmaları belirleyip büyümedeki duraklamayı erken dönemde tespit etmektir.

Büyümeyi Etkileyen Faktörler

1. Genetik faktörler (hem doğum öncesi hem de doğumdan sonra büyümeyi etkiler)
 2. Beslenme
 3. Hormonal faktörler
 4. Çevresel faktörler
- Büyümenin hızlı olduğu dönemler vardır. Bunlardan birincisi doğum öncesi dönemdir.

1. Doğum öncesi dönem

Bu dönemde fetusun büyümesi maternal, fetal, plasental ve çevresel faktörlerden etkilenir. Doğum öncesi dönemde insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) büyümeyi en çok etkileyen hormonlardır. Plasental laktojen IGF'lerin sentezini uyarır. İnsülin, östrojen ve androjenler prenatal dönemde büyümeyi etkileyen hormonlardır. İntrauterin dönemde fetusta kromozomal bozukluklar, intrauterin enfeksiyonlar, plasental hastalıklar, annede kronik hastalık, alkol sigara öyküsü, radyasyon maruziyeti, çoğul gebelik bu dönemde büyümeyi etkileyen faktörlerdir.

Doğumdan sonraki hızlı büyüme süreçleri;

2. Süt çocukluğu

İlk iki yaş içerir. Doğumu izleyen ilk yıl büyümenin en hızlı olduğu süreçtir. Bu dönemde doğumdan önceki faktörler ve beslenme büyümeyi etkiler. En hızlı gelişen organ beyin ve baş

çevresidir. Altıncı aydan sonra göğüs çevresi ve 9. aydan sonra ekstremitelerde büyüme olur.

3. Çocukluk dönemi

İki yaşından 10-11 yaşına kadar olan süreçtir. Bu dönemde büyüme hormonu (GH), tiroid hormonları ve çevresel faktörler büyümeyi etkiler. Büyüme hızı bebeklik dönemine göre yavaşlar. Ekstremitelerin gövdeye, gövdenin kafaya oranları değişir. Süt çocukluğu döneminden sonra azalan büyüme hızı 6-8 yaş civarında kısa süreliğine yeniden hızlanır.

4. Ergenlik dönemi

On/on bir yaş-19/21 yaş arası dönemdir. Büyüme hormonu, cinsiyet ve tiroid hormonları etkilidir. Büyüme yeniden hızlanır ve büyüme eğrisinde artış gözlenir ve büyüme atılımı gerçekleşir. Doğumdan sonraki süreçte büyümeyi etkileyen faktörler;

1. **Genetik:** Çocuğun genetik yapısı büyüme potansiyelini belirler. Çocuk genetik potansiyeline uygun persentil eğrisine 18 aylıktan sonra yerleşir. Her çocuğun hedef boyu anne-baba boyu ile belirlenir.
2. **Beslenme:** Büyüme süreci, enerji ve yeni dokuların yapımı önemli miktarda protein, mineral ve vitamin alımını gerektirir. Beslenme büyüme hızını önemli oranda etkiler. Büyüyen organizmanın yapı ve enerji kaynağının sağlanamadığı durumlarda büyüme duraksamaları ve malnütrisyon olur.

3. Hormonlar

- GH ve IGF'ler
- Tiroksin
- Ergenlik döneminde GH, tiroid hormonlarına ek olarak cinsiyet hormonlarıdır.

4. Çevresel faktörler (kronik hastalıklar, psikojenik faktörler)

Büyümenin değerlendirilmesi ve büyümenin izlenmesi kavramları

Çocuklarda büyüme yeterliliği benzer yaş ve cinsteki diğer çocuklar ile karşılaştırılması ve büyüme parametreleri arasında uyum ve zaman içinde büyüme parametrelerinin değişimi ile belirlenir. Normal büyüme çocuk sağlığının ve iyilik halinin en iyi göstergesidir. Büyüme geriliği erken saptanırsa, kalıcı değişikliklere yol açmaz. Ancak beslenme bozukluğu gelişirse

uzun dönemde bilişsel gelişimde gerilik, öğrenme gücünün, davranış bozuklukları, dil gelişimi ve okuma yaşında gerilik gibi kalıcı değişikliklere yol açar. Ağırlığının ve boyunun belirli aralıklarla ölçülmesi ve standart büyüme eğrilerine işlenmesi gerekmektedir.

Büyümenin değerlendirilmesi ve izlenmesindeki amaç çocuk bakımı konusunda aileleri yönlendirmek, herhangi bir duraksamayı erken yakalamak, malnütrisyon gelişmesini önlemek, büyüme eğrilerindeki sapmaları erken dönemde fark etmek ve gerekli önlemleri almaktır.

Büyümenin Değerlendirilmesi

Herhangi bir zamanda kesitsel olarak bir çocuğun boy, ağırlık, baş çevresi değerlendirilmesi o çocuğun o anda kendi yaşındaki diğer çocuklara göre durumunun belirlenmesine yarar. Ancak çocuğun büyüme sürecinin niteliği hakkında bilgi vermez.

Büyümenin İzlenmesi

Belirli aralıklarla alınmış ölçümlerle büyüme hızının değerlendirilmesidir. Büyüme izlemi çocuğun büyüme sürecinin niteliği hakkında bilgi verir.

Büyümenin değerlendirilmesi ve izlenmesinde antropometrik ölçümler kullanılır. Bu ölçümlerin kurallara uygun ve standart bir biçimde ölçülmesi, değerlendirilmesi ve uygun yorumun yapılması gerekir.

Atropometrik Ölçümler

- Baş çevresi
- Boy uzunluğu
- Vücut ağırlığı
- Vücut kitle indeksi
- Vücut bölümlerinin birbirine oranları

1. Baş çevresi: Oksipital kemiğin en çıkıntılı noktasından kulaklar ve kaşlar üzerinden geçecek şekilde esnemeyen bir mezür ile yapılır. Tokalar ve saç bantları varsa ölçümden önce çıkarılmalıdır. Ölçüm yapıldığı esnada sefal hematoma, caput succedanum, subgaleal kanama, alerjik skalp ödemi ya da subkütan bölgeye sıvı kaçması varsa not edilmeli, şişlikler geçtikten sonra ölçüm tekrarlanmalıdır. Baş çevresi ilk 3 yaşta düzenli aralıklarla izlenir. Üç yaşın üzerinde ise 3 yaşına ait ölçüm yok veya daha önce sorun saptandıysa ölçüm yapılır. Ölçümler yaşa ve cinse özgü standart tablolar yardımıyla değerlendirilir. Baş çevresi doğumda yaklaşık 35 cm'dir. İlk 3 ayda 2 cm/ay, ikinci 3 ayda 1 cm/ay, üçüncü 3 ayda 0,5 cm/yıl, dördüncü 3 ayda 0,4 cm/yıl artar. Ortalama olarak baş çevresi bir yaşında yaklaşık 46 cm'ye ulaşır.

2. Boy uzunluğu: İki yaşından küçük çocuklarda boy ölçümü yatar pozisyonda yapılmalıdır. Ölçüm sert, yatay zemin üzerinde bebek başlıksız ve patiksiz iken yapılır. Ölçüm aletinin çocuğun

başına geniş bir alan ile temas eden sabit bir baş tahtası ve ayak tabanına temas eden hareketli bir ayak tahtası vardır. İki yaşından sonra ayakta ölçülür. Ayakta ölçümde Harpenden stadiyometresi kullanılır. Düz bir duvara sabitlenmiş cetvel üzerinde hareketli baş tahtası vardır. Ayakta ölçülen boy yatarak ölçülen boya göre daha birkaç cm daha düşüktür. Doğumda yenidoğan erkek bebeğin boyu ortalama 50 cm'dir. Bebeğin boyu ilk 3 ayda 8 cm, ikinci 3 ayda 8 cm, üçüncü 3 ayda 4 cm ve dördüncü 3 ayda 4 cm uzar. Bir yaşında ortalama 75 cm'ye ulaşır. Boy uzaması 2 yaş arasında 10-12 cm, 2-4 yaş arası 7 cm/yıl, 4 yaştan ergenliğe kadar 5-6 cm/yıldır. Çocuklar genel olarak 4 yaşında doğum boyunun iki katına, 12 yaşında 3 katına ulaşır.

3. Vücut ağırlığı: İki yaşından küçük çocuklar 10 grama duyarlı terazilerde yatarak veya oturur pozisyonda, daha büyük çocuklar 100 grama duyarlı terazilerde ayakta tartılır. Ölçüm yapmadan önce mutlaka tartının ayarı kontrol edilmelidir. Küçük çocuklar bezsiz ve çıplak, büyük çocuklar iç çamaşırı ile tartılabilir. Yenidoğan erkek bebeğin ortalama vücut ağırlığı 3300 gr, kız çocukların ağırlığı ise 3200 gr'dır. Doğumu izleyen ilk günlerde vücut ağırlığının %5-6'sı kadar fizyolojik tartı kaybı olur. Tartı kaybı %10'dan fazlaysa patolojiktir. Bebek 10-14. günde doğum ağırlığına ulaşır. Bebek ilk 6 ayda 20-30 gr/gün (haftada 150-250 gr), ikinci altı ayda günde 15-20 gr (haftada 100-150 gr), 12-24 ay arasında haftada ortalama 50 gram, 24 aydan sonra yılda 2-2,5 kg alırlar. Bebek genellikle beş aylıkken doğum ağırlığının 2 katına, 12 aylıkken 3 katına, 24. ayda 4 katına ulaşır.

4. Vücut kitle indeksi: Günümüzde obezite giderek artan önemli bir sorun haline geldiğinden iki yaşından itibaren vücut kitle indeksinin (VKİ) beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanılması önerilmektedir. Kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle elde edilir. Obezitenin değerlendirilmesi ve takibinde önemli bir ölçüttür. Fakat VKİ doğrudan vücuttaki yağ oranını göstermez. VKİ eğrileri irksal farklılık gösterebilir ve kas kitlesinden etkilenebilir. Atletik ve kas dokusu gelişmiş olan çocuklarda yüksek VKİ her zaman şişmanlığa işaret etmez. Çocuklar için VKİ persentil eğrileri kullanılarak değerlendirme yapılır. VKİ 5-85 persentil arası normal aralık, 85-95 persentil arası fazla tartılı, ≥ 95 . persentil obez olarak kabul edilir.

5. Vücut bölümlerinin birbirine oranları: Özellikle büyüme geriliğinden şüphelenilen durumlarda yararlıdır. Baş-pubis uzunluğu, pubis-ayak uzunluğu, oturma yüksekliği, kulaç uzunluğu ölçülür. Baş-pubis/pubis-ayak uzunluğu oranı yenidoğanda 1,7'dir ve vücudun orta noktası göbeğin biraz üzerindedir. Bu oran 3 yaşında 1,3 olup, orta nokta göbekte simfizis pubis arasındadır. Daha sonra 7-8 yaşlarında bu oran 1'e yaklaşır. Pubertede 1,08 olup vücudun orta noktası simfizis pubise yakındır. Puberteden sonra ise bu oran 1'den küçüktür.

Büyümenin Değerlendirilmesinde Kullanılan Büyüme Eğrileri ve Standartlar

Bir çocuğun büyümesinin değerlendirilmesi aynı yaştaki çocukların ölçümlerinden elde edilmiş standart tablo ya da eğrilerle karşılaştırılarak yapılır. Büyüme yaş ile bağımlıdır. Ölçümlerin doğru yorumlanması için takvim yaşının doğru bilinmesi önemlidir. Aynı yaşta ve iyi ortam koşullarında yetişmiş sağlıklı çocuklar arasında genetik özelliklerden kaynaklanan farklılıklar mevcuttur. Kıyaslamada sadece ortalama değerler kullanıldığında bu farklılıklar değerlendirilmemiş olur ve çocuğun büyüme durumu doğru yorumlanamaz.

Persentil eğrileri: Büyüme eğrileri

Büyüme eğrileri, çocuğun yaşlarıyla karşılaştırıldığında yüzdelik sıralamadaki yerini belirten değerlerdir. Büyüme eğrileri 3., 10., 25., 50., 75., 90., 97. persentilden oluşan 7 persentil çizgisinden oluşur. Üç-97 persentil arası normal, 3. persentil altı yetersiz büyümeyi, 97. persentil üzeri aşırı büyümeyi gösterir.

Normal büyümede; ardışık ölçümlerdeki değerlerin aynı persentilde veya paralel seyretmesi beklenir. İlk değerlendirmede 3. persentilin altında olması ya da 97. persentilin üzerinde olması ileri araştırmayı gerektirir.

Büyüme değerlendirilmesi ve izleminde çocuğun boyu, kilosu, baş çevresi ve VKİ persentil eğrileri üzerinde işaretlenerek değerlendirilir. Büyüme yetersizliği çocuğun olduğu persentilden 2 majör persentil düşmesidir. Örneğin tek ölçümle değerlendirilen ve 10. persentilde olan bir çocuk daha önce 75. persentilde ise büyüme yetersizliği tanısı alır.

Büyüme değerlendirilirken büyüme parametreleri arasındaki uyumda önemlidir. Baş çevresi ile boy ve ağırlık persentilleri arasında iki kanaldan fazla aşağı ya da yukarı fark olması mikrosefali ya da makrosefali tanısı koydurabilir.

Uluslararası Büyüme Eğrileri/Standart Değerleri

- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Referans değerleri, Centers for Disease Control and Prevention büyüme eğrileri, Intergrowth büyüme eğrileri.

Ulusal Büyüme Eğrileri/Referans Değerleri

- Olcay Neyzi Standartları

Anne sütü ile beslenmenin yaygınlaşması nedeniyle anne sütü ile beslenen bebeklerin ölçümlerine dayanan DSÖ tarafından geliştirilen güncel büyüme eğrileri bulunmaktadır ve bu eğrilerle anne sütü ile beslenen bebeklerin büyümeleri daha doğru değerlendirilmektedir. WHO verileri ilk 2 yaşta tüm dünyada kullanılabilir. İki yaşından sonra ise ülkelerin kendine özgü standart büyüme eğrilerinin kullanılması önerilir.

Çocuklarda büyüme genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir. Değişen çevre koşullarıyla çocukların büyümeleri olumlu yönde etkilenmektedir. "Yüzyılın Eğilimi" olarak adlandırılan bu durum nedeniyle her popülasyon için eğrilerini periyodik olarak güncellemek gereklidir. Türk çocukları için büyüme eğrileri yakın zamanda güncellenmiştir.

Standart Sapma (Z-skoru)

Pratik olarak çocuklarda büyümeyi izlerken persentil eğrilerini kullanılır. Bununla birlikte çocuğun boyu veya kilosu 3. persentil altında ise malnütrisyondan derecesini ifade etmede persentil değerleri yetersiz kalır. Bu durumda Z-skoru kullanılır.

Bir grup normal çocuk ölçülecek olursa ölçümlerin çoğunun ortalama değere yakın olduğu görülür. Büyükçe bir grup çocuk ele alındığında grup içinde her zaman ölçümleri ortalama değer altıda ve üstünde olan çocuklar bulunacaktır. Sağlıklı çocukların antropometrik ölçümleri normal dağılım gösterirler. Eğrinin x eksenine ölçümleri, y eksenine ise sıklığı yerleştirdiğimizde bir çan eğrisi elde edilir. İdeal bir çan eğrisinde tepe noktası aritmetik ortalama, medyan değeri gösterir. Ortanca değer (verilerin ortalaması) 0'dır, altı (-) üstü (+) olarak ifade edilir. Ölçülen değerler ortalamaya ne kadar yakın olursa çan eğrisinin genişliği o kadar artacaktır. Ortadan sapma (SD) ölçülen değer ortalama değerden ne kadar saptığını ifade eder.

İdeal bir çan eğrisinde ölçülen değerlerin %68,2'si $\pm 1SD$ sınırları içindedir (Şekil 1).

Z-skoru (standart sapma) = $\frac{\text{Ölçülen değer} - \text{Yaş ve cins için medyan değer}}{SD}$ (50.p)

Yaş ve cins için standart sapma

Normal dağılımın dışına düştüğü kabul edilen değerler genellikle 2SD bazen 3SD sapma gösteren ölçümlerdir. Bir ölçüm ortalamadan ne kadar uzaklaşıyorsa anormal olma olasılığı o kadar artar. Z-skorunun -2 ile -3 arasında olması orta malnütrisyonu, -3'ün altında olması ağır malnütrisyonu düşündürür.

Şekil 1. Normal Gaussian dağılım eğrisi

Çocuk izlem programı

- Doğumda
- Doğumdan sonraki ilk hafta
- On beşinci, 41. gün, 2. ay
- Üçüncü ve 4. ay
- Altıncı, 9., 12. ay
- On üç-36. ay arası 6 ayda 1
- Dört-altı yaş arası yılda bir
- Yedi-dokuz yaş, 10-14 yaş, 15-18 yaş, 19-21 yaş arası izlem önerilmektedir.

Saġlıęı etkileyen olumsuz etmenler en çok büyümenin hızlı olduğu dönemlerde etkisini gösterir. Hızlı büyüme dönemlerinde, tamamlayıcı beslenmeye geçiş sürecinde olduğu gibi çeşitli sorunların gelişme riski söz konusu olduğunda veya herhangi bir sorundan şüphe duyulduğunda daha sık aralıklarla büyümenin izlenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Topçu S, Başkan S. Büyümenin İzlenmesi. İçinde: Gökçay G, Beyazova U. (editörler). İlk beş yaşta ocuk saġlıęı izlemi. Nobel Tıp Kitabevleri; 2020:43-52.
2. Yalçın SS, Büyümenin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi. İçinde: Yurdakök M. (Ed), Yurdakök Pediatri Gneş Tıp Kitabevleri; 2017:115-126.
3. Bundak R. Büyüme. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T, Darendeliler F (Ed.), Pediatri. Nobel Tıp Kitabevleri; 2021:83-104.
4. Lipkin PH. Developmental and behavioral surveillance and screening. In: Kliegman RM, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, eds. Nelson Textbook of pediatrics. 21st ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:157-161.
5. Wright CM. (2019). Growth Monitoring. In: Emond A, ed. Health for all children. 5th ed. United Kingdom: Oxford University Press; 2019:208-223.
6. Gökçay G, Neyzi O, Furman A. Growth standarts for Turkish children. In: Preedy VR (ed). Handbook of growth and growth monitoring in health and disease. New York, Springer; 2012:2913-2921.





BÖLÜM 4

GENETİK



GENETİK

Sık Görülen Genetik Hastalıklar

Prof. Dr. Ali Bülbül

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İstanbul, Türkiye

Giriş

Genetik hastalıklar; tek gen bozuklukları (%9), kromozom bozuklukları (%1) ve multifaktöriyel kalıtımla geçen hastalıklar (%90) olarak sınıflandırılır.

Tanımlar

Bir canlının DNA'sının tümüne genom denir. İnsan somatik hücrelerinde 46 kromozom (44 otozom ve 2 cinsiyet kromozomu), germ hücresinde 23 kromozom (22 otozom ve 1 cinsiyet kromozomu) mevcuttur. DNA 3 milyar baz çifti içerirken, insan genomu 20.000-25.000 gen içermektedir.

Kromozom Analizi Endikasyonları

1. Kromozom anomalili bireylerin yakın akrabaları,
2. Doğumsal anomalili bebek/mental gerilik,
3. Yenidoğan bebeklerde dismorfik yüz görünümü,
4. Açıklanamayan intrauterin/postnatal gelişme geriliği,
5. Kuşukulu dış genitaler,
6. Ergenlik/fertilite sorunlarıdır.

Kromozomal Hastalıkların Sınıflandırılması

1. Sayısal anomaliler;
 - a. Otozomal sayısal anomaliler,
 - b. Cinsiyet kromozomu anomalileri (erkek-dişi).
2. Yapısal anomaliler;
 - a. Dengeli,
 - b. Dengesiz olarak sınıflandırılır.

Epidemiyoloji

Genetik hastalıklar tek başlarına sık görülme de tüm hastalıklar düşünüldüğünde önemli bir toplum sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Tablo 1'de sık görülen kromozom hastalıklarının insidansı sunulmuştur.

Sayısal Anomaliler

Anne veya babadaki mayoz esnasında bölünmede ayrışma olmadığından gelişir. Genellikle yaşam ile bağdaşmaz. Cinsiyet kromozomlarını içeriyor ise (XXXX,XXXY) bilgi yaşamla bağdaşır. Genellikle sporadiktir, bir sonraki bebek için (anne ve babada

Tablo 1. Canlı yenidoğan bebeklerde kromozom anomalisi insidansı

Anomali tipi	İnsidans
Otozomal sayısal anomaliler	
Trizomi 21	1:700
Trizomi 18	1:8.000
Trizomi 13	1:19.000
Triploidi	1:57.000
Cinsiyet kromozomu anomalileri (erkeklerde)	
47,XXY	1:1.000
47,XYY	1:1.000
Diğer	1:1.350
Cinsiyet kromozomu anomalileri (dişilerde)	
45,X	1:5.000
47,XXX	1:960
Diğer	1:2.740
Yapısal anomaliler (dengeli)	1:500
Yapısal anomaliler (dengesiz)	1:2.500

gonadal mozaizm yoksa) risk oluşturmaz. Klinik bulgular etkilenen kromozom parçasının büyüklüğüne göre değişir. Otozomal monozomi total ise yaşam ile bağdaşmaz. Otozomal trizomi de genellikle yaşamla bağdaşmaz, sadece trizomi 21, 18 ve 13 olanlar yaşayabilmektedir.

Otozomal Sayısal Anomaliler

Down Sendromu (Trizomi 21)

Yenidoğan canlı bebeklerde sıklığı 1:700-800'dir. Risk faktörü olarak anne yaşı >35 olanlarda sıklık 1:50'ye artmaktadır. Tarama olarak gebelikte azalmış serum alfa fetoprotein ve konjuge östriol ve artmış insan koryonik gonadotropin varlığında düşünülür. Ultrasonografide fetal ense kalınlığı artmıştır. Risk yüksek ise fetal karyotipleme önerilir.

Tipik yüz görünümü ile her yaşta tanı almaktadır. Sıklıkla kraniyofasiyal anomaliler olarak mikrosefali, düz oksiput, küçük

kulak, ensede fazla deri kıvrımı, çekik gözler, brushfield lekeleri, düz burun köprüsü, dar ve kısa damak, dilin dışarıda durması gibi bulgular mevcuttur. Ekstremitte anomalileri; tipik dermatoglifi, kısa geniş parmak, klinodaktili, simian çizgisi ile 1-2. ayak parmak arasının geniş olmasını içerir. Nöromusküler bulgulardan hipotoni ile karakterizedir. Kardiyovasküler anomaliler olarak en sık atriyal septal defekt (ASD), atriyoventriküler kanal görülür. Gastrointestinal anomaliler ise duodenalatrezi, anal atreziyi içerir.

Klinik özellikler olarak yenidoğan döneminde hipotoni, hipotiroidi, ileri yaşlarda gelişme geriliği ve öğrenme güçlüğü, mental gerilik görülür. Konuşma, yazma ve öz bakımı genellikle sağlardır. Görme kusurları (şaşıklık) ve sağırılık görülebilirken kemik yaşı geridir. Ergenlik gecikmesi görülebilir ve erkekler infertildir. İleri yaşta katarakt ve Alzheimer hastalığı görülür.

Kalp hastalıkları ve geçirilen enfeksiyonlar prognozu belirler. Tanı için klinik fenotipi gösteren tüm çocuklarda sitogenetik analiz yapılmalıdır. Bunlardan %95 serbest trizomi: n=47, sporadiktir. Anne-baba normal iken yenileme sıklığı %1,5'tir. %4 Robertsonian translokasyonu: n=46 (21. kromozom translokedir - 14 veya 22 kromozoma bağlı) anne-baba %10 taşıyıcı olduğu için yenileme riski yüksektir. %1 mozaik ise postzigotik bölünme hatasıdır. Normal hücreler ile trizomik hücreler bir aradadır (46,XX/47,XX + 21). Tüm olgularda sitogenetik inceleme yapıp aile genetik uzmanınca bilgilendirilmeli ve gelişebilecek ileri dönem hastalıkları açısından takibe alınmalıdır.

Edwards Sendromu (Trizomi 18)

Yenidoğan canlı bebeklerde sıklığı 1:8000'dir. İleri anne yaşı risk faktörüdür. Tarama amacıyla riskin yüksek olduğu olgularda fetal karyotipleme önerilir. Bulgular olarak kraniyofasial anomalilerden küçük yüz görünümü, mikrognati, belirgin oksiput, düşük malforme kulaklar, mental gerilik, yarı dudak ve damak görülebilir. Böbrek anomalileri ve kriptorşidizm görülebilir, nöromusküler bulgu olarak hipertoniyi içerir. Kardiyovasküler anomalilerden ASD, patent duktus arteriosus ve ventrikülo septal defekt görülebilir. Prognoz olarak yaşam süresi kısıtlıdır ve genellikle ilk aylarda kalp hastalıklarından kaybedilirler.

Patau (Trizomi 13)

Sıklığı yenidoğan canlı bebeklerde 1:19.000'dir. Risk faktörü ileri anne yaşı olup, >35 yaş olanlarda sıklık 50 kat artmaktadır. En sık bulguları holoprozensefali, mikrosefali, mikrognati, yarı dudak ve damak, mikrofalmi, kolobom, saçlı deri defekti, düşük malforme kulaklar, kapiller hemanjiyom, mental gerilik, konvülsiyon, polidaktili ve ağır kardiyak malformasyonları içermektedir. Prognoz olarak yaşam süresi kısıtlı olup genellikle ilk aylarda kalp hastalıklarından kaybedilirler.

Cinsiyet Kromozomu Sayısal Anomalileri (Erkek-Dişi)

Turner Sendromu

Sıklığı canlı doğan kız bebeklerinde 1:5.000'dir. Karyotip 45,X (%60), diğerleri (%40): 46,X del (Xp), mozaik: 45X/47XXX'tir. Klinik olarak yenidoğan bebekte el ve ayakta ödem, yele boyun, boy kısalığını içeren Turner stigmaları görülür. Zeka normal ya da hafif geri olabilir. Meme gelişimi ve menstrüasyon görülmez. İleri yaşlarda otoimmün hastalıklar (tiroidit) siktir. Turner sendromunda görülen bulgular Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Turner sendromunda görülen anomaliler

Epikantus, yüksek damak, görme-ışitme sorunları
Yele boyun, düşük ense saç çizgisi, kısa boyun
Birbirinden uzak meme başları
Aort koarktasyonu, VSD
Atnal böbrek, anormal çift üreter, hipoplazi
Pigmente nevüsler, el ayakta lenf ödem
Tırnak hipoplazisi
Kubitus valgus, osteoporoz
VSD: Ventrikülo septal defekt

Klinefelter Sendromu

Sıklığı canlı doğan erkek bebeklerde 1:1.000'dir. Karyotip 47,XXY, diğerleri nadiren 46XX/47XXY-48XXYY-49XXXYY olabilir. Klinikte zeka normal veya subnormal olup, X kromozomu arttıkça zeka azalır. Sendromda görülen klinik bulgular Tablo 3'te sunulmuştur. İleri yaşlarda diyabet, tiroid bozuklukları olur.

Tablo 3. Klinefelter sendromundaki anomaliler

Erken dönemde bulgu yok
Ergenlik döneminde davranış, uyum sorunu
Hipospadias, kriptorşidi
Uzun boy, uzun bacak
Jinekomasti
Azospermi ve infertilite

Yapısal anomaliler;

1) Dengeli: Kişinin genetik materyal miktarında değişiklik yoktur ve fenotipi etkilenmez.

a. İnversiyonlar: Kromozomun bir parçası kopup ters dönerek aynı noktaya bağlanmasıdır. Kişi fenotipi etkilenmez iken çocukları etkilenir.

b. Translokasyonlar: Eş olmayan kromozomlar arası segment değişimidir.

- **Resiprokal tip translokasyon:** Kromozom sayısı 46 olup değişmez, kişinin fenotipi etkilenmez iken çocukları etkilenir.

- **Robertsonian translokasyon:** İki akrosentrik kromozom arasında gerçekleşir. Kısa kollar kaybolur, iki uzun kollu yeni kromozom olur. Kromozom sayısı 45, en sık 14q parçası 21 kromozoma eklenir.

2) Dengesiz: Kişinin genetik materyalinde artış veya azalma vardır ve fenotip etkilenir.

a. Delesyonlar: Kromozomun bir parçası kopar, kısmi monozomi olur. Kopan parçadaki gen yapı ve fonksiyonu kliniği belirler (18 p delesyonu, 18q delesyonu).

b. Duplikasyon: Kromozomdan kopan parçanın başka bir kromozoma eklenmesi ile oluşan trizomilerdir.

c. Halka (ring) kromozomlar: Bir kromozomun iki ucunun kırılıp uçların bir biriyle birleşmesini içerir.

d. İzokromozomlar: Kromozomun bir kolu kaybolurken, öteki kol kendini duplike eder. Sonuçta bir kol için monozomi, bir kol için trizomi olur. X kromozomu p kolu delesyon olur, q kolu kendini duplike eder. Xq izokromozomunda Turner sendromu gelişir.

Sık Görülen Delesyonların Klinik Bulguları

18p Delesyon Sendromu

Küçük el ve ayaklar,
Mental gerilik,
İmmünoglobulin A eksikliği, yuvarlak yüz, çökük burun köprüsü, geniş ağız, ptosis sayılabilir.

18q Delesyon Sendromu

Boy kısalığı,
Mikrosefali, midfasiyal hipoplazi, çökük göz yapısı, nistagmus, sağırılık,

Uzun ince parmaklar,
Genital hipoplazi,
Pes ekinovarus,
Doğumsal kalp defektleri,
Mental gerilik görülür.

4p Delesyon Sendromu

Mikrosefali,
Belirgin alın yapısı,
Saçlı deride defekt,
Hipertelorizm,
İris kolobomu,
Kısa filtrum,
Mikrognati,
Büyük ve gevşek kulaklar,
Kalp böbrek anomalileri,
Hipotoni konvülsiyonlar,
Ağır mental gerilik mevcuttur.

5p Delesyon Sendromu (Kedi Ağlaması)

Düşük doğum ağırlığı, boy kısalığı,
Mikrosefali,
İlk yılda miyavlama tarzında ağlama,
Hipotoni,
Mental gerilik görülür.

KAYNAK

Yüksel Apak M. Tıbbi genetik ve genetik hastalıklar. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. Pediatri. 4.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010:153-185.



BÖLÜM 5

ENFEKSİYON



ENFEKSİYON

a- Difteri

Prof. Dr. Nevin Hatipoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Giriş ve Tanım

Difteri, *Corynebacterium* türlerinin, tipik olarak *Corynebacterium diphtheriae* ve daha az sıklıkla *Corynebacterium ulcerans*'ın toksin üreten suşlarının neden olduğu akut bir enfeksiyondur. Difteri, 20. yüzyılın başlarında Batı yarımkürede çocukluk ölümlerinin önemli bir nedeni iken günümüzde tedavi olanakları ve etkin aşılama ile kontrol altına alınmış ve nadir görülür olmuştur. Difteri hastalığı ülkemizde halk arasında kuşpalazı olarak bilinir.

Epidemiyoloji

İnsan, *C. diphtheriae*'nin bilinen tek rezervuarıdır; deri ve mukozalarda bulunabilir. Yayılma esas olarak havadaki solunum damlacıkları, semptomlu bireylerin solunum salgılarına doğrudan temas veya enfekte deri lezyonlarından sızan yara sıvısıyla olur. Asemptomatik veya iyileşenlerin solunum yollarında organizmayı taşımaları, bulaşma için önemli bir kaynaktır. Difterinin endemik olduğu bölgelerde, sağlıklı bireylerin %3-5'i toksijenik organizmalar taşıyabilir, ancak difteri nadir olduğunda taşıyıcılık son derece nadirdir. Deri enfeksiyonu ve deri taşıyıcılığı, *C. diphtheriae*'nin sessiz rezervuarlarıdır. Difteri mikrobi 6 aya kadar tozda veya eşyaların yüzeylerinde yaşayabilir. Kontamine süt ve enfekte gıda yoluyla bulaşma olabilir.

Difteri dünya çapında görülür. Dünyada çoğu difteri olgusu Güneydoğu Asya, Afrika, Latin Amerika ve Orta Doğu Bölgeleri'nde meydana gelmektedir. Avrupa'nın difteri toksoid içeren aşılara aşılanma kapsamının yetersiz olduğu bazı bölgelerinde görülmektedir. 1990'larda eski Sovyetler Birliği'nin yeni bağımsız devletlerinde büyük bir difteri salgını meydana gelmiştir. Ilıman iklimlerde, soğuk aylarda görülme sıklığı daha yüksektir.

Difteri yaygın olduğu dönemlerde öncelikle 15 yaşından küçük çocukları etkilemiştir. Olgu ölüm oranları ülkeye göre %3-23 arasında değişmektedir. Salgın için riskli durumlar aşılama yetiştirkin popülasyonu, düşük çocukluk aşı oranları, göçler, kalabalık yaşam, yoksulluk, alkolizm, kötü hijyen, patojenin bulaştığı eşyalar, altta yatan dermatoz ve dış kaynaklardan gelen yeni suşların ortaya çıkması ve salgının erken evrelerinde gerekli önlemlerin alınmaması ile ilişkilidir. Bazı popülasyonlardaki düşük antitoksin seviyeleri, çocuklukta birincil bağışıklamadan sonra destekleyici difteri aşılarının nispeten zayıf uygulama oranlarına bağlanmaktadır.

Bağışıklama, toksijenik *C. diphtheriae* ile solunum veya deride taşınmasını veya enfeksiyonu engellemese de toksinin

nötralizasyonu lokal doku yayılımını, nekrozu, çoğalmayı ve bulaşmayı azaltır, böylece sürü bağışıklığı sağlar. Salgının yayılmasını önlemek için bir popülasyonun %70-80'inin aşılması gerektiği tahmin edilmektedir.

Deri difterisi, *C. diphtheriae*'nin %50'sinden fazlasını oluşturmaktadır. Genellikle diğer bakterilerle birlikte olan toksijenik ve non-toksijenik suşlardan kaynaklanır. Solunum yolu enfeksiyonunun aksine deri difterisi, uzun süreli bakteri yayılımı ve yakın temasta olanlara artmış bulaşma ile ilişkilidir.

Etiyoloji ve Patogenez

Corynebacteria aerob, hareketsiz, pleomorfik, kapsülsüz, spor oluşturmeyen, düzensiz boyanma özelliği gösteren, Gram-pozitif basillerdir; mikroskopik incelemede Çin harflerine benzetilirler. İzole edilmeleri için seçici besi yeri (örneğin; Löffler besiyeri, sistin-tellürit kanlı agar) kullanılmalıdır. *C. diphtheriae* en sık izole edilen difteri etkenidir. *C. ulcerans* daha çok hayvansal kaynaklardan izole edilir, difteri toksini üretebilir ve insanlarda *C. diphtheriae* ile oluşan hastalıklara benzer durumlara neden olabilir. Üreaz pozitif olmasıyla *C. diphtheriae*'dan ayrılır. Dört *C. diphtheriae* biyotipi vardır (mitis, intermedius, belfanti, gravis) ve tümü difteriye neden olabilir.

Toksijenik olmayan *C. diphtheriae*, difteri toksini genini kodlayan başka suştan bir lizojenik koryne bakteriyofaj aracılığıyla difteri toksini üretme yeteneği alırsa toksijenik ve hastalık yapıcı hale getirilebilir. Toksik olmayan suşlar koloni tipi, mikroskopik özellikler veya biyokimyasal test sonuçlarına göre ayırt edilemez. Difteri toksini üretimi, immünopresipitin tekniği (Elek testi) kullanılarak *in vitro* veya kobayda *in vivo* toksin nötralizasyon testleri ile gösterilebilir.

Hem toksijenik hem de non-toksijenik *C. diphtheriae* deri ve mukozada enfeksiyon yapabilir ve bakteriyemiden sonra nadiren fokal enfeksiyona neden olabilir. Organizmanın başlıca virülans faktörü, bir bağlanma kısmı "A" ve bir aktif kısım "B"den oluşan güçlü bir ekzotoksindir. Ekzotoksin A ve B kısımlarına bölündüğünde protein sentezini önler ve lokal doku nekrozuna ve bunun sonucunda lokal enflamatuvar yanıtı neden olur. Difteri toksini hücrelerin içinde etki eder ve hücre ölümüne neden olur.

Patoloji

Solunum yolu enfeksiyonunun ilk birkaç günü içinde (genellikle farekste), basiller, epitel hücreleri, fibrin, lökositler ve eritrositlerden oluşan yoğun bir nekrotik pıhtı oluşur. Yapışkan

özellikteki bu pıhtı beyazdır ve giderek gri-kahverengi, deri benzeri yapışık bir psödomembrana dönüşür (difteri Yunanca deri anlamına gelir). Çıkarılması zordur ve kaldırıldığında kanamalı ödemli submukoza açığa çıkar. Damak ve hipofarenks felci, difteri toksininin erken bir lokal etkisidir. Toksin emilimi sistemik belirtilere yol açabilir: Böbrek tübülüslerinde ve karaciğer parankiminde nekroz, trombositopeni, kardiyomiyopati ve periferik sinir demiyelinizasyonu gibi. Kalp ve sinir tutulumu deri-mukoza enfeksiyonundan 2-10 hafta sonra ortaya çıkabilir ve immün aracılı mekanizmayla açıklanmaktadır.

Klinik

C. diphtheriae enfeksiyonunun belirtileri enfeksiyonun anatomik bölgesi, konağın bağışıklık durumu, toksinin üretimi ve sistemik dağılımına bağlıdır.

Solunum yolu difterisi

Birincil odak olarak bademcikler ve farenks (%94), daha az orada burun ve larenksin etkilendiği bir tablodur. Ortalama 2-5 günlük (1-10 gün arası) bir kuluçka döneminden sonra lokal enflamasyon belirtileri ve semptomları gelişir. Ateş düşük dereceli veya yoktur. Ön burun deliklerinin enfeksiyonu bebeklerde daha sık görülür ve zar oluşumu ile serozanguinöz, pürülan, eroziv rinite neden olur. Dış burun deliklerinin ve üst dudakta yüzeysel ülserasyon tipik bir bulgudur. Bademcik ve farenks difterisinde boğaz ağrısı çok sık ve erken bir semptomdur. Hastaların sadece bir kısmında yutma güçlüğü, ses kısıklığı, halsizlik veya baş ağrısı gelişir. Uvula, yumuşak damak, arka orofarenks, hipofarenks veya glottik alanları içerecek şekilde uzayabilen tek veya iki taraflı pseudomembran oluşumu görülür. Yumuşak doku ödemi, büyümüş lenf düğümleri, mandibula, sternokleidomastoid kas ve klavikula sınırlarının sıcak, hassas, ancak eritematöz olmayan şişlikliği boğa boyun görünümüne neden olabilir ve hava yolu daralması ile toksin aracılı komplikasyonlar (uvula felci) sonucu ölüme yol açabilir. Larenks difterisi yumuşak doku ödemi ve difteri membranı ile hava yolu tıkanması, yoğun solunum epiteli dökümü ve nekrotik pıhtı nedeniyle boğulma açısından risk altındadır. Yapay hava yolu açılması ve psödomembranın rezeksiyonu hayat kurtarıcı olabilir.

Deri difterisi

Gri-kahverengi membranlı yüzeysel, ektima benzeri iyileşmeyen ülser görünümünde yavaş ve ilerleyici olmayan bir enfeksiyondur. Ülserler antitoksin tedavisine yanıt vermez, ancak enfeksiyon yüksek antitoksin seviyelerine neden olur. Lokal hiperestezi veya hipoestezi oluşabilir. Difteri deri enfeksiyonları genellikle streptokok veya stafilokoklarla oluşan impetigodan ayırt edilemez ve bu durumlar sıklıkla bir arada bulunur. Çoğu durumda dermatoz, laserasyon, yanık, ısırık veya impetigo gibi birincil bir olay, *C. diphtheriae* ile ikincil olarak enfekte olur. Kol ve bacaklar, gövde veya kafadan daha sık etkilenir. Ağrı, hassasiyet, kızarıklık ve eksüda tipiktir. Deri difteri hastalarının çok azında solunum yolu kolonizasyonu veya toksik komplikasyonlu semptomatik enfeksiyon meydana gelir.

C. diphtheriae kulak (otitis eksterna), göz (pürülan ve ülseratif konjonktivit) ve genital sistem (pürülan ve ülseratif vulvovajinit) gibi diğer bölgelerde mukokutanöz enfeksiyonlara neden olur. Ülserleşme, membran oluşumu ve submukozal kanama, difteriyi diğer bakteriyel ve viral nedenlerden ayırt etmeye yardımcı olur. Nadiren septisemi yapabilir ve ölümcül olabilir. Sporadik olarak piyojenik artrit ve intravenöz uyuşturucu kullanıcıları arasında endokardit olguları bildirilmiştir. Difteri toksiniyle etkilenen iki hedef organ kalp ve sinir sistemidir.

Toksik kardiyomiyopati

Solunum yolu difterili hastaların %10-25'inde görülür ve ölümlerin %50-60'ından sorumludur. Özellikle yaşlılarda hafif miyokardit belirtileri saptanabilir. Ciddi komplikasyon riski eksüdatif orofarenjitin şiddeti ve antitoksin uygulamasındaki gecikme ile doğrudan ilişkilidir. Kardiyak toksisitenin ilk kanıtı, farenjit düzeldikçe hastalığın 2-3. haftalarında ortaya çıkar. Bazen de hastalığın 1. haftasında akut olarak veya 6. haftaya kadar sinsi şekilde ortaya çıkabilir. Ateşle orantısız taşikardi yaygındır ve kalpte toksinin etkisi veya otonom sinir sistemi disfonksiyonuna bağlı olabilir. Elektrokardiyografide uzamış PR aralığı ve ST-T dalgasındaki değişiklikler ekokardiyogram ile dilate ve hipertrofik kardiyomiyopati gözlenir. Birinci, ikinci ve üçüncü derece kalp bloğu dahil olmak üzere aritmiler ve ventriküler taşikardi oluşabilir, ikincisi yüksek mortaliteye sahiptir. Kalp yetmezliği ortaya çıkabilir. Serum aspartat transaminaz (AST) yükselmesi, miyonekrozun ciddiyeti ile paraleldir. Toksik kardiyomiyopatiden iyileşme olabilir, ancak daha şiddetli aritmilerden kurtulanlarda kalıcı iletim kusurları gelişebilir.

Toksik nöropati

Nörolojik komplikasyonlar ilk enfeksiyonun ağırlığıyla paraleldir. Akut olarak veya enfeksiyonun başlamasından 2-3 hafta sonra, hipoestezi ve yumuşak damakta felç meydana gelir. Arka farenks, larenks ve yüz sinirlerinin zayıflığı, nazal konuşma, yutma güçlüğü ve aspirasyon riskine neden olabilir. Kafa çiftlerinin nöropatisi genellikle 5. haftada ortaya çıkar; şaşılık ve bulanık görmeye neden olabilir. Simetrik demiyelinizan polinöropati derin tendon reflekslerinde azalma, proksimal kas güçsüzlüğü ve motor kusurlara neden olur. Difteri polinöropatisinde sinir iletim hızı çalışmaları ve beyin omurilik sıvısı bulguları Guillain-Barré sendromundakinden ayırt edilemez. Diyafram felci ortaya çıkabilir. Tam nörolojik iyileşme olasıdır, ancak nadiren vazomotor merkez disfonksiyonu sebebiyle hipotansiyon veya kalp yetmezliğine neden olabilir. Miyokardit ve nöritten iyileşme genellikle yavaştır ancak tamdır.

Radyoloji

Göğüs ve boyun röntgeni gırtlak, epiglot ve göğüs içindeki ve çevresindeki yumuşak doku yapılarının şişmesini ortaya çıkarır. Boyun ultrasonografisi ile yüzeysel ve derin yerleşimli lenfadenopatiler görülebilir. Bilgisayarlı tomografisi

bademciklerde şişlik, küçük dil, yumuşak damak, farenksin arka duvarı, nazofarenks ve gırtlakta yumuşak doku ödemi gösterir.

Laboratuvar Bulguları

Kültür örnekleri burun,boğaz ve diğer mukokutanöz lezyonlardan alınmalıdır. Psödomembranın bir kısmı çıkarılmalı ve alttaki eksüda ile birlikte kültüre gönderilmelidir. Laboratuvar seçici besiyeri kullanma konusunda bilgilendirilmelidir. *C. diphtheriae* kurumadan hayatta kalır. Gram-boyama veya spesifik floresan antikor kullanılarak doğrudan yaymanın değerlendirilmesi güvenilir değildir. Korineform bakteriler steril vücut bölgelerinden veya mukokutanöz bölgelerden izole edildiğinde, tür düzeyinde tanımlanmalı ve *C. diphtheriae* için toksijenite ve anti-mikrobiyal duyarlılık testleri yapılmalıdır. Tüm izolatların bir referans laboratuvarına gönderilmesi önerilir.

Ayırıcı Tanı

Solunum yolu difterisi belirgin yapışkan membran, yutma güçlüğü ve göreceli ateş eksikliği, difteriyi *Streptococcus pyogenes*, adenovirüs ve Epstein-Barr virüsünün neden olduğu eksüdatif farenjitten ayırmaya yardımcı olur. Ağız mukozasında ve dilde herhangi bir yerde ekzantem veya ülser olmaması viral tonsillofarenjitlerden ayırır. Vincent angina, juguler ven trombozlu enfektif flebit (Lemierre sendromu) ve kanser kemoterapisi uygulanan hastalarda mukozit genellikle klinik duruma göre ayırt edilir. Bakteriyel epiglottit, retrofaringeal apse, şiddetli viral laringotrakeobronşit (krup) ve stafilokok veya streptokok trakeitinden ayırım esas olarak laringoskopi ve entübasyonda yapışık psödomembranın görüntülenmesine bağlıdır.

Tedavi ve Prognoz

Antitoksin tedavisi

Spesifik antitoksin tedavinin temelidir ve klinik tanıya göre uygulanmalıdır. Sadece serbest toksini nötralize ettiği için, mukokutanöz semptomların başlamasından sonra geçen süre ile antitoksin etkinliği azalır. Klinik bulgular ve epidemiyoloji tanısı destekliyse, kültürle kesin tanının doğrulanması beklenmeden antitoksin uygulanmalıdır. Hastalığın ilk gününde antitoksin verilirse ölüm oranı %1'den az, tedavi dördüncü güne ertelenirse 20 kat artar. İnsan kaynaklı antitoksin bazı ülkelerde mevcuttur. Esas kullanılabilecek at difteri antitoksinidir. Antitoksin toksisite derecesi, psödomembranın yeri, yaygınlığı ve hastalık süresine bağlı olarak 20.000-100.000 ünitelik tek bir ampirik doz olarak intravenöz yolla uygulanır. Antitoksin enfüzyonundan önce deri testi yapılmalıdır. Pozitif duyarlılık testi olan veya at proteinine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü olan hastalar uygulama öncesinde duyarsızlaştırılmalıdır. Antitoksinin kutanöz difteri lokal belirtileri için hiçbir değeri yoktur, ancak sistemik toksisite belirtileri mevcutsa önerilebilir. İntravenöz immünooglobulin ürünleri difteri toksinine karşı düşük titrelerde antikor içerir ve difteri tedavisi için kullanımları onaylanmamıştır. Bir insan monoklonal antikor, antitoksine daha güvenli ve etkili bir

alternatif olarak araştırılmaktadır. Asemptomatik taşıyıcılar için antitoksin önerilmez.

Antibiyotik tedavisi

Antibiyotiklerin rolü, devam eden toksin üretimini durdurmak, lokalize enfeksiyonu tedavi etmek ve organizmanın temaslılara bulaşmasını önlemektir. Uygun bir antibiyotikle tedaviye başladıktan 48 saat sonra genellikle bulaşıcılık sonlanır. *C. diphtheriae* genellikle penisilinler, eritromisin, yeni makrolidler (klaritromisin, azitromisin), klindamisin, Rifampisin, florokinolonlar ve tetrasiklin dahil olmak üzere *in vitro* çeşitli ajanlara duyarlıdır. Eritromisine ve penisiline direnç rapor edilmiştir. Klinik çalışmalarla yalnızca eritromisin ve penisilin araştırıldığı için önerilen antibiyotiklerdir. Tedavi 14 gün boyunca verilir. Deri difterili bazı hastalar 7-10 gün tedavi edilmiştir. Eritromisin nazofarenks taşıyıcılığının eradikasyonunda penisiline göre çok daha üstündür.

Antibiyotik tedavisi, antitoksin tedavisinin yerini tutmaz. Organizmanın eliminasyonu için tedavinin tamamlanmasından 24 saat sonra burun ve boğazdan (veya deriden) alınan örneklerin en az 2 ardışık kültürünün negatif sonuçlarıyla belgelenmelidir. Kültürlerden herhangi birinde *C. diphtheriae* ürerse tedavi eritromisinle tekrarlanır. On dört gün süreyle kullanılacak antibiyotik seçenekleri için doz aşağıdakilerden biri gibi olmalıdır:

- **Eritromisin:** 40-50 mg/kg/gün, her 6 saatte bir, maksimum 2 g/gün, ağız yoluyla veya damar içine
- **Kristalize penisilin G:** 100.000-150.000 ünite/kg/gün her 6 saatte bir, damar içine veya kas içine
- **Prokain penisilin:** 25.000-50.000 U/kg/gün her 12 saatte bir, maksimum 1,2 milyon U, kas içine
- **Penisilin V:** 250 mg, günde 4 kez, ağız yoluyla.

Destekleyici Bakım

Farenks difterili hastalar için damlacık önlemleri, deri difterili hastalarda temas önlemleri alınır. Deri yaraları sabun ve su ile iyice temizlenir. Hastalığın akut dönemi sırasında, genellikle semptomatik kardiyak hasar riski geçene kadar ≥ 2 hafta boyunca yatak istirahati esastır, toksisite derecesi ve kalp tutulumuna göre fiziksel aktivite sınırlandırılır. Orofarenks veya larenks difterisi olan hastalar, hava yolu obstrüksiyonu ve aspirasyon belirtileri açısından yakından izlenmelidir. Konjestif kalp yetmezliği ve yetersiz beslenme geliştiğinde uygun müdahale yapılmalıdır.

Kortikosteroidler komplikasyonları azaltmaz ve tedavi için önerilmemektedir. Miyokardit tedavisi için digitalis kullanımı, kontrolsüz aritmi oluşumuna yol açabilir.

Difteri hastalığının prognozu organizmanın virülansına (gravis alt türü en yüksek ölüm oranına sahiptir), hastanın yaşına, başışıklama durumuna, enfeksiyon bölgesine, komplikasyonların varlığına, şiddetine ve antitoksin uygulama hızına bağlıdır. Larenks veya boğa boyunlu difteriden kaynaklanan mekanik tıkanma ve miyokardit çoğunlukla ölüm nedenidir. Tedavi

başlangıcında belirgin klinik miyokardit olan veya olmayan ventriküler ektopi ölümcül seyri öngörür.

Enfeksiyondan sonra hastalarda difteri toksinine karşı antikor geliştiremez ve kalıcı bağışıklık oluşmaz ve iyileşme sonrası difteri aşısı uygulanmalıdır.

Önleme (Profilaksi)

Ev içinde bir olguya maruz kaldıktan sonra difteri gelişme riski yaklaşık %2'dir ve difteri taşıyıcısına maruz kaldıktan sonra risk %0,3'tür. Hasta kişiyle ev içi temaslarında bildirilen taşıyıcılık oranları %0-25'tir.

Tüm asemptomatik temaslar ve bir hastayla yakın solunum veya fiziksel teması olan kişiler için öneriler şunlardır:

- Yedi gün boyunca hastalık açısından yakından izlenmelidir.
- Burun, boğaz ve herhangi bir deri lezyonu varsa kültür alınmalıdır. Antibiyotik profilaksi etkilidir ve bağışıklama durumuna bakılmaksızın uygulanır:
- Eritromisin (40-50 mg, maks 1 g/gün) ağızdan 7-10 gün süreyle, ya da
- Benzatin penisilin G (<30 kg çocuklar için 600.000 ünite veya ≥30 kg çocuklar için 1.200.000 ünite) kas içi tek doz
- Taşıyıcı olduğu kanıtlanmış temaslar için tedavi tamamlandıktan sonra farenks kültürleri tekrarlanmalıdır. Kültürler pozitifse, 10 günlük ek bir eritromisin tedavisi uygulanmalı ve takip kültürleri tekrar yapılmalıdır.
- Asemptomatik, önceden aşılansız yakın temaslar, 5 içinde difteri toksoidi içeren bir aşının rapel dozunu almamışlarsa, yaşa uygun difteri toksoidi içeren aşı tekrarlanmalıdır
- At difteri antitoksininin ek fayda sağladığına dair bir kanıt olmadığından aşılansız yakın temaslarda kullanılması önerilmez.

Asemptomatik taşıyıcılar için öneriler aşağıdaki gibidir:

- Yedi-on gün boyunca antibiyotik profilaksisi verilir.
- Eğer difteri için aşılansız eksikse (son 5 yıl içinde rapel yapılmaması dahil) yaşına uygun şekilde aşılanır.
- Tedavinin kesilmesinden sonra en az 24 saat arayla alınan en az iki ardışık kültürün sonuçları *C. diphtheriae* için negatif olana kadar bireyi damlacık izolasyonu (solunum yolu kolonizasyonu) veya temas izolasyonu (sadece deri kolonizasyonu) uygulanır.
- Hastaya ve taşıyıcıya tedavinin tamamlanmasından en az 2 hafta sonra kültür tekrarı yapılmalı; kültür sonucu pozitifse, 10 günlük ek eritromisin tedavisi verilmeli ve takip kültürleri yapılmalıdır.

Ne penisilin ne de eritromisin, taşıyıcılığı %100 ortadan kaldırmaz. Eritromisin direnci bildirildiği için izolatların duyarlılık testi yapılmalıdır. Toplumdaki kişilerin, bilinen maruziyet olmadan gündelik temaslarının araştırılması, son derece düşük taşıyıcılık oranları olduğunu göstermiştir ve rutin olarak önerilmemektedir.

Aşı

C. diphtheriae'nin neden olduğu ciddi hastalıklara karşı koruma bağışıklamayla mümkündür. Bağışıklama, toksijenik

C. diphtheriae'nin daha sonra solunum veya deri yoluyla taşınmasını engellemese de, dokuda yayılımını azaltır, toksik komplikasyonları önler ve organizmanın bulaşmasını azaltır. Toplumun en az %70-80'i aşılandığında sürü bağışıklığı sağlanır. Tamamen aşılansız kişiler asemptomatik taşıyıcı olabilir veya hafif boğaz ağrısından yakınabilir.

Bağışıklamada difteri toksoidi kullanılır. Difteri toksoidi, toksinin formaldehitte muamele edilmesiyle hazırlanır. Toksoid miktarının bir ölçüsü olan flokülasyon limiti (Lf) içeriğine göre aşı "D" ya da "d" formülasyonunda üretilir. Altı ay-altı yaş arası çocuklar için DTaP (aselüler boğmaca, difteri ve tetanoz toksoidleri), DT (difteri ve tetanoz toksoid aşısı) 0,5 mL doz başına 6,7-25,0 Lf ünite difteri toksoidi içerir. Yetişkin preparatı Td (difteri ve tetanoz toksoidleri), Tdap (aselüler boğmaca, difteri ve tetanoz toksoidleri) 0,5 mL doz başına en fazla 2-2,5 Lf ünite toksoid içerir. Artan yaşla birlikte difteri toksoidinin reaktogenitesi de arttığı için ≥7 yaşındaki bireyler için daha düşük difteri toksoidi içeren aşılar tercih edilir.

Difteri aşısı şu aşılama takviminde uygulanır:

- Altı hafta-altı yaş arasındaki çocuklara 2, 4 ve 6 aylarda, 15-18 ayda ve 4-6 yaşında bir rapel doz olarak toplam 5 kez yapılır.
- Daha önce hiç difteri aşısı olmamış 7 yaş ve üzeri kişiler için 3 kez daha düşük seviyeli toksoid içeren "d" aşısıyla, en az 4 hafta arayla 2 doz ve 2. dozdan 6 ay sonra 3. doz yapılır. Birinci doz Tdap, sonraki dozlar Td olmalıdır.
- On bir-on iki yaşlarında Tdap ile bir rapel doz önerilir.
- Aşılama serisi tamamlandıktan sonra her 10 yılda bir Td tya da Tdap yapılmalıdır.

Tetanoz ve difteri toksoidinin tek kontrendikasyonu, önceki bir dozdan sonra nörolojik veya şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyon öyküsüdür. Aşıya bağlı lokal yan etkiler aşı yapılması için engel olarak değerlendirilmez.

Haemophilus influenzae tip b (Hib), meningokok ve difteri toksoidi (PRP-D) veya difteri toksini varyantı CRM197 proteini içeren konjuge pnömokok aşıları, difteri toksoid aşılamasının yerine geçmez ve aşı cevabını etkilemez.

KAYNAKLAR

1. American Academy of Pediatrics. Diphtheria. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics: 2021:304-307.
2. Daskalaki I. *Corynebacterium diphtheriae*. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2018:773-778.e1.
3. Padhye A, Fritz SA. Diphtheria (*Corynebacterium diphtheriae*). In: Kliegman RM, St. Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 21st ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2020:1458-1462.e1.
4. Stechenberg BW. Diphtheria. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P, eds. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2019:931-938.e2.

b- Moniliyazis

Prof. Dr. Nevin Hatipoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Giriş ve Tanım

Moniliyazis, genellikle *Candida albicans*'ın neden olduğu deri ve/veya mukozaların tutulduğu bir mantar enfeksiyonudur. Lezyonlar gözler, ağız, vajina, deri tırnaklar, ösofagus ve trakeaya yerleşebilir.

Monilia Latince "monile" kökünden gelir ve anlamı *C. albicans*'ın zincir şeklindeki sporlarına atıfta bulunularak dizilmiş boncuklardan oluşan kolye demektir. Önceleri *Monilia albicans* olarak tanımlanan bu organizma, 1939 yılında New York'ta yapılan Uluslararası Mikrobiyoloji Kongresi'nde yeniden yapılan mantar sınıflandırmasında *Candida albicans* olarak tanımlandı. Moniliyazis günümüzde özellikle ağız mukozasına yerleşen fırsatçı bir enfeksiyon olarak "kandidiyaz" "kandidoz", ve "pamukçuk" (İngilizce "thrush") için kullanılan bir terimdir. İlk kez 1838'de çocuk doktoru Francois Veilleux tarafından tanımlanmıştır.

Tedavi edilmeyen *Candida* enfeksiyonu, diğer organların dahil olabileceği ve sepsise yol açabileceği sistemik bir enfeksiyona yol açma riski taşır.

Epidemiyoloji

Moniliyazis hem bağışıklığı normal hem bağışıklığı baskılanmış hastalarda kaydedilmiştir. En çok yenidoğanlar, küçük bebekler, yaşlılar ve gebelerde görülür. Bebeklerin ilerleyen yaşıyla sıklığındaki azalma konak bağışıklığının olgunlaşmasıyla bağlantılıdır. Öte yandan, immün-baskılanmış bireylerde her yaşta görülür. Sıklık erkek ve kadında eşittir.

İmmün-baskılanma sistemik veya lokal koşullarda ortaya çıkar. İnhale kortikosteroidlerin astım/kronik obstrüktif akciğer hastalığı tedavisi gibi kronik kullanımında ağız mukozasında bölgesel immün-baskılanma gelişir. Protez varlığı (örneğin, diş protezi) de ilgili alanda immün sistemde yetersizlik nedenidir. Sistemik immün-baskılanma tablolarına aşağıdaki durumlar örnektir:

- Çok küçük ve ileri yaş
- Primer immün yetersizlikler (hücrel immün yetersizlikler, nötropeni, fagosit işlev bozuklukları, vb.)
- HIV enfeksiyonu ve AIDS
- Kemik iliği/organ kanserleri (örneğin; lösemi, lenfoma)
- Kemik iliği nakli

- Solid organ nakli (karaciğer, böbrek)
- Parenteral hiperalimentasyon
- İlaçlar (steroid, kanser sitotoksik terapi)
- Radyoterapi
- Uzun süre antibiyotik kullanımı
- İntravasküler kateterler, foley sonda, mekanik ventilasyon
- Yanıklar, şiddetli travma, ameliyat geçirme
- Diyabet, böbrek yetersizliği
- Uzun süreli hastanede yatış
- Vitamin eksiklikleri
- Yetersiz beslenme
- Sigara

Candida enfeksiyon gelişimindeki ilk adım, mukokutanöz yüzeylerin kolonizasyonudur. Moniliyazis anneden bebeğine emzirme, kişiden kişiye öpüşme veya kişisel eşyaların ortak kullanımı yoluyla bulaşabilir. Yenidoğanda en sık postnatal yaşamının 3-4. haftasında görülür ve (muhtemelen konak bağışıklığının gelişmesi sayesinde) 6 aydan büyük bebeklerde daha az yaygındır.

Etiyoloji ve Patogenez

Mantarlar; mayalar, küfler veya dimorfik mantarlar şeklinde bulunan ökaryotik organizmalardır. *Candida* türleri rezervuar olara hem insan hem hayvanlar bulunan mayalardır. Ayrıca, gıdalar, tezgahlar, klima havalandırmaları, zeminler, solunum cihazları ve hastane ortamından sıklıkla saptanabilirler. Ayrıca gastrointestinal, genitoüriner ve solunum yollarının hastalıklı deri ve mukoza zarlarının normal kommensalleridir. Klinik olarak en sık karşılaşılan ve en büyük öneme sahip maya mantarı *Candida albicans*'dır. Daha nadir olarak *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis*, *C. stellatoidea* kandidiyazise yol açabilirler. *Candida*'lar ağız boşluğunda, gastrointestinal ve genitoüriner sistemde yaygın olarak bulunurlar ve sadece uygun koşullar ortaya çıktığında patojen hale gelirler.

Gebede vajinal *Candida* enfeksiyonu varlığı durumunda yenidoğan doğum kanalından geçerken deri ve mukozaları kolonize olur. Böylece doğum sonrasındaki ilerleyen günlerinde ağızda moniliyazis gelişebilir. Bunun yanında, yenidoğanlar derisinde *Candida* kolonizasyonu olan annenin göğsünden

anne sütü emdiği sırada da Candida bulaşmış olur. Ağızda Candida enfeksiyonu, mide-bağırsak sisteminde distale ilerler ve Candida bez dermatiti gelişir.

Patoloji

Sağlıklı kişilerde bağışıklık sistemi ve normal bakteri florası Candida üremesini engeller. Bağışıklık sisteminde bozulma mantarın aşırı büyümesine olanak verir. Kontrol dışı kalan mantar çoğalması epitel hücrelerinin pul pul dökülmesiyle keratin, ayrıca bakteri ve nekrotik doku birikir. Kümelenen debris sayesinde psödomembran oluşur ve moniliyazisin prototip bulgusu ortaya çıkar.

Klinik

Moniliyazis, dil, yanak mukozasında ve diş etlerinin yüzeylerinde yama tarzı beyaz yumuşak, hafif kabarık, psödomembranöz plak şeklinde lezyonlarla karakterizedir. Lezyonlar hem ağız mukozası, dil, hem de sert ve yumuşak damakta yerleşimli olabilir. Genellikle ağrısızdır ve tat algısını ifade edebilen hastalarda tat kaybıyla ilişkili olabilir. Plakları bir dil basacağıyla kazımak zordur; kazınırsa iltihaplı, ağrılı kanamalı olabilir.

Ağız bölgesindeki kandidiyazis şu şekillerde ortaya çıkabilir:

- **Membranöz kandidiyazis:** En yaygın durumdur, mukoza yüzeylerinde kremi beyaz, kıvrımlı plaklar ile karakterizedir.
- **Eritematöz kandidiyazis:** Dilin arka kısmında kırmızı ağrılı silikleşmiş dil papillaları ve sert damakta kızarıklık görülür. En sık ağız mikrobiyotasının bozulmasından sonra (örneğin, antibiyotik kullanımından sonra) ortaya çıkar.
- **Kronik atrofik kandidiyazis (protez stomatiti):** Hastalığın en yaygın biçimlerinden biridir; damağın protezlerle temas eden kısmında kronik eritem ve ödem içerir.
- **Medyan eşkenar dörtgen (rhomboid) glossit:** Dilin ortası ve arkasına doğru ortaya çıkan, eşkenar dörtgen şeklini andıran ve genellikle 2 cm'den daha büyük olmayan kızarıklık ve lingual papilla kaybı ile karakterize lezyon; inhale steroid kullanan hastalarda ve sigara içenlerde görülür.
- **Açısal keilit (angular cheilitis, perlèche):** Ağız köşelerindeki deride ağrı, kızarıklık ve çatlakların olduğu bir enflamasyondur.
- **Kandidal lökoplaki:** Kronik hiperplastik kandidiyazisdir ve premalign potansiyele sahip bir durumdur.

Ayrıca, deri-mukoza tutulumu şeklinde vücudun diğer bölgelerinde de Candida döküntüleri gözlenebilir: yenidoğanda bebek bezi dermatiti, yetişkinde yemek borusunda Candida özofajiti gibi. Özofajitte disfaji, odinofaji, sternum arkasında ağrı, epigastrik bölgede ağrı, mide bulantısı ve kusma vardır.

Genitoüriner sistem deri-mukoza kandidiyazisi şunlardır:

- **Vulvovajinal kandidiyazis:** Vajina ve labialarda kızarıklık, kalın, pıhtı benzeri bir akıntı oluşur.

- **Candida balaniti:** Peniste penis kaşınması ve beyazımsı plaklar mevcuttur.

Kronik mukokutanöz kandidiyaz: Yüz, kafa derisi, eller ve tırnaklarda şekil bozukluğuna neden olan lezyonlar vardır. Bazen oral pamukçuk ile ilişkilidir. Enfeksiyonların çoğu bebeklik döneminde veya yaşamın ilk 2 dekatında başlar. Endokrinopatiler ve otoimmün hastalıklar vardır.

Radyoloji

Deri ve orofaringeal moniliyazis veya vulvovajinal kandidiyazis tanısında görüntüleme çalışmaları gerekli değildir. Karın içinde organ tutulumu olduğunda ultrasonografi, ekokardiyografi ve bilgisayarlı tomografi incelemeleri tanıda faydalı olabilir.

Laboratuvar Bulguları

Moniliyazisin tipik lezyonu olan plaklardan Gram-boyama ile büyük, oval, Gram-pozitif mayalar görülebilir. Potasyum hidroksit (KOH) boyamayla tomurcuklanan mayaları olmadan bölmeli hifler (pseudohyphae=yalancı hifler) gösterilir. Candida yapılarının tanımlanmasını geliştirmek için Gomori metenamin boyası ve periyodik asit-Schiff gibi özel mantar boyaları kullanılmalıdır. Kesin tanı için mantar plaklarından kültür yapılabilir. Kültür yapıldığında hem tip tayini hem antifungal duyarlılık testi yapılması mümkündür.

Yenidoğan ve küçük bebekler dışındaki moniliyazisli hastalar için altta yatan bir bağışıklık sistemi bozukluğu için tanısız araştırmalar yapılmalıdır.

Ayırıcı Tanı

Moniliyaziste tanı genellikle görünüm ve risk faktörlerine dayalı olarak klinik bulgularla konur. Ağızda hairy lökoplaki (Ebstein-Barr virüsünün tetiklediği bir durum), anjiyoödem, aftöz stomatit, herpes gingivostomatit, herpes labialis, kızamık (Koplik lekeleri), perioral dermatit, Steven-Johnsons sendromu, histiyositoz, blastomikoz, lenfohistiyositoz, difteri, özofajit, sifiliz ve streptokok farenjitisiyle ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Tedavi ve Prognoz

Hastanın tutulum derecesi ve immünosupresyon varlığı tedavi planında dikkate alınmalıdır. Genel olarak, antifungal ajanlarla tedavi yapılması önerilir.

Sistemik belirtilerin yokluğunda, zamanında doğmuş bebeklerde deri kandidiyazis için topikal antifungal tercih edilir. Hafif moniliyaziste ağız içine nistatin süspansiyonla topikal tedavi önerilir. Bez dermatiti klotrimazol, mikonazol ile tedavi edilir. *Candida vulvovaginitis*, topikal antifungal formülasyonlar veya oral azoller ile tedavi edilir. Daha şiddetli hastalıkta 7-14 gün süre flukonazol ile sistemik tedavi verilmelidir.

Tedaviye cevap vermeyen, dirençli Candida suşlarıyla olan hastalıkta ağız yoluyla ve birkaç hafta süreyle itrakonazol, posakonazol veya vorikonazol gibi daha geniş mantar etkinliğine

sahip ilaçlar kullanılabilir. Ağızdan yeterli beslenememe, ek hastalıkları nedeniyle hastaneye yatırılması gereken hastalara damardan flukonazol, kaspofungin, lipozomal amfoterisin B kullanılabilir.

Küçük bebeklerdeki pamukçuk tedavisinde kullanılan nistatin, *Streptomyces noursei* suşu tarafından üretilen antifungal bir antibiyotiktir. Amfoterisin B gibi bir polien bileşimidir. *C. albicans* ve diğer bazı maya mantarlarına karşı *in vitro* fungistatiktir. Etki şekli tam olarak bilinmemektedir. Gastrointestinal sistemden, deriden veya mukoza zarlarından zayıf şekilde emilir ve toksik değildir. Prematürelde *Candida* enfeksiyonlarının profilaksisinde de kullanılmaktadır.

İnhale steroid alan hastalar her kullanımdan sonra ağıza su ile gargara yapmalıdır. Diyabetin kontrolü sıkı şekilde sağlanmalıdır. Yetersiz beslenme gibi bir risk faktörü varsa düzeltilmelidir. Akılcı antibiyotik kullanımı özendirilmeli, gereksiz ve uzun süreli antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır. Diş protez hastalarına uygun ağız hijyeni talimatları verilmelidir.

Prognozda, bağışıklığı yeterli olan hastalarda iyi gidiş görülürken bağışıklığı baskılanmış olanlarda tam olarak iyileşmek için

bağışıklıklarını baskılayan durumlarının eşzamanlı tedavisine ihtiyaç duyulur.

Çoğu *Candida* enfeksiyonu deri ve mukozalarda sınırlıdır ve ölüme neden olmaz. Bununla birlikte, ağır birincil ya da ikincil immün yetersizliği olan hastalarda, deri-mukoza enfeksiyonları antifungal tedaviye dirençli hale gelebilir ve şiddetli iç organ tutulumu yapan *Candida* enfeksiyonlarına ilerleyebilir.

KAYNAKLAR

1. American Academy of Pediatrics. Candidiasis. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics: 2021:246-252.
2. Ericson JE, Benjamin DK. *Candida*. In: Kliegman RM, St. Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 21st ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2020:1640-1643.e1.
3. Fisher BT, Smith PB, Zaoutis TE. Candidiasis. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P, eds. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2019:2030-2047.e6.
4. Smith PB, Steinbach WJ. *Candida* species. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2018:1231-1237.e3.

c- Boğmaca

Prof. Dr. Nevin Hatipoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ VE TANIM

Boğmaca, üst üste gelen inatçı ve spazmlar şeklinde öksürük nöbetleri ile karakterize bir akut solunum yolu enfeksiyonudur. Her yaştaki duyarlı bireyde ve özellikle 5 yaşından küçük çocuklarda ağır hastalık şeklinde görülebilir. En tipik özelliği boğulurcasına olan aralıksız öksürük nöbetleridir.

EPİDEMİYOLOJİ

Boğmaca dünyanın her yerinde görülebilen bir bulaşıcı hastalıktır. Aşının rutin olarak kullanıma girmesi ile sıklığı çok azalmıştır. Bununla birlikte enfeksiyon endemik olup duyarlı kişilerde 3-4 yılda bir epidemiler yapmaktadır. Hastalığı geçirme veya aşılama yaşam boyu bağışıklık bırakmaz. Etken ile doğal karşılaşmanın azalması nedeni ile tekrar karşılaşmanın olmaması ve çocukluk çağı aşılama sonucunda pekiştirme aşılamanın yapılamaması sonucu, son yıllarda tüm dünyada 10 yaş üzerindeki olgu sayısında artış gözlenmektedir. Hastalık sıklığı 6 aydan küçük bebeklerde ve 10-14 yaş arasında yüksektir. Hastalık mevsimsel farklılık göstermemekle birlikte Temmuz-Ekim ayları arasında sıklığı artmaktadır.

Boğmaca çok bulaşıcı bir hastalıktır. Hasta kişinin salgıları ile temas sonrası, duyarlı kişilerde hastalık gelişme oranı %90'ın üzerindedir. Etken dış ortamda uzun süre yaşayamaz. İnsanlarda kronik taşıyıcılık bildirilmemektedir. Ev içi yoğun temas sonrası aşılan kişilerde dahi enfeksiyon gelişme oranı %80'dir. Ayrıntılı bir öykü ile olguların büyük kısmında semptomatik bulaştırıcı olgu belirlenebilir. Öksüren ergen ve erişkinler çocukluk çağı boğmaca enfeksiyonları için en önemli kaynaktır. Makrolit tedavisinin 5. gününde nazofarenks örneklerinden alınan kültür negatifleşmektedir.

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Hastalığın etkeni *Bordetella pertussis* adında ufak, Gram-negatif, aerobik, sporsuz, hareketsiz bir kokobasildir. İnsan bu bakteri için tek konaktır. Etken ilk iki hafta üst solunum yollarında bulunur ve bulaşma öksürük damlacığı ile olur. Olguların %5'inde etken olarak *Bordetella parapertussis* saptanmaktadır.

B. pertussis pertussis toksini (PT) adı verilen majör virülans faktörü içerir. Ayrıca biyolojik olarak aktif bazı ürünler salgılar.

Bunların arasında filamentöz hemaglutinin (FHA), fimbriyal proteinler (Fim) ve pertaktin (Pn) en önemlileridir. Pertussis toksini, hastalığın sistemik bulgularının büyük kısmından, lenfositozdan ve solunum yolu bulgularına neden olan epitel hasarından sorumludur.

PATOLOJİ

Boğmacada lezyonlar ön planda bronş ve bronşiyollerine ilgilendirir. Ayrıca trakea, larenks ve nazofarenks mukozasında da lenfosit ve polimorf nüveli lökositlerden zengin iltihabi değişiklikler gözlenir. Bronş epitelinin alt ve orta tabakalarında nekroz ile nötrofil ve makrofaj hücrelerinden zengin bir fokal infiltrasyon görülür. Küçük bronşlarda mukus tıkaçları bulunur. Bu tıkaçlar amfizem, atelektazi ve bronşektazi komplikasyonuna yol açabilir.

KLİNİK

Boğmacanın kuluçka dönemi 6-20 gün, hastalığın toplam süresi ise 6-12 haftadır. Her biri yaklaşık 2 hafta süren kataral, paroksizmal ve nekahat dönemi olmak üzere 3 evre gösterir.

Kataral veya prodromal evre hafif ateş, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, konjonktivit gibi üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile karakterize olup en bulaştırıcı dönemdir. Bu evrenin sonuna doğru kuru, aralıklı, özellikle geceleri gelen öksürük nöbetleri başlar.

Paroksizmal evre 3-6 hafta sürebilir ve boğmaca için çok tipik olan nöbetler görülür. Ekspiryum süresinde hasta üst üste, kesik kesik, boğulur tarzda öksürür, bunu izleyerek derin ve sesli bir inspiriyum yapar. Sesli inspiriyumun (repriz) nedeni, yarı kapalı olan solunum yollarından aniden havanın geçmesidir. Öksürük nöbetleri sırasında hasta kızarır, morarır, gözleri firlar, dil dışarıya sarkar, boğulma hissi yüz ifadesinden okunur. Hasta koyu, yapışkan, mukoid balgam çıkarınca rahatlar. Çocuklar öksürük nöbeti sonunda kusabilirler. Nöbetler sırasında terleme, baş ve boyun toplar damarlarında şişme, bilinç bozukluğu ve havale görülebilir. Burundan ve göz içinde kanamalar gelişebilir. Hareket, heyecan, ışık, çevre değişikliği gibi faktörler nöbetleri artırır. Nöbetler arasında hastanın genel durumu iyidir. Giderek nöbet sayısı ve sıklığı azalarak hasta nekahat dönemine girer.

Nekahat döneminde kusma azalır, iştah artar ve hasta göreceli olarak normale döner. Üç aydan küçük çocuklarda kataral evre

kısa sürer; hastalık aniden apne, siyanoz ve gasping nöbetleri ile başlar. Bir yaştan altındaki çocuklarda ise nekahat evresinde aralıklı olarak paroksizmal öksürük nöbetleri görülebilir. Boğmacayı izleyen hafta ve aylarda araya giren basit solunum yolu enfeksiyonları ile nöbetler tekrarlayabilir. Aşılı çocuklarda hastalığın tüm evreleri daha kısa sürer ve nöbetlerin şiddeti azdır.

LABORATUVAR BULGULARI

Boğmaca olgularında paroksizmal evrede lökositoz ($20.000-100.000/mm^3$) ve mutlak lenfositoz tipiktir. Lenfositler T- ve B-lenfositleri olup viral enfeksiyonlarda görülenlerden farklı olarak normal hücrelerdir. Lökositlerin çok yükselmesi ve beraberinde trombositozun varlığı kötü prognoz işaretidir.

Hastalığın kesin tanısı *B. pertussis*'in kültürde üretilmesidir. Kataral evrede ve erken paroksizmal evrede alınan nazofarenks kültürünün Bordet-Gengou besiyerine ekilmesi ile etken üretilebilir. Nazofarenks materyalinde direkt floresan antikor yöntemi ile organizma hızla gösterilebilir. Bu yöntem daha önceden antibiyotik tedavisi almış hastalarda da pozitif sonuç vermesi açısından önemlidir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), *B. pertussis* bakterisinin DNA sekanslarını tespit eden moleküler bir teknik olup, kullanımı son yıllarda giderek artmıştır. Kültürün aksine, PZR tayini için örnekte yaşayan bakteri olması gerekmektedir. Yanlış pozitiflik riski sebebiyle sadece semptomatik bireylerin test edilmesi önerilmektedir. En yüksek duyarlılık, bakterinin halen nazofarenkste olduğu öksürüğün başlangıcından sonraki ilk 3 haftadır. Hastalığın serolojik tanısında organizmanın birçok komponentine karşı gelişen antikor düzeyleri akut ve nekahat dönemi serumlarında ölçülebilir. En sık PT veya FHA'ya karşı gelişen antikorlar tayin edilmektedir.

RADYOLOJİ

Akciğer grafisinde perihiler infiltrasyon, atelektazi, bazen de kelebek tarzında infiltrasyon görülebilir. Parenkimal konsolidasyon varlığı ikincil bakteriyel enfeksiyon bulgusu olarak değerlendirilmelidir. Nadiren pnömotoraks, pnömomediastinum veya deri altı amfizemi gelişebilir.

AYIRICI TANI

Boğmaca tanısı tipik paroksizmal nöbet sırasında kolayca konabilir. On dört günden kısa süreli akut öksürüğü olan bir çocukta paroksizmal öksürük, sesli inspiyum ve öksürük sonrası kusma yakınmalarından en az birinin varlığı ve bilinen bir olgu ile temas öyküsü klinik olarak boğmaca tanısı koymak için yeterlidir. Ayırıcı tanıda çocukluk çağında uzayan, paroksizmal öksürük nedenleri arasında yer alan *Mycoplasma pneumoniae*, klamidy, parainfluenza ve influenza virüsleri, enterovirüsler,

RSV ve adenovirüs enfeksiyonları düşünülmelidir. Çocukluk çağında bronşiyolit, bakteriyel pnömoni ve kistik fibroz da spazmodik öksürük atakları ile seyredebilir. Tüberküloz veya diğer nedenlere bağlı olarak gelişen mediastende lenfadenopatinin bronşlara ve trakeaya bası yapması da boğmaca benzeri öksürük nedenidir.

TEDAVİ VE PROGNOZ

Boğmaca hastalığının laboratuvar tanısı zor olduğu için klinik tanı konulduğunda antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Antibiyotik tedavisi hastalığın kataral veya erken paroksizmal evresinde (ilk 7-10 gün) verildiği zaman klinik semptomlarda belirgin bir azalma saptanır. Komplikasyonlar açısından yüksek riskli olduğu için tedaviye erken başlanması özellikle 6 aydan küçük bebeklerde oldukça önemlidir. Tedavinin daha geç başlatıldığı olgularda ise klinik bulgular değişmez, ancak organizmanın nazofarenksten eliminasyonunu sağlamak için tüm olgulara antibiyotik tedavisi verilmelidir. Tüm yaş gruplarında 14 günlük eritromisin tedavisi verilir. Temaslı erişkinlerin korunması için eritromisin kullanılabilir. Eritromisinin gastrointestinal yan etkileri siktir ve süt çocuklarında pilor stenozu sıklığında artışa neden olabilir. Yeni makrolitlerden azitromisin ve klaritromisin benzer etkinliğe sahip olup, daha kısa süreli tedavi seçenekleri sunmaktadır. Makrolitleri tolere edemeyen ya da alerjik hastalarda trimetoprim-sulfametoksazol kullanılabilir. Tablo 1'de boğmaca tedavisinde kullanılan antibiyotikler ve dozları özetlenmiştir.

Boğmacalı hastaların tedavisinde destek bakım çok önemlidir. Üç ayın altındaki çocuklar mutlaka hastanede izlenmelidirler. Prematüre doğan çocuklar, kalp, akciğer, kas veya nörolojik hastalıkları olan olgular komplikasyon gelişimi açısından yüksek risklidirler. Hastanın olabildiğince sakin tutulması nöbet sayısını azaltır. Yeterli sıvı desteği ve beslenme sağlanmalıdır. Ağır olgularda oksijen, nemli hava, damardan beslenme ve aspirasyon uygulanabilir. İzlemede hastanın nöbet sayısı ve süresi diğer vital bulgular ile birlikte kaydedilmelidir. Özellikle 4 ay altı bebekler, lökosit sayısı $>30.000/mm^3$ olanlar, apne, nöbet, solunum sıkıntısı ve/veya kalp yetersizliği olan hastaların yoğun bakım ünitesi olan merkezlerde izlenmesi önerilir. Kortikosteroid ve bronkodilatör tedavisinin yararı konusunda kanıt yoktur ve aerosol şeklinde verilen tedaviler nöbetleri provoke edebilir.

Boğmaca 6 ayın altındaki çocuklarda önemli bir hastalık ve ölüm nedenidir. Süt çocuklarında boğmacaya bağlı gelişen en sık komplikasyon pnömonidir. Sinüzit, otit, viral ve bakteriyel süper enfeksiyonlar, kusmaya bağlı beslenme bozuklukları, nöbet ve ensefalopati ise diğer komplikasyonlardır. Ayrıca konjunktiva ve sklerada kanama, gövdenin üst kısmında peteşi, epistaksis, merkezi sinir sistemi ve retinada kanama, pnömotoraks, deri altı amfizemi, göbek ve kasıkta fıtık, rektal prolapsus, dilde frenulum yaralanması görülebilir. Ufak süt çocuklarında hipoksi ve kanamalara bağlı olarak nöbet gelişebilir.

Tablo 1. Boğmaca olgularında tedavi ve korunmada kullanılacak antibiyotikler ve dozları

Yaş grubu	Primer tedavi			Alternatif tedavi
	Azitromisin	Eritromisin	Klaritromisin	TMP-SMZ
<1 ay	İlk tercih; 10 mg/kg/gün, tek doz, 5 gün süre ile verilir.	Önerilmez, azitromisin temin edilemediğinde, 40 mg/kg/gün, 4 dozda, 14 gün süre ile verilir.	Önerilmez.	<2 ay bebeklerde, kernikterus riski nedeniyle kontraendikedir.
1-5 ay	10 mg/kg/gün, tek doz, 5 gün süre ile verilir.	40 mg/kg/gün, 4 dozda, 14 gün süre ile verilir.	15 mg/kg/gün, 2 dozda, 7 gün süre ile verilir.	≥2 ay, TMP 8 mg/kg/gün + SMZ 40 mg/kg/gün, 2 dozda, 14 gün süre ile verilir.
≥6 ay bebek ve büyük çocuk	İlk gün: 10 mg/kg/gün, tek doz (maksimum 500 mg), 2-5 gün: 5 mg/kg/gün, tek doz (maksimum 250 mg) verilir.	40 mg/kg/gün, 4 dozda, 7-14 gün süre ile (maksimum 2 g/gün) verilir.	15 mg/kg/gün, 2 dozda, 7 gün süre ile, (maksimum 1 g/gün) verilir.	TMP 8 mg/kg/gün + SMZ 40 mg/kg/gün, 2 dozda, 14 gün süre ile (maks. TMP 320 mg/gün, SMZ 1.600 mg/gün) verilir.
Ergen ve erişkin	İlk gün: 500 mg, tek doz, 2-5 gün: 250 mg, tek doz verilir.	2 g/gün, 4 dozda, 7-14 gün süre ile verilir.	1 g/gün, 2 dozda, 7 gün süre ile verilir.	TMP 320 mg/gün + SMZ 1.600 mg/gün, 2 dozda, 14 gün süre ile verilir.

Aktif koruma: Hastalıktan korunmak için en iyi yol aşı ile bağışıklamadır. Yenidoğanda boğmacaya karşı bağışıklık yoktur. Küçük süt çocuklarında mortalite yüksek olduğundan erken yaşta aşılama önemlidir. Aşılama 2 aylıkta başlatılır. Dört veya 8 hafta ara ile 3 doz kas içine olarak uygulanır. Son aşından bir yıl sonra 4. doz (18. ay) ve 4-6 yaşları arasında bir rapel dozu yapılır. Boğmaca aşısının tam hücre aşısı ve aselüler aşı olmak üzere iki formu vardır. Tam hücre aşısı yıllardır tüm dünyada difteri ve tetanoz aşısı (DTP) ile kombine olarak kullanılmaktadır. İnaktive edilmiş bakterinin tüm hücresel komponentlerini içeren aşının etkinliği %70-90'dır. Tam hücreli boğmaca aşısı ile sık olarak enjeksiyon yerinde kızarıklık, şişlik, ağrı gibi lokal etkiler ve yüksek ateş, huzursuzluk, tiz sesle ağlama, dalginlık gibi sistemik yan etkiler oluşabilir. Nadir olarak anafilaksi, 3 saatten uzun süren ve teskin edilemeyen tiz sesli ağlama, 40,5 °C'yi aşan ateş, hipotonik yanıtızlık sendromu, febril veya afebril konvülsiyonlar ve akut ensefalopati gibi daha ciddi tablolar gelişebilir. Tam hücre aşısının bu istenmeyen etkileri aselüler aşı geliştirilmesine neden olmuştur. Aselüler boğmaca aşısı difteri ve tetanoz aşısı (DTaP) inaktif poliovirus (IPV) ve *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) aşıları ile kombine olarak uygulanmaktadır. Farklı aselüler aşı türleri inaktive PT ve bakteriyel komponentlerden Fim, Pn veya FHA'dan bir veya birkaçını içermektedir. Aşının etkinliği tam hücre aşısına eş değerdir. Buna karşın lokal ve sistemik yan etkiler son derece nadirdir. Ancak ensefalopati ve anafilaktik şok gibi son derece nadir görülen yan etkilerin aselüler boğmaca aşısında daha az görüldüğüne dair kanıt yoktur. Ülkemizde uygulanan rutin aşı takviminde 7 yaş üzerine boğmaca aşısı uygulanmamaktadır. Aşılama ile oluşan bağışıklık 4-12 yıl içinde azalmaktadır ve bu nedenle boğmaca olguları ergen ve erişkin yaşlara doğru kaymaktadır. Erişkin ve ergenlerde boğmaca bağışıklamasının sağlanması ergen/erişkin tipi aselüler pertussis aşısı içeren

absorbe (Tdap) aşısı geliştirilmiştir. Bu aşılar 7 yaşından büyüklerde boğmaca, difteri ve tetanozdan korunmak amacı ile tek doz booster olarak uygulama ruhsatı almıştır. ABD ve birçok Avrupa ülkesinde bu aşılar 11-18 yaşlarında rutin olarak uygulanmaktadır. Aşının etkinliği %62-92 olup etki süresi henüz bilinmemektedir. Erişkin tip aselüler difteri-tetanoz-boğmaca aşısı, bebekler için kullanılan aselüler boğmaca aşısının 1/3 ya da 1/4'ü oranında PT içerir. Tdap aşısının uygulama önceliği çocuklar ile temas eden sağlık personeli ve yenidoğanların aile ve yakınlarına olmalıdır.

Temas sonrası koruma: Boğmacalı hasta ile ev içi veya okul, yuva gibi ortamlarda yakın temas eden ve ciddi boğmaca komplikasyonları açısından risk altındaki kişilere yaş ve immünizasyon durumuna bakılmaksızın anti-mikrobiyal profilaksi önerilir. İndeks olgunun öksürüğünün başladığı ilk 21 gün içinde başlanan profilaksinin etkinliği en yüksektir. Aynı evin içinde yaşayan, semptomatik bir hasta ile 1 metreden daha yakın yüz-yüze temas halinde bulunan, semptomatik hastanın solunum, oral ya da burun salgılarına direkt temasta bulunan ya da semptomatik hasta ile 1 saatten daha fazla süre ile aynı kapalı ortamda bulunan kişiler "yakın temaslı" olarak kabul edilmelidir. Ciddi boğmaca komplikasyonları açısından risk altında olan 1 yaş altı (özellikle <4 ay) bebekler, gebeler, immün yetersizliği olanlar, kronik akciğer hastalığı, solunum yetersizliği, kistik fibroz gibi hastalığı olanlar ile küçük bebeklere temaslı bireylere de temas sonrası profilaksi verilmelidir. Önerilen ilaç seçimi ve dozlar, tedavi için önerilenler ile aynıdır (Tablo 1). Yedi yaş altındaki temaslı çocuklara 4 dozdan az boğmaca aşısı uygulanmış ise aşı şemasını tamamlamak için ek doz aşı uygulanmalıdır. Yedi yaştan küçük çocuklara, üçüncü doz boğmaca aşısı altı aydan daha uzun süre önce yapılmışsa ya da dördüncü doz üç yıl öncesinde yapılmışsa rapel aşılama önerilir. Anti-mikrobiyal profilaksi hastane çalışanları için önerilmemektedir. Boğmaca

şüphesi olan hastaların yatışı sırasında standart önlemlere ek olarak damlacık izolasyonu uygulanmalı, odaya giren tüm sağlık personeli maske takmalıdır. İzolasyon antibiyoterapinin 5. gününe dek sürdürülür.

KAYNAKLAR

1. Somer A, Kara M. Boğmaca (Pertussis). İçinde: A Somer, N Salman, I Yalçın (editörler). Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, 1. baskı. İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz Tic Ltd Şti. 2018;339-344.
2. American Academy of Pediatrics. Pertussis (Whooping cough). In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics. 2018:620-634.
3. Long SS, Edwards KM, and Mertsola J. Bordetella pertussis (Pertussis) and other Bordetella species. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier. 2018:890-898.
4. Souder E, Long SS. Pertussis (Bordetella Pertussis and Bordetella Parapertussis). In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 21th ed. Philadelphia, PA: Elsevier. 2020:1492-1496.



d- Kabakulak

Prof. Dr. Nevin Hatipoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ VE TANIM

Kabakulak, çocukluk çağında sık rastlanan ve başta parotis bezi olmak üzere dış salgı bezlerinin şişmesi ile karakterize bir enfeksiyon hastalığıdır. Etkili aşılama sayesinde, aşılanmanın yaygın yapıldığı bölgelerde sıklığı azalmış bir bulaşıcı hastalıktır.

EPİDEMİYOLOJİ

Kabakulak hastalığı aşılanmamış topluluklarda endemik olarak görülen bir hastalıktır. Virüs için tek konak insandır. Etken enfekte kişi ile direkt temas, damlacık yolu ile veya sekresyonlarla kirlenmiş eşyalar aracılığı ile bulaşır. Hastalık her iki cinstede eşit sıklıkta görülmekle birlikte komplikasyonlar erkeklerde daha sıktır. Aşının kullanıma girmesinden önce hastalık sıklıkla 5-9 yaşlarında görülürken, günümüzde daha çok adölesanlar ve genç erişkinlerde saptanmaktadır. Bir yaş altı çocuklarda anneden geçen antikörlerin koruyuculuğu sayesinde nadirdir. Hastalık sıklıkla geç kış ve erken ilkbahar aylarında görülür. Hastalık belirtileri gelişmeden 7 gün öncesi ile geliştikten 9 gün sonrasına kadar virüs hastanın tükürüğünden izole edilebilir. Belirtiler başladıktan 14 gün sonraya kadar virüs idrarda bulunabilir. Ancak bulaşmanın en yoğun olduğu dönem parotis bezinin şişmesinden 2 gün öncesi ile 5 gün sonrasındır. İmmün olmayan ev içi temaslılarda atak hızı %80-90 olarak bildirilmektedir.

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Etken paramiksovirusler ailesinden bir RNA virüsü olan paramiksovirüstür. Sadece insanlarda hastalık yapar ve bilinen tek bir serotipi vardır. Solunum yolu ile vücuda giren virüs solunum yolu epitelinde çoğaldıktan sonra kana karışarak viremi yapar. Viremi sırasında, başta tükürük bezleri olmak üzere dış salgı bezlerine ve diğer dokulara (iç kulak, pankreas, kalp, sinir sistemi, eklemler, böbrek, karaciğer, gonadlar ve tiroid) yerleşir.

PATOLOJİ

Kabakulak virüsü enfekte olmuş hücrelerin nekrozuna ve lenfositik enflamatuvar yanıtı neden olur. Tükürük bezi kanalları nekrotik epitel ile kaplıdır, interstisyum lenfositlerle infiltridir. Testis içindeki dokunun şişmesi fokal iskemik infarktlara neden

olabilir. Beyin omurilik sıvısı (BOS), menenjitin klinik belirtileri olmayan kişilerde bile sıklıkla mononükleer pleositoz içerir.

KLİNİK

Kuluçka süresi 16-18 gündür (12-25 gün arasında değişir). Kabakulak enfeksiyonlarının %30-40'ı subklinik olup, çocuklarda prodrom dönemi nadiren görülür. Ancak erişkinlerde ateş, ensede belirgin kas ağrısı, baş ağrısı ve halsizlik ile beliren prodrom dönemi olabilir. Hastalık sıklıkla bir veya iki parotis bezinin aniden şişmesi ile başlar. Hastaların %70-80'inde iki taraflı tutulum görülür. Parotis bezinde şişme tipiktir. Önce mandibulanın arka kenarı ile mastoid kemik arasındaki boşluk dolar. Daha sonra şişlik öne ve arkaya doğru artarak zigomatik kemiğe dayanır. Deri ve yumuşak dokudaki ödem parotis bezindeki şişlikten daha geniştir. Şişlik saatler içinde gelişir ve hastalığın 1-3. günlerinde maksimale ulaşır. Bu dönemde kulak memesinin ucu yukarıya doğru itilmiştir ve mandibula açısı görülmez. Şişlik 3-7 gün sürer. Sıklıkla önce bir parotis bezi, birkaç gün sonra ise diğer parotis bezi şişer. Olguların 1/4'ünde sadece tek parotis bezi tutulabilir. Şişen bölge ağrılı ve hassastır. Ağrı limon veya sirke gibi ekşi sıvıların alımı ile artar. Ağız içinde Stensen kanalının açıldığı yer çoğu zaman kızarmıştır. Parotis bezinde şişlik sıklıkla hafif derecede ateş yükselmesi ile birlikte dir. Bazı olgularda parotis bezi ile birlikte submandibüler bezler de şişebilir. Yalnızca submandibüler bezlerde şişme olguların %10-15'inde görülür. Bu durumda ağrı daha azdır; ağız içinde Wharton kanalının açıldığı yerde ödem ve kızarıklık gözlemlenebilir. Nadiren sublingual bezlerde de şişme olabilir.

Erken viremi evresinde virüs fazında çeşitli organlara yerleşerek komplikasyonlara neden olabilir.

Menenjit, meningoensefalit, ensefalit çocukluk çağında geçirilen kabakulak hastalığının en sık rastlanan komplikasyonudur. Gerçek sıklığı saptamak zordur. Kabakulak olgularının %50'sinden fazlasında BOS'da pleositoz mevcuttur; ancak klinik menenjit veya meningoensefalit tablosu hastaların sadece %1-10'unda görülmektedir. Kabakulak menenjitli olguların %50'sinde parotit olmayabilir. Erkeklerde 3 kat daha sık görülür ve menenjit ensefalitten daha sıktır. Meningoensefalit nöronların primer enfeksiyonu şeklinde olabileceği gibi demiyelinizasyon ile seyreden postenfeksiyöz ensefalit şeklinde de olabilir. Semptomatik merkezi sinir sistemi enfeksiyonu parotit bulgularının başlamasından 3-10 gün sonra başlar;

ancak daha öncesinde olabileceği gibi parotit olmadan da tutulum olabilir. Menenjit bulguları baş ağrısı, ateş, dalgınlık, ense sertliği, deliryum ve kusmadır. Konvülsiyon görülebilir. Kabakulak meningoensefaliti diğer viral ensefalitlerden klinik olarak ayırt edilemez. BOS lökosit sayısı $1.000/mm^3$ civarında olup lenfosit hakimiyetindedir. BOS protein düzeyi normal veya hafif artmış olup BOS şekeri düşük olabilir. Kabakulak enfeksiyonunun merkezi sinir sistemi tutulumu sıklıkla selim seyirli olup sekelsiz iyileşmektedir. Bununla birlikte nadir olarak ataksi, davranış bozuklukları, hidrosefali ve sensorinöral işitme kaybı bildirilmektedir. Diğer komplikasyonlar paralizi ve nöroretinittir. Ensefalit ölümcül olabilir.

Sağırılık: Kabakulak ilişkili işitme kaybı olan hastaların çoğu akut bulgu vermekle birlikte yavaş seyir izleyebilir. Tek taraflı veya iki taraflı olabilir. Kalıcı sağırılık bildirilmiştir; fakat bulgular genellikle geçicidir. Sensorinöral işitme kaybı sırasında vestibular bulgular görülebilir.

Orşit ve epididimit: Epididimoorşit kabakulak enfeksiyonunun en sık görülen komplikasyonudur. Sıklık 15-30 yaş arasında yüksektir. Testis ile birlikte epididim de enfekte olabilir. İki taraflı tutulum, nadiren hidrosel görülebilir. Orşitparotis bezinin şişmesinden 5-10 gün sonra gelişir. Bazı olgularda hastalığın tek bulgusu orşit olabilir. Orşit bulguları yüksek ateş, titreme, baş ağrısı, bulantı ve alt abdomen ağrısı ile aniden başlar. Sağ testis tutulduğunda ayırıcı tanıya apandisit de girer. Tutulan testis şiştir, üzerindeki deride ödem ve kızarıklık vardır. Yakınmalar ortalama 3-7 gün sürer. Olguların %30-50'sinde tutulan testiste atrofi, daha nadir infertilite gelişir. İnfertilite kabakulağın nadir bir komplikasyonu olup iki taraflı olgularda tek taraflı orşit olgularına göre daha sıktır.

Ooforit: Ergenlik sonrası kız çocukları ve kadınlarda gelişebilir. Pelvik ağrı, ateş, kusma ve hassasiyet ile seyredir; fertilitate etkisi yoktur.

Pankreatit: Kabakulak seyri sırasında hafif veya subklinik pankreatit sıktır; ancak ağır pankreatit gelişimi son derece nadirdir. Sıklıkla epigastrik ağrı ve hassasiyet, ateş, titreme ve kusma görülür. Kabakulak olgularında serum amilaz düzeyi pankreatit gelişmeyen olgularda da yüksek olabilir.

Miyokardit: Ciddi kardiyak tutulum nadir olmakla birlikte hafif miyokard etkilenmesi görülebilir. Erişkinlerde EKG'de ST segmentinde depresyon şeklinde görülen miyokarditte prekordiyal ağrı, bradikardi ve halsizlik yakınmaları saptanabilir. Bulgular 2-4 hafta içinde genellikle iyileşir.

Diğer komplikasyonlar: Kabakulak olgularında hematüri, proteinüri ve geçici kreatinin klirens bozuklukları bildirilmiştir. Glomerülo nefrit selim seyirlidir, nadiren böbrek yetersizliği gelişebilir. Artralji, poliartriküler efüzyonlu gezici artritler görülebilir. Bulgular parotitin 1-3. haftasında gelişir; ancak parotit yokluğunda da olabilir. Erkeklerde daha sık olup genç erişkinlerde görülmektedir. Sıklıkla diz, kalça, omuz, bilek eklemi

gibi geniş eklem tutulur ve semptomlar 2 gün ile 6 hafta arasında devam edebilir. Ayrıca tiroidit, mastit, dakriyoadenit, trombositopenik purpura, hepatit, akut kolesistit ve optik nörit gibi komplikasyonlar da bildirilmektedir. Sağırılık nadir ancak çok önemli bir komplikasyondur. Meningoensefalitle birlikte veya tek başına da görülebilir. Sıklıkla tek taraflı olup kalıcıdır. Vertigoda gelişebilir ve özellikle sağırılık gelişen olgularda daha sıktır.

Gebelik ve kabakulak: Gebelikte annenin kabakulak enfeksiyonu geçirmesi durumunda fetusun etkilenmesine dair veri yoktur. Endokardiyal fibroelastozis gelişimi ile kabakulak enfeksiyonu arasında ilişki saptanmamıştır. Erken gebelikte geçirilen kabakulak enfeksiyonu düşük riskini artırmaktadır.

LABORATUVAR BULGULARI

Rutin laboratuvar testleri özgül değildir. Relatif lenfositöz gösteren lökopeni, serum amilaz değerlerinde yükselme görülebilir. Amilaz değerleri parotis bezinin şişmesine paraleldir ve 2 haftada normale döner. Kesin tanı virüsün kültürde üretilmesi ve seroloji ile yapılır. En sık kullanılan test enzim immunoassay testi ile kabakulak IgM ve IgG antikor tayinidir. Özgül IgM antikorları hastalığın ilk günlerinden itibaren saptanabilir, haftalar hatta aylarca yüksek kalır. IgG antikorları ise parainfluenza antikorları ile çapraz reaksiyon verebilir. IgM varlığı veya IgG titrelerinde dört kat artış tanı koydurucudur. Kabakulak virüsü tükürük, BOS, kan, idrar, beyin veya diğer enfekte doku örneklerinden üretilebilir. İzolasyon insan veya maymun böbrek hücre kültürlerinde yapılır. Ayrıca polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile virüs genomunun vücut sıvılarında gösterilmesi de tanıya yardımcıdır.

RADYOLOJİ

Kabakulak enfeksiyonu için tanısal ve özgün görüntüleme tetkiki yoktur. Daha çok komplikasyonları değerlendirmek için radyolojiye ihtiyaç duyulabilir. Pankreatitte karın ağrısının ayırıcı tanısı için, orşitten şüphelenildiğinde testis torsiyonunun ekarte edilmesi için ultrasonografi değerlidir. Meningoensefalitte beyin bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile kafa içi kitle patolojilerinin ayırımında yararlanılabilir.

AYIRICI TANI

Kabakulak tanısı için genellikle klinik ve fizik muayene bulguları yeterlidir. Atipik olgularda tanı için yukarıda bahsedilen laboratuvar incelemeleri gerekebilir. Ayırıcı tanıda viral parotit nedenleri olan HIV enfeksiyonu, influenza, parainfluenza, sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüs, echovirüs ve Cocksackie virüs enfeksiyonları düşünülmelidir. Ayrıca *Staphylococcus aureus*'nin neden olduğu akut süpüratif parotit, parotis taşı, preauriküler veya anterior servikal lenfadenit ile de ayırıcı tanı yapılmalıdır.

TEDAVİ VE PROGNOZ

Özgün bir antiviral tedavi yoktur. Tedavi semptomatiktir. Komplikasyon gelişmeyen olgularda yatak istirahati, ekşi ve asitli olmayan gıdalarla beslenme, gereğinde antipiretik (asetaminofen veya ibuprofen) tedavi önerilir. Orşit olgularında yatak istirahatinin yanı sıra şiş testislerin alttan desteklenmesi gereklidir. Pankreatit varlığında ise sedasyon ve parenteral sıvı tedavisi önerilir.

Kabakulakta prognoz daima iyidir ve kalıcı sekel gelişimi nadirdir. Kabakulak meningoensefalitinin en sık komplikasyonu iç kulak tipi sağırılık olup, meningoensefalit gelişen tüm olguların işitme fonksiyonları izlenmelidir. Yine nadir olarak meningoensefalit sonucu akut serebellar ataksi, transvers miyelit, poliomiyelite benzer felçler, hemipleji, Guillain-Barré sendromu ve optik nörit gelişebilir.

Kabakulaktan korunmada en etkili yol 12. ayda tüm çocuklara rutin olarak önerilen kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) aşısının yapılmasıdır. Kabakulak aşısı, virüsün tavuk embriyo hücre kültürlerinde pasaj sonucu zayıflatılması ile elde edilir. Bir doz aşı ile %96 oranında koruyuculuk sağlanır. Aşı 4-6 yaşlarında tekrarlanmalıdır. Aşılanan olgular virüsü saçmazlar. Diğer canlı aşılar gibi immün yetersizliği olanlara uygulanmamalıdır. Hastalığı geçirenler ömür boyu bağışıktır. Nadir olarak ikinci kez kabakulak geçiren olgular bildirilmiştir.

Annenin hastalığı geçirmesi veya aşılması durumunda anneden geçen antikorlar çocuğu en az 6 ay enfeksiyondan korumaktadır.

Hastalığın klinik bulguları ortaya çıkmadan virüsün tükürük bezlerinde saptanması ve asemptomatik olgularda viral saçılımın olması kabakulağın kontrolünü zorlaştırmaktadır. Klinik bulguların ortaya çıkmasından sonraki beş gün içinde olguların iş ve okula gitmemesi önerilir. Hastane yatışı gerektiren parotit olgularına ise parotis bezi şişliği geçene kadar damlacık izolasyonu önerilir. Temas sonrası aşılamanın veya immünoglobulin vermenin bir faydası yoktur.

KAYNAKLAR

1. Somer A. Kabakulak. İçinde: A Somer, N Salman, I Yalçın (editörler). Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, 1. baskı. İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hizmet Ltd Şti. 2018;392-394.
2. American Academy of Pediatrics. Mumps. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. RedBook: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics. 2018:567-573.
3. Maldonado YA, Shetty AK. Mumpsvirus. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier. 2018:1157-1162.
4. Mason WH, Gans HA. Mumps. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 21th ed. Philadelphia, PA: Elsevier. 2020:1680-1683.

e- Çocukluk Çağı Rutin Aşılıarı

Doç. Dr. Nimet Pınar Yılmazbaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Bağışıklama hizmetlerinde temel amaç; toplumda, özellikle bebek ve çocuklarda aşı ile korunabilir hastalıkların ortaya çıkışını engellemek, dolayısı ile bu hastalıklardan kaynaklanan ölümlerin ve sakatlıkların önüne geçmektir. Temel hedef aşısız çocuk bırakmamaktır. Genişletilmiş bağışıklama programı çerçevesinde ülkemizde 13 hastalık etkenine karşı aşılama yapılmaktadır. Bu etkenler; difteri, boğmaca, tetanoz, çocuk felci, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği, hepatit A, hepatit B, Hemofilus influenza tip B, pnömokok ve tüberkülozdur.

HEPATİT B AŞISI

Türkiye'de HBsAg pozitifliği %2-7 arasında olarak bildirilmiştir, bu bireyler siroz ve hepatosellüler karsinoma riski altındadır. Hepatit B enfeksiyonundan korunmada aşılama birincil öneme sahiptir, hepatit B aşısı 1997 yılından itibaren tüm dünyada rutin aşı takvimi içerisinde yer almaktadır. Hepatit B aşısı rekombinant, inaktif aşıdır ve İM olarak uygulanmaktadır. Ülkemizde 0-1 ve 6. aylarda uygulanmaktadır. Hepatit B aşısı sonrası rutin seroloji bakılması önerilmemektedir. Herhangi bir nedenle seroloji bakılmış ve negatif saptanmış olan bireylere en fazla 3 doz daha aşılama yapılabilen bu sonucunda da antikor oluşmadı ise 6 dozdan fazla aşı yapılmamaktadır.

Toplumun %5'inde antikor yanıtı oluşmamaktadır, genetik faktörlerin aşıya yanıtınlıkta rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak hemodiyaliz hastaları, bağışıklığı baskılanmış bireylerde antikor yanıtı bakılıp pekiştirme dozu önerilmektedir.

HBsAg pozitif olan anneden doğan bebeklere ilk 12 saat içerisinde aşı ile birlikte hepatit B IG'de yapılmaktadır ve aşı 1. ve 6. ayda tekrarlanmalıdır. Aşılama tamamlandıktan 1-2 ay sonra seroloji bakılmalıdır. 2000 gr altındaki bebeklere aşı bebeğin kilosu 2000 gr üzerinde olana kadar ertelenir ve ilk dozdan 1 ay sonra ve 6. ayda olmak üzere toplam 3 doz aşılama yapılır. 2000 gr altında olup, anne HbsAg pozitif olan bebeklere aşı ve immünoglobulin hemen yapılır ancak ilk doz aşı yapılmamış sayılarak, 1-2-6 veya 1-2-12. aylarda olmak üzere 3 doz aşı daha yapılır (toplam 4 doz).

Aşı bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan bireylere, aşının daha önceki dozlarına karşı ağır alerjik reaksiyon geliştirenlere yapılmamalıdır.

BCG AŞISI

Günümüzde tüberkülozdan korunmada en önemli yol enfekte bireylerin belirlenmesi, etkin tedavisinin sağlanması ve temaslıların değerlendirilerek koruyucu tedavinin planlanmasıdır. İntradermal uygulanan BCG aşısı ise 1921 yılında zayıflatılmış *Mycobacterium bovis* suşundan (canlı aşı) elde edilmiştir, halen bu aşı kullanılmaktadır ancak yeni aşı çalışmaları devam etmektedir. Çoklu dozlu flakonlarda liyofilize biçimdedir ve kendi sulandırıcısı ile sulandırılarak hazırlanır ve 4-6 saat içinde kullanılmalıdır. Ülkemizde 2. ayını dolduran bebeklere uygulanmaktadır. Aşıdan sonra 2-3 hafta ile 4-6 ay arasında şişlik, eritem, püstül oluşur ve 2-6 mm'lik skar bırakarak iyileşir. Aşının koruyuculuğu genel olarak %50, menenjit ve milier hastalığa karşı %60-80 civarındadır ve koruyuculuğu ortalama 20 yıldır.

BCG aşısı; immün yetmezliği olanlara (konj. immün yetmezliği, AIDS), malignite durumunda, immünosupresif tedavi, steroid, TNF-alfa bloker tedavisi alanlarda, gebelerde kontrendikedir.

Ayrıca 3 ayını doldurmuş olup halen BCG aşısı yapılmamış olan bebeklere önce PPD yapılmakta, sonucuna göre BCG aşısı yapılmaktadır. Altı yaşını doldurmuş bireylere hiç aşılanmamış olsalar dahi BCG aşısı yapılmamaktadır.

BOĞMACA AŞISI

Boğmaca enfeksiyonları yüksek aşılanma oranlarına rağmen görülmektedir. Olgular en sık olarak henüz aşı programı tamamlanmamış 6 aydan küçüklerde ve adölesanlarda görülmektedir. Ne hastalığın geçirilmesi ne de aşılama yaşam boyu bağışıklık sağlamamaktadır (hastalığı geçirenlerin de aşılanması önerilmektedir). Aselüler aşının koruyuculuğu %80'lerdedir. Aşılama ile oluşan antikorlar 4-10 yıl içinde düşmektedir.

Boğmaca aşısı *B. pertussis*'in bazı antijenlerini (flamentöz hemaglutinin, pertaksin, fimbriyal protein gibi) içerir ve kas içi (İM) uygulanır. Yedi yaşa kadar uygulanan formlarında antijen miktarı daha yüksek iken (TdaB), erişkin aşılarındaki hem boğmaca hem de difteri antijenleri (TdaB) azaltılmıştır.

- İki-dört-altı aylarda TdaB-İPA-Hib olarak ve 18. ayda rapel olarak uygulanmaktadır.

- Dört-altı yaş arasında pekiştirme dozu DaBT-IPA olarak,
- On bir-on iki yaş grubunda (Td) olarak uygulanmaktadır.

Boğmaca aşısı; daha önceki aşı dozu ile anafeksi geçirenlere, aşidan sonra 7 gün içerisinde gelişen ve hiçbir nedene bağlanamayan ensefalopatiye kontrendikedir. İlerleyici nörolojik hastalık, henüz kontrol altına alınamamış epilepsi durumunda ise aşı ertelenmelidir. Bu durumlar geçici ise aşı daha sonra yapılabilir. Stabil nörolojik hastalığı olanlarda, febril konvulzyonda ise aşı ertelenmez.

Yaşamın ilk 6 ayında aşıları henüz tamamlanmamış bebekler ve bağışıklığı baskılı olan bireyler boğmaca açısından risk altındadır. Bu kişilere hastalık yakın çevrelerinden bulaşmaktadır. Bu nedenle bu kişilerin ebeveynleri, bakımını üstlenen kişiler, tedavi sürecinde yer alan sağlık çalışanlarının aşılanması çocuğun etrafında bir koza öreerek onları bu enfeksiyondan koruyabilir. Bu erişkinlerin Tdap aşısı ile aşılanması önerilmektedir ve buna koza stratejisi denilmektedir. Özellikler annenin aşılanması daha etkin ve kolay görünmektedir. Annenin gebelik döneminde Tdap ile aşılanması da bu kapsamda önerilmektedir.

DİFTERİ VE TETANOS AŞISI

Toksoid aşıdır ve intramusküler (IM) uygulanmaktadır. DaBT-IPA-Hib aşısı 2-4-6-18. aylarda, DaBT-IPA 4-6 yaşında, Td ise 13 yaşında uygulanmaktadır. Erişkin dönemde uygulanan aşıda(d) daha az miktarda toksoid bulunmaktadır. Daha önceki aşı dozlarında anafeksi geçirenlerde aşı kontrendikedir. Aşı sonrası arthus tipi aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişenlerde 10 yıldan önce aşının tekrar edilmemesi önerilir.

HAEMOPHILUS INFLUENZA TİP B AŞISI

Haemophilus influenzae Tip B'nin (H İnfl TipB) 5 yaş altında invazif hastalık yapma potansiyeli vardır. Hib aşısı konjuge inaktif aşıdır, İM olarak uygulanır. Rutin aşı takviminde 2-4-6-18. aylarda karma aşının (Tdap-IPV-Hib) içerisinde yer almaktadır. Hib aşılarıyla aşılanma durumu faringeal taşıyıcılığı önlemektedir. Toplumda yeterli aşılanma düzeyi sağlanırsa Hib'in kişiler arası geçişi azalacağı için aşılanmamış bireyler de hastalıktan korunmaktadır.

Beş yaş üstünde yüksek riskli kişilere de Hib aşısı uygulanmalıdır. Hib açısından yüksek riskliler;

- Aspleni (fonksiyonel veya cerrahi),
- İmmün yetmezlik,
- HIV enfeksiyonu olanlardır.

Aşının daha önceki dozlarında ağır alerjik reaksiyonu olanlarda aşı yapılmamaktadır.

POLİO AŞILARI

Canlı oral ve inaktif parenteral olmak üzere 2 tip polio aşısı bulunmaktadır.

Bivalent oral polio aşısının (OPA) 2 damlasında 0,1 mL canlı zayıflatılmış aşı virüslerini içerir. Ülkemiz aşı takviminde OPA 6 ve 18. aylarda oral yolla uygulanmaktadır. Canlı aşı ile salgısal İGA, mukozal bağışıklıkta oluşturur ve canlı aşıda aşıya bağlı paralitik polio riski 1/1,4 milyon aşı uygulamasıdır. Bağışıklık yetmezliği olanlara, ev halkında kemoterapi ve radyoterapi alan birey olması durumunda, gebelere canlı aşı (OPA) yapılmaz.

İnaktif polio aşısı karma aşının (DaB-IPV-Hib) içerisinde birlikte bulunur ve 2-4-6-18. aylarda 5'li karma aşısı ile birlikte, 4-6 yaş arasında 4'lü karma (Tdap-IPV) ile birlikte uygulanmaktadır. İnaktif polio aşısı neomisin, streptomisin, polimiksin B içerdiğinde bunlara allerjisi olanlarda dikkat edilmelidir.

Aşı takvimimizde en az 2 doz inaktif polio aşısı (2 ve 4. aylarda 5'li karma) yapıldıktan sonra 6. ve 18 aylarda 5'li karma ile birlikte oral canlı polio aşı yapılmaktadır. Bu şekilde önce inaktif, daha sonra canlı aşı uygulanması OPA'nın paralizi yapma riskini en aza indirmektedir. Polio olgularının görülme riski olmayan ülkelerde sadece inaktif polio aşısı yapılmaktadır.

PNÖMOKOK AŞILARI

Polisakkarit Pnömonokok Aşıları

Pnömonokok kapsülünün polisakkaritinin araştırılması ile elde edilir. Yirmi üç serotip içermektedir. İki yaş üzerinde kullanılmaktadır ve im-subkütan uygulanabilir.

Konjuge Pnömonokok Aşıları

Pnömonokokun polisakkarit antijeni difteri toksinine konjuge edilerek immünojenitesi güçlendirilmiştir. İmmün sistemi henüz çok gelişmemiş olan 2 yaş altı bireylerde de yeterli immün yanıt oluşturur.

- Önce 7 valanlı, sonra 10 ve artık 13 valanlı olarak piyasaya sürülmüştür. Ülkemizde 2008 yılında rutin aşı takvimine KPA7 olarak, 2011 yılında KPA13 (Prevenar13) olarak alınmıştır.

- Ülkemizde KPA13 2-4-12. aylarda olmak üzere 3 doz uygulanmaktadır.

Beş yaş üstü sağlıklı çocuklarda KPA aşısının yapılmasına gerek yoktur. Ancak;

- İşlevsel ya da anatomik aspleni,
- Orak hücre anemisi,
- HIV enfeksiyonu,
- Kohlear implant, BOS kaçağı
- İmmün yanıt bozukluğu, kronik hastalıklar varlığında yayılgımcı pnömonokok enfeksiyon riski artmaktadır. Ve bu risk grubundaki hastalara 5 yaş üstünde de olsalar pnömonokok

aşısı yapılmalıdır. Risk grubundakilere KPA13 ve 8 hafta sonra polisakkarit pnömokok (PPA23) aşısı uygulanır.

KIZAMIK, KIZAMIKÇIK, KABAKULAK (KKK) AŞILARI

KABAKULAK AŞISI

Zayıflatılmış canlı aşıdır ve sc uygulanır. Tekli kabakulak aşısı artık üretilmemekte en sık kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) aşısı olarak bulunmaktadır. Ömür boyu bağışıklık sağlaması için 2 doz yapılması gerekmektedir. Ülkemizde 12. ayda ve 48. ayda olmak üzere 2 doz şeklinde uygulanmaktadır. Aşı ile hem humoral hem de hücrel yanıt oluşmaktadır.

KIZAMIK AŞISI

Kızamık enfeksiyonundan korunmada en etkili yol aşılamadır. Aşılama yetersizliği nedeni ile dünyada yılda 2.4 milyon çocuk ölümü görülmekte, olguların yarısından fazlası Afrika'dan bildirilmektedir. Ülkemizde KKK olarak 12. ayda ve 48. ayda olmak üzere 2 doz uygulanmaktadır ancak salgın riski nedeni ile kızamık eliminasyon programı kapsamında 9-11 ay arası tüm bebeklere ilave bir doz kızamık içeren aşı uygulanmasına karar verilmiştir.

KIZAMIKÇIK AŞISI

Kızamıkçık aşılamaının birinci amacı konjenital kızamıkçık sendromuna neden olan konjenital enfeksiyonu önlemektir. Kızamıkçık aşısı insan diploid hücrelerinde üretilen zayıflatılmış canlı aşıdır, subkütan uygulanır. Ülkemizde de 2006 yılından itibaren KKK aşısı ulusal aşı takvimine eklenmiştir. On ikinci ay ve 48. ayda olmak üzere 2 doz uygulanmaktadır.

KKK aşısı sonrası anflaksi 1 milyon dozda 1 olarak bildirilmiştir ve bu durumda aşının tekrarı kontrendikedir.

• Kombine immün yetmezlik, DiGeorge sendromu, Wiskott-Aldrich sendromu, ataksi telenjiektazi veya kazanılmış immün yetmezlik durumlarında (malignite, kortikosteroid, alkileyici ilaç, antimetabolit kullanımı, radyoterapi) aşı yapılmaz.

Gebelere aşı yapılmaz ve aşı sonrası 30 gün gebe kalınmaması gerekmektedir.

• Prednizolon ve eşdeğerini 14 gün ve daha uzun süre 2 mg/kg/gün veya 20 mg gün alan çocuklara aşı yapılmamalıdır. Tedavi bitiminden sonra 1 ay sonra aşı yapılabilir. Topikal, inhalasyon, eklem içi KS kullanımında aşı zamanında yapılır.

• Kemoterapi sonrası en az 3 ay sonra aşı yapılabilir.

SUÇİÇEĞİ AŞISI

Zayıflatılmış canlı aşıdır ve ülkemizde 2013 yılından itibaren 12 aylık çocuklara tek doz halinde subkütan uygulanmaktadır. Suçiçeği aşısı ya KKK aşısı ile aynı gün farklı ekstremitelerden yapılır, yapılmamışsa en az 28 gün ara ile yapılmalıdır.

Suçiçeği aşısı;

- Neomisin ve jelatine bağlı anaflaksisi olan bireylere,
- Malignitesi olan hastalara,
- Bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi alanlara, immün yetmezliği olanlara,
- 2 mg/kg/gün prednizon ve eşdeğeri, 20 mg/gün prednizon tedavisini 14 günden uzun süre alan hastalara,
- Gebelere yapılmaz.
- HIV hastaların CD4 T lenfosit oranı %15 üzerinde ise aşı yapılır.

HEPATİT A AŞISI

Ülkemizde 90'lı yıllarda HAV prevalansı çocuk ve erişkinlerde %90'dan fazla iken, hijyen ve çevre koşullarının iyileşmesi ile son 10 yılda olguların %50 düştüğü bildirilmektedir. Ülkemiz orta endemik bir ülkedir ve HAV ile temas ileri yaşlara kaymakta ve daha ağır bir klinik ile seyretme oranı artmaktadır. DSÖ orta endemite bölgelerinde HAV'ne karşı aşılama önermektedir. HAV aşısı inaktif aşıdır ve 1 yaş üstünde uygulanabilir. Ülkemizde 18. ve 24. aylarda uygulanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gökçay G, Beyazova U. İlk Beş Yaşta Çocuk Sağlığı İzlemi.1st ed. İstanbul-Türkiye: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017.
2. Vesikari T, Damme PV. Pediatric Vaccines and Vaccinations. A European Textbook.1st ed. Springer Cham; 2017.
3. <https://www.saglik.gov.tr/TR,11080/genisletilmis-bagisiklama-programi-genelgesi.html> <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/1117,gbpgegelge2008pdf.pdf?0>
4. https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/a/mmr_ig.pdf
5. <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/1117,gbpgegelge2008pdf.pdf>
6. http://www.istanbul.saglik.gov.tr/w/sb/asi_programlari/docs/asisiz-cocuk-takvimi.pdf

f- Özel Durumlarda Aşılama ve Rutin Dışı Aşılamaları

Doç. Dr. Gizem Kara Elitok

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

I. Rutin Dışı Aşılama

Rotavirüs Aşılı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporuna göre rotavirüs tüm dünyada 5 yaş altı çocuklarda şiddetli dehidratasyona neden olan ishallerin en sık nedenidir. Rotavirüs enfeksiyonunun 2013 ile 2017 yılları arasında her yıl 122.000-250.000 çocuğun ölümüne neden olduğu tahmin edilmektedir. Rotavirüs aşısının kullanılmaya başlanması ile birlikte rotavirüs gastroenteriti nedeniyle hastane yatışında ve mortalitede belirgin azalma olmuştur. Bu nedenle DSÖ özellikle rotavirüs gastroenteritine bağlı ölüm oranlarının yüksek olduğu ülkeler başta olmak üzere, rotavirüs aşılarının tüm ulusal aşılama programlarına dahil edilmesini önermektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da rotavirüsün gerek ayakta izlenen gerekse yatan akut ishallerde çocuklarda önemli bir etken olduğunu bildirilmiştir.

Rotavirüs aşılı Canlı zayıflatılmış rotavirüsü içerir, oral yolla uygulanır. İki tip rotavirüs aşısı mevcuttur:

RV1(Rotarix®): Monovalan aşılıdır, canlı zayıflatılmış insan rotavirüsünün bir türünü içerir. İki doz uygulanmaktadır. Önerilen şeması 2. ay sonu ve 4. ay sonudur.

RV5 (RotaTeq®): İnsan ve sığır ebeveyn rotavirüs suşlarından geliştirilen beş reassortant suş içerir. Üç doz uygulanmaktadır. Önerilen şeması 2. ay sonu-4. ay sonu ve 6. ay sonudur.

Her iki rotavirüs aşısı içinde aşılama en erken 6 haftalıktan itibaren başlanabilir. İlk doz için maksimum yaş 14 hafta 6 gündür (ilk doz 15 haftadan önce uygulanmalıdır). Dozlar arasındaki minimum aralık 4 haftadır. Final doz için maksimum yaş 8 ay 0 gündür.

Rotavirüs aşılı diğer çocukluk çağı aşılılarıyla birlikte uygulanabilir. Aşı uygulaması sonrasında kusma olursa aşının tekrarlanmasına gerek yoktur. Rotavirüs ishali geçiren çocuklarda aşı serisinin tamamlanması önerilmektedir. Önceki dozda kullanılan ürün temin edilemediği durumda, mevcut aşı ile seri tamamlanabilir.

Aşının daha önceki dozu sonrası anaflaksi öyküsü, aşının herhangi bir bileşenine karşı ciddi (hayatı tehdit eden) alerji olması, immün yetmezlik (ağır kombine immün yetmezlik), invazyon öyküsü olan bebekler ve annenin gebelikte biyolojik ajan kullanması rotavirüs aşısının kontrendike

olduğu durumlardır. Kronik gastrointestinal hastalıkları (örn. Hirschsprung hastalığı, kısa bağırsak sendromu veya konjenital malabsorbsiyon sendromları) ise rotavirüs aşılması için dikkatli olunması gereken durumlardır. Annenin gebe olması veya ailede immünosupresif birey olması rotavirüs aşılması için kontrendikasyon oluşturmaz.

Meningokok Aşılı

Neisseria meningitidis, polisakkarit yapıdaki kapsülüne göre 13 serogruba ayrılmaktadır. İnvaziv meningokok hastalıkları, hızlı ve ölümcül seyir görülebilmekte, yaşayan kişilerde %10-20 oranında ciddi sekeller (ampütasyon, cilt nekrozları, sağırlık, felç, mental retardasyon vb.) gelişebilmektedir. İnsanlarda en sık invaziv hastalık yapan serotipler A, B, C, Y ve W'dur. Ülkemizde tek bir serogrup egemenliği yoktur, yıllara ve bölgelere göre değişmektedir. Çalışmalarda taşıyıcılık oranının %1-21 olduğu bildirilmektedir.

Ülkemizde ruhsatlı olan meningokok aşılı serogrup ACYW içerenler ve serogrup B içerenler olarak ikiye ayrılmaktadır. Serogrup ACYW içerenlerin polisakkarid yapıda olan ve konjuge yapıda olanları vardır. Ancak konjuge aşılamanın üretilmesi ile polisakkarid olan aşı artık tercih edilmemektedir. İnaktive (ölü) yapıda olan bu aşılama, kas içi yola uygulanmaktadır. Tercih edilen ürüne göre aşılama şemaları değişmektedir:

MenACWY-DT (Menectra®): Taşıyıcı proteini difteri toksoididir. Aşılama en erken 9. ayda başlanabilir. Dokuz-yirmi üç ay arasında 3 ay arayla 2 doz, 2 yaşından sonra 1 doz uygulanmak üzere onaylıdır.

MenACWY-TT (Nimenrix®): Taşıyıcı proteini tetanoz toksoididir. Aşılama en erken bebekler 6 haftalık olduğunda başlanabilir. Başlangıç yaşına göre doz sayısı ve şeması değişmektedir. Aşılama 2-6 aylıkken başlanacaksa: toplam 3 doz yapılır, en az 2 ay arayla 2 doz, 1 yaş bittikten sonra 3. doz uygulanmalıdır. Altı-on iki ay arasında başlandığında: toplam 2 doz yapılır, dozlar arası en az 2 ay bırakılmalı ve son doz 12. aydan sonra uygulanmalıdır. Bir yaşından büyüklerde tek doz yapılması önerilir.

MenACWY-CRM (Menveo®): Taşıyıcı proteini CRM-197 mutant difteri toksinidir. Aşılama en erken 2 aylıktan itibaren başlanabilir. Bebek 2-6 aylıkken başlanacaksa: toplam 4 doz yapılır, en az 2 ay arayla 3 doz, 1 yaş bittikten sonra 4. doz uygulanmalıdır. Altı-on iki ay arasında başlandığında: toplam 2

doz yapılır, dozlar arası en az 3 ay bırakılmalı ve son doz 12. aydan sonra yapılır. On iki-yirmi dört ay arasında başladığında 3 ay ara ile iki doz uygulanır. İki yaşından büyüklere tek doz yeterlidir.

MenACWY-TT (MenQuadfi®): Taşıyıcı proteini tetanoz toksoididir. Ülkemizde 12 ay ve üzeri kişilerde kullanım için onaylıdır. Tek doz uygulanmaktadır.

4CMenB (Bexsero®): Meningokok B serotip aşısıdır. Başlangıç yaşına göre doz sayısı ve şeması değişmektedir. Aşılamaya 2-11 aylıkken başlanacaksa: toplam 3 doz yapılır, en az 2 ay arayla 2 doz, 1 yaş bittikten sonra 3. doz uygulanır. On iki-yirmi dört ay arasında başladığında: toplam 3 doz, ilk iki doz arasında en az 2 ay bırakılmalı ve son doz ikincisinden en erken 12. aydan sonra yapılmalıdır. İki-on yaş arasında başlanacaksa: aralarında en az iki ay bırakarak toplam 2 doz uygulanır. On yaşından büyüklerde ise aralarında en az bir ay bırakarak toplam 2 doz yapılmalıdır.

Men ACYW aşıları ile Men B aşısı aynı gün ya da belli bir gün aralığı gözetilmeksizin uygulanabilir. Aynı gün uygulanacaksa farklı ekstremite tercih edilmelidir. Men ACWY aşıları rutin çocukluk çağı aşılarının çoğuyla birlikte aynı anda uygulanabilir. İstisnası Menactra® (Men ACWY-DT) aşısı 13 valanlı pnömokok (Prevenar-13®) aşısıyla aynı anda yapılması halinde pnömokok tip-3'e karşı olan aşı yanıtını azaltabileceği için, aynı anda uygulanmamalıdır. Menactra®, 5'li karma (DaBT-İPA-Hib) ve 4'lü karma (DaBT-İPA) aşılarından sonraki 30 gün içerisinde uygulanırsa her 4 meningokok serogrubuna karşı yanıt az olabileceğinden Menactra® bu aşılarından önce ya da eş zamanlı uygulanmalıdır. Men B aşısı (Bexsero®) diğer çocukluk çağı aşıları ile aynı anda uygulanabilir, bu aşı ile yüksek ateş görülebileceği için aşıdan önce parasetamol verilmesi önerilir.

Diğer aşılarla olduğu gibi aşının bir bileşenine karşı şiddetli alerjik reaksiyon (anafilaksi) öyküsü veya daha önceki bir dozun ardından gelişen ciddi alerjik reaksiyon durumunda aşı kontrendikedir. Orta veya şiddetli akut hastalık (ateşli veya ateşsiz) durumunda dikkatli olunmalı (ertelenebilir), hafif hastalığı olan kişiler aşılanabilir. Lateks duyarlılığı varsa Bexsero® için dikkatli olunmalıdır (ertelenebilir).

Meningokok enfeksiyonu açısından yüksek risk grubundakiler mutlaka aşılanmalı: kalıcı kompleman bileşeni (C3, C5-C9, properdin, faktör D veya faktör H) eksiklikleri olan kişiler, kompleman inhibitörleri (eculizumab, ravulizumab) kullanan kişiler, anatomik veya fonksiyonel asplenisi (orak hücreli anemi) olan kişiler, HIV enfeksiyonu olan kişiler, rutin olarak N. meningitidis izolatlarına maruz kalan laboratuvar çalışanları, meningokok enfeksiyonunun yüksek endemik olduğu ülkelere (Hac ve Umre ziyareti) yolculuk edecek kişiler.

Mevsimsel İnfluenza Aşıları

Her yıl mevsimsel gribe neden olan influenza virüsü değiştiği için DSÖ virüsteği değişiklikleri takip ederek, aşı bileşimi her yıl gözden geçirilmektedir. Bu nedenle etkin bir bağışıklama için

mevsimsel grip aşısının yıllık tekrarı önerilir. Ülkemizde yalnızca inaktive influenza aşısı (İİA) ruhsatlıdır. Kas içine uygulanan İİA aşısının 3 bileşenli (2 tip A+1 tip B) ve 4 bileşenli (2 tip A+2 tip B) tipleri mevcuttur. Aşı 6 aylıktan itibaren uygulanabilir. Aşı dozu 6 ay-8 yaş arası çocuklar için ilk yapıldığı yıl 2 doz (en az 1 ay arayla), sonraki yıllar tek dozdur. Dokuz yaş ve üzerine ise ilk yıl olmasına bakılmaksızın her yıl tek dozdur. Aşının uygulama zamanı Eylül ayından başlayarak tüm grip sezonu (Eylül-Nisan) boyunca olup, ideal zaman Eylül-Ekim aylarıdır. Koruyuculuğu yapıldıktan 15 gün sonra başlar ve 6 ay kadar devam eder.

İnfluenza aşılması 6 aydan büyük tüm sağlıklı çocuklara önerilmekle birlikte, yüksek risk grubundakilerin öncelikle aşılanması gerekir. Mevsimsel influenza enfeksiyonu için yüksek risk grubu: 6 aydan büyük çocuklar (özellikle 6 ay-5 yaş), uzun süreli aspirin tedavisi alması gereken 6-18 yaş arası çocuklar, kronik akciğer ve kardiyak problemi olanlar (astım, kistik fibroz, bronkopulmoner displazi vb.), kronik metabolik hastalık (diabetes mellitus vb.), böbrek bozukluğu, obezite, hemoglobinopatiler (orak hücreli anemi vb.), immün yetmezlik, nörolojik hastalığı olan bireyler, grip komplikasyonları açısından yüksek risk taşıyanlarla temas eden aile bireyleri (koza stratejisi), 65 yaş üstü erişkin (50-65 yaş arası risk varsa), sağlık personeli. Aşının bir bileşenine karşı şiddetli alerjik reaksiyon (anafilaksi) öyküsü veya daha önceki bir dozun ardından gelişen ciddi alerjik reaksiyon durumunda aşı kontrendikedir. Orta veya şiddetli akut hastalık (ateşli veya ateşsiz) durumunda dikkatli olunmalı (ertelenebilir), hafif hastalığı olan kişiler aşılanabilir. İnfluenza aşısından sonraki 6 hafta içinde Guillain-Barré sendromu öyküsü olan bireylerde dikkatli olunmalıdır (ertelenebilir).

HPV Aşıları

Humanpapillomavirüs (HPV) başta serviks kanseri olmak üzere vajen, vulva, anüs, penis gibi anogenital kanserler, genital siğiller ve orofarengeal kanserlerden sorumludur. Onkojenitesi yüksek (HPV 16, 18, 45, 31, 33, 51, 52, 58, 59) tipler anogenital ve orofarengeal kanserlere, onkojenitesi düşük (HPV 6, 11, 40, 42) olan tipler genelde anogenital siğiller ve respiratuvar papillomatozise neden olurlar. İçerdikleri serotiplere göre üç farklı HPV aşısı vardır:

İki bileşenli HPV aşısı (Cervarix®): Tip 16 ve 18'i içerir, servikal kanserlerin %70'inden sorumlu bu iki tiptir.

Dört bileşenli HPV aşısı (Gardasil®): Tip 16, 18'e (servikal kanserlerin %70'i) ilave tip 6,11'i (genital siğillerin %90'ından sorumlu) içerir.

9 bileşenli HPV aşısı (Gardasil 9®): Tip 6, 18, 6, 11'e ilave olarak tip 31, 33, 45, 52, 58'i (servikal kanserlerin %20'sinden sorumlu) içerir. Aşının içerdiği tipler genital kanserlerin ve genital siğillerin %90'ından sorumlu tutulmaktadır.

HPV aşıları inaktive aşılar olup, kas içi enjeksiyonla uygulanır. Minimum uygulama yaşı 9 yaştır. Aşılamaya 9-14 yaşta

başlanırsa: toplam 2 doz, 0-6 ay şeması ile (iki aşı arası en az 5 ay olacak şekilde) önerilmektedir. Ancak aşıya 15 yaş ve üstünde başlanacaksa toplam 3 doz, 0,1-2,6 ay şeması uygulanır. Tavsiye edilen uygulama zamanı: 11-12 yaş arası çocuklardır (erkek çocuklarına HPV-4/HPV-9).

Ergen/Erişkin Tipi Boğmaca Aşıları

İnaktive (ölü) aşılar olup kas içi enjeksiyonla uygulanırlar. Ülkemizde onaylı iki üreticiye ait ergen/erişkin tipi boğmaca aşısı (Tdap) vardır: Adacel® ve Boostrix®. Bu aşıların inaktive polio içeren (Tdap-IPV) formları Adacel Polio® ve Boostrix Polio® dır. Tdap rutin aşılamadaki Td rapeli (13 yaş) yerine uygulanabilir.

Kimlere Tdap aşısı önerilir: Bütün ergenlere 11-12 yaşta (11-18 yaşta olup daha önce yapılmamışlara), 7 yaşından büyük olup daha önceden aşılanmayanlara dT aşılaması için 3 aşıdan biri (tercihen 1. aşı olarak), 10 yıl arayla yapılan dT aşılarından biri yerine, gebelere 27-36. haftada (daha önceki aşılamadan bağımsız olarak her gebelikte), gebelikte Tdap yapılmamışsa anneye doğum ertesinde en kısa zamanda, bir yaşından küçük çocuklarla yakın ilişkili olan her yaştaki kişilere (koza stratejisi) ve sağlık çalışanlarına.

II. Özel Durumlarda Aşılama

Hastalık ya da kullanılan tedaviler nedeniyle sağlıklı çocuklardakinden farklı aşılama gereksinimine yol açan durumlardaki aşılamaya "özel durum aşılama" denilmektedir. Özel duruma göre; bazı aşılar kontrendike olabilir, bazı rutin aşılar için ek doz gerekebilir, bazen de rutin dışı aşılar takvimine eklenmelidir. Özel durum aşılamada akılda tutulması gereken iki nokta: aşı güvenli mi? etkili olacak mı?

Aşılama kararı alırken üç soru cevaplanmalıdır: 1. Özel durum hastada herhangi bir aşığı kontrendike hale getiriyor mu? 2. Özel durum herhangi bir enfeksiyon hastalığının riskini artırıyor mu? 3. Bu riski azaltmak için uygulanması gereken rutin ve rutin dışı aşılar nelerdir?

Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekte aşılama: bazı özel durumlar dışında prematüre (<37 GH) ve düşük doğum ağırlıklı bebekler (<2500 gr) kronolojik yaşlarına göre, miadında doğan bebeklerle aynı aşı takvimine göre aşılanırlar. Ancak Hepatit B aşılaması için özel bir durum vardır: 2000 gr altında doğan ve annesi HBsAg (-) olan bebeklere ilk hepatit B aşısı dozu bebek 1 aylık olduğunda veya hastaneden taburcu edilirken yapılır, bu doz 0 kabul edilerek, 0-1-6 ay şeması ile toplam 3 doz olarak aşılama tamamlanır. 2000 gr altında doğan ve annesi HBsAg (+) olan bebekler ise hepatit B aşısı hemen (doğumu takip eden 12 saat içerisinde) hepatit B immünoglobulin (HBIG) ile birlikte (farklı anatomik bölgeden) uygulanmalıdır. HBIG eş zamanlı uygulanmadığı durumlarda, en kısa süre içerisinde (aşı uygulamasını takiben en geç 7 gün içinde) yapılmalıdır. Bu bebeklerde doğumda yapılan hepatit B aşısının dozu sıfır olarak

kabul edilip, 0-1-2-7 ay şeması ile toplam 4 doz aşı uygulanır. Anne hepatit B taşıyıcısı olduğu için son aşı dozundan iki ay sonra (en erken dört hafta sonra) anti-HBs ve HBsAg testleri bakılmalıdır.

BCG aşısı: <34 GH doğan prematüre bebekler için düzeltilmiş 34 GH ve 2000 gr olunca yapılması tavsiye edilmektedir. <32 GH doğan ve/veya bronkopulmoner displazisi olan bebeklere respiratuvar sinsityal virüs (RSV) sezonu boyunca palizumab (RSV monoklonal Ab) profilaksisi önerilmektedir. Bunlara ek olarak kronik akciğer hastalığı gelişen prematüre bebeklere 6. aya ulaştıklarında influenza aşısı önerilmektedir.

Kanama diyatezi olan çocukta aşılama: Faktör düzeyi çok düşük olan, sık spontan kanamaları olan çocuklara intramusküler aşı uygulamasının faktör alımı ile birlikte yapılması önerilir. Hematom riski nedeniyle, intramusküler yolla yapılan aşılar subkütan yolla yapılabilir. Enjeksiyonda ince uçlu (<23 G) iğne tercih edilmelidir. Aşı yapılan yere 10 dakika süreyle (en az 2 dakika) bası uygulanmalıdır. Bu hastalara Hepatit B aşılaması mutlaka yapılmalıdır.

Kan ve kan ürünü alan çocukta aşılama: Kan ürünleri ya da immünoglobulin preparatları uygulanan bireylere; inaktive aşılar, canlı oral aşılar (oral polio, rotavirüs ve oral tifo gibi) ve BCG aşıları yapılabilir, bu ürünlerin uygulanmasının oluşacak immün yanıt etkisi yoktur. Ancak; kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) ve suçiçeği aşıları uygulanması halinde oluşacak immün yanıt etkilenebilir, yeterli immün yanıt oluşmayabilir. Bu nedenle bu ürünlerin uygulanmasından sonra KKK ve suçiçeği aşısı uygulanacaksa, ürünün içeriği ve dozuna göre değişen sürede, aşıların ertelenmesi gerekir. Örneğin: Adenin salin içindeki eritrosit süspansiyonu için 3 ay, taze donmuş plazma ve trombosit süspansiyonu için 7 ay, 300-400 mg/kg dozunda intravenöz immünoglobulin (IVIG) için 8 ay, 1000 mg/kg IVIG için 10 ay, 2 g/kg IVIG için 11 ay beklendikten sonra KKK ve suçiçeği aşısı uygulanabilir. Yıkanmış eritrosit süspansiyonu verilen kişilerde herhangi bir erteleme yapılmadan, bu aşılar uygulanabilir.

İmmün baskılanması olan çocukta aşılama: Bu hastalarda aşıların güvenlik ve etkililiği immün baskılanmanın tipine ve ağırlığına göre değişkenlik gösterir. Kombine primer immün yetersizliği (ağır kombine immün yetersizlik, Wiskott-Aldrich sendromu, komplet DiGeorge sendromu vb.) olan, kanser kemoterapisi ve/veya radyoterapisi alan (remisyonda olmadıkça), solid organ nakli olan, CD4-T lenfosit sayısı %15'ten az HIV'li çocuklar, uzun süre ve yüksek dozda kortikosteroid alan, biyolojik immünmodülatör ajan alan bireylerde ağır immün baskılanma olması nedeniyle canlı aşılar kontrendikedir. Bununla beraber selektif IgA eksikliği ve IgG subgrup eksikliği gibi ağır düzeyde immün baskılanması olmayan bireylerde oral polio (OPV) ve BCG dışındaki canlı aşılar yapılabilir. Kronik granülatöz hastalık gibi fagosit işlev bozukluğu olanlara ise BCG ve tifo gibi canlı bakteriyel aşılar kontrendike iken canlı

viral aşılar uygulanabilir. Kompleman eksikliği olan çocuklara tüm canlı aşılar yapılabilir.

Primer (doğuştan) veya sekonder (kazanılmış) immün baskılanması olan bireylere: tüm inaktif aşılar rutin takvime uygun yapılabilir, yan etki sıklığında artış gözlenmez, gelişecek immün yanıt beklenenden az olabilir.

İmmün baskılanması (primer veya sekonder) olan kişilerin aile bireylerinin aşılama önemlidir: aile üyelerine OPV aşısı yapılmamalıdır, rotavirüs aşısı yapılabilir. Ayrıca tüm inaktif aşılar, KKK, suçiçeği ve özellikle yıllık mevsimsel influenza aşısı yapılmalıdır.

İki hafta veya daha uzun süre yüksek doz sistemik kortikosteroid (günlük ≥ 2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri, 10 kg'dan ağır çocuklarda günlük toplam ≥ 20 mg) alanlara canlı aşılar steroid tedavisi kesildikten en az 1 ay sonra ertelenmelidir. On dört günden daha kısa süredir yüksek doz kullanıyorsa ya da düşük doz sistemik steroid kullanıyorsa; topikal, yerel veya aerosol steroid kullanımı durumunda canlı aşılar yapılabilir. İdame fizyolojik dozda replasman tedavisi olarak steroid alan çocuklara canlı aşılar uygulanabilir.

Solid organ nakil (SOT) ve hemopoetik kök hücre nakil (HCST) alıcılarına, canlı aşılar nakilden en az 4 hafta önce, inaktif aşılar nakilden en az 2 hafta önce uygulanmalıdır. SOT sonrası canlı aşılar yapılmaz iken, eksik kalan inaktive aşılar nakilden 3-6 ay sonra uygulanabilir. HCST sonrası ise birey aşısız kabul edilip (tüm aşıları yapılmış bile olsa), aşılama yeniden yapılmalıdır: nakilden 6 ay sonra inaktive aşılar, 24 ay sonra da canlı aşılar uygulanabilir.

Lösemi, lenfoma veya diğer malignitesi olan hastalara kemoterapi tedavisi alırken canlı aşı uygulanmaz. Canlı aşı uygulanabilmesi için hasta remisyonda olmalıdır ve kemoterapi sonrası en az 3 ay geçmelidir. Rituksimab, alemtuzumab gibi anti-B hücre antikörleri kullanılan hastalarda tedavi sonrası canlı aşı en erken 6 ay sonra yapılmalıdır. Bununla beraber kemoterapi sırasında inaktive aşılar uygulanabilir. Ancak aşının etkisinin beklenenden az olabileceği akıld tutulmalı, serolojik yanıt yoksa aşının tekrarı düşünülmelidir.

HIV enfeksiyonu olan kişilere tüm inaktive aşılar yapılabilir. Özellikle pnömokok, influenza, hepatit B, HPV, Hib ve meningokok aşıları önerilir. HIV enfeksiyonu olan bireylere canlı aşılar yapılmamalıdır: ancak en az 6 ay boyunca ≤ 5 yaşın CD4+ T lenfosit sayısı ≥ 15 ise, >5 yaş CD4+ T lenfosit sayısı ≥ 15 ve CD4+ T Lenfosit sayısı $\geq 200/\text{mm}^3$ ise kızamık-kızamıkçık-kabakulak ve suçiçeği aşıları yapılabilir.

Splenektomi yapılacak hastalara: operasyondan en az 2 hafta önce pnömokok, hib ve meningokok aşıları yapılmalıdır. Yıllık mevsimsel influenza aşılması önerilir. Pnömomokok aşılması hem konjuge hem polisakkarid aşı ile yapılmalı, 5 yıl sonra polisakkarid pnömokok aşısı tekrarlanmalıdır. Meningokok aşılması da risk devam ettiği sürece 5 yılda bir yapılmalıdır.

Kronik hastalığı olan çocukta aşılama: Bu hastalarda bazı enfeksiyon etkenlerine karşı yatkınlık olabileceğinden, bu enfeksiyon etkenlerine karşı çocukların mutlaka aşılama önerilir. Tablo 1'de hangi hastalıklarda hangi aşıların önerildiği gösterilmiştir.

Tablo 1. Kronik hastalık durumunda yapılması önerilen aşılar		
Özel durum	Yapılması önerilen aşı	Ek bilgi
Kronik böbrek hastalığı	Hepatit B, hepatit A, influenza, konjuge pnömokok, polisakkarid pnömokok	Hemodiyaliz hastalarına yıllık anti-HBs bak, anti-HBs <10 mIU altında saptarsan ek doz aşı yap
Diabetes mellitus	Konjuge pnömokok, polisakkarid pnömokok, influenza	
BOS sızıntısı veya kohlear implant	Konjuge pnömokok, polisakkarid pnömokok	
Kronik kalp veya akciğer hastalığı	Konjuge pnömokok, polisakkarid pnömokok, influenza	Kistik fibrozisli hastalara suçiçeği aşılması önerilmeli
Kronik karaciğer hastalığı	Hepatit B, hepatit A, influenza, konjuge pnömokok, polisakkarid pnömokok	Kronik karaciğer hastalığına sekonder dalak işlev bozukluğu gelişenlerde meningokok aşılması önerilir

KAYNAKLAR

1. Rotavirus vaccines: WHO position paper - July 2021. Weekly Epidemiological Rec. 2021;96:301-319.
2. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, Rubin LG, Hariri S, Stephens DS, et al. Meningococcal vaccination: recommendations of the advisory committee on immunization practices, United States, 2020. MMWR Recomm Rep. 2020;69:1-41.
3. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook> (erişim tarihi: 11.09.2023)
4. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html> (erişim tarihi: 11.09.2023)
5. Arısoy ES, Çiftçi E, Hacımustafaoğlu M, Kara A, Kurugöl Z, Somer A, et al. Vaccination in previously-healthy children: practice recommendations on vaccines included and not included in the national immunization schedule of the Republic of Turkey - 2020. J Pediatr Inf. 2020;14:180-193.
6. Arvas A. İmmün baskılanması olan hastaların aşılama. Türk Ped Arş. 2014;49:181-185.
7. Güney S. Özel durumlarda bağışıklama. Gökçay G, Beyazova U (Ed.) İçinde: İlk beş yaşta çocuk sağlığı izlemi. (1. baskı). İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri; 2017:563-575.

g- Primer İmmün Yetmezlikler

Doç. Dr. Çiğdem Aydoğmuş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünoloji Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Primer immün yetersizlikler (PIY), immün sistemi oluşturan hücre, hücre ligandı, reseptörü, sitokin ve sitokin reseptörü, sinyal ileti proteinlerinden bir ya da daha fazlasının yokluğu-eksikliği ve/veya fonksiyonel yetersizliği sonucu oluşan ve daha sıklıkla enfeksiyonlara yatkınlık yaratan heterojen tablolardır. Kalıtsal olup pek çoğu tek gen mutasyonu sonucu ortaya çıkar. Günümüzde >450'den fazla tablo tanımlanmış olup, her yıl bu sayı artış göstermektedir.

PIY sıklığı 1/10.000 olarak belirtilmekle birlikte bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir. ABD'de 2005 yılında çocuklardaki PIY prevalansı 1/2.500 olarak saptanırken İsveç'te 1/10.000 olarak belirtilmiştir. Ülkemize ait kayıt sisteminin olmaması nedeniyle sıklıkla ilgili veri bulunmamakta ancak ülkemiz gibi akraba evliliğinin yüksek olduğu toplumlarda otozomal resesif (OR) geçiş gösteren PIY'lerin daha sık görüldüğü düşünülmektedir.

Avrupa İmmün Yetersizlik Derneği'nin (ESİD) 2019 yılında yapmış olduğu güncellemeye göre PIY'ler on alt grupta incelenmektedir;

1. Hüresel ve humoral immün yetersizlikler,
2. Sendromik kombine immün yetersizlikler,
3. Antikor eksiklikleri,
4. İmmünodisregülasyonla giden hastalıklar,
5. Fagositer sistem hastalıkları,
6. Doğal immün sistem hastalıkları,
7. Oto-enflamatuvar hastalıklar,
8. Kompleman bozuklukları,
9. Kemik iliği yetmezlikleri,
10. Primer immün yetmezlik fenokopyaları,

ESİD'nin yapmış olduğu çalışmaya göre antikor eksiklikleri en sık görülen PIY grubudur.

PIY'li hastalar tipik olarak en sık tekrarlayan enfeksiyonlar ile başvururken son yıllarda immünodisregülasyon sonucu gelişen otoimmünite, alerji, otoenflamasyon ve malignite de kliniklere başvuruda ilk bulgu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan hastalarda ayırıcı tanıda bu tabloya sebep olabilecek kreş ya da okula gitme, sigara maruziyeti, kronik hastalık varlığı, yabancı cisim aspirasyonu, anatomik defektler, kalabalık aile ortamı mutlaka sorgulanmalıdır. Tekrarlayan enfeksiyon öyküsüne eşlik eden;

- Ağır
- Tedavi yanıtı iyi olmayan, komplikasyonlarla seyreden,
- >1 anatomik bölgeyi etkileyen,
- Virülansı zayıf, atipik ya da fırsatçı mikroorganizmalarla oluşan,
- Benzer aile öyküsü varlığında, PIY'den şüphelenilmelidir.

Alerjik hastalıklarda, özellikle erken süt çocukluğu döneminde başlayan ağır atopik dermatitler, çoklu besin alerjilerinde PIY akla getirilmelidir.

Otoimmünite varlığında; erken başlangıç olması, birden fazla tablonun bir arada görülmesi, otoimmünite ile birlikte enfeksiyonlara yatkınlık, ailede otoimmünite öyküsü durumunda da mutlaka ayırıcı tanıda PIY akılda tutulmalıdır.

PIY'lerde malignitelere de yatkınlık bulunmaktadır. Özellikle lösemi, lenfoma gibi hematolojik malignitelerde PIY aranmalıdır. Erken tanı, hastaların etkin tedaviye ulaşması, morbidite ve mortalitenin önlenmesinde çok önemlidir. Dolayısıyla şüphe edilen her hasta klinik olarak izleme alınmalı tanısal testler yapılmalıdır.

Primer İmmün Yetmezliklerde Tanısal Laboratuvar Testleri

Tanıda kullanılan laboratuvar testleri birinci basamak/tarama ve ileri/özelleşmiş testler olarak iki grupta incelenebilir. Birinci basamak/tarama testleri ile kesin tanı koymak mümkün değildir ancak tanıya varmak için hangi ileri/özelleşmiş testlerin yapılması gerektiğini belirler.

Tablo 1 ve 2'de birinci basamak/tarama ve ileri/özelleşmiş testler ve ilişkili olduğu hastalık grupları vermiştir.

Tablo 1. Primer immün yetersizliklerin tanısında birinci basamak/ tarama testleri

Hastalık grubu	Testler
Antikor eksikliği baskın	Tam kan sayımı Serum IgG, A, M, E düzeyleri Spesifik antikor yanıtı İzohemaglutinin düzeyi
T-hücre defektleri	Tam kan sayımı Deri testleri Ön-arka akciğer grafisi
Fagositer sistem defektleri	Tam kan sayımı NBT
Kompleman sistemi	CH50 AH50

Tablo 2. Primer immün yetersizliklerde ileri/özelmiş testler

Hastalık grubu	Testler
Antikor eksikliği baskın	IgG alt grupları CD19, CD20 düzeyi Hastalığa özgü protein ekspresyonları (örneğin, BTK ekspresyonu)
T-hücre defektleri	Lenfosit alt grupları TREC düzeyi In vitro lenfoproliferatif yanıt Hastalığa özgü analizler (örneğin; CD40 Ligand ekspresyonu, HLA-ABC, HLA-DR ekspresyonu) Genetik analizler
Fagositer sistem defektleri	Kemotaksi Adhezyon molekül ekspresyonu Fagositik aktivite DHR 123 testi
Kompleman sistemi	C1-9 C1 esteraz inh. düzeyi/aktivite

Antikor Eksikliği ile Giden Tabloların Değerlendirilmesi

Bu grupta yer alan tablolarda primer olarak antikor yapımı defektidir ve hastalar tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ile kliniklere başvururlar. Dolayısıyla başlangıç tarama testimiz serum immünoglobulin seviyelerinin, IgG IgA IgM ve IgE, belirlenmesidir. Bu test hem pratik hem de bilgi vericidir. Günümüzde çoğunlukla nefelometrik yöntemle ölçülür, ancak türbidimetrik ve ELİSA yöntemi de tayin de kullanılabilir.

Hipogamaglobulinemi, serum immünoglobulin seviyelerinin yaşa göre belirlenmiş değerlerin 2 standart sapma altında olması olarak tanımlanır. Bundan dolayıdır ki mutlaka yaşa göre değerlendirilmelidir. İmmünoglobülin düzeylerinin düşük saptandığı durumlarda mutlaka serum albümin seviyeleri de değerlendirilerek protein kaybı sonucu gelişebilecek hipogamaglobulinemi gibi ikincil sebepler dışlanmalıdır. İmmünoglobulin G alt gruplarının değerlendirilmesi de değerli bir test olup seçilmiş olgularda istenebilir. Özellikle tekrarlayan

sinopulmoner enfeksiyonu olan selektif IgA eksikliği olgularında bakılması önerilmektedir.

Spesifik antikor yanıtını ölçmek defektif antikor yapımını doğrulamak açısından son derece önemlidir. Özellikle değişken immün yetersizlik tanısında gerekli kriterdir. Bu amaçla protein aşılarda (difteri ve tetanoz) ve polisakkarid (pnömokok) aşılara yanıt bakılır. Eğer yanıt düşük ise bir doz aşı uygulanıp en erken 4 hafta sonra yanıt değerlendirilir. Koruyucu antikor titreleri aşı öncesine göre aşı sonrası 4 kat artmış ise yanıt vardır denir. Antikor yanıtı izohemaglutinin diye adlandırılan kan grubu antijenlerine karşı oluşan antikor düzeyi ve daha önce yapılmış aşılara karşı antikor seviyelerine bakılarak da değerlendirilebilir. İzohemaglutininler değerlendirilirken unutulmamalıdır ki; 1 yaşa doğru izohemaglutinin oluşur ve 0 kan grubu hem anti-A hem anti-B içerirken AB kan grubundakiler izohemaglutinin içermez.

Humoral immüniteyi değerlendirirken ilave olarak akan hücre ölçer ile B hücreler değerlendirilir, bu özellikle kalıtsal agammaglobulinemi tanısında önemlidir. Akan hücre ile B hücre göstergeleri olan CD19 ve 20'nin <%1 olması X'e bağlı/ Otozomal resesif geçiş gösteren agammaglobulinemi tanısı için önemlidir. Akan hücre analizi ile bunun dışında hafıza B hücre, immatür B hücre, sınıf değişimi yapmış ve yapmamış hafıza B hücre alt tipleri de değerlendirilebilir.

T-hücre Defektlerinin Değerlendirilmesi

T-hücre defekti olan hastalar kliniklere daha çok uzamış viral enfeksiyonlar, fırsatçı enfeksiyonlar, büyüme-gelişme geriliği ve otoimmünite ile başvururlar. Bu hastaların değerlendirilmesinde ilk basamak testimiz tam kan sayımı ve mutlak lenfosit sayısıdır. Periferik kanda dolanan lenfositlerin %50-75'ini CD3+ T-hücreler oluşturur, T-hücre yapımında bozukluk ya da yıkımı/kaybında artış mutlak lenfosit sayısında azalmaya yol açar. Mutlak lenfosit sayısı yaşa göre değerlendirilmeli; 1 yaşa kadar <3.000/mm³, >1 yaş <1.500/mm³ lenfopeni olarak kabul edilmektedir. Lenfopeni diyebilmek için farklı zamanlarda bakılmış en az iki değer elimizde olmalıdır. Lenfopeni saptanan bir yenidoğan ya da süt çocuğu mutlaka acil olarak immünolojik açıdan değerlendirilmeli ağır kombine immün yetersizlik ve/veya komplet Di George sendromu dışlanmalıdır. İkincil lenfopeni yapan HIV gibi viral enfeksiyonlar ile mekanik kayba yol açan intestinal lenfanjiektazi ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulmalı şüpheli durumda bu açıdan da laboratuvar testleri planlanmalıdır.

Normal sağlıklı bir yenidoğanda periferik kanda sirküle eden T-hücrelerin hemen hepsi naive yani henüz antijenle karşılaşmamış tiptedir, bu hücreler akım sitometride CD45RA ile gösterilir. Ağır kombine immün yetersizlikli bir yenidoğanda naive T-hücre saptanmazken transplasental olarak geçen anne kaynaklı hafıza T-hücreler tespit edilir, CD45RO olarak simgelenir. CD45RO+ T-hücrelerin varlığı maternal engraftman sendromuna yol açması nedeniyle önemlidir.

Akan hücre yöntemiyle T, B ve NK hücrelerin varlığı değerlendirilerek ağır kombine immün yetersizliğin fenotipi hakkında bilgi sahibi olabiliriz.

T, B ve NK hücrelerde sayısal bir anormallik tespit edilmediği durumlarda fonksiyonel yetersizlik mutlaka araştırılmalıdır. Yine akım sitomeri yöntemi ile T-hücelere özgü antijenler kullanılarak T-lenfositlerin proliferasyon yanıtlarına bakılarak fonksiyonel değerlendirme yapılabilir.

Akciğer grafisinde timüs gölgesinin durumunun değerlendirilmesi ağır kombine/kombine immün yetersizlik tanısında önem arz eder. Di George sendromu tanısında FISH analizi mutlaka yapılmalıdır.

Fagositer Sistem Defektlerinin Değerlendirilmesi

Fagositer fonksiyona sahip en büyük hücre grubumuz nötrofiller olup bu sayede bakteri ve mantarlara karşı önemli bir savunma gösterirler. Ayrıca mikroorganizmalarca hasar görmüş dokuların ortadan kaldırılmasında da rol oynarlar. Dolayısıyla fagositer sistem defektleri denince daha çok bu hücre grubundaki oluşan patolojiler ele alınır.

Nötrofillerdeki defektler kantitatif (sayısal) ve kalitatif (fonksiyonel) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Kantitatif bozukluklar arasında nötropeniler yer alır: Siklik ve konjenital nötropeniler bu gruptadır. Nötropeniyi tarif edecek olursak farklı iki zaman diliminde bakılan tam kan sayımında her yaş için mutlak nötrofil sayısının $<1.500/mm^3$ olmasıdır. Bu hastaların tespitinde tarama testi olarak 4-6 hafta süreyle haftada 2-3 kez tam kan sayımı yapılarak mutlak nötrofil sayısı değerlendirilmelidir. Nötrofil sayısı belirli periyotta (15-35 gün) düşüp tekrar normal değerlere ulaşıyorsa siklik nötropeni, takiplerde hiç normal değerlere ulaşmıyorsa konjenital nötropeni lehinedir.

Kantitatif (fonksiyonel) defektler de kendi arasında iki grupta incelenebilir: Motilite bozuklukları (örneğin; lökosit adhezyon defektleri) ve metabolik bozukluklar (örneğin; kronik granulomatoz hastalık). Lökosit adhezyon defektlerinden tip 1 tanısı için akım sitometrik yöntemle adhezyon molekülleri (CD11a/CD18, CD11b/CD18, CD11c/CD18) bakılabilir. Tip 2 tanısı için yine akım sitometrik yöntemle CD15 sentezi değerlendirilebilir, ayrıca bu hastalarda Bombay tipi kan grubu olduğu için kan grubu da değerlendirilebilir.

Nötrofillerin metabolik defektlerinin prototipi kronik granulomatoz hastalıktır. Burada solunumsal patlama ile bakterisid aktivitede rol oynayan NADPH oksidaz enzim sistemi defektlidir. Bu hastaların tanınmasında nitroblütetrazolium (NBT) testi veya akım sitometrik yöntemle dihidrorodamin 123 (DHR) testi yapılabilir. DHR testi objektif olup hastalar ile taşıyıcıları ayırma ve hastalığın kalıtım şeklini belirleme gibi üstünlüklere sahiptir.

Kompleman Sisteminin Değerlendirilmesi

Kompleman sistemi klasik, alternan ve lektin yolağı olmak üzere üç yoldan aktive olur. Defektlerinde kapsüllü bakterilerle meydana getirilen, tekrarlayan sistemik ve *Neisseria* enfeksiyonları oluşur. Tanısında klasik yolak için CH50, alternan yolak için AH50 bakılabilir. Her iki testin düşük saptandığı durumlarda tek tek kompleman komponentleri değerlendirilebilir.

Hereditör anjiyoödem bir diğer kompleman defekti olup tanıda C4 ve C1 esteraz düzeyi ve fonksiyonel aktivitesi değerlendirilir.

Moleküler Testler

Altta yatan spesifik gen mutasyonunun gösterilmesi primer immün yetmezlik için kesin tanı koydurur, aynı zamanda genetik danışmanlık için de olanak sağlar.

Primer immün yetersizliğe neden olan gendeki mutasyonun gösterilmesi Sanger metodu ve tam ekzon analizi ile olmaktadır. Sanger metodu standart yöntem olup hedef gene yöneliktir. Yanlış negatiflik veya pozitiflik ihtimalinin olması, pahalı ve uzun sürede sonuç vermesi dezavantajlarındandır.

Tam ekzon analizi, yeni jenerasyon dizi analizi tekniği olup hastalığa sebep olan genin tüm ekzonları analiz edilir. Hızlı sonuç verir ve maliyet olarak daha avantajlıdır. Aynı anda birçok örnek çalışılabilir, dolayısıyla altta yatan gen defektinin bilinmediği olgularda uygulanması daha uygundur. Bu yöntemle yeni gen defektleri tanımlanarak hastalığın yelpazesi genişlemiş olur.

Primer İmmün Yetmezliklerde Tedavi

Primer immün yetersizliklerde erken tanı ve tedavinin erken başlanması hayat kurtarıcı olduğu için çok önemlidir. Bu sayede gelişebilecek organ hasarlarının önüne geçilirken hayat kalitesini de iyileştirmiş oluruz. Tedavide birtakım prensipler bulunmaktadır;

- Enfeksiyonların erken tanınması, hızlı ve agresif tedavisi,
- Enfeksiyonların önlenmesi,
- Organ hasarı gelişiminin engellenmesi,
- Malnütrisyonun önlenmesi,
- Büyüme ve gelişmenin iyileştirilmesi,

Bu hastalardaki genel tedavi yaklaşımları ise;

- Spesifik ve/veya kür sağlayan tedaviler,
- Destekleyici tedaviler,
- Koruyucu yaklaşımları içermektedir. Tedavi yaklaşımları Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. PIY'li hastalarda tedavi yaklaşımları

	Destek ve koruyucu	Küratif
CIDs/SCID	Ig replasmanı Antibiyotik profilaksisi Antifungal profilaksi Enfeksiyon tedavisi Tüm canlı aşılardan iptali Enzim rep.(PED_ADA)	BMT HSCT Gen tedavisi
B hücre hastalıkları	Ig replasmanı Antibiyotik profilaksisi Antifungal profilaksi Ko - morbidite için yakın takip	Gen tedavisi (gelecekte potansiyel)
Doğal immün sistem hastalıkları	Ab ve antifungal prof. Sitokin replasmanı (CGD) Aşılama (ör. Meningokok) Ig replasmanı (bazı endikasyonlarda) G-CSF,GM-CSF	BMT (ör. CGD) Gen tedavisi (gelecekte)

Primer immün yetersizliklerde invaziv bakteriyel, mantar, viral ve mikobakteriyel enfeksiyonlar sıklıkla gözlenmektedir. Bu nedenle enfeksiyonları önlemek için profilaksi önerilmektedir. Anti-mikrobiyal ajanın seçimi PIY'nin tipi ve etkenin direnç durumuna göre belirlenir.

İmmünoglobülin replasman tedavisi uzun süredir PIY'li hastalarda yerine koyma tedavisi olarak uygulanmaktadır. Bunun yanı sıra otoimmün hastalıklar, nörolojik bazı tablolar ve oto-enflamatuvar hastalıklarda da yüksek dozlarda immünmodülatör etkisinden yararlanmak üzere kullanılmaktadır. İntravenöz (IV) ve subkütan (SC) olarak uygulanmaktadır. Daha sıklıkla antikor eksikliğinde kullanılmakla birlikte ağır kombine ya da kombine immün yetersizlikler ve immün disregülasyon tablolarında da

verilmektedir. IV uygulama 0,4-0,6 gr/kg dozda 3-4 haftada bir, subkütan uygulama ise 0,1 gr/kg dozda haftada bir olmaktadır. Kemik iliği/kök hücre nakli ve gen tedavisi kür sağlayıcı tedaviler olup hastalara en uygun şartlarda ve erken dönemde uygulanması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM, Kilic S, Paris K, Grigoriadou S, et al. Primary B cell immuno deficiencies: comparisons and contrasts. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:199-227.
2. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practise parameter fort he diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:e1-78.
3. Elloumi HZ, Holland SM. Diagnostic assay for chronic granulomatous disease and other neutrophil disorders. *Methods Mol Biol.* 2007;412:505-523.
4. Albin-Leeds S, Ochoa J, Mehta H, Vogel BH, Caggana M, Bonagura V, et al. Idiopathic T cell lymphopenia identified in New York state newborn screening. *Clin Immunol.* 2017;183:36-40.
5. Boztuğ K, Welte K, Zeidler C, Klein C. Congenital neutrophenia syndromes. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2008;28:259-275.
6. Etzioni A. Leukocyteadhesion deficiencies: molecular basis, clinical findings, and therapeutic options. *Adv Exp Med Biol.* 2007;601:51-60.
7. Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2013;27:89-99.
8. Wen L, Atkinson JP, Giclas PC. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:585-593.
9. Locke BA, Dasu T, Verbsky JW. Laboratory diagnosis of primary immunodeficiency. *Clinic Rev Allergy Immunol.* 2014;46:154-168.
10. Nijman IJ, van Montfrans JM, Hoogstraat M, Boes ML, van de Corput L, Renner ED, et al. Targeted next-generation sequencing: A novel diagnostic toolfor primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:529-534.

h- Akut Gastroenteritler, Dehidratasyon ve Tedavisi

Prof. Dr. Çağatay Nuhoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ VE TANIM

Mide ve bağırsak mukozasının enfeksiyon veya enfeksiyon dışı nedenlerle oluşan iltihabi hastalığıdır. Klinik pratikte enfeksiyöz ishali tanımlamak için kullanılan bir sözcüktür. İshal ise sık ve sulu dışkılama demektir. Gastrit ve enterit genellikle beraber olmakla birlikte, izole gastritve/veya izole enterit tablosu da görülebilir. Gastrit, gastrik mukozanın enflamasyonudur. Enteritise alt gastrointestinal sistemin enflamasyonudur.

PATOFİZYOLOJİ

Sağlıklı bir erişkinde günde 9 L sıvı (2 litresi yiyecek ve içecek, geri kalanı tükürük, mide, safra ve pancreas salgılarından) ince bağırsaklara ulaşır. Bu sıvının çoğu ince bağırsaktan emilir, ancak 1 litresi kalın bağırsağa ulaşır. Kolonda az miktarda emilim olur 100-200 mL dışkıyla atılır (çocukta 5-10 g/kg/gün). Bağırsak mukozası enterosit hasarı nedeniyle zarar görünce su ve elektrolit emilimi bozulur. Bağırsak içinde emilemeyen çok miktardaki sıvı ve elektrolit dışkıyla kaybedilir. Hem kusma hem de ishale olan bu kayıplar organizmanın iç dengesini bozar.

EPİDEMİYOLOJİ

Gastroenteritin en sık nedeni enfeksiyon ajanları ve özellikle virüsler olduğu için ishelli hastalıklar sonbahar ve kış aylarında daha sık görülür. Yaz aylarında bakteriyel etkenlerin sıklığı artar. Tüm dünyada yılda 5-18 milyon çocuk ishelli hastalıklardan ölmektedir. İshal etkeni öldürücü değildir, ölüm ishale bağlı sıvı ve elektrolit kaybı nedeniyle olur. Enfeksiyöz etkenlerin bulaşması dışkı ağız yoluyla olur. Kötü hijyen koşulları, temiz içme suyunun sağlanamaması gibi nedenler halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkar. Gastroenteritler tüm dünyada önde gelen bir hastane yatışı nedenidir.

ETİYOLOJİ

Çoğu kez neden enfeksiyon hastalıklarıdır. Enfeksiyon dışı nedenler sık değildir. Beslenme hataları, besin zehirlenmesi, malabsorbsiyon sendromları, endokrinopatiler, neoplastik hastalıklar, antibiyotik ishalleri, immün yetmezlik gibi diğer nedenler, psikolojik stres enfeksiyöz dışı nedenleri oluşturmaktadır. Üst gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında

en sık etken *Helicobacter pylori*'dir. Besin zehirlenmelerinin önde gelen nedenleri ise *Stafilococcus aureus*, *Bacillus cereus* ve *Clostridium perfringens*'tir. Besin zehirlenmelerinde gastroenterite yol açan şey, dışarıda besin üzerinde bakteri tarafından üretilen toksinlerdir.

Alt gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında en sık neden viral ishaller olup, %70 görülmektedir. Reoviridae, Rotavirüs, Astrovirüs, Parvo-like virüsler, Norovirüs (Norwalk), Picornavirüsler, Calcivirüs, Adenovirüs, Coronavirüs bu gruptadır. Bakteriyel ishaller %20-30 oranında görülmekte olup, *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli*, *Campylobacter* gibi barsaklarda enflamasyon yapan, Enteropatojenik-toksijenik *E. coli*, *V. cholera* gibi enflamasyon yapmayan etkenler sorumludur. *Yersinia enterocolitica* besin zehirlenmeleri şeklinde salgınlar yapar, apandisit taklit eden akut karın ağrısı tablosuna yol açabilir. Parazitler ise %10 etken olup, en sık *Cryptosporidium*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Isospora belli*, *Cylospora sp.*, *Blastocystis hominis* ve *Microsporidium* bu gruptaki etkenlerdir.

KLİNİK BULGULAR

En sık klinik bulgular ishal, kusma, karın ağrısı, dehidratasyon ve ateştir. Altı aydan küçük çocuklar anne sütü alıyorsa günde 1 ile 12 kez dışkılayabilirler. Mama ile beslenenlerde 1-7 kez/gün normal kabul edilir. Altı ay-1 yaş arasında 2-3 kez/gün, bir yaşından sonra yetişkin gibidir. Her hastanın kendi düzenindeki değişiklikler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Anamnezde yakınmaların ne zaman ve nasıl başladığı, çocuğu kaç saat/gündür hasta olduğu, kusma ve ishali sayısı, dışkının özellikleri, dışkının kanlı olup olmadığı, kusmanın özellikleri, sayısı, rengi, daha önce benzer yakınmaların varlığı, karın ağrısı varlığı, ateşin eşlik edip etmediği, dalgınlık ve havale olup olmadığı sorgulanmalıdır.

İshalin süresine göre akut (<7 gün), persistan (>14 gün), kronik (>30 gün) tanımlaması yapılır. İnce bağırsak tipi ishilde miktar bol, dışkı sayısı azdır. *V. cholera*, ETEC, *Giardia* bu tipte ishal yapar. Kalın bağırsak tipi ishilde miktarı az, sayıca fazla dışkı söz konusudur. *Shigella*, *Salmonella*, *Complybacter*, *E. histolytica* bu tipte ishal yapar. Dizanteri tipi ishilde acil dışkılama (tenesmus), karın ağrısı (kramp tarzında), kanlı sümüklü dışkı görülür. *Shigella*, *E. histolytica* bu tipte ishale neden olur. Kusma; mide içeriğinin ağızdan dışarı atılmasıdır. Önemli bir sıvı ve elektrolit

kaybı nedenidir. İshalle bağırsaktan kaybedilen sıvının ağızdan içirilen sıvılarla yerine konulmasında ciddi bir sorun teşkil eder. Karın ağrısı belirgin lokalizasyon göstermez. Genellikle göbek çevresinde zaman zaman şiddeti artan künt bir ağrı vardır. Küçük çocuklar karın ağrısını tarif edemezler. Huzursuzluk ve ağlama, ayakları karına doğru çekme şeklinde davranışlar görülebilir. Ateş çocuklarda gastroenteritin olmazsa olmaz semptomu değildir ama görülebilir. Timpanik membran (kulak zarı) veya rektal sıcaklık 37,8 °C değerinin üzerinde ise ateşten söz edilir. Ateşin varlığı veya yokluğu viral veya bakteriyel ishali ayırt etmekte yol göstermez.

Dehidratasyon; sıvı ve elektrolit kayıplarına bağlı olarak özellikle deride izlenen belirti ve bulgularla kendini gösterir. Susuz kalmaya bağlı olarak süt çocuklarında fontanel ve gözler çöker, gözyaşı azalır. Ağız, dil ve deri kurur, turgor ve tonus bozulur, hamur gibi olur. Deri büküldüğünde eski halini almakta gecikir. Dokularda olduğu gibi damar içinde de sıvı azaldığından kalp daha hızlı atarak dokulara sıvı ve besinleri ulaştırmaya çalışır, taşikardi görülür. Damar içi basınç düşer, hipotansiyon görülür. Sıvı kaybının derecesine göre değişmekle birlikte soğuk ve soluk deri dikkati çeker. Sıvı kaybının miktarına göre hafif, orta ve ağır dehidratasyon sınıflaması yapılır (Tablo 1). Serum ozmolaritesine göre ise izo-ozmolar (izo-natremik), hipo-ozmolar (hipo-natremik) ve hiper-ozmolar (hiper-natremik) dehidratasyon sınıflaması yapılır. İzo-natremik dehidratasyon olguların %70-80'ini oluşturur. Sodyum ve sıvı kaybı dengelidir. Hipo-natremik dehidratasyon olguların %10-15'ini oluşturur. Sodyum kaybı ön plandadır. Beyin ödemi riski vardır. Hiper-natremik dehidratasyon olguların %10-20'sini oluşturur. Sıvı kaybı elektrolit kaybına göre daha ön plandadır (Tablo 2).

Tablo 1. Fizik muayeneyle dehidratasyon bulgularının değerlendirilmesi

	Hafif	Orta	Ağır
Tartı kaybı	<%5	%5-9	>%10
Kan basıncı	N	N/↓	↓ - ↓ ↓ ↓
Nabız dolgunluğu	N	N/↓	↓ ↓
Kalp hızı	N	Artmış	Taşikardi
Deri	N	Turgor ↓	Turgor ↓ ↓
Fontanel	N	Hafif çökük	Çökük
Mukozalar	Hafif kuru	Kuru	Çok kuru
Uçlarda dolaşım	İyi	Kapiller doluş ↓	Soğuk, alacalı
Bilinç	N	N/letarji	Letarji/koma
İdrar	Hafif ↓	↓ ↓	Yok
Susuzluk	↑	↑↑	↑↑↑

Tablo 2. Serum ozmolaritesine göre dehidratasyonun değerlendirilmesi

	İzotonik	Hipotonik	Hipertonik
Hücre içi sıvı	Aynı	Artmış	Azalmış
Hücre dışı sıvı	Azalmış	Çok azalmış	Hafif azalmış
Deri turgoru	Azalmış	Çok azalmış	Hafif azalmış
Mukozalar	Kuru	Hafif ıslak	Çok kuru
Bilinç durumu	Ağırsa koma	Ağırsa koma	Ağırsa koma
Nörolojik bulgu	Letarji	Konvülsiyon	İrritabilite
Nabız	Hızlı	Hızlı	Hafif hızlı
Arteriyel tansiyon	Düşük	Çok düşük	Hafif düşük
Bilinç	N	N/letarji	Letarji/koma
Serum sodyumu	135-145	<135	>145
Osmolarite	280-310	<280	>310

AYIRICI TANI

Akut ishallerin sıklıkla nedeni viraldir, spesifik tedavisi yoktur, destek tedavisi yapılır. Sıvı ve elektrolit açığının yerine konması dışında yapılması gereken bir şey olmadığı için ileri tetkikler gereksizdir. Yüksek ateş, ağrılı ve/veya kanlı sümüklü dışkılama olmadıkça kan sayımı, dışkı mikroskopisi, kültür gibi tetkikler istenmez. Tipik bulgular dışında semptomları olan olgularla tedaviye yanıtız olgularda ayırıcı tanıya girilir.

TEDAVİ

İshal var dehidratasyon yoksa beslenmeye devam edilmeli, öğünler sıklaştırılmalı, verilen sıvı miktarı artırılmalıdır. Her ishali dışkıdan sonra <2 yaş: 1/2-1 çay bardağı (50-100 mL), >2 yaş: 1/2-1 su bardağı (100-200 mL) ek sıvı verilebilir. Daha ince bir hesaplama her sulu dışkılama sonrası 10 mL/kg oral rehidrasyon sıvısı (ORS) verilmelidir. Anne sütü ve mamalar sulandırılmamalıdır. Büyük çocuklara yoğurt, ayran, et, patates, pirinçli yiyecekler, havuç, muz, taze sıkılmış meyve suları verilebilir.

Oral Rehidrasyon

Oral rehidrasyon materyali, sulandırılmak üzere toz halinde kutu içinde bulunur. Bir litre su içinde bir poşet eritilir. Bu solüsyon 2,6 g NaCl, 2,9 g sodyumsitrat, 1,5 g KCl, 13,5 g glukoz içerir. Su içebilen, kusmayan çocuklarda sıvı ve elektrolit kayıplarını yerine koyar. Oral rehidrasyon intravenöz rehidrasyona üstün değildir, ancak bazı durumlarda ağızdan sıvı verilmesi kontrendikedir: Bilinç bulanık ya da kapalı ise akciğerlere aspirasyon riski vardır. Abdominal ileus (barsak tıkanıklığı), önceden bilinen emilim kusurları (malabsorbsiyon sendromları) bu gruptadır. Damar yolundan sıvı replasmanına bir alternatif de çocuğun burnundan midesine indirilen bir nazogastriksonda yoluyla oral

rehidrasyonun sağlanmasıdır. Bu gibi durumlarda 50 mL/kg ORS solüsyonu 4 saatle mideye gönderilir. Hasta kusuyor ve karında distansiyon geliyorsa intravenöz sıvı tedavisine geçilir.

Damardan Sıvı Tedavisi

Ağızdan sıvı alamayan, ORS ile kusmaları artan, veya en başında ciddi dehidratasyon bulguları olan, bilinci bulanık ağır hastalarda damardan (intravenöz) sıvı tedavileri yapılır. Sıvı kaybının derecesine göre ihtiyacın bir, bir buçuk veya iki katı kadar sıvı verilir. Kan sodyum düzeyine bakılarak, sıvı açığı hızlı (bir gün) veya yavaş (2-3 gün içinde) kapatılır. Hiper-natremik dehidratasyonda hızlı düzeltmeden kaçınılır. Günde 12 mEq/L'den hızlı düşüş istenmez. Serum sodyumunun hızlı düzeltilmesi beyin ödemeine yol açabilir.

Günlük ihtiyaç olan idame yanı sıra sıvı ve elektrolit açıklarını kapatmak için farklı intravenöz solüsyonlar mevcuttur. Damar yatağını hızla doldurmak için genellikle litresinde 154 mEq sodyum bulunan serum fizyolojik (SF) (%0,9 NaCl) kullanılır. 20 mL/kg SF bir saatte damardan serum şeklinde uygulanır. Daha sonra serum sodyumuna göre farklı sodyum konsantrasyonlarında sıvılarla resüsitasyon yapılır. Genellikle litresinde 77 mEq sodyum bulunan %5 dekstroz+%0,45 NaCl'den daha hipotonik sıvılar acil tedavilerde kullanılmaz. Sodyumun hızlı düşüşünden kaçınılır.

Bir çocuğun günlük sıvı gereksinimi ilk 10 kilosu için 1.000 mL (100 mL/kg), ikinci 10 kilosu için 500 mL (50 mL/kg), sonraki kiloları için kilo başına 20 mL'dir. Örneğin 10 kiloluk çocuk için 1.000 mL idame sıvı gereksinimi vardır. Otuz kiloluk çocuk için bu gereksinim 1000+500+200=1700 mL'dir. Bu ihtiyaca ilave olarak hafif dehidratasyonda ihtiyacın yarısı, orta dehidratasyonda ihtiyaç kadar, ağır dehidratasyonda ihtiyacın 1,5 katı ek sıvı verilir.

Kolera, Şigella dizanterisi, <3 ay çocuklar (bakteriyel enfeksiyon lehine bulgu varsa kültür sonucu görülünceye dek), immün yetersizliği olanlar, sistemik tutulum gösteren

Salmonella gastroenterinde antibiyotik endikasyonu mevcuttur. Probiyotiklerden en çok bilinenler *Saccharomyces boulardii* ve *Lactobacillus acidophilus*'dir. Akut ishalde gereksizdirler, ancak kullanılırlarsa iyileşme süresini kısaltabilirler.

Genel prensipler olarak sıvı açığı kapatılır kapatılmaz ağızdan beslenmeye başlanmalıdır. Anne sütüne kesinlikle devam edilmelidir, anne sütü alımı iyileşmeyi hızlandırır. Gerekli bazı durumlar dışında antibiyotik verilmez. Laktozsuz özel mamalar akut ishallerde gereksizdirler. Akut ishalde tedavi semptomatik ve destekleyici tedavi niteliğindedir. Viral gastroenteritlerin özgül tedavisi yoktur, kendiliklerinden iyileşirler. Antidiyareik bağırsak motilite azaltıcı ilaçların, antisekretuarların, absorbanların, antiemetiklerin tedavide yeri yoktur.

Gastroenteritlerin en sık komplikasyonları dehidratasyon, ölüm, elektrolit düzensizliği, metabolic asidoz, persistan ishal, malnütrisyon, mineral ve vitamin eksiklikleri, besin alerjisi, karbonhidrat intoleransı, enfeksiyonlara yatkınlık olup, barsak dışı komplikasyonları ise hemolitik üremik sendrom, reaktif artrit, konvülsiyon, kolon perforasyonu, eritemanodozum, hemolitik anemi ve IgA nefropatisidir. Uzun dönemde büyüme geriliği, ruhsal gelişim bozuklukları, zihinsel gelişim bozuklukları, eklenen enfeksiyonlara bağlı komplikasyonlar görülebilir. Gastroenteritlerden korunmada ise temiz su ve yiyecekte mini ile birlikte el yıkama son derece önemlidir. Bunun yanı sıra rotavirüs aşılı da önlemede ailelere ifade edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Kliegman RM, Bonita FS, Geme SJS, Nelson NF. Textbook of Pediatrics. 21th Edition. Elsevier Health Sciences, 2019.
2. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. 4. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, 2009.
3. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Vecchio AL, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. JPGN. 2014;59:132-152.

i- Akut Hepatitler

Prof. Dr. Nevin Hatipoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ VE TANIM

Akut hepatit, yani akut karaciğer iltihabı enfeksiyon ve enfeksiyon dışı birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkan ancak karaciğerde ortak mekanizmaların bozukluğunun sonucu olarak benzer semptom ve bulguların geliştiği bir hastalıktır. En sık akut viral hepatite bağlı görülür.

EPİDEMİYOLOJİ

Günümüzde akut viral hepatit denildiğinde, hemen hemen sadece karaciğerde iltihap yapan 6 hepatotrop virüs (hepatit A, B, C, D, E, G virüs; sırasıyla HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, HGV) anlaşılmaktadır ve bu virüslerin genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Herpes simpleks virüs, sitomegalovirüs, rubella virüs, Epstein-Barr virüs, insan immün yetersizlik virüsü (HIV) gibi başka virüsler de karaciğer patolojisine neden olabilir. Ancak bu virüslerle oluşan hepatit primer özellikte değildir, klinik tablonun yalnızca bir ögesini oluşturur.

HAV tüm dünyada sıkça görülen, fekal-oral yolla yayılan oldukça bulaşıcı bir enfeksiyona yol açar. Besinlerin hijyenik koşullarda hazırlanmadığı, el yıkama adetinin yaygın olmadığı ve toplu beslenme kurallarına uyulmayan toplumlarda çok sıktır.

HBV tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorununu oluşturmaktadır. Türkiye orta endemik bölgedir ve enfeksiyon oranı %2-7 arasındadır. HBV, enfekte kan ve kan ürünlerine maruz kalma, ayrıca damar içi ilaç enjektörleri, enfekte vücut sıvıları (yara akıntısı, semen, servikal salgı, tükürük), cinsel temas, akupunktur ve dövme işlemleri yoluyla bulaşır. Kronik HBV enfekte bireyle uzun süre temas (ev içinde beraber yaşam) sonucu horizontal bulaş da görülebilir. Banyo malzemesi, havlu, jilet ve diş fırçası kullanımı ile de bulaşabilir. Çocuklarda B hepatiti en sık olarak anneden alınan enfeksiyon sonucu plasentadan geçişe bağlı bulaşma sonucu görülür. Doğum sonrası annenin kanlı sıvılarının bebeğin derisinden hızlıca uzaklaştırılması önemlidir. HBsAg ve HBeAg pozitif anneden bebeğine enfeksiyon bulaşma riski %70-90'dır. Meme ucu çatlağı varsa virüs emzirme ile anneden bebeğe bulaşabilir. HBV ortamda 7 güne kadar canlılığını koruyabilir.

HCV, A ve B dışı (non-A, non-B) hepatitlerin önde gelen nedenidir. Bulaşma şekli HBV'ye benzer. HDV (Delta ajanı) hepatit B virüsünün bir paraziti gibidir, HBV'ye bağımlı olduğu

için epidemiyoloji de bu virüse paraleldir. HDV, klinik olarak kronik HBsAg taşıyıcılarında endemik ve epidemik hastalığa, yüksek risk gruplarında ikili enfeksiyona neden olur. Klinik hastalık aktif HBV enfeksiyonu olan hastalarda oluşur. HBV ile aynı anda (koenfeksiyon) veya HBV taşıyıcısında ilave olarak (süperenfeksiyon) hastalık oluşturur.

Hepatit E daha önceden non-A, non-B olarak adlandırılan enterik geçişli hepatitlerin büyük kısmından sorumlu olup, gelişmekte olan ülkelerde sık epidemilere yol açar. Hamilelerde mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Anneden bebeğe vertikal geçişe bağlı fetal kayıpla ilişkilidir. Kötü hijyen ve uygunsuz sanitasyon ortamlarında bulaşabilir. Evcil ve vahşi hayvanlarda bulunabilir ve insanlarda enfeksiyon kaynağını oluşturabilir.

HGV geçiş yolu, epidemiyolojisi, klinik tabloları, akut veya kronik hastalık yaptığı, hatta gerçekte patojen olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Hastaların çoğunda transfüzyon öyküsü bulunduğu için parenteral yolla geçtiği düşünülmektedir.

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

HBV dışındaki viral hepatit virüsleri, RNA genomuna sahiptir. HAV ve HEV tek serotipe sahip virüslerdir. HBV bir DNA virüsüdür ve birden fazla antijen taşır (HBcAg, HBsAg ve HBeAg). HBV'de birden çok serotip ve genotip olmasına karşın tek genotiple aşılama tümüne karşı koruyucudur. HCV heterojen genotipik özelliğinden ötürü aşı geliştirmede güçlük oluşturur. HDV hepatit B yüzey antijeni ile kaplı bir virüstür. Defektif bir virüs olduğundan, enfeksiyon geliştirmek için HBV'ye ihtiyaç duyar.

Hepatotrop virüslerle meydana gelen akut karaciğer hasarında 3 önemli biyokimyasal parametrede bozukluk oluşur:

1. Hepatositlerin sitopatik hasarının yansıması olarak serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri yükselir. Enzim yüksekliğinin derecesi karaciğer hücre nekrozunun şiddetini doğrudan göstermez. Genellikle birkaç hafta içinde iyileşme olur; ancak AST ve ALT seviyeleri bilirubin değerine göre daha geç normale gelir. Aminotransferaz değerlerinin hızlı düşmesi ve özellikle bilirubin artışı ile protrombin zamanında uzama ile birlikte ise yaygın karaciğer hasarına ve kötü prognoza işaret eder.

2. Kolestaz serum konjüge bilirubin değerlerinin yükselmesi olarak tanımlanır ve karaciğerdeki hasara bağlı kanal sisteminde safra akımının bozulmasının sonucudur. Serum alkalin fosfataz

Tablo 1. Hepatotrop viral hepatit etkenlerinin (A-E) özellikleri

Etken	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Genom (Aile)	RNA (Picornaviridae)	DNA (Hepadnaviridae)	RNA (Flaviviridae)	RNA (defektif)	RNA (Hepeviridae)
Kuluçka dönemi	15-50 gün	50-180 gün	21-90 gün	1-5 ay	2-9 hafta
Başlangıç (genellikle)	Akut	Sinsi	Sinsi	Akut veya kronik	Akut
Fulminan hastalık	Nadir	Yapabilir	Nadir	Yapabilir	Nadir
Kronikleşme	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
Bulaşma: Parenteral yol	Nadir	(+)	(+)	(+)	(-)
Fekal-oral yol	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)
Cinsel temas	Nadir	(+)	Nadir	(+)	Nadir
Plasentadan	(-)	(+)	Nadir	(-)	(+)
Taşıyıcılık	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
Tanı yöntemi	Anti-HAV Dışkıda virüs	Anti-HBcAg Diğer seroloji	Anti-HCV HCV-RNA	Anti-HDV	Anti-HE Viral RNA
Tedavi*	Semptomatik	IFN- α , Antiviral Nakil	IFN- α , Antiviral Nakil	Semptomatik Nakil	Semptomatik
Korunma	HAV aşısı IgG Besin hijyeni	HBV aşısı HBIG Cinsel hijyen Kan ürünlerinin taranması	Cinsel hijyen Kan ürünlerinin taranması	HBV aşısı HBIG	Besin hijyeni

(ALP), gama-gluamil transpeptidaz (GGT), 5'-nükleotidaz ve ürobilinojen artışı kolestatin belirteçleri olarak kabul edilir.

3. Karaciğer hasarının en önemli göstergesi sentez fonksiyonunun bozulmasıdır ve klinik takipte hastalık şiddetini en iyi gösteren incelemelerdir. Akut evrede karaciğer sentez fonksiyon bozukluğu tedavinin yönlendirilmesi ve girişim kararını belirler. Protein sentez bozukluğu (protrombin zamanında uzama, yüksek INR [international normalized ratio (serum albümin düşüklüğü)], metabolik bozukluklar (hipoglisemi, laktik asidoz, hiperamonyemi), karaciğerden atılan ilaçların itrah edilememesi, şuur bulanıklığı ve derin tendon reflekslerinde artma (hepatik ensefalopati) gibi durumlar karaciğerde yapım kusuru bozukluğuna bağlı gelişen durumlardır.

PATOLOJİ

Hepatotrop virüslerle ortaya çıkan akut hepatite ait histolojik değişiklikler benzer olup karaciğer hücrelerinin nekrozu; hücre dizilerinin bütünlüğünün kaybolması, iltihabi mononükleer hücre infiltrasyonu ve retiküloendotelial hiperplazi kaydedilir. Tutulma derecesi hepatitin evresi, şiddeti ve hastanın yaşına göre değişir. Kronik enfeksiyonda T-lenfositlerin yetersiz yanıt oluşturması ve "immün-tolerans" nedeniyle süregiden enfeksiyon oluşur.

KLİNİK

Akut viral hepatit kısa süreli karaciğer yetersizliği belirtileri ve çoğunlukla sarılık ile seyreden sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır. Hemen hemen bütün hepatit virüsleri benzer

hastalık belirtilerine yol açarlar. Hastalık gürültülü bir klinik tablo ile başlayarak genellikle hafif bir gidiş gösterir. Semptomların yoğunluğu yaş küçüldükçe hafifler. Hastalığın sarılık öncesi (prodrom) dönemi, sarılık dönemi ve sarılık sonrası (iyileşme) dönemi olmak üzere üç dönemi vardır. Prodrom dönemi çoğunlukla iştahsızlık, halsizlik ve çabuk yorulma ile başlar. Bulantı, kusma, ishal, kabızlık ve karın ağrısı, nadir olarak meningeal belirtiler vardır, ateş görülebilir. Karaciğer ağırlı ve büyümüştür, bazen dalak da büyüyebilir. Birkaç gün içinde idrar rengi koyulaşır (bilirubinüri=kolüri), dışkı rengi açılır ve göz akaları ve deri rengi sararmaya başlar. Sarılığın nedeni, karaciğerin bilirubin metabolizması ile ilgili bütün fonksiyonlarının bozulmasıdır. Sarılığın ortaya çıkışıyla prodrom belirtileri geriler, hasta kendini daha iyi hisseder. Sarılıkla birlikte kaşıntı ortaya çıkabilir. Sarılık kaybolduktan sonra hastalar kendilerini daha iyi hisseder. Bu şekilde seyreden klinik tablo tipik ikterli A hepatiti tablosudur.

Akut iktersiz hepatit (anikterik hepatit) hastalığın subklinik şeklidir. Özellikle küçük çocuklarda bu tip hastalık, ikterik hepatitten daha sık görülmektedir. Nadir olgularda hepatit kolestatik tipte bir sarılıkla uzar gider. Bu durumda karaciğer içinde bir kolestat söz konusudur. Hastalık akut olarak başlar. Sarılık gittikçe koyulaşır, dışkı renksizdir, kaşıntı ortaya çıkar. Bulgular 6 aya kadar uzayabilir. Genelde tam iyileşme gözlenir. Hepatitin en ağır ve en korkulan şekli fulminan hepatittir. Başlangıçta akut ikterli hepatit gibidir. Birden ateş yükselir, inatçı kusmalar başlar. Sarılık koyulaşır, hastada karaciğer ensefalopatisi tablosu gelişir. Bu tablonun başlıca bulgularından biri ağız kokusudur (foetor hepaticus). Hastanın nefesi taze

kesilmiş karaciğer gibi kokar. "Flapping tremor" ise hasta kolunu ileri doğru uzatıp elini ekstansiyon durumunda tuttuğunda elde düşük frekanslı ve yüksek amplitüdü kaba tremor görülmesidir. Taban derisi refleksi ekstansördür. Şuur bulanık, uykuya eğilim vardır. Ajitasyon da olabilir, sonunda hasta komaya girer. Bu ağır tablonun nedeni yaygın karaciğer nekrozudur. Fizik muayenede karaciğer matitesinin hızla küçüldüğü saptanır. Pıhtılaşma faktörlerinin yapılmamasına bağlı burun kanaması, gastrointestinal kanamalar, peteşi ve ekimozlar ortaya çıkar. Derin koma gelişen hasta ortalama 1 hafta içinde kaybedilir, eğer hasta 2 hafta yaşayabilirse, karaciğer kendisini toparlar ve hasta iyileşir.

Akut B ve C hepatitinde enfekte olguların birçoğu asemptomatik ya da hafif seyirli kalır, bu nedenle taşıyıcılık oranı yüksektir. Büyükçe çocuklarda semptomatik olgularda akut dönemde klinik gidiş HAV enfeksiyonuna benzerdir, ancak prodrom döneminde artralji, artrit, kaşıntı, döküntü gibi serum hastalığına benzer bulgular görülebilir. Kanda transaminazların yükselmesi ilk bulgudur ve temastan 6-7 hafta sonra, henüz prodromal belirtiler ortaya çıkmadan saptanabilir. Olguların birçoğunda sarılık, karaciğer ve dalak büyüklüğü, lenfadenopati vardır ve bulgular A hepatitinden daha uzun sürer. Perinatal enfeksiyonda da bulgular genellikle normaldir. Fulminan hepatit <1 oranında gelişebilir ve genellikle fataldir. HBV enfeksiyonuna bağlı karaciğer dışı bulgular arasında trombositopeni ve Gianotti-Crosti sendromu (simetrik papülerlikenoideksantem ve yaygın lenfadenopati) görülebilir; enfeksiyonun tek bulgusu bu şekilde ortaya çıkabilir. Ayrıca çocuklarda HBV'ye bağlı olarak poliarteritis nodosa, kriyoglobulinemi, membranöz ve membranoproliferatif glomerülonefrit ve porfiriya kutanea tarda gelişimi de bildirilmiştir.

HBV ve HCV ile akut enfeksiyona göre kronik karaciğer hastalığı çok daha sıktır. Kronik enfeksiyonun en sık bulgusu yorgunluktur. Kronik aktif hepatitle sonuçlanan olguların %15-25'inde, ilk enfeksiyondan 25-30 yıl sonra siroz ve hepatoselüler kanser gelişir. Kronik HBV enfeksiyonu 6 aydan uzun süredir serumda HBsAg veya HBV-DNA veya HBeAg pozitifliğinin devamı olarak veya bunların herhangi birinin pozitifliği ile beraber anti-HBcIgM antikorunun negatif kalması olarak tanımlanır. İlk enfeksiyon sırasındaki yaş, kronikleşmeyi belirleyen en önemli faktördür. Perinatal dönemde enfekte olan bebeklerin %90'dan fazlası kronikleşir. Akut HBV/HCV enfeksiyonu sırasında başka kronik hastalığı olanlarda ve immün-baskılanmış bireylerde (son dönem böbrek hastalığı gibi) kronikleşme riski daha yüksektir. Enfeksiyonun süresi, histolojik hasarın derecesi, virüsün çoğalma evresinde olması (HBV-DNA düzeyi), siroz varlığı, şişmanlık ve HBV/HCV veya HIV enfeksiyonunun da bulunması kanser gelişimi için risk faktörleridir. Kronik HBV ve HCV enfeksiyonunda nadir de olsa serokonversiyon ve iyileşme olabilir.

HDV ilişkili hastalık tablosu diğer viral hepatitlerden ayırt edilemez. Serum ALT ve bilirubin yükselmesi bifaziktir: önce

HBV'ye sonra da HDV'ye bağlı olarak iki kez yükselir. HEV enfeksiyonunun seyri hepatit A'ya benzer, hafif, kendi içinde sınırlı bir enfeksiyondur. Çok nadiren solid organ alıcıları ve ağır immün yetersizliklerinde kronikleşme kaydedilmiştir. Özellikle son trimesteri içinde olan gebelerde fulminan gidişli olabilir. Gebelerde hepatit A'nın mortalitesi %1'den az olduğu halde HEV enfeksiyonunda %10-20 arasındadır.

LABORATUVAR BULGULARI

A hepatitinde ilk laboratuvar bulgusu idrarda bilirubin varlığıdır. Böbreğin bilirubin eşiği değişkenlik gösterir. Genellikle sarılık görülmeden idrara bilirubin geçer. Buna karşılık kan bilirubin değerleri normale dönmeden ve sarılık kaybolmadan idrarda bilirubin kaybolur. Bilirubinüriyi üro bilinojenüri izler. Dışkı rengi sarılığın ortaya çıkmasıyla birlikte açılmaya başlar. Sarılık doruk noktasına ulaştığında dışkı renksiz olabilir. Kanda hem konjüge (direkt), hem de indirekt bilirubin artar. AST ve özellikle ALT yükselir. Anikterik hepatit olgularının tanınmasında en önemli tanı aracıdır. Kolestaz döneminde kanda alkalin fosfataz düzeyi de artar. Serum bilirubin ve amino transferaz düzeylerinin normale gelmesi genellikle 2-3 ayı bulur. Akut dönemde IgM tipi anti-HAV antikorlar saptanır, bu pozitiflik 4-6 ay sürer; pozitiflik nadiren 2 yıla kadar uzayabilir. IgG pozitifliği daha geç başlar ve yaşam boyu devam eder. Viral polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) araştırma testi olarak kullanılabilir. Klinik belirtilerden 2 hafta önce dışkıda virüs partikülleri saptanır, pozitifliği genellikle 2-3 hafta devam eder. Olguların %98'i tam şifa ile sonuçlanır.

Akut HBV enfeksiyonu diğer akut viral hepatitlerden ayrılamaz ve tanısı serolojik bulgulara dayanır (Tablo 2). Hastalığın gidişi de serolojik olarak belirlenir. HBsAg pozitifliği, ilk beliren serolojik göstergedir. Akut fazda HBeAg'nin de pozitif olması ağır enfeksiyon gösterir. Kendi kendini sınırlayan enfeksiyonda HBsAg akut dönemden sonra (8. haftadan sonra) azalır ve kaybolur; yerini anti-HBs antikora bırakır. HBsAg'nin kaybolduğu ve anti-HBs antikorunun henüz belinmediği kısa dönem, pencere dönemi olarak bilinir ve bu sırada akut enfeksiyonun belirteci olarak sadece IgM anti-HBc antikor pozitifdir. IgM anti-HBc antikor pozitifliği birkaç ay sonra yerini IgG anti-HBc'ye bırakarak kaybolur. IgG anti-HBc pozitifliği yıllarca devam eder ve B hepatiti enfeksiyonunun en güvenilir göstergesidir.

Tablo 2. Hepatit B enfeksiyonunda serolojik tanı

Belirteç	Akut HBV	İyileşmiş HBV	Kronik HBV	Aşılanmış
HBsAg	+ (genellikle)	-	+	-
Anti-HBc	+	+	+	-
Anti-HBcIgM	+	-	-	-
HBeAg	+	-	+/-	-
Anti-HBe	-	+	+/-	-
Anti-HBs	-	+	-	+

Perinatal enfeksiyonda IgM anti-HBc antikorları bulunmayabilir. Hastalık geçirenlerde anti-HBc ve anti-HBs bulunmasına karşın aşılama ile hastalığa karşı tek koruyucu antikor olan anti-HBs pozitifliği kazanılır.

Anti-HCV akut ya da kronik enfeksiyonu ya da iyileşmeyi gösterir. Anti-HCV pozitif annelerden doğan bebeklerde anneden geçen antikorlar postnatal 18 aya kadar pozitif saptanabilir. HCV-RNA saptanması akut veya kronik enfeksiyonlardaki viremiyi gösterir. Enfeksiyonun 6 aydan daha fazla devam etmesi kronik HCV enfeksiyonu olarak tanımlanır.

HDV ile enfekte hastalarda delta antijenine karşı antikor enfeksiyondan haftalar sonra pozitifleşir. Kesin tanı için HDV-RNA bakılmalıdır. HEV enfeksiyonu tanısı için HEV-RNA'nın dışkı ve serumda gösterilmesi, serolojik olarak antikor tayini önerilir.

RADYOLOJİ

Ultrasonografi ile karaciğerde büyüme ve safra yollarında genişleme, kolestaz görülebilir. Serum karaciğer enzim yüksekliği nedenlerinin ayırıcı tanısında kesitsel inceleme yöntemlerine başvurulabilir.

AYIRICI TANI

Yenidoğanda viral hepatit, karaciğer patolojisine yol açabilen sepsis ve bazı enfeksiyon hastalıkları dışında yenidoğan sarılığı, hemolitik hastalık, sepsis, biliyer atrezi gibi sarılığa neden olan durumlardan ayırt edilmelidir. Daha büyük çocuklarda da ayırıcı tanıda sıtma, brusella gibi enfeksiyonların sarılıkla giden ağır şekilleri, Reye sendromu, hemolitik anemilerde görülebilen safra taşları, Wilson hastalığı gibi kronik hepatite yol açan hastalıklar düşünülmelidir.

TEDAVİ VE PROGNOZ

Akut viral hepatitin özel bir tedavisi yoktur. Diyet en iyi şekilde hastanın iştahı ile ayarlanır. İştah açıcı olması bakımından karbonhidratlar tercih edilir. Hasta yağa karşı isteksizlik

göstermiyorsa yağ vermenin hiçbir sakıncası yoktur. Kronikleşen olgularda immün modülatör (interferon alfa) ve anti-viraller kullanılmaktadır. Çocuklarda en uygun kronik viral hepatit tedavi şekli ve süresi bilinmemektedir. Tedavi zahmetlidir ve önemli yan etkileri bulunmaktadır ve tedaviye yeterli yanıt tam değildir.

Akut enfeksiyonun aksine kronik enfeksiyonda prognoz genellikle kötüdür, hastalar siroz ve hepatoselüler kanser gelişimi açısından aralıklı izlenmelidir. Bu durumda ve fulminan hepatitte karaciğer nakli gerekebilir. Tüm kronik HBV, HCV ve HDV enfekte bireyler hepatit A enfeksiyonundan korunmak için aşılmalıdır.

Korunma: A ve E tipi hepatitten korunmada el yıkama oldukça önemlidir. HBV, HCV ve HDV enfeksiyonundan korunmada kan ve kan ürünlerinin antijen yönünden taranması ve parenteral araçların uygun şekilde sterilize edilmesi gerekmektedir. HAV ve HBV'ye karşı koruyucu aşılar mevcuttur. A hepatiti ile temas durumunda aşı ve kas içi yolla immünoglobulin yapılır. HBsAg pozitif annenin bebeğine ilk aşı dozu ile birlikte hepatit B immünoglobülin uygulanmalı; daha sonra 9-18 ay arası serolojik testlerle immünite gelişimi için kontrol yapılmalıdır. HBV enfeksiyonlarının önlenmesi HDV enfeksiyonlarını da önleyecektir. HCV, HDV ve HEV için koruyucu aşı mevcut olmayıp tüm HCV ve HDV ile enfekte hastalar hepatit A ve hepatit B için aşılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hatipoğlu N, Yalçın I. Hepatitler. İçinde: A Somer, N Salman, I Yalçın (editörler). Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, 1. baskı. İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz Tic Ltd Şti. 2018;209-224.
2. American Academy of Pediatrics. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. RedBook: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2018.
3. Badalyan V, Conklin LS, Snyder JD. Acute Hepatitis. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier. 2018:409-413.
4. Jensen MK, Balistreri WF. Viral Hepatitis. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 21th ed. Philadelphia, PA: Elsevier. 2020:2106-2119.

j- Üriner Sistem Enfeksiyonları

Dr. Öğrt. Üyesi Burcu Bursal

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), çocukluk döneminde en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardandır. Küçük çocuklarda klinik bulgular özgün değildir. Tanının doğru konulamaması olumsuz sonuçlanabilir. Tanısının olduğundan sık konulması gereksiz antibiyotik tedavisi ve invaziv tanısal testlerin fazladan yapılmasına yol açar. Tedavinin başlamasında gecikme renal hasar riskini artırır. Renal skar uzun dönem morbidite ile birlikte görülür. İnsidans yaş ve cinsiyete bağlıdır. Hayatın ilk yılında erkeklerde, diğer dönemlerde kızlarda sık. Yaşamın ilk 2 ayında ateşli bebeklerde kızlarda %5 ve sünnetsiz erkek bebeklerde %20 sıklıkta. İki yaşından küçük ateşle acile başvuran çocuklarda %3-7 İYE saptanır. İlk İYE'den 6-12 ay sonra %30 enfeksiyon tekrarlayabilir. Etiyolojide *Escherichia coli* (en sık), *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumonia*, *Enterokoklar*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus faecalis* ve stafilokoklar, diğer bakteriler, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma spp.*, *Brucella spp.*, tüberküloz basili, fungal patojenler, candida türleri, viral enfeksiyonlar, adenovirüs tip 11 ve 21 yer alır. Risk faktörleri yaş, cinsiyet, prepisyumun varlığı, periüretal floranın değişmesi, kronik kabızlık, mesane boşalmasının bozulması, mesane kateterizasyonu, obstrüksiyon, veziko-üretal reflü, alt intestinal kanalda kolonizasyon, sistemik hastalıklar, meningomyelosele ve birinci derece yakınlarında İYE olmasıdır.

İYE patogeneğinde 3 mekanizma vardır. Assendan yol, hematogen yok ve komşuluk yolu. Sınıflama iki şekilde olmaktadır. Üst üriner sistem enfeksiyonu (piyelonefrit) bulguları yüksek ateş, yan bel ağrısı, karın ağrısı, irritabilite, bulantı, kusma, toksik tablodur. Alt üriner sistem enfeksiyonu (sistit) bulguları ise karın ağrısı, urgency, pollaküri, dizüri, sekonder enürezis ve kötü kokulu idrardır.

Semptom ve klinik bulgular yenidoğanda ateş, emmede azalma, kusma, ishal, tartı alamama, nedensiz sarılık, ısı bozuklukları, MSS bulgularıdır. Süt çocuklarında ateş, eslenme sorunları, kilo alamama, GİS semptomları (kolik, kusma) olabilir. Küçük çocuklarda (2-6 yaş) ateş, karın ağrısı, enürezis (sekonder), pis kokulu idrar olabilir. Büyük çocuklarda ateş, alt karın, bel ağrısı, enürezis (sekonder), pis kokulu idrar olabilir.

Fizik muayenede kan basıncı ve ateş ölçümü, kilo ve boy ölçümü, karın muayenesi (hassasiyet, kitle), suprapubik ve kostovertebral açığı hassasiyeti, eksternal genital sistem muayenesi, sırt bölgesi muayenesi (gizli meningomyelosele açısından), olası

ateş odaklarının değerlendirilmesi önemlidir. İdrar kültürü alınması gereken durumlar akut pyelonefrit şüphesi, ciddi hastalık için risk varlığı, 3 ay altı süt çocukları, lökosit esteraz veya nitrit pozitifliği, tekrarlayan İYE varlığı, 24-48 saat içinde tedaviye yanıt alınmaması, klinik semptomlar ile dipstick testi uyumsuzluğudur. İdrar kültürü alma yöntemleri orta akım yöntemi (büyük çocuklarda), sonda yöntemi (küçük çocuklarda), suprapubik aspirasyon (küçük çocuklarda) ve torba bağlama (perineye idrar toplayıcı torba uygulanır) olarak sayılabilir.

İYE tanısı idrar analiz sonuçları (piyüri ve/veya bakteriyüri) ve idrar örneğinde en az 50.000 CFU/mL üropatojenin varlığı, İYE tanısında diğer laboratuvar testler yardımcı değil ve rutin istenmemeli, enflamasyon göstergeleri C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı ve prokalsitonin sistit ve piyelonefritli çocukları ayırt edemez. Tedavide amaç semptomatik rahatlama sağlamaktır, enfeksiyonu tedavi etmek, renal skar oluşumunu önlemek, altta yatan anatomik bozuklukları saptamak ve tedavi etmek, tekrarları önlemektir.

Hastaneye yatış endikasyonları olarak; <3 ay bebekler, ürosepsis kliniği, immünoşüpresif hasta, kusma veya oral tedaviyi tolere edememe, ayaktan takibin mümkün olmaması, ayaktan tedaviye yanıt alınmaması sayılabilir. İYE antibiyotik seçimi <3 ay ürosepsis olarak kabul edilir. Hastaneye yatırılır. Parenteral antibiyotik: β-laktam + aminoglikozid başlanır. ≥3 ay öncelikle oral antibiyotik (sefalosporin) oral alamıyorsa parenteral (ilk 2-4 gün) + devamında oral antibiyotik tercih edilir. Oral antibiyotiklerden tercih edilecek olanlar TMP-SMX/nitrofurantoin/sefalosporin/amoksisilindir.

İYE tedavi izleminde hidrasyon genelde önerilir. Yirmi dört-kırk sekiz saat sonra iyileşme olmazsa tekrar değerlendirilmelidir. İdrar kültürü sonucuna göre antibiyotik seçimi gözde geçirilmelidir. Kırk sekiz-yetmiş iki saat intravenöz tedavi sonrası ateş düşerse oral antibiyotikle tedaviye geçilir. Tedavi süresi: sistit (ciddi semptom yok): 3-4 gün piyelonefrit/komplike İYE: 10-14 gün yenidoğan ve küçük süt çocuklarında sepsis açısından değerlendirme yapılmalıdır. Tekrarlayan İYE'li bebeklerde antibiyotik profilaksisi düşünülebilir.

İYE görüntüleme ilk tercih ultrasonografidir. Ağrısız, invaziv değil, radyasyon olmaması avantajlarıdır. Ciddi anatomik bozuklukları gösterebilir. Hidronefroz, renal ve perirenal abseler, ureteropelvik darlık, ureterde dilatasyon, mesane duvar kalınlığı

ve trabekülasyon artışı gösterebilir. Voiding sistoüretrogram anormal USG bulguları varsa ikinci ateşli İYE'yi takiben atipik veya kompleks klinik durumlarda istenebilir.

KAYNAKLAR

1. Subcommittee on Urinary Tract Infection. 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:e20163026.
2. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am*. 2006;53:379-400.
3. Bachur R. Nonresponders: prolonged fever among infants with urinary tract infections. *Pediatrics*. 2000;105:E59.
4. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med*. 2003;348:195-202.



k- Tüberküloz

Prof. Dr. Nazan Dalgıç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Giriş ve Tanım

Tüberküloz (TB) çok eski çağlardan beri toplum sağlığını tehdit eden bir hastalık olup, Batı ülkelerinde 18. ve 19. yüzyılda (yy) önemli bir sağlık sorunu iken, az gelişmiş ülkelerde 21. yy'da halen önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.

Epidemiyoloji

TB; çok eski çağlardan beri toplum sağlığını tehdit eden bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre günümüzde dünya nüfusunun %30'undan fazlası *Mycobacterium tuberculosis* ile enfektedir. Yoksulluk, etkin TB kontrol programlarının olmaması, insan bağışıklık yetmezlik virüs (HIV) enfeksiyonundaki artış, uluslararası göçler hastalığın kontrol altına alınmasını güçleştirmektedir. Çocuklarda bulaştırıcılığın ve ağır hastalık formlarının nadir olması ve bazı toplumlarda çocuk sağlığı sorunlarının öncelikli olmaması, tanı ve tedavideki güçlükler, kayıt sistemindeki yetersizlikler nedeniyle, çocukluk çağı TB birçok ülkede ihmal edilmiş olup, ilk kez 2006 yılında DSÖ'nün pediatrik ulusal programlarını yayınlamasıyla birlikte bu konuya dikkat çekilmiştir. DSÖ verilerine göre 2014 yılında 9,6 milyon yeni TB olgusu bildirilmiş olup, bunların 1 milyon kadarını 15 yaş altı çocuklar oluşturmaktadır. Ayrıca 2014 yılında 140.000 çocuk TB nedeniyle yaşamını kaybetmiştir. Çocuklar TB basiliyle genellikle erişkin TB'li olgulardan aldıkları için, çocukluk çağındaki TB olguları, erişkinlerdeki TB kontrol programlarının etkinliğinin en önemli göstergelerinden birisidir.

Türkiye'de DSÖ verilerine göre 2014 yılında toplam 13.108 yeni olgu bildirilmiş olup, bu olguların 550'si (%4) 15 yaş ve altındadır. Ülkemizde 2005 yılından itibaren hastaların verileri bireysel olarak kayıt altına alınmış olup, 2013 yılında ilk kez 2011 yılı TB verileri sunulmuştur. Bu verilere göre yeni olgu sayısı yıllar içinde azalmıştır. 2011'de bildirilen toplam 14.417 yeni TB olgusunun, 382'sini (%2,6) 0-15 yaş grubu çocuklar oluşturmaktadır.

Etiyoloji ve Patogenez

TB hastalığı *Mycobacterium tuberculosis* kompleks mikroorganizmaları ile meydana gelen hastalık tablosudur. *M. tuberculosis* kompleks içinde *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* ve *M. canetti* yer alır. *M. tuberculosis* insanda en sık hastalık yapan tiptir.

TB enfeksiyonunda; inhalasyon yolu ile basilin akciğerlere ulaşmasının ardından ilk korunma mekanizmasını makrofaj, nötrofil ve dendritik hücreler gibi doğumsal immün sistem elemanları arasındaki ilişkiler oluşturur. Bunu izleyen dönemde ortaya çıkan CD4+ T lenfositlerin başı çektiği hücrel immün yanıt hastalığın patogenezinde en önemli immün cevaptır. Bunların dışında günümüzde humoral immün yanıtın rolü de kabul edilmektedir. Tüm bu immün sistem bileşenleri arasındaki denge TB enfeksiyonu sonrasında ortaya çıkan klinik tabloyu belirler.

TB basili inhale edildiğinde, akciğerlerde alveollere yerleşerek enflamatuvar yanıtı yol açar. Basile karşı oluşan ilk enflamasyon sonucunda primer veya Ghon odağı adı verilen konsolidasyon oluşur. Basil, enfeksiyonun erken evresinde lenfatik sistem yoluyla lenf nodları ve/veya hematojen yolla santral sinir sistemi, genitoüriner sistem gibi akciğer dışı alanlara yayılabilir. Basil ile ilk karşılaşma sonucunda oluşan hastalığa primer tüberküloz denir. Bu durumda enfeksiyon immün yanıtın oluşması ile sınırlandırılabilir. Ancak, kontrol altına alınmış, iyileşmiş parankimal lezyonlar bile canlı basil içerebildiğinden, tekrar hastalık gelişimine yol açabilir. Bu şekilde oluşan hastalığa ise post-primer veya reaktivasyon TB denilir. Bebekler ve süt çocuğu döneminde, immün yetmezliği bulunan çocuklarda enfeksiyonun sınırlandırılmaması progresif primer TB gelişimine neden olabilir. Bu durumda menenjit veya miliyer TB gibi endobronşiyal ve hematojen yayılıma bağlı klinik bulgular ortaya çıkabilir.

Çocukluk çağı tüberkülozunda temas, enfeksiyon ve hastalık olmak üzere 3 evre bulunur. Temas evresi çocuğun, genellikle erişkin ya da ergen akciğer TB'li bir olgu ile temas evresidir. Çocuğun TB basili ile teması genellikle ev içinde olmakla birlikte; okul, kreş, bakım evi veya diğer kapalı alanlarda da gerçekleşebilir. Karşılaşmanın süresi bulaşma riskini artırır. Bu nedenle çocuğun ev halkı gibi yakın temasta bulunduğu ve birlikte uzun zaman geçirdiği bireylerden basili inhale etme riski yüksektir. Tüberkülozlu hastaya ait bazı özellikler bulaşma olasılığını etkiler. Hasta kişinin balgamında çok miktarda basil bulunması bulaştırma riskini artırır, bu nedenle kaviteli akciğer TB ve larinks TB'si olan kişilerde bulaştırıcılık yüksektir. Temas aşamasında çocukta hastalığın belirti ve bulguları yoktur, akciğer grafisi normal, tüberkülin deri testi (TDT) negatiftir. Çünkü çocuk basili inhale ettikten sonra TDT pozitifleşmesi

2-12 hafta gibi süre alır. Basiller inhale edildikten sonra alveolar makrofajlarca alınıp akciğerdeki primer odakta çoğalır ve bölgesel lenfatik sistem yolu ile primer odağın direne olduğu en yakın lenf bezlerine taşınır. Bu olaylar genellikle subklinik düzeyde olup, çocuk asemptomatiktir. Nadiren düşük düzeyde ateş ve hafif öksürük olabilir. Temastan 2-12 hafta sonra geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun başlaması ile lezyon kazeöz bir karakter kazanarak sınırlı hale gelir, TDT pozitifleşir. Tüberküloz basilleri bu sınırlı odaklarda yıllarca canlı kalabilir. Latent TB enfeksiyonunun tek özgül belirtisi pozitif TDT'dir. Enfekte çocukta hastalığa ait belirti ve bulgu yoktur. Akciğer grafisi normaldir veya akciğer parankiminde veya lenf nodlarında kalsifikasyon ve/veya granülom görünümü olabilir. Enfekte olan çocuğun yaşı ne kadar küçük ise hastalık gelişme riski o kadar yüksektir. Latent enfeksiyonu olan ve altta yatan tıbbi sorunu bulunmayan kişilerin %5-10'unda reaktivasyon gelişir ve bu durum enfeksiyonun alımından sonraki ilk 2 yılda en sıktır. Hayat boyu latent enfeksiyondan aktif hastalığa dönüşme olasılığı %5'tir. Temas ve enfeksiyon dönemlerinde koruyucu ilaç tedavisi, hastalık döneminde ise hastalık tedavisi gereklidir. Koruyucu tedavi, TB hastası ile teması olan ya da latent TB enfeksiyonu olan çocuklara verilir.

Klinik

Çocuklarda TB'nin klinik tablosu hastalığa özgü değildir ve erişkinlerden farklıdır. Yaşa göre değişen kalıpları vardır. Çocuğun yaşı ne kadar küçükse hastalığın ilerleme riski o kadar yüksektir. Üç yaşından küçük çocuklarda primer progresif pnömoni riski yüksektir. Erişkin tip TB, 8 yaşından sonra görülebilir.

Akciğer TB olan bebekler (0-12 ay) ve ergenlerde belirti ve bulgular daha yüksek oranda görülür. Diğer çocuklarda klinik bulguların görülme oranı daha düşüktür. Uygulanan tedavilere dirençli, nedeni açıklanamayan ve 2-3 haftadan uzun süren öksürük sık görülen belirtilerendir. Nedeni açıklanamayan ateş, kilo kaybı, gece terlemesi, iştahsızlık ve azalmış aktivite gibi sistemik yakınmalar daha az görülür. Süt çocuklarında; açıklanamayan hepatosplenomegali, sepsis benzeri durum, neonatal pnömoni, kilo almada zorluk ve gelişme geriliği gibi ilave bulgular olabilir. Paratrakeal lenf bezlerinin büyümesi sonucu bronşiyal obstrüksiyon gelişen bazı bebekler ve küçük çocuklarda bölgesel hışıltı (wheezing), solunum seslerinde azalma, belirgin solunum sıkıntısı gibi bulgular klinik tabloya eşlik edebilir. Çocuklarda lenfo-hematojen yayılım sık olduğundan akciğer dışı organların tutulumu fazla görülür ve bunlara ait klinik bulgular eşlik edebilir. Akciğer dışı organ TB olguları arasında en sık lenf bezi TB görülür. Akciğer dışı TB'de hastalık, kemikler, eklemler ve genitoüriner sistem dahil herhangi bir organı etkileyebilir ve belirtiler tutulan bölgeye bağlıdır. Hızla gelişen öldürücü hastalık tabloları TB menenjit ve miliyer TB'dir.

Tanı ve Laboratuvar Bulguları

Tüberkülozun laboratuvar olarak doğrulanması ve ilaç direncinin saptanması hastaların en kısa sürede doğru ve uygun tedavi almaları için gereklidir. Erişkin TB'nin aksine çocukluk çağı TB'sinde çoğu belirti ve bulgular hastalığa özgü değildir. Çocuk TB'nin, paucibasillar (az sayıda basil içermesi) nitelikte olması, kültürle doğrulanmasının çoğu kez güç ve zor olması, non-kaviter pulmoner hastalığın varlığı, balgam elde etmede güçlük gibi özellikleri nedeniyle, hastalık tanısı koymak her zaman kolay olmamaktadır.

Tüberkülozda tanısal testler, klinik örneklerde direkt olarak basilin gösterilmesi veya konağın organizmaya verdiği immün yanıtın gösterilmesi temeline dayanır. Son yıllarda TB ve ilaca dirençli TB'de daha hızlı ve daha duyarlı sonuçlar veren moleküler yöntemler [Xpert MTB/RIF (Cepheid, USA)] ve lineprobeassay'lar (LPAs) geliştirilmiş olmasına rağmen, geleneksel yöntemler (direkt yayma ve kültür) halen hastaların tanısında ve tedaviye yanıtında yerini ve önemini korumaktadır.

Tüberkülin deri testi (TDT) ve İnterferon Gama Salınım Testleri (İGST):

TDT, kişinin tüberküloz basili ile enfekte olduğunu gösteren çok önemli bir tanı yöntemidir. TDT ve İGST TB basili ile enfekte olduğunu gösteren testler olup TB hastalığı tanısının bir parçası olarak kullanılabilirler. TDT ve İGST'nin tek başına pozitiflikleri aktif hastalık tanısını koydurmaz. BCG'nin zorunlu aşılarda bulunduğu ülkemizde TDT, BCG aşısı olmayan ve risk faktörü taşımayan çocuklarda 10 mm ve üzerindeki, BCG aşısı bulunan çocuklarda ise 15 mm ve üzerindeki TDT değerleri pozitif olarak kabul edilir. İki haftadan uzun süre 15 mg/gün prednizolon veya eş değeri dozda steroid ya da diğer immünosüpresif ilaç kullanımında, malnütrisyon, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, hematolojik veya retiküloendotelial sistem maligniteleri (lösemi, Hodgkin lenfoma), HIV pozitif çocuklar gibi bağışıklığı baskılayan hastalığı olanlarda BCG aşısı olup olmadığına bakılmaksızın TDT 5 mm ve üzeri değerler pozitif kabul edilir.

İGST'ler *M. tuberculosis* antijenleri (ESAT-6, CFP-10) ile duyarlı hale gelmiş kişilerde oluşan interferon gama yanıtını ölçen testlerdir. İGST, TDT'ye alternatif olarak kullanılabilir bir testtir. Şu anda kullanılmakta olan iki İGST vardır; QuantiFERON-TB Plus (QFT Plus) ve TSPOT. İki testin birbirlerinden belirgin bir farkı yoktur. Çocukluk yaş grubunda İGST ile ilgili yapılan çalışmaların neredeyse tamamına yakını 5 yaş ve üzerindeki çocukları kapsamaktadır. Bu nedenle İGST testlerinin 5 yaş altında da hastalarda latent enfeksiyonu ve hastalığı saptama konusunda verileri sınırlıdır. Beş yaş altında daha dikkatli kullanılması ve bu yaş grubunda yalancı negatiflik oranının 5 yaş üstü yaş grubuna göre daha yüksek olduğu akıldan bulundurulmalı ve İGST'ler bu yaş grubunda ilk seçenek olarak kullanılmamalıdır.

Mikrobiyoloji: Kültür TB tanısında ve tedavinin yönetiminde en önemli ve altın standart laboratuvar yöntemidir. Tüberkülozdan

kuşkulanılan tüm örnekler kültüre edilmelidir. Özellikle kaynak olgunun bilinemediği veya çok ilaca dirençli TB'den kuşkulanıldığında kültür önemlidir. Çocuklarda görülen primer akciğer TB'de basil sayısı azdır, bu nedenle mikrobiyolojik yöntemlerin tanıya katkıları sınırlıdır. Çocuklar ancak 8-10 yaşından sonra iyi bir balgam örneği verebilirler. Balgam örneği veremeyen çocuklarda açlık mide suyu (AMS) örnekleri gece boyunca yutulan balgamın alınması amacıyla toplanır. Akciğer TB'li çocuklarda 3 gün üst üste alınan AMS örneklerinde, direkt mikroskopide basil gösterme olasılığı %5-10, kültürde basil üretme olasılığı %30-40'dır. Balgam indüksiyonu ile elde edilen balgam örnekleri veya bronkoalveoler lavaj sıvısı örnekleri mikrobiyolojik inceleme için kullanılabilir. Bronkoalveolar lavaj örneklerinin, AMS örneklerine göre kültür pozitifliği açısından üstünlüğü gösterilememiştir. Çocuklarda sadece BAL alma amaçlı ya da rutin olarak bronkoskopi yapılması önerilmez. Klinik gereklilik halinde (tedaviye dirençli klinik ve radyolojik bulgular ile ilave tedavi vermeyi gerektirecek hava yolu tutulumunu gösteren lokalize havalanma artışı-atelektazi vb. durumlar) bronkoskopi yapılabilir ve çalışmalarda BAL örnekleme ile AMS'nin birlikte kullanımının basil gösterilme oranlarını artırdığı gösterilmiştir. Alınan örnekler direkt yayma, moleküler teknikler ve TB kültürü için kullanılır.

TB tanısında kullanılan geleneksel besiyerleri yumurta bazlı (Löwenstein-Jensen) agar bazlı (Middlebrook 7H10 veya 7H11) ve sıvı (Middlebrook 7H12 ve diğer) bazlı olmak üzere üç tiptir. Geleneksel kültür yöntemlerinde üreme 4-6 haftaya kadar uzayabilmekte ve ayrıca ek olarak direnç (duyarlılık) testleri için 2-4 hafta daha beklemek gerekmektedir. Sıvı besiyerlerinde üreme 1-3 hafta arası gibi daha hızlı sürede olmaktadır.

Radyoloji

Çocuklarda TB'nin tanısı, belirtilerinin özgül olmamasına bağlı olarak güç olabilir. Akciğer radyografileri TB'de diğer alt solunum yolu enfeksiyonlarında olduğu gibi ilk başvuru olan görüntüleme yöntemidir. Radyografiler TB tanısı, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve hastaların izleminde yararlıdır. Ancak aktif TB'si olan hastalarda radyografiler normal olabilir veya hafif özgül olmayan bulgular saptanabilir. Bu gibi durumlarda klinik olarak TB düşünülen, akciğer radyografisi normal ve/veya kuşkulu olan olgularda bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılabilir. BT'nin lenfadenopatileri, parankimal değişiklikleri göstermede radyografiye üstünlüğü bulunmakla birlikte en önemli kısıtlılığı, çocukların maruz kaldığı radyasyon dozudur.

Çocukluk çağı TB'de en sık radyolojik bulgu tek taraflı lenfadenopati ve aynı tarafta konsolidasyondur. TB'ye bağlı konsolidasyon, kavitasyon, tomurcuklanmış ağaç görünümü, miliyer nodüler opasiteler, plevral efüzyon, lenfadenopati gibi bulgular görülebilir. Bu bulgular tek başına veya birlikte izlenebilir.

Tedavi ve Prognoz

Çocuklarda hangi organ tutulumu ya da sistemik tutulum olursa olsun, tanı sonrası hızla tedaviye başlanması prognoz açısından oldukça önemlidir. Öncelikle tedaviye başlamadan önce karar verilecek en önemli durum hastanın latent TB enfeksiyonu mu yoksa aktif TB hastalığı mı olduğu ayrımının yapılmasıdır. Bu durum, tedavide kullanılacak ilaçların sayısı ve süresinin farklı olmasına neden olacaktır.

Koruyucu tedavi, bulaştırıcı hasta teması olup aktif hastalık saptanmayan ya da latent TB enfeksiyonu saptanan çocuklara verilir. Koruma tedavisinde İNH (10 mg/kg, maksimum 300 mg) olacak şekilde 6 ay süre ile günlük olarak kullanılır. Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda bu süre 9 aydır. Kaynak olgu İNH dirençli ise RİF 4 ay süreyle (günlük 10 mg/kg, maksimum 600 mg) verilir.

Tüberküloz hastalığı tedavisinde ana amaç; hızla basilleri yok ederek hastada kür sağlamak, relaps oluşumunu engellemek, tedavi sırasında direnç gelişiminin önüne geçmek ve hastalığın başkalarına yayılımını engellemektir. İlk seçenek kullanılan anti-tüberküloz ilaçlar; izoniazid, rifampisin, etambutol ve pirazinamid'dir. Anti-TB tedavide birinci evre yoğun (hücum) tedavisi dönemi ve ikinci evre sürdürüm (devam) dönemi şeklinde 2 evre bulunur. Yoğun olan birinci evrede amaç; mikroorganizmaların çoğunluğunu yok etmek ve ilaç direncini engellemektir. Bu fazda birçok ilaç kullanılmaktadır. İkili ilacın kullanıldığı sürdürüm evresinde ise amaç; dormant (uyuyan) mikroorganizmaların yok edilmesidir. Çocukluk çağında anti-TB tedavi önerileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çocuklarda akciğer ve akciğer dışı TB tedavi rejimleri

Tutulum yeri	Başlangıç dönemi tedavisi	İdame tedavisi
Akciğer TB TB lenfadenit Ağır olmayan akciğer dışı TB	2 ay HRZ	4 ay HR
Kaviteli, yaygın ya da yayma pozitif akciğer TB Ağır akciğer dışı TB miliyer TB* Konjenital-neonatal TB*	2 ay HRZE	4 ay HR
Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda TB	2 ay HRZE	7-10 ay HR
Kemik-eklem TB Menenjit TB	2 ay HRZE	10 ay HR

H: İzoniazid, R: Rifampisin, Z: Pirazinamid, E: Etambutol, *Merkezi sinir sistemi, kemik eklem tutulumu yoksa 6 ay, varsa 12 ay tedavi edilir

Çocuk tüberkülozunda TB menenjit, masif sıvılı TB perikardit, hipoksi ile giden miliyer TB, endobronşial TB, hipoksiye neden olabilecek büyümüş lenf nodu basıları varlığı kortikosteroid kullanılabilecek klinik durumları oluşturmaktadır. Bu amaçla; genellikle prednizolon 1-2 mg/kg dozunda başlanır, 2 haftalık

tedavi sonrası doz azaltılmasına geçilir ve ortalama 4-8 haftada tedavi kesilir.

KAYNAKLAR

1. Faddoul D. Childhood Tuberculosis: an overview. *Advance in Pediatrics*. 2015;62:59-90.

2. Chudahy P, Sheno S. Diagnostics for pulmonary tuberculosis. *Postgrad Med J*. 2016;92:187-193.
3. Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara 2019.
4. Lamb GS, Starke JR. Tuberculosis in infants and children. *Microbiol Spectr*. 2017;5: TNM17-0037-2016.



I- Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları (Meningit-Meningokoksemiler)

Prof. Dr. Şirin Güven

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Meningit, bebeklerde ve daha büyük çocuklarda ortaya çıkabilecek en ciddi enfeksiyonlardan biridir. Bu enfeksiyon yüksek oranda akut komplikasyon ve uzun süreli morbidite riski ile ilişkilidir. Meningit meninkslerin yaygın enfeksiyonu, ensefalit ise beyin parankimi enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır.

Etiyoloji

1. Viral enfeksiyonlar,
2. Bakteriyel enfeksiyonlar,
3. Fungal ve paraziter enfeksiyonlar,
4. *Rickettsia*,
5. *Mycoplasma*.

ABD'de 1 ila 12 yaş arası çocuklarda bakteriyel meningit en yaygın nedeni *Neisseria meningitidis*'tir. *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* b tipinin neden olduğu bakteriyel meningit, gelişmiş bağışıklama uygulamasından bu yana gelişmiş ülkelerde çok daha az yaygın hale gelmiştir. Altta sıralanan etkenler etiyojide önemli yer almaktadır (Tablo 1). Etiyojide yaş, aşı durumu, altta yatan tıbbi durumlar ve coğrafik bölge önemlidir.

Epidemiyoloji

Meningit için ana risk faktörü, genç yaşla ilgili spesifik patojenlere bağışıklık eksikliğidir. Bulaşma şekli muhtemelen solunum yolu salgıları veya damlacıkları yoluyla kişiden kişiye temastır. Beş yaşından küçük çocuklar en yüksek meningokokal enfeksiyon oranına sahiptir. İnsidanda ikinci bir tepe, 15-24 yaşları arasındaki kişilerde görülmektedir.

Yetersiz immünoglobulin üretimine bağlı spesifik konak savunma kusurları bakteriyel meningit riskinin artmasından sorumlu olabilir. Risk faktörleri olarak altta sıralanan durumlara dikkat edilmesi gerekmektedir.

1. Yaş: <5 yaş; >60 yaş,
2. Son zamanlarda patojen bakteri ile kolonizasyon,
3. N. meningitidis ve *H. influenzae* ile invaziv hastalığı olan bireylerle yakın temas,
4. Ev içi, kreş, kolej yatakhaneleri, askeri kışlalar gibi kalabalık yaşam alanları,
5. Fakirlik,
6. Siyah veya yerli Amerikalılar,
7. Erkek cinsiyet olarak sayılabilir.

Ayrıca altta belirtilen spesifik konak savunma bozuklukları da belirli patojenlerle meningit riskini artırmaktadır.

1. Kompleman sisteminde (C5-C8) defektler
 - Rekkürenmeningokok enfeksiyonları
2. Properdin sisteminde defektler
 - Letalmeningokok hastalığı
3. Dalak disfonksiyonu (sickle cell anemi) veya aspleni (travma)
 - Pnömokok, *H. influenzae* tip b ve nadiren Meningokok enfeksiyonları
4. T-lenfosit defektleri
 - *Listeria monocytogenes*
5. Mukokütanöz bariyerden beyin-omurilik sıvısı (BOS) sızması
 - Pnömokok meningiti riski artar.
6. Kohlear implant
 - Pnömokok meningiti riski artar.
7. Lumbosakral dermal sinüs ve meningomiyelozel
 - Stafilokok meningit,
 - Gram (-) enterik bakteriyel meningit.
8. BOS şant enfeksiyonları
 - Stafilokok meningiti,
 - Deriyi kolonize eden diğer bakteriler ile ilişkilidir.

Neisseria meningitidis 0,7-1 mikron çapında, Gram-negatif diplokoktur, hastalıkların büyük kısmından 6 serogrup (A, B, C, Y, W135, X) sorumludur. A serogrup hastalığı Sahra altı Afrika'da, W-135 serogrup hacdan dönen hacılarda, B serogrup gelişmiş Avrupa ülkelerinde ve ülkemizde en sık hastalığa neden olmaktadır. Son yıllarda serolojik tiplendirme yerine moleküler tiplendirme yöntemleri kullanılır. Sadece insan nazofarenksinde kolonize olur. Asemptomatik nazofarengeal taşıyıcılık popülasyonun %10'unda bildirilir ve nadiren meningit veya invaziv meningokosemiye neden olur. Hapşırma, öksürme ile damlacık yoluyla veya sekresyonları ile kirlenmiş eşyalarla indirekt yollarla bulaşır. Yıl boyunca ortaya çıkar; ancak kış ve ilkbaharda, grip virüsü enfeksiyonlarını takiben daha sık görülebilir.

Patogenez

Kolonizasyon sonrasında, N. meningitidis, endositoz aracılığı ile oluşan fagositik vakuoller şeklinde mukozal epitel içerisine girerek bazal yüzeye ulaşır ve dolaşıma geçerken, intravasküler alanda kapsüllü yapıları sayesinde klasik kompleman sisteminin

etkisinden korunmuş olurlar. Meningokok hastalığının ağırlığı kan dolaşımındaki sitokin düzeyi [r (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, GMCSF] ile ilişkilidir. Diffüz mikrovaskülit, kapiller kaçak sendromu ve DIC meningokokemide sık görülür.

Klinik

Akut menenjit başlangıcı 2 şekilde olabilir. Daha nadir olanı ani başlangıçlı ve hızla ilerleyen belirtiler olan şok, purpura, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), komayı içerir ve 24 saat içinde ölümlerle sonuçlanmaktadır. Daha sık olarak ise üst solunum yolu veya gastrointestinal belirtilerin eşlik ettiği birkaç gün süren ateşin ardından, letarji ve huzursuzluk artışı gibi özellikli olmayan SSS enfeksiyonu belirtileri ile karakterizedir (Şekil 1). Hastaneye başvuru öncesi <12 saat boyunca peteşi varlığı, menenjit olmaması, düşük veya normal ESR, hızlı, fulminans gidişi ve kötü prognozu gösterir.

Klinikte ateş, anoreksi ve zayıf beslenme, baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri, miyalji, eklem ağrıları, taşikardi ve hipotansiyon ile peteşi, purpura, eritematöz maküler döküntüyü içeren çeşitli deri bulgularını içeren sistemik enfeksiyonla ilişkili özellikli olmayan bulgular görülebilir. Bunun yanı sıra olgularda ense sertliği, sırt ağrısı, Kernig işareti (hasta sırtüsü yatırılıp, kalça ve dizi 90° fleksiyona getirildiğinde dizin ekstansiyonu ile sırt ağrısı oluşumu), Brudzinski işareti (boyundaki pasif fleksiyon sonrası dizlerin ve kalçaların istemsiz fleksiyonu) gibi meningeal irritasyon bulguları mevcut olabilir.

Baş ağrısı, kusma, bombe fontanel veya sütürlerin genişlemesi, okülomotor (anizikori, ptosis) veya abduksinir felci, bradikardi, hipertansiyon, bradikardi, apne veya hiperventilasyon, dekorike veya deserebrestörile stupor ise artan kafa içi basınç (KİB) bulgularıdır. Papilödem; kafa içi apsesi, subduralampiyem veya dural venöz sinüs tıkanıklığını, fokal nörolojik bulgular; damar tıkanıklığı ve fokal enflamasyonu, nöbetler; serebrit, enfarktüs veya elektrolit bozukluklarını düşündürür. Zihinsel durum değişiklikleri, sinirlilik, uyku hali, stupor, koma hali ise artan KİB ve serebrit nedeniyle ortaya çıkar. Nadiren ortaya

çıkan kronik meningokoksemi ateş, toksik olmayan görünüm, artralji, baş ağrısı, splenomegali ve makülopapüler veya peteşiyal döküntü ile karakterizedir. Kronik meningokoksemi kendiliğinden düzelebilir, ancak tedavi edilmemiş olgularda menenjit gelişebilir.

Tanı

Uygun tedavinin uygulanmasında gecikmeyi önlemek amacı ile meningokok hastalığının ilk tanısı klinik değerlendirme ile yapılmalıdır. Hipoalbuminemi, hipokalsemi, hipokalemi, hipomagnezemi, hipofosfatemi, hipoglisemi ve metabolik asidoz, laktat yüksekliği meningokokal septisemili hastalarda sıktır. Tanı koymak ve etkeni saptamak amacı ile lomber ponksiyon yapılmalıdır. Meningokoklar Gram-boyama ile tespit edilebilir. Antibiyotik kullanmayan olguların üçte ikisinden fazlasında kan kültürü pozitif olabilir. Öncesinde antibiyotik tedavisi alan hastalarda kan kültürü negatif olabilir. BOS bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Artan KİB bulguları, kardiyopulmoner arrest, LP bölgesinde deri enfeksiyonu acil LP için kontrendikasyonları oluşturmaktadır. Trombositopeni göreceli bir kontrendikasyondur. Travmatik LP'de eritrosit, lökosit ve protein konsantrasyonu etkilenirken, Gram-boyama, kültür ve glukoz seviyesi değişmemektedir.

Ayrıntılı tanıda diğer viral ve bakteriyel menenjitler düşünülmelidir. Peteşiyal döküntüler viral enfeksiyonlarda (enterovirüsler, influenza ve diğer solunum virüsleri, kızamık virüsü, Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs, parvovirüs) görülebilir. Peteşiyal veya purpurik döküntüler ayrıca protein C veya S eksikliği, trombosit ile ilişkili bozukluklar (idiyopatik trombositopenik purpura dahil), Henoch-Schönlein purpura, bağ dokusu bozuklukları, ilaç döküntüleri ve travmaya bağlı olabilir.

Tedavi

İnvaziv meningokok enfeksiyonu düşünülen hastalarda kültür sonuçları beklemeden hemen ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Üçüncü kuşak sefalosporine yüksek pnömokok dirençli bölgelerde vankomisin eklenmesi önerilir. Meningokok hastalığı laboratuvarında doğrulandığında penisiline geçilmesi önerilmektedir. Destek tedaviler başlanmalı, yakın temas edenlere profilaksi uygulanmalıdır [rifampisin 5-10 mg/kg/doz, 12 saat ara ile (maksimum doz 600 mg), 2 gün]. Ülkemizde 4 ve tek valanlı konjüge aşılarda bulunmaktadır.

Komplikasyonlar

Akut enfeksiyon sırasında adrenal kanama, endoftalmit, artrit, endokardit, perikardit, miyokardit, pnömoni, akciğer apsesi, peritonit ve böbrek enfarktleri oluşabilir. Fokal deri enfarktüslerine bağlı olarak skar ve deri lezyonları gelişir. Doku nekrozuna bağlı olarak amputasyon gerekebilir. Ağır olgularda serebral arteriyel veya venöz tromboz sonucu serebral infarktler gelişebilir. Subdural efüzyonlar özellikle bebeklerde sık görülür

Tablo 1. Yaş ve aşı durumuna göre olası etkenler

Yaş	Aşı durumu	Olası etkenler
<1 ay	Aşılanmamış	Grup B streptokoklar <i>E. coli</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
1-3 ay	Aşılanmamış veya 1 doz	Grup B streptokoklar <i>E. coli</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> tip b (Hib) <i>Neisseria meningitidis</i>
3-6 ay	Aşılanmamış veya ≥ 2 doz	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , Hib <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>
7 ay-5 yaş	Aşılanmamış veya 3 doz	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , Hib <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>
>6 yaş	Tamamlanmış	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>

Tablo 2. Normal, bakteriyel, viral ve tüberküloz menenjitin BOS bulguları

BOS bulguları	Basınç (mmHg)	Lökosit (mm ³)	Protein (mg/dL)	Glukoz (mg/dL)	Yorum
Normal	50-80	<5, %75Ly	20-45	>50 (%75SG)	
Bakteriyel menenjit	100-300	100-10.000 PMNs	100-500	Düşük, <40	Gram-boyama, kültürde mikroorganizmalar görülür,
Viral menenjit	Normal veya 80-150	Nadiren >1000 Ly	50-200	Normal	BOS PCR'de HSV, enterovirüsler
Tüberküloz menenjiti	Yüksek	10-500 Ly	100-3.000	<50	BOS kültür, PCR



ve sütür diyastazi, artmış baş çevresi, kusma, nöbetler, ateş ve kraniyal transillüminasyonda düşünülmelidir. Sağlıklı menenjitin en sık görülen nörolojik sekeli olup, çocukların %5-10'unda görülebilir.

Prognoz

En yüksek ölüm oranları pnömokok menenjit ile gözlenmektedir. Uygun antibiyotik tedavisi ve destekleyici bakım yenidoğan döneminden sonra bakteriyel menenjitin ölüm oranını <%10'a düşürmüştür. Ağır nörolojik sekeller hastaların %10-20'sinde ortaya çıkabilmektedir. Bunlar arasında sensörinöral işitme kaybı (%30 pnömokok, %10 meningokok, %5-20 Hib), zihinsel

gerilik, tekrarlayan nöbetler, dilde gecikme, görme bozukluğu ile davranışsal morbiditelerden davranış problemleri (%50) sayılabilir.

KAYNAKLAR

1. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Vaccine. Global epidemiology of meningococcal disease. 2009;27(Suppl 2):B51-63.
2. Ceyhan M Ozsurekci Y, Bayhan C, Gurter N, Sali E, Emiroglu MK, et al. The changing epidemiology of bacterial meningitis during 2015-2017 in Turkey: a hospital-based prospective surveillance study. Open Forum Infect Dis. 2018;S246.
3. Kliegman RM, Geme JWS. Nelson Textbook of Pediatrics. 21 ed, Andrew J. Chapter 218, Pollard, Manish Sadarangani Elsevier.

m- Döküntülü Hastalıklar

Prof. Dr. Abdülkadir Bozaykut

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Döküntülü hastalıklar çocuklarda çok sıklıkla karşılaşılan bir klinik bulgu olup, enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz nedenlerle ortaya çıkabilir. Enfeksiyöz döküntüler viral, bakteriyel, protozoal veya mikotik nedenlerle ortaya çıkarken, alerjik, hematolojik, romatolojik ve idiyopatik nedenler çocuklarda enfeksiyöz dışı döküntülere neden olabilmektedir.

Döküntülü hastalıkların bazıları teratojen (kızamıkçık, suçiçeği vb.), bazıları yüksek mortalite (menengokoksemi vb.) ile ilişkili olabildiği için erken tanı, tedavi ve takibi oldukça önemlidir. Bu nedenle öncelikle deride görülen bu lezyonlar tanımlanmalıdır. Deride görülen bu elementer lezyonlar primer ve sekonder olarak iki grupta incelenmektedir.

1. Primer Elementer Lezyonlar

Makül; deri seviyesinde değişik büyüklüklerdeki renk değişiklikleridir. Derideki kılcıl damarların genişlemesi sonucu oluşur ve daha büyük olanları eritem olarak tanımlanır. Papül ise yükseklik ve çapı 0,5 cm'den küçük olan deriden kabarık lezyonlardır. Papülden daha büyük solid, deriden kabarık lezyonlar nodül olup, genellikle doku proliferasyonu veya enflamasyonu sonucu gelişir. Vezikül; içerisinde serbest sıvı bulunan, çapı 1-2 mm arasında değişen kabarıklıklardır. Çapı 0,5 cm ve daha büyük olacak şekilde vezikülün daha büyüğü bül olarak tanımlanır. Püstül; içi cerahatli doku ile dolu olan lezyonlardır. Deri üzerindeki mor renkli kabarıklıklar purpura olup, çapı 0,5 cm'den küçük olanlar peteşi, daha büyükleri ekimoz olarak adlandırılır.

2. Sekonder Elementer Lezyonlar

Korneumu oluşturan hücre topluluklarının çeşitli büyüklükte lameller halinde dökülmesi deskuamasyon olarak tanımlanır. Keratoz (nasır) ise korneumun kalınlaşmasıdır. Dermisi içine alan madde kayıplarında bağ dokusunun artması ile oluşan onarım sonucunda ortaya çıkan izdüşüm skartris (nedbe) olarak adlandırılır. Krusta (kabuk) sızıntılı ve cerahatli elementer lezyonların üzerinde sızıntı artıklarının koagülasyonu ile oluşan elementer lezyonlardır. Elastikiyeti azalmış deri lezyonlarına ragat (çatlak) denilir.

Çocuk hastalarda görülen döküntüler lezyon tiplerine göre makülopapüler ve vezikülobüllöz hastalıklar olarak

sınıflandırılmaktadır. Kızamık, kızamıkçık, kızıl, eritema enfeksiyözüm (beşinci hastalık), ekzantema subitum (altıncı hastalık), meningokoksemi, epidemik tifüs, TORCH grubu enfeksiyonlar, enfeksiyöz mononükleoz, enteroviral döküntüler, Kawasaki hastalığı, idiyopatik trombositopenik purpura, Henoch-Schönlein purpurası, ilaç döküntüleri ve güneş yanığı makülopapüler hastalıklar grubundadır. Suçiçeği, çiçek, Herpes Simpleks enfeksiyonları, Zona Zoster, el ayak ağız sendromu, Streptokoksik impetigo ve böcek sokmaları ise vezikülobüllöz hastalıklar grubundadır.

Tüm bu farklı özellikleri nedeni ile döküntülü hastalıkların teşhis ve tedavisi belirgin farklılık göstermekte olup, tanı aşamasında dikkatli olunmalıdır. Kızamık, kızamıkçık gibi döküntülü hastalığı olan çocukların çoğu prodromal belirtiler olarak adlandırılan ateş, nezle ve halsizlik gibi özgül olmayan bulgularla başvurabileceği, bu belirtilerden birkaç gün sonra tabloya döküntülerin hakim olması ile tanının kolaylaşabileceği akılda tutulmalıdır. Tersine, immün trombositopenik purpura ve Henoch-Schönlein purpurası gibi hastalıklarda ise prodromal dönem olmadan döküntülerin ani başlayabileceği ve klinik tanının çok daha hızlı ve kolaylıkla konulabileceği bilinmelidir.

Kızamık (Morbili, Measles, Rougeole)

Ateş, nezle, konjunktivit, öksürük ve yaygın makülopapüler döküntü ile seyreden akut ve bulaşıcı bir hastalıktır. Solunum ve merkezi sinir sistemi komplikasyonları nedeniyle çocukluk çağında önemli bir hastalıktır. Aşı ile korunma mümkün olmasına rağmen, gelişmemiş ülkelerde aşı programlarının tam uygulanmaması nedeni ile kızamık salgınları ve ölümler hala görülmektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından uygulanan başarılı aşı programı sayesinde görülme sıklığı ortadan kalkmış olup, son yıllarda ülkemizdeki göçmen hastalarla birlikte tekrar sporadik olarak görülmeye başlanmıştır.

Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Kızamık virüsü 150-250 mikron boyutunda RNA içeren bir mikrovirüs olup, burun ve boğaz ifrazatı içerisinde 55 °C'de 60 dakikada inaktive olur. Antiseptik ve dış etkilere karşı oldukça duyarlıdır. Kızamık virüsü bağışıklık bırakan kuvvetli bir antijene sahip olduğu için, hastalığı geçirenlerde bağışıklık oldukça güçlüdür. Kızamık ılıman iklimlerde kış ve ilkbahar hastalığı

olarak bilinmektedir. Kuzey yarımkürede Mart ile Nisan aylarında pik yapar. Virüs damlacık yoluyla bulaşarak hızla yayılır. Kırsal bölgelerde daha geç, şehirlerde ise daha erken yaşlarda görülür. En fazla bulaştırıcılık prodromal semptomların görüldüğü döküntüsüz dönemdedir. Kızamık virüsü bağışık olmayan kişiler için çok bulaşıcı özelliğe sahip olduğu için aşılama çok önemlidir.

Klinik Belirtiler

Kuluçka süresi ortalama 7-14 gün olup, bu süre sonunda ateş, nezle ve bilateral konjunktivit başlar. Ateş, ilk başlayan bulgu olup 39-39,5 °C olacak şekilde oldukça yüksek seyredir. Ateşe daha sonra ağır seyreden nezle ve konjunktivit eşlik eder. Konjunktivit nedeniyle çocuk gözlerini açmakta zorlanabilir, fotofobi görülebilir. Bu bulgulardan birkaç gün sonra başlayan öksürük izlemde giderek şiddetlenir. Ateşin dördüncü günü kızamık için patogonomonik olan, yanak mukozasında alt molar diş hizasında enantemler ve genellikle kırmızı bir çember içindeki beyaz lekeler şeklinde Koplik lekeleri ortaya çıkar. Başlangıçta 1 mm büyüklüğünde olan bu lekeler giderek büyür. Kızamıktan şüphelendiğinde muayenede Koplik lekesine dikkat edilmelidir. Koplik lekesinden 24 saat sonra döküntü başlayarak bu dönemde ateş en yüksek noktaya ulaşmaktadır. Döküntüler genellikle kulak arkasından ve alından başlamakta, yüz, gövde ve ekstremitelere yayılır. Döküntüler makülopapüler özellikte ve birleşme eğiliminde olup, konfluens olarak adlandırılır. Bu dönemde sağlam doku neredeyse hiç görülmez iken, hastanın vücudu kum serpilmiş gibi görülmektedir. Döküntülerin rengi başlangıçta çok kırmızı olup basmakla solar. Döküntünün üçüncü günü döküntüler solmaya başlar ve kahverengi bir renk alır. Döküntüler kahverengi renk aldığı dönemde pigmente olduğu için artık basmakla solmaz. Toplam döküntü dönemi ortalama 6-7 gün olup, döküntüden 24 saat sonra ateş düşmeye ve öksürük azalmaya başlar. Döküntüden sonra 24 saat geçmesine rağmen ateş düşmez veya öksürükte azalma olmazsa hasta kızamık ilişkili komplikasyonlar açısından değerlendirilmelidir.

Laboratuvar

Laboratuvar bulguları açısından diğer viral enfeksiyonlara benzer şekilde lökopeni ve lenfositoz görülebilir. Kızamıkta tanı klinik olarak konulduğu için ek bir laboratuvar verisine ihtiyaç yoktur. Ancak, döküntü olmadan ve Koplik lekesi görülmeden ilk üç gün yüksek seyreden ateş nedeniyle akut faz reaktanlarına bakılabilir. Akut faz reaktanlarında herhangi bir yükseklik beklenmez. Döküntü döneminde bakılan spesifik kızamık IgM pozitifliği tanı için yararlıdır. Seçilmiş olgular veya şüpheli olgularda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) istenebilir.

Tanı

Kızamık genellikle klinik olarak tanı konan bir hastalıktır. Diğer döküntülü hastalıklardan kolaylıkla ayırt edilebilir. En sık

olarak makülopapüler hastalıklardan 6. hastalık olarak bilinen exanthema subitum ve kızamıkçıkla karışabilir. Ateşin yüksek seyretmesi nedeniyle Kawasaki hastalığı ile karışma potansiyeli olsa da diğer klinik ve laboratuvar bulgularıyla kolaylıkla ayırt edilebilir.

Kızamık bazen klasik formun dışında başka klinik bulgularla seyreden ve atipik kızamık, modifiye kızamık ve hemorajik kızamık olarak adlandırılan farklı şekillerde görülebilir. Hemorajik kızamık oldukça tehlikeli bir klinik tablo olup, mortalitesi oldukça yüksektir. Kara kızamık olarak da adlandırılan ve günümüzde nadir görülen bu klinik durum sıklıkla çok ağır bir tablo olup, döküntülerde veya ağız, burun ve bağırsakta kanamalar görülebilir. Sebebi tam bilinmese de dissemine intravasküler koagülopatinin bu tabloya neden olabileceği düşünülmektedir.

Tedavi

Hastalığın özgül bir tedavisi yoktur. Ağız ve göz bakımının yanı sıra nezle için bol serum fizyolojik irrigasyonu yeterlidir. Hastalığın ateşli döneminde bol sıvı alımına ek olarak ateş düşürücü ilaçlar kullanılabilir. Çocuğun odası sık sık havalandırılmalı, oda ısı 22-24 °C ve %35-%45 nem aralığında olmalıdır. Ateş düştükten sonra çocuk normal aktivitelere başlayabilir. A vitamini 6-12 aylık bebeklere 100.000 U/gün, 12 ayın üstündeki bebeklere 200.000 U/gün dozunda 2 gün verilebilir.

Komplikasyonlar

En sık görülen komplikasyonu otitis mediadır. Genellikle sekonder bakteriyel enfeksiyonlar sonucu ortaya çıktığı için antibiyotik verilmesi gerekir. Ayrıca laringotrakeit, pnömoni, akut ensefalit, gastroenterit, trombositopenik veya non-trombositopenik purpura görülebilir. Bunlar kısa dönem komplikasyonlar olup, uzun dönemde ise subaküt sklerozan panensefalit (SSPE) görülebilir. SSPE persistan kızamık virüsü enfeksiyonuna bağlı olarak çocukluk ve adölesan dönemde görülen dejeneratif bir santral sinir sistemi hastalığıdır. Hastalık yıllar sonra davranış değişiklikleri, mental bozukluk gibi özgül olmayan bulgularla başlamakta, sonrasında dirençli konvülsiyonlar, görme ve konuşma bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Hastalık ilerleyerek demans, santral körlük ve dekortikasyonu içeren çok ağır bir tablo ile sonuçlanır. Kesin tanı EEG ve BOS bulguları ile konur.

Korunma

Kızamık, aşı ile korunma sağlanabilen bir hastalıktır. Canlı bir aşı olup, kızamıkçık ve kabakulak aşılarıyla kombine olarak 12. ayda ilk dozu ve ilkökul birinci sınıfta rapeli yapılarak ömür boyu korunma mümkün olmaktadır. Ancak salgın durumlarında aşılama 12. ayın öncesine çekilerek, 12-15. ayda rapel uygulanır.

Hafif kırıklık dışında aşının bilinen önemli bir yan etkisi olmayıp, nadiren immün trombositopenik purpuraya neden olabilir. Ailesinde tüberküloz şüphesi olan çocuklara ise aşı öncesi PPD testi yapılarak PPD pozitif saptanan çocuklar kemoterapi sonrası aşılanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. 4. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, 2009;1:543-545.
2. Kliegman RM, Geme JWS. Textbook of Pediatrics. 2015;1:1069-1973.
3. Yurdakök M, Yurdakök M. Pediatri. 2017;2:3441-3443.





BÖLÜM 6

YENİDOĞAN



YENİDOĞAN

a- Yenidoğan Muayenesi

Prof. Dr. Serdar Cömert

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yenidoğan döneminde morbidite ve mortalitenin yanında kalıcı nörogelişimsel ve motor hasarları engellenen en etkin yöntemleri erken tanı ve önleyici yaklaşımlardır. Hasta ve sağlıklı bebek ayırımının doğum anından itibaren tüm yenidoğan dönemi boyunca yapılması maliyet yarar ve maliyet etkin bir strateji olarak tanımlanmaktadır. Stratejinin temelini ise standardize edilmiş bir yenidoğan muayenesi oluşturmaktadır.

Yenidoğan Muayenesinin Önemi

Çocuk sağlığı izleminin temel ilkelerinden birisi yenidoğan taramaları ve fizik muayene aracılığı ile hastalıkların erken tanı ve tedavisi olarak belirlenmiştir. Bu bağlamda yenidoğan sağlığının en önemli belirleyicisi doğumhane uygulamaları ve doğumhaneden itibaren yenidoğan döneminde gerçekleştirilecek standart muayene metotları ile riskli bebeklerin saptanmasıdır. Yapılan çalışmalar bu süreçte gerçekleştirilen muayene ve uygulamaların yarar etkin ve maliyet etkin olduğunu göstermektedir. Yarar etkinliği ile ilgili ele alınan çalışmalarda standardize edilmiş muayene metotlarının mortalite ve morbiditeleri engelleyebildiği belirtilmektedir.

Görünür majör bazı bulguların anomalilerin ortaya konulması ve ailelerin bilgilendirilebilmesi amacıyla dünyada pek çok ünite de ilk yenidoğan muayenesi doğumdan hemen sonra yapılmaktadır. İlk 24 saat içerisinde daha ayrıntılı bir ikinci fizik muayenenin "iyi ve kabul görür" tıbbi bir yaklaşım olduğu düşünülmektedir.

Ülkemizde Yenidoğan Muayenesi

Sağlık Bakanlığı Bebek ve Çocuk İzlem Protokolleri arasında yeni doğmuş bir bebeğin doğum anında değerlendirilmesi ve muayene edilmesi, ilk 48 saat içinde tam bir sistemik muayenenin yapılması istenmektedir. Doğumdan sonraki bir hafta içinde sistemik muayenenin tekrarlanması gerektiği bildirilmektedir.

Tam bir yenidoğan muayenesi; 1. Muayeneye hazırlık (antenatal ve doğum kayıtlarının incelenmesi, muayene malzemelerinin hazırlanması [(steteskop, baş ölçer), el yıkama], 2. Gözlem yapılması (bebek hareketlerinin gözlenmesi), 3. Ayrıntılı, tam bir fizik muayenenin yapılması, 4. Bulguların kayıt edilmesi ve 5.

Ailenin bilgilendirilmesinden oluşmalıdır. Muayene sefalokaudal, baştan ayağa ayrıntılı biçimde tamamlanmalıdır. Muayenede öncelikle genel görünüm, postür, aktivite değerlendirilebilir. Ardından tüm sistemler baş-boyun, göğüs, kalp ve akciğerlerin muayenesi, karın, anüs ve genital organ muayenesi, femoral nabızların palpasyonu, ekstremiteler, sırt ve kalça eklemi muayenesini içerecek biçimde değerlendirilmelidir. Yenidoğan reflekslerine bakılmalı (moro, emme-arama, yakalama), baş çevresi ve diğer ölçümler mutlaka kayıt edilmelidir.

Baş-boyun Muayenesi

Yenidoğan bebeğin fizik muayenesinin en önemli bölümlerinden biri de baş-boyun muayenesidir. Ayrıntılı ve dikkatli yapılan bir baş-boyun muayenesi bebeğin sağlık durumuyla ilgili önemli ipuçları sağlayabilir. Örneğin baş çevresi ölçümü ile makrosefali, mikrosefali gibi durumlar, uzamış doğum sonrası oluşabilecek sefal hematoma ve kaput suksadeneum ile kromozom bozukluklarına ait kafa şekil bozukluklarının muayene ile saptanması önemlidir. Baş-boyun muayenesine ait bulgular bebeğin tıbbi kayıtlarına mutlaka not edilmelidir. Baş-boyun muayenesinin içeriğinde bebeğin kafa yapısı ve sütürler ile yüz görünümünün değerlendirilmesi, gözler, red refleksi, burun ve kulaklar, ağız ve fontanelerin değerlendirilmesi ile baş çevresi ölçümü yer almaktadır.

Kafa yapısı ve sütürler: Yenidoğanın başı doğumun şekli ile ilişkili olarak değişik şekiller alabilir. Uzamış doğum eylemi veya vajinal geliş sırasında kraniyal sütürler üst üste binmiş ve geçici kafatası asimetrisi oluşmuş olabilir. Sefal hematoma, subperiostal boşlukta kanama sonucu oluşur ve sütür hattını geçmez, diğer taraftan kaput suksadenum primer olarak subkütan dokudaki ödemden oluşur ve kafatasının herhangi bir bölümünü etkileyebilir. Kaput suksadenum doğum esnasında gözlenebilir, sefal hematoma doğumdan birkaç saate kadar gözlenmez. Anormal kafa yapıları (tüm sütürlerin erken kapanması; Kraniosinostoz ve sütürlerin bir bölümünün erken kapanması), şekil bozuklukları (oksisefali, plagiosefali) açısından bebek değerlendirilmelidir.

Fontaneler: Bebeğin baş muayenesinde, henüz birleşmemiş kafa kemiklerinin oluşturduğu fontaneler değerlendirilir: Bebekte doğum sonrası 6 adet fontanel vardır. Bunlardan ön

fontanel dışındaki fontaneler doğumdan sonraki ilk hafta içinde kapanır (bazen arka fontanelin kapanması gecikebilir, patolojik değildir). Ön fontanelin genellikle 3-18 ayağa kadar kapanması beklenir. Nadir olarak bebek, fontaneleri kapalı olarak doğabilir. Süturalar açık ve baş büyümesi normal ise bu durum patolojik değildir. Çok büyük ön ve arka fontanel konjenital hipotiroidiyi düşündürür. Ön fontanelin fazla kabarık olması ve baş çevresinde hızlı artış kaydedilmesi hidrosefaliyi düşündürür. Normalde 2 ± 1 cm olan ön fontanelin aşırı geniş olması durumunda; osteogenezis imperfekta, hipotiroidi, hidrosefali, prematürite, trizomi 13, 18, 21 veya raşitizm gibi durumlar düşünülmelidir. Başın palpasyonla muayenesinde kafatası kemiklerinin yumuşak olmasına bağlı ping pong topu gibi içe çökme durumu kraniotabes olup yenidoğan döneminde fizyolojiktir. Üç aydan sonra devam etmesi patolojiktir ve raşitizm, hipotiroidi, osteogenezis imperfektanın bir bulgusu olabilir.

Yüz muayenesinde; dismorfik görünüm varsa açıklanarak kaydedilmelidir. Gözlerin birbirinden uzak olması, mikroftalmi, epikantal kıvrımlar, uzun filtrum ve düşük kulak genelde bir sendroma işaret eder. Fasiyal sinirin paralizisi durumunda yüz asimetriktrik. Simetrik fasiyal paralizisi 7. sinir nükleusunun yokluğu veya hipoplazisine (Möbius sendomu) işaret edebilir. Çoğu yenidoğan yüzünde ve boynunda geçici deri lezyonlarına sahiptir. Bunlar not edilmelidir ve bakım hizmeti verenlerce kontrol edilmelidir. Bazı doğum lekeleri altta yatan bir hastalığın işareti olabilir; örneğin porto şarabı lekesi trigeminal sinirin ilk dağılım alanında oluşur ve Sturge Weber sendromu ile ilişkili olabilir. Hemanjiyomlar doğum sırasında her zaman olmayabilir ve yaşamın ilk ayına kadar gözükmeyebilir. Çoğu hemanjiyom çocukluk çağı sırasında kendiliğinden kaybolur ve özel bir tedavi gerektirmez. Gözler, burun, ağız ve kulaklar simetrik olmalıdır. Eldivenli bir parmak ile sert ve yumuşak damak palpe edilmelidir ve tamamen birleşmiş olmalıdır. Orofarinks gözlenmelidir; uvula tek ve orta hatta olmalıdır. Kulak kanalları otoskop ile muayene edilmeli ve sağlam olmalıdır ve küçük bir nazogastrik sonda her bir burun boşluğundan orofarinkse doğru rahatça geçmelidir. Kulağın heliksi (en üst kısmı) gözün nazal kısmından yukarıda olmalıdır.

Yenidoğanın göz muayenesi; yüz ödemli olabileceğinden doğumdan hemen sonra zordur ve göz kapaklarını açık tutmak için destek almak faydalı olabilir. Yenidoğan bebeğin gözlerini muayene etmek için göz kapaklarının zorla açılmasına gerek yoktur. Baş yukarıya kaldırılıp hafif hafif öne arkaya hareket ettirildiğinde gözler kendiliğinden açılır. Yenidoğanların çoğunda lakrimasyon 2 haftadan sonra başlar. Konjunktivada sarılık saptandığında nedenleri araştırılmalıdır. Sklera beyaz olmalıdır fakat prematürlerde hafif mavi gözlenebilir. Pupiller simetrik ve reaktif olmalıdır. Oftalmoskop ile retinada kırmızı refle, her iki tarafta da bulunmalıdır. Retinal refleksin olmayışı

konjenital kataraktı gösterebilir ve parlak beyaz veya asimetrik refleks retinablastomda gözlenebilir. Subkonjunktival kanama genellikle travmatik doğuma bağlı gözlenir ve sıklıkla birkaç gün içinde düzelir. Üst göz kapağından aşağı doğru uzanıp medial kantusu örten deri katlantısına epikantus denir ve Down sendromunun bir bulgusu olabilir. Gözleri aşırı miktarda yaşaran bebeklerde genellikle nazolakrimal kanalın stenozu nedeniyle gözyaşlarının drenajı bozulmuştur.

Kulaklar: Kulakların yerleşim yerleri ve kulak kepçelerinin görünümü önemlidir. Preauriküler bölgede deri uzantıları olabilir. Genel olarak kulak kepçelerinin kafa derisine yapıştığı en üst düzey, gözlerle aynı çizgi üzerindedir (gözlük çizgisi). Kulaklar bu çizginin daha altında yerleşmişse düşük kulaktan bahsedilir. Kulakların yerleşim ve kulak kepçelerinin şekil anomalileri sıklıkla diğer konjenital anomalilerle, özellikle ürogenital sistem anomalileri ile birlikte olabilir.

Burun muayenesi: Burun delikleri simetrik olmalıdır. Asimetri genelde intrauterin pozisyona bağlı olup geçicidir. Posterior koanal atrezi yönünden; yumuşak ve ince bir sondayı burun deliklerinden geçirip üst solunum yolunun ve özefagusun açık olduğu kontrol edilmelidir.

Ağız muayenesi: Yenidoğan bebekte sert damakta bilateral olarak epitel hücresi birikimlerine rastlanabilir. Bunların fizyolojik ve geçici olduğu kabul edilir. Epstein incileri veya Bohr incileri olarak adlandırılırlar. Sert veya yumuşak damak komplet, inkomplet ya da submukozal yarıkaçısından değerlendirilmelidir. Konjenital diş varlığı araştırılmalı ve eğer varsa aspirasyon riskini ortadan kaldırmak için çekilmelidir. Sublingual tükürük bezlerinin mavimsi-gri renkteki retansiyon kistlerine ranula adı verilir. Dilin gerçek büyüklüğü (makroglossi); hipotiroidi, depo hastalıkları, neoplazmalar, dilin damarsal anomalilerinde görülür. Pierre-Robin sendromunda mandibula hipoplaziktir (mikrognati), dil normal büyüklükte ancak çene küçük olarak saptanır.

Boyun muayenesi: Boyun kısa ve hareketleri kısıtlı ise servikal vertebralarda eksiklik ve/veya füzyonla karakterize durumlardan Klippel-Feil sendromu akla gelmelidir. Embriyolojik artıklar olan tiroglossal kistler, dil kökü-tiroid çizgisi üzerinde, brankial kleft kistleri ise kulak önünden başlayarak aşağıya doğru boyunun her iki tarafında yerleşim gösterirler. Konjenital guatr açısından tiroid bezi muayenesi de yapılmalıdır. Tortikollis; genellikle zor doğumlardan sonra görülen ve sternokleidomastoid kası içindeki kanamaların yol açtığı nedbe ve buna bağlı kontraktür ile karakterize bir durumdur. Muayenede zeytin büyüklüğünde bir kitle palpe edilir. Bebek başını o tarafa doğru eğik tutar ve boyun hareketleri kısıtlanmıştır. Boyun muayenesinde klavikula kırığı yönünden de dikkatli olunmalıdır. Kız çocuklarında yeke boyun, Turner sendromunu düşündürmelidir.

Baş çevresi ölçümü: Yenidoğanda baş-boyun muayenesinin önemli bir parçası baş çevresinin ölçülmesidir. Yenidoğanın

baş çevresi: 33-37 cm (ort. 35 cm) olmalıdır. Vajinal yoldan doğan bebeklerde parietal kemikler birbiri üzerine binebilir (chevauchement), bu durum genelde ilk hafta içinde kendiliğinden düzelir. Ayrıca doğum travmasına bağlı saçlı deride ödem olabilir. Baş çevresinin ölçümü bu bulgular düzeldikten sonra yapılmalıdır. Baş çevresinin 90 persentilin üzerinde olduğu makrosefalide en önemli neden hidrosefalidir. Baş çevresinin %10 persentilin altında olduğu mikrosefalide, başın gelişimi herhangi bir devrede duraklamıştır. Bu durumların etiyolojik açıdan araştırılması önemlidir.

Baş-boyun muayenesinde saptanan bulgular yenidoğan bebeğin sağlık durumu hakkında çok önemli ipuçları sağlayabilir. Bu nedenle yenidoğan muayenesinin en önemli bileşenlerinden olan baş-boyun muayenesi dikkatle yapılmalı, saptanan bulgular ayrıntılı biçimde kaydedilmelidir.

Solunum ve Kardiyovasküler Sistem Muayenesi

Solunum sistemi ve göğüs kafesi muayenesinde öncelikle göğüs kafesi asimetri ve şekil bozuklukları açısından değerlendirilir. Asimetrik göğüs kafesi görünümü pnömotoraks ve/veya yer kaplayıcı lezyonları düşündürmelidir. Pektus ekskavatus ve pektus karinatus en sık göğüs kafesi anomalilerindedir. Her ikisi de Marfan ve Noonan sendromları ile birliktelik gösterebilir. Poland sendromu da pectoralis majör kasının yokluğu ile karakterize nadir bir konjenital anomalidir.

Yenidoğan bebekte anneden geçen hormonların etkisiyle her iki memede hipertrofi görülebilir. Hatta zaman zaman süt benzeri salgı geldiği de görülür. Böyle durumlarda aileye hiçbir müdahalede bulunulmaması gerektiği anlatılmalıdır. Süt çizgisi üzerinde birden fazla meme ucu görülebilir. Politelinin renal anomalilerle birlikteliği tartışmalı bir konudur. Meme uçlarının birbirinden ayrık olduğu kız bebeklerde Turner sendromu akla gelmelidir. Ksifoid çıkıntının belirginliği normalin bir varyantı olup, herhangi bir girişim gerektirmemektedir. Muayene esnasında her yenidoğanda her iki klavikulanın da palpe edilerek krepitasyon varlığı açısından değerlendirilmesi gereklidir.

Yenidoğan bebeğin solunumu büyük oranda diafragmatiktir. Bu nedenle inspirasyon sırasında göğüs hafif içe doğru hareket ederken karın öne doğru çıkar. Yenidoğan bebekte solunum hızı dakikada 30-60 kadardır. Prematüre bebeklerde solunum merkezinin immatür olması nedeni ile Cheyne-Stokes tipinde olduğu gibi düzensiz soluyabilirler. Yenidoğanlar zorunlu burun solunumu yaparlar. Nazal açıklıklar kontrol edilir. Nazal hava yollarının tıkanıklığı (koanal atreziler) önemli solunum güçlüğüne neden olur. Yenidoğan bebeklerin göğüs muayenelerinde solunum hızları, solunum sırasındaki supraklavikuler, interkostal ve subkostal retraksiyonlar varsa kaydedilmelidir. Solunum sesleri oskültasyonla normalde bronkovezikülerdir. Solunum seslerinin azalması, çeşitli raller duyulması akciğer patolojilerini düşündürür.

İnspiratuvar stridor genellikle selim bir durum olup persistan stridorun en sık nedeni gelişimsel bir bozukluk olan laringomalazidir. Tiz ses veya sessiz ağlar gibi bulgular glottis düzeyinde web ya da atrezi gibi patolojileri düşündürürken; boğuk sesle ağlama subglottik stenoz lehinedir. Yenidoğanda persistan hıçkırık ve konvülsiyonlar non-ketotik hiperglisinemi tanımlı bebeklerde görülebilir.

Yenidoğan değerlendirilirken subkostal, interkostal çekilme, taşipne, burun kanadı solunumu ve özellikle inleme bulgusunun alarme edici bulgulardan olduğu unutulmamalı, bu bebeklerde fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalmış olması ve solunum iş yükünün artmış olmasına bağlı olarak solunum sıkıntısı gelişebileceği düşünülmelidir. Bu durumda bebeğin solunum iş yükünü artırmaya yönelik tedavi modaliteleri kullanılmalıdır.

Kardiyovasküler Sistem Muayenesi

Doğum sonrası dolaşım sisteminin adaptasyonu, yenidoğanın postnatal yaşama uyum mekanizmaları arasında en dinamik olan süreçtir. Fetüste üç spesifik vasküler şant bulunmaktadır. Foramen ovale kapanarak sol ve sağ kalp sistemlerini, duktus arteriozus ise pulmoner ve sistemik dolaşımı birbirinden ayırır. Duktus venosus hepatoportal ve sistemik dolaşımı ayıran bir yapıdır. En erken kapanan şanttır. Doğum sonrası hızlıca fonksiyonel olarak kapanır ve 15 gün içinde anatomik kapanma gerçekleşir. Patent duktus arteriozus postnatal 6. saatte fonksiyonel olarak, 6. haftada anatomik olarak kapanmakta; foramen ovale ise postnatal 12. saatte fonksiyonel, 3-12 ay civarında ise anatomik olarak kapanmaktadır. Bu şantların varlığı nedeniyle ilk saatlerde üfürüm duyulabilir, ancak üfürüm duyulan bebeklerin daha sonra mutlaka tekrar değerlendirilmesi gereklidir.

Oskültasyonda kalbin lokalizasyonunun saptanması dekstrokardi açısından önemlidir. Yenidoğan kalp hızı uykuda iken dakikada 80/dk'ye kadar düşebilirken aktivite sırasında 180'e kadar çıkabilir. Term bebeklerin kalp atım hızları 110-160/dk, prematüre bebeklerin ise 120-160/dk'dir. Nabız stetoskop ile sayılmalı, alt ve üst ekstremitelerdeki periferik nabızlara da bakılmalıdır. Nabız değerlendirilirken zayıf nabız bulgusunun ağır dehidratasyon ve şok belirtisi olabileceği, sıçrayıcı nabız tipinin ise patent duktus arteriozuslu yenidoğanlarda görülebildiği akla gelmelidir. Nabız muayenesinde femoral arterlerin palpe edilememesi, diğer klinik bulgular ile birlikte aort koarktasyonu tanısını düşündürür.

Yenidoğanın kan basıncı klasik yöntemlerle (oskültasyon, palpasyon, flush) veya Doppler gibi non-invazif metotlarla ölçülebildiği gibi yoğun bakım gerektiren bebeklerde invazif olarak da ölçülebilir. Bebeğin gestasyonel ve postnatal düzeltilmiş gününe göre normal tansiyon sınırları belirlenmelidir. Yaşamı tehdit eden birçok doğumsal kalp hastalığında üfürüm duyulmayabilir. Santral siyanozu olan bebeklerde siyanotik doğumsal kalp hastalıkları (kapak atrezileri, büyük damarların transpozisyonu, fetal dolaşımın devamı) düşünülmelidir.

Doğumsal kalp hastalıklı yenidoğanların bir kısmında da üfürüm olmaksızın kalp yetmezliğinin taşikardi, takipne ve hepatomegali gibi bulguları ön planda olabilir. Yenidoğanın fizik muayenesinde konjestif kalp yetmezliği bulgularından olan hepatomegali, taşipne, gallo ritmi, taşikardi gibi bulgulara da dikkat edilmelidir.

Gastrointestinal Sistem Muayenesi

Yenidoğanın gastrointestinal sistem değerlendirilmesinde doğum öncesi ve doğum sonrası döneme ait ayrıntılı öykü önemli bir bilgi kaynağıdır. Polihidramniyos genellikle üst gastrointestinal sistem anomalileri ile birlikte görülür. Göbek kordonunda tek arter, tek ven saptandığında eşlik eden renal, kardiyovasküler veya gastrointestinal anomaliler açısından değerlendirilmelidir. Bebeğin mekonyum yapıp yapmadığı, beslenme durumu, kusma, kusmanın içeriği mutlaka sorulmalıdır. Göbek kordonu Wharton adı verilen bir jel ile çevrilidir, 2 arter, 1 venden oluşur. Kordonda mekonyum görülmesi fetal dönemde stres varlığını yansıtır. Göbek kordonunun düşmesi 6-10. günler arasında genellikle ilk 2 hafta içinde olur. Nadiren 4-6 haftaya kadar uzayabilir. Göbek kordonunun düşmesinde gecikme lokal immün yanıtta yetersizlik olasılığını akla getirmelidir.

Göbek kanaması: Genellikle K vitamini eksikliğine bağlı, nadiren de diğer koagülasyon bozukluklarına bağlı olarak meydana gelir.

Göbek akıntısı: Göbek akıntısının rengi, kokusu, miktarı önemlidir. Omfalit periumbilikal dokunun akut enflamasyonudur. Omfalit, sepsis için risk faktörüdür. Ayrıca portal vene yayılarak akut flebite ve daha sonra portal hipertansiyona neden olabilir.

Göbek granülomu: Göbeğin düşmesinin ardından göbek tabanında kalan granülasyon dokusudur. Gümüş nitrat ile yakılarak epitelizeasyon sağlanır.

Göbek fıtığı: Göbek halkasının tam olarak kapanmamasına bağlıdır. Özellikle ağlama sırasında belirgin hale gelir. Genellikle 2 yaşına kadar takip edilir.

Patent omfalomezenterik duktus: Fetal hayatta kapanması gereken omfalomezenterik kanalın açık kalmasına bağlıdır. Bu kanalın proksimal kısmının açık kalması ile Meckel divertikülü, distal kısmının açık kalması ile göbek sinüsü, her iki ucu kapanmış fakat ortasının açık kalması ile vitellin kanal kisti ortaya çıkar.

Patent urakus: Embriyonel hayatta mesane ile göbek arasında urakus adı verilen bir oluşum vardır. Bu oluşum kapanmaz ise patent urakus adını alır. Urakus tamamen açık kalmışsa bebeğin göbeğinden idrar gelir.

Karın duvarı kapanma defektlerinden en sık karşılaşılanlar; omfalosel, gastroşizis ve ekstrofia vezikadır.

- Omfaloselde defekt umlikal halkada yerleşiktir ve karın içi organları bir kese içerisinde karnın dışındadır. Kese ince bağırsaklar, kolon, karaciğer, dalak ve gondları içerir. Omfaloseli olan bebeklerde Beckwith-Widemann sendromu, yapışık ikiz,

trizomi 18, meningomiyelose ve imperfore anüs gibi diğer sistemlere ait anomalilere sık rastlanır.

- Gastroşizis karın duvarının tam kat defekti olup genellikle göbek kordonunun sağında yerleşir. Üzerinde hiçbir zar olmaması nedeni ile omfaloselden kolaylıkla ayırt edilebilirler. Göbek bağı normal yerinden çıkar. Gastroşizisli hastalarda en fazla birlikte görülen anomali bağırsak atrezisidir.

- Ekstrofia vezika: Karnın alt orta duvarında kapanma defekti vardır. Simfizis pubisler arasındaki geniş bir aralıktan mesanenin kırmızı kadife renkteki mukozası ve üreterlerden idrar geldiği görülebilir.

Karın Muayenesi

İnspeksiyonda karnın bombe, gergin, çökük olması, renk değişikliğinin varlığı değerlendirilir. Karnın çökük olması durumunda diyafragma hernisi, normalden bombe, gergin olması durumunda ise gastrointestinal traktüs obstrüksiyonu, perforasyonu, sepsis, peritonit, batında kitle düşünülmelidir. Karın kaslarının konjenital yokluğu (Prune-Belly sendromu) durumunda karın duvarı çok yumuşaktır ve karın bombedir, bağırsak hareketleri kolaylıkla görülebilir. Özellikle karın duvarı zayıf olan prematüre bebeklerde de diyastazis rekti ve umbilikal fıtıklara sık rastlanır.

Palpasyona geçilmeden önce karnın dört kadranda bağırsak sesleri dinlenmelidir.

Palpasyonla karaciğer genellikle kosta kenarı altında bir-iki santimetre yumuşak, yuvarlak, düzgün kenarlı olarak palpe edilebilir. Dalak çentiği sol kostal marjinde palpe edilebilir. Böbreklerin alt uçları da ele gelebilir. Böbrek lojunda ele gelen kitle varlığında renal ven trombozu akla gelmelidir.

Dış Genital Muayene

Yenidoğanda dış genital muayenenin dikkatle yapılması gerekmektedir. Öncelikli olarak cinsiyet ayrımının değerlendirildiği genital muayene hidrosel, vajinal akıntı, vajinal kanama gibi selim bulguların yanında anal atrezi, ürogenital anomaliler, şüpheli dış genital yapı, konjenital adrenal hiperplazi, mikropenis, hipotalamo-hipofizer yetmezlik gibi altta yatabilecek durumların ayırt edilmesi açısından önemlidir. Bu durumları erken dönemde saptamak hayat kurtarıcı olabilecektir.

Dış Genital Organların Farklılaşması

İntrauterin dönemde 8. haftaya kadar her iki cinste dış genital yapı aynıdır ve bu yapı her iki cins yönünde farklılaşma kapasitesine sahiptir. Bu dönemde dış genitelya genital tuberkül, üretral kıvrım, labioskrotal şişliklerden oluşmaktadır.

Erkeklerde iç genital organların farklılaşmasının başlamasından kısa süre sonra yaklaşık 9. haftada dış genital organlar farklılaşmaya başlar. On üçüncü haftada bu farklılaşma tamamlanır. Dış genital yapıların farklılaşması, gonaddan

salgılanan testosteron ile periferde 5 α -redüktaz enzim etkisi ile oluşan dihidrotestosteron etkisindedir. Erkeklerde genital tüberkülden glans penis gelişir. Genital kıvrımların arkadan öne doğru füzyonu üretral yarığın kapanmasına ve penil üretranın şekillenmesine neden olur. Erkeklerde üretral sistem ve reproduktif sistem açıklığı tek olarak şekillenir. Tam füzyon sonucu oluşan meatus, glans penisin ucundadır. Genital şişliklerin arkadan öne füzyonu ile skrotum oluşur. Füzyonun devamı penis şaftını örter ve distalde prepsiyumu oluşturur. Dihidrotestosteronun etkisi ile ürogenital sinustan prostat ve bulboüretral bezler gelişir. Erkeklerde dış genital organların gelişimi fetal hayatın 13. haftasında tamamlanır. Normal gelişim için 9-13. hafta arasındaki dönemde yeterli androjen uyarısı şarttır. Virilizasyonun yetersiz olması, 13. haftadan önce androjen uyarısında bir eksiklik ya da bozukluk olduğunu gösterir.

Dişilerde dış genital yapıların farklılaşmasında, genital kıvrımlarda füzyon olmaz ve üretral açıklık korunur. Genital tüberkülden klitoris, genital kıvrımlardan labia minora ve genital şişliklerden labia majoralar oluşur. Fetal yaşamın erken evrelerinde ürogenital sinus kloakadan ayrılır. Ürogenital sinus ile Müller kanalının birleşmesi vajenin farklılaşması için şarttır. Vesikovajinal septumun proliferasyonu, vaginal orifisin posteriora itilmesine yol açar, bu yolla üretra ve vajen dışarıya iki ayrı orifisle açılır.

Anneden geçen hormonların etkisi ile kız bebeklerde beyazımsı vajinal akıntı veya adet kanamasına benzer kanama olabilir. Bu durum maternal hormonların çekilmesine bağlıdır ve tamamen fizyolojiktir, bir süre sonra kendiliğinden geçer. Pretermelerde labium majörler minörleri örtmez. Bu durum, yalancı bir klitoris büyümesi görünümü verebilir. Muayenede labia majör, minör, klitoris incelenir, labial yapışıklıklar (adezyon), klitoris hipertrofisi olup olmadığı değerlendirilir. Kızlarda klitoris hipertrofisi, vulvada tek açıklık ve inguinal kanalda gonad palpe edilmesi şüpheli dış genital yapı olarak değerlendirilir.

Erkeklerde genital anomaliler kızlara göre daha sıktır. Erkeklerde skrotum, testisler, penis ve dış üretral açıklık değerlendirilir. Testislerin skrotumda veya kanalda olup olmadığı kontrol edilmelidir. Testislerin inişini tamamlayamamış olmasına "inmemiş testis" denir. Zamanında doğan erkek bebeklerin çoğunda testis skrotuma inmiştir. Term bebeklerde inmemiş testis %3-5 oranında görülürken, prematürelere bu oran %30'a kadar çıkabilir. Testisler muayene edilirken, kremasterik refleksi uyarmamak için ortamın ve ellerin soğuk olmamasına özellikle dikkat edilmelidir. Palpasyona inguinal kanaldan başlanıp, skrotuma kadar inilir, bu sırada testis skrotuma iniyor ama bir süre sonra kaçırıyorsa "retraktıl testis" denir. Erkek bebeklerde prosesus vajinalisin yeterince kapanmaması sonucu periton sıvısı bu açıklıktan sızarak hidrosele, açıklık içinden bağırsak ansları geçebilecek kadar büyükse inguinal hernilere neden olur. Hidroseller için genellikle herhangi bir girişim yapılmaz, ilk 1 yıl tedavisiz izlenir, bir süre sonra kendiliğinden

geriler. İğne ile aspire edilmeleri kontrendikedir. Bazen büyük hidrosellerle hernilerin ayırıcı tanısı palpasyonla mümkün olmaz ve ayırıcı tanı için yapılacak işlem transilluminasyondur. Hidroselde ışık refleksi alınırken hernilerde alınmaz. Özellikle erken doğan bebeklerde herni sıktır, redükte edilebilir, ancak redükte edilemeyenler strangüle olabilir. Erken dönemde çocuk cerrahisine yönlendirilmelidir. Dış üretral açıklığın penis ventralinde, normal pozisyonundan daha proksimale açılmasına "hipospadias", dorsalinde açılmasına da "epispadias" denir. İlk 2 yıl içinde cerrahi düzeltme yapılmalı, bu bebeklerin sünnet derisi daha sonra tamir dokusu olarak kullanılacağından sünnetten kaçınılmalıdır. İnmemiş testis, ikili skrotum ve/veya hipospadias/epispadias saptanması durumunda şüpheli dış genital yapı düşünülmeli, beraberinde tuz kaybı da olabileceğinden yakın izlenmeli ve acil olarak değerlendirilmelidir. Testis torsiyonu nadir görülür, muayenede testisin sert, ağrılı, hassas olması, skrotumda renk değişikliği saptanması durumunda akla gelmelidir. Testislerin canlı kalabilmesi için acil cerrahi müdahale gerektiğinden hızlı olunmalıdır.

Yenidoğan döneminde sık görülen genital anomaliler genellikle acil değildir, gerekli konsültasyonlar yapılmalıdır. Anal atrezi gözden kaçırılmamalıdır. Şüpheli dış genital varlığında aile ile iletişim çok önemlidir, cinsiyet belirlenmesi geciktirilmelidir.

Gelişimsel Kalça Displazisi

Gelişimsel kalça displazisi (GKD), kalçayı oluşturan yapıların intrauterin oluşumları sırasında normal olmalarına karşın, çeşitli nedenlerle sonradan yapısal bozulma gösterdiği dinamik bir hastalıktır. GKD terimi hastalığın bilinen tüm şekillerini (tam çıkık, tam olmayan çıkık -sublüksasyon-, displazi) içerir.

GKD için Risk Faktörleri

Pozitif aile öyküsü olan, doğum öncesi makat duruş ya da makat doğum öyküsü, çoğul gebelik ya da oligohidroamniyoz öyküsü olan, tortikollis, metatarsus adduktus, pes kalkaneovalgus gibi eşlik eden deformiteleri olan ve kundak uygulanan bebeklerde GKD daha sık görülmektedir. Bunun yanında beyaz ırkta, ilk doğan kız çocuklar daha fazla risk altındadırlar.

Yenidoğan bebek kalçaları için fizyolojik pozisyon fleksiyon ve abduksiyondur. Kalçaların ekstansiyon ve adduksiyona zorlandığı her durum GKD için risk oluşturmaktadır.

- Tüm bebekler klinik muayene ile taranmalı,
- Klinik anomali veya risk faktörleri varsa kalça ultrasonografisi yapılmalı,
- Klinik olarak anormal kalçalar uzmanlar tarafından değerlendirilmeli,
- Sekiz haftadan önce ikinci kalça kontrolü,
- GKD düşündürülen bulgu ve belirtilerin aranması, GKD düşünülüyorsa uygun tecrübe ve uzmanlığı olan birine yönlendirme.

“5 Adımda GKD” Risk Değerlendirmesi

- Risk faktörlerinin sorgulanması,
- Bacak boylarında fark,
- Uyluk/kasık katlantıları,
- Abduksiyon kısıtlılığı,
- Stabilite testleri.

Barlow testi: Eğer femur fikse pelvise göre geriye doğru gidiyorsa pozitif yorumlanır.

Yerinde fakat çıkarılabilir bir kalçayı test eder.

Ortolani testi: Kalça yerine otururken büyük trokanter öne doğru hareket ediyorsa pozitif. Çıkık fakat yerine oturtulabilen bir kalçayı test eder.

Nörolojik Muayene

Yenidoğanın nörolojik muayenesi henüz doğum odasında uyanıklık düzeyi, aktivite ve tonusun değerlendirilmesi ile başlar. Nörolojik değerlendirme gestasyon yaşı, anneye uygulanan anestezi, annenin kullandığı ilaçlar veya maddeler, fetal distres, plasental yetmezlik gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Ayrıntılı muayene bebek stabil hale geldikten sonra ısıtılmış, sessiz bir ortamda beslenmeden 1-2 saat sonra bebeğin kıyafetleri çıkarılarak yapılmalıdır.

Yenidoğan bebekler yaşamın ilk günlerinde günün büyük bir kısmını uyuyarak geçirirler. Uyku esnasında gözler kapalı, solunum düzenli, dört ekstremitede spontan yumuşak hareketler gözlenmelidir. Bebeğin hareketleri ve posturu, yatış pozisyonu dikkatle izlenmelidir. Zamanında doğmuş bir bebekte hem alt hem de üst ekstremitelerde fleksiyon postürü hakimdir. Bu postürün bozulması ve tonusun azalması nörolojik bir bozukluğa işaret eder.

Doğumda saptanması gereken ilkel reflekslere bakılması da çok önemlidir. Primitif refleksler en erken 25. gestasyon haftasında alınmaya başlanarak korteksin maturasyon kazanması ile postnatal 6. aya kadar devam edebilmektedir. Bu refleksler pozisyon değiştirme, dokunma, ani hareket gibi uyarılara yanıt olarak belirginleşir. Yenidoğanın primitif refleksleri belirli gebelik yaşında ortaya çıkar ve doğumdan belirli bir süre sonra da kaybolur. Bu reflekslerin alınamaması ya da asimetric olarak alınması santral sinir sisteminin depresyonuna ya da periferik motor bozukluğa işaret eder. Bunlardan en pratik olanı Moro refleksidir. Moro refleksi, 28. gebelik haftasında belli belirsiz alınabilir. Otuz ikinci haftada yanıt, normal yenidoğan reaksiyonu düzeyine ulaşır. Moro genellikle 3. ayda kaybolur. Bazı çocuklarda pozitiflik 6. aya kadar sürebilir. Burada bebeğin kolları hafif çekilerek bırakılır veya bebeğin başı alttan desteklenerek hafifçe hiperekstansiyona getirilir, bu durumda

da Moro refleksi incelenebilir. Bu durumda bebeğin kollarında ani abduksiyon, dirsekte ekstansiyon, parmaklarda abduksiyon ve açılma olur ve bebek ağlar. Bu refleksin alınamaması SSS veya brakial pleksus zedelenmesi ile oluşabilir. Moro'dan başka yakalama, arama, emme, yürüme ve tonik boyun refleksleri de araştırılmalıdır. Elde ve ayakta yakalama refleksi 32. gestasyon haftasından itibaren saptanırken elde yakalama ortalama 3-4. ayda, ayakta yakalama ise 9-12. aylarda kaybolur. Asimetric tonik ense refleksininin 7. aydan sonra halen alınıyor olması serebral palsi gibi nörolojik hastalıklar açısından uyarıcı olmalıdır. Emme refleksi 28-30. gebelik haftalarında zayıf olarak başlar, 34. haftada emme yutma işlevi tam olarak yapılabilir. Emme refleksi uyanık durumda 4. aya, uykuda 7. aya kadar devam eder. Yenidoğanda bazı derin tendon refleksleri alınabilir. Önemli bir asimetrici olmadıkça tanısasal değeri sınırlıdır.

Kraniyal sinirlerin değerlendirilmesi de nörolojik muayenenin önemli bir parçasıdır. Yirmi sekiz haftalık doğan bir bebeğin gözüne parlak bir ışık tutulursa gözlerini kırpar. Bu optik sinir (II) ve fasiyal sinir (VII) sayesinde olur. Otuzuncu gestasyon haftasından itibaren ışık refleksi alınmaya başlar, optik ve okülomotor (III) sinirin işlevi sonucu gerçekleşir. Ekstraoküler göz hareketleri (III, IV ve VI) gözlerde spontan hareketlerin ve başın hafifçe lateral veya ventrikül düzeyde çevrilmesi ile gözlerin bu harekete katılıp katılmadığının gözlenmesi (taş bebek fenomeni) ile değerlendirilir. Normal yenidoğanda gözler başın hareketini izlemeyebilir. Hafif strabismus da normal yenidoğanlarda siktir. Yüzün spontan ve uyarıdan sonraki hareketleri, fasiyal sinir (VII) hakkında bilgi verir. İştih durumu, çocuğun sese yanıtı gözlenerek değerlendirilir (VIII). Normalde yenidoğan bir bebek bu uyarıya gözlerini kırparak yanıt verir. Emme refleksinin varlığı V, VII. ve XII. kraniyal sinirler, yutma IX. ve X. kraniyal sinirler ile ilgilidir.

KAYNAKLAR

1. Newborn and Infant Physical Examination Screening Programme Standards 2016/2017. Public Health England, 2017.
2. Bebek, Çocuk, Ergen İzlem Protokolleri. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı; Ankara, 2018.
3. Lowe MC Jr, Woolridge DP. The normal newborn exam, or is it? Emerg Med Clin North Am. 2007;25:921-946.
4. Lewis ML. A comprehensive newborn exam: part I. General, head and neck, cardiopulmonary. Am Fam Physician. 2014;90:289-296.
5. Lewis ML. A comprehensive newborn exam: part II. Skin, trunk, extremities, neurologic. Am Fam Physician. 2014;90:297-302.

b- Emme Güçlüğü

Prof. Dr. Merih Çetinkaya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ VE TANIM

Beslenme, günümüzde bebeğin büyümesi, kritik organ ve dokularının gelişimi, hücresel düzeyde programlanma ve bağırsakta mikrobiyota oluşumu için son derece önemli olup, erken dönem beslenmede emme ve yutma son derece önemlidir. Zamanında doğan sağlıklı bebeklerde doğumdan itibaren ilkel reflekslerden olan arama, emme ve yutma refleksleri mevcuttur. Bebeğin damağına bir şey dokunursa bebek emmeye başlar ve ağzın arka bölümü süt ile dolduğunda ise yutar. Ancak, zamanından önce doğan prematüre bebekler ve hasta bebeklerde ise arama, emme ve yutma refleksleri tam gelişmemiş olabilir.

Emme esas olarak dudak ve dil ile kısmı vakumun oluşturulduğu beslenmenin oromotor fazı olarak tanımlanabilir. Büyümenin sağlanması için olan beslenmede sütün ağız boşluğuna sağılması için dudak, yanak, dil ve damak hareketlerinin uygun koordinasyonu, ağız içinde oluşturulacak negatif basınç ile meme başının dil ve damak arasına sıkıştırıldığı pozitif basınç gereklidir. Besin maddelerinin ağız içinden mideye itilmesi işlemi ise yutma olarak adlandırılır ve oral hazırlık, oral, faringeal ve özefageal olmak üzere 4 fazı mevcuttur. Yutma anne karnında sıklıkla 16-17. gebelik haftalarından itibaren, arama ve emme refleksleri ise 28. gebelik haftasından itibaren mevcuttur. En önemlisi ise emme ve yutmanın solunum ile birlikte koordineli bir şekilde gerçekleştirilmesi olup, bu koordinasyon sıklıkla 32-34. gebelik haftasından itibaren kazanılmaya başlarken, büyümeyi sağlayıcı özellikteki koordineli beslenme 36. haftada sıklıkla gelişmektedir. Tüm bu senkronizasyon ve koordinasyon kranial sinirler (V, VII, IX, X, XII), beyin sapı, bulbus ve kortikal alanlar olmak üzere santral sinir sistemi (SSS) tarafından kompleks bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Aynı şekilde ağızdan mideye kadar olan iletimde ve özefagusperistaltik hareketlerinde de uygun bir nörolojik gelişim gerekmektedir. Bu nedenle doğumsal veya edinsel SSS hasarı olan bebek ve çocuklarda emme güçlüğü görülebilirken, prematüre doğan bebekler yukarıda bahsedilen haftalara ulaşıncaya kadar emme ve yutma güçlüğü ya da solunum-emme-yutma koordinasyon sorunları yaşayabilirler.

Bebeğin vücut ısısı, solunum sayısı, kalp atım hızı gibi bazı fizyolojik parametreleri, memeye yerleşim özelliği, memeyi

emme basıncı, uyanıklık durumu, emmenin süresi gibi bebeğe ait faktörler ile birlikte sütün akış hızı, bakım veren kişinin özellikleri gibi diğer faktörler de emme ve yutmayı etkilemektedir.

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Tüm bu bilgiler ışığında günümüzde emme ve yutma güçlüğü esas olarak genetik hastalıklar, farinks/özefagus hastalıkları, nörolojik hastalıklar ve prematüriteyi içeren 4 ana grupta görülmektedir. Yarık damak dudak, özefagu satrezisi, diyafragma hernisi, gastroşizis, intestinal atrezi vb. genetik durumlarda emme güçlüğü saptanabilir. Özefagusta obstrüksiyon veya motilite sorunları ve gastro özefagal reflüde emme güçlüğü saptanabilir. Bunların yanı sıra özellikle neonatalsepsis, ısı düzensizlikleri, bazı konjenital metabolik hastalıklarda da emme güçlüğü sıkır.

Konjenital beyin sapı lezyonları, serebral palsi, menenjit vb. SSS enfeksiyonları ile konjenital kas hastalıkları (spinal muskuler atrofi, konjenital myotoni), nöromusküler ileti bozuklukları (neonatal myastenia gravis), hipotoniye neden olan sendromlar (Down, Prader Will) de emme güçlüğüne neden olan nörolojik hastalıklar grubundadır.

Prematüre bebekler ise gelişmemiş gastrointestinal ve santral sinir sistemleri, daha az uyanıklık durumları, çabuk yorulmaları, yetersiz özefagal motilite, artmış gastro-özefagal reflü oranları ve yukarıda bahsedildiği şekilde emme-yutma ve solunum koordinasyon yetersizliği nedeni ile sıklıkla emme ve yutma güçlüğü yaşamaktadırlar. Genellikle 32-34. ve sıklıkla da 36. gebelik haftasında bu bebeklerde emme-yutma ve solunum koordinasyonu gelişerek bebek emerek kilo almaya başlamaktadır.

Bu nedenlere ek olarak annenin yaşı, ilk gebeliği, besleme ile ilgili korkuları, mastit veya tıkanma gibi durumlar, beslenme alışkanlıkları, anne sütü miktarı ve tadı, sütün az veya fazla gelmesi, annenin emzirme pozisyonu, bebeği tutuş özellikleri gibi anneye ait faktörler de emme güçlüğüne neden olabilir. Bebeklerde solunum sıkıntısı, kan değişimi sınırında sarılık, sepsis, diş çıkarma, kulak enfeksiyonu, ağızda pamukçuk, burun tıkanıklığı, akut gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonları, neonatal hipoglisemi, anemi, polisitemi, kalp yetmezliği ve nörolojik hastalık varlığı gibi pek çok farklı durumda da emme güçlüğü ve emmede azalma görülebilir.

KLİNİK

Emme güçlüğü semptomu ile başvuran bir bebek veya çocukta her zaman olduğu gibi anamnez son derece önemlidir. Anamnezde annenin doğumda geçirdiği hastalıklar (diyabet, hipertansiyon, bebekte gelişme geriliği, suların az veya çok olması), bebeğin doğum haftası ve ağırlığı, doğum şekli, doğumda başta hipoksi olmak üzere yaşadığı olumsuz durum varlığı, canlandırma uygulanıp uygulanmadığı, doğumdan sonra hastaneye yatış öyküsü olup olmadığı, intraventriküler kanama, konvülsiyon, mekanik ventilatör öyküsü, başvuru anındaki yaşı, emme sırasında renk değişikliği, siyanoz, öksürme, aspirasyon gibi bulguların varlığı, hipotoni veya geneyik hastalık olup olmadığı, kilo alımı, büyüme durumu, emme güçlüğünün akut mu kronik mi olduğu, yanında ateş, kusma, ishal, huzursuzluk, bilinç değişikliği gibi bulguların eşlik edip etmediği mutlaka sorgulanmalıdır. Fizik muayene mutlaka vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi ölçülmeli, persentil eğrisinde işaretlenmeli, özellikle baş-boyun-ağız bölgesi genetik anomali açısından değerlendirilmeli ve nörolojik muayene ayrıntılı bir şekilde

gerçekleştirilmelidir. Mümkünse emme ve beslenme gözlenmeli ve değerlendirilmelidir.

RADYOLOJİ

Daha ileri tetkik olarak altta yatan nedene yönelik olarak anaotomik defektlerin tayini için videofloroskopik görüntüleme, pH manometri, kraniyal görüntüleme vb. düşünülebilir.

TEDAVİ VE PROGNOZ

Tedavi altta yatan nedene göre değişmekle birlikte zordur. Öncelikle altta yatan neden belirlenir, özellikle prematüre bebeklerde oral beslenme uyarıcı çalışmalar yapılır, ve gerekirse alternatif beslenme stratejileri ile uygun büyüme sağlanır.

KAYNAKLAR

1. Corvaglia L, Martini S. Feeding difficulties during the neonatal period. Ital J Pediatr. 2015;41(Suppl 2):A21.
2. Phalen JA. Managing feeding problems and feeding disorders. Pediatr Rev. 2013;34:549-557.

c- Yenidoğan Döneminde Anne ve Bebeğin Değerlendirilmesi

Doç. Dr. Elif Özalkaya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

A. POSTNATAL ALTIN SAATTE (YAŞAMIN İLK SAATİNDEKİ) DEĞERLENDİRME

- Doğum öncesi toplantı,
- Gecikmiş kord klemplemesi,
- Hipotermiden koruma,
- Solunumsal destek,
- Kardiyovasküler destek,
- Beslenmenin desteklenmesi, hipoglisemin önlenmesi, anne sütüne başlama,
- Enfeksiyonun önlenmesi,
- Doğum asfiksisi için teropotik hipotermiye başlangıç,
- Laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi,
- Monitorizasyon,
- Aile ile iletişim.

1. Doğum öncesi toplantıda

a. Riskli doğacaklar belirlenmelidir (Tablo 1);

Tablo 1. Prenatal/intrapartum risk oluşturan maternal durumlar ve yenidoğana etkisi

<p><u>Prenatal riskler</u> Maternal diabet Rh uyumsuzluğu İntrauterin hareketlerin azlığı Preeklampsi-eklampsi Çoğul gebelik Postterm doğum Polihidramnion Oligohidramnion Erken membran rüptürü Anne yaşı <19 veya >35 yıl</p> <p>Fetal ultrasonografide önemli fetal malformasyon veya doğumsal kalp anomalisi varlığı Takipsiz gebelik Fetal bradikardi Fetal ultrasonografide mekonyum görülmesi Annede koryoamnionitis</p> <p><u>Intrapartum riskler</u> Hızlı gerçekleşen doğum Kordon sarılması, dolanması Erken plasental ayrılma Ani gelişen fetal bradikardi(<60/dk) Forseps/vakumla doğum Maternal ateş Doğumdan 4 saat önce anneye narkotik analjezik verilmesi</p>	<p><u>Yenidoğana etkisi</u> Hipoglisemi, hipokalsemi, makrozomi, kardiyomyopati Anemik, hidropik doğum Hipotonik bebek Prematüre doğum, hipoksik doğum Prematüre doğum, İUGG, hipoksik doğum Doğum travması, hipoksik doğum, MAS Ösefagus atrezisi Renal anomaliler, akciğer hipoplazisi Erken sepsis İntrauterin gelişme geriliği, kromozom bozuklukları, Hipoksik doğum Hipoksik doğum, apneik, dispneik veya hipotonik bebek, aritmik doğan bebek Her şey olabilir Hipoksik doğum Hipoksik doğum, MAS Prematüre doğum, erken sepsis, fetal inflamatuvar cevap</p> <p><u>Yenidoğana etkisi</u> İntrakraniyal kanama Hipoksik doğum Hipoksik doğum, prematüre doğum Hipoksik doğum Doğum travması, sefal hematoma, kaput suksadaneum Fetal taşikardi, doğumda solunum depresyonu Solunum çabası olmayan ve deprese doğan bebek</p>
---	--

b. Doğum öncesi toplantıdan çıkan sonuçlar aile ile paylaşılmalıdır; riskli doğumlarda doğum öncesi pediatrist ve kadın doğum uzmanını içeren bir perinatal konsey oluşturularak bebekten beklenen risklerin ve yapılması gerekenlerin belirlenmesi, ailenin bilgilendirilmesi bebeğin mortalite ve morbidite riskinin ve ailenin anksiyetesinin azaltılmasında gerekli ve yararlıdır. Düşük doğum ağırlıklı doğan yenidoğanlarda yüksek mortalite ve kötü nörolojik sakatlık ile ilişkili olduğu aileye anlatılmalıdır. Türkiye’de tüm gestasyonel haftalar canlandırılır. Yirmi dört-otuz dört gestasyonel haftada doğacak olan tüm prematürelere antenatal steroid uygulanmalıdır. Prematüre doğum nedeniyle doğum salonuna alınmış gebeler için antenatal steroidin yapıp yapılmadığı mutlaka sorulmalıdır. Viabiliteye yakın doğumu ve

antenatal malformasyonu (konjenital diaframa hernisi, karın duvarı defektleri, akciğer malformasyonları, fallot tetralojisi, hidronefrozis, sakrokoksigeal teratom) olan fetüslerde pediyatrik cerrahlarda değerlendirilmede olmalıdır. Antenatal konjenital kalp hastalığı saptanan bebeklerin değerlendirilmesi pediyatrik kardiyologlar ile birlikte yapılmalıdır.

c. Doğumda yenidoğan açısından kimler bulunmalı? Her doğumda canlandırmanın başlangıç basamaklarını ve PBV uygulamayı bilen bir kişi, riskli doğumlarda, NRP eğitimi almış ve canlandırma basamaklarını tam olarak uygulayabilen en az bir kişi daha bulunmalıdır. Çoğul gebeliklerde bu sayı, her bebek için iki kişi olacak şekilde ayrı hesaplanmalıdır.

d. Doğumda hazır bulundurulması gereken malzemeler belirlenmelidir (Tablo 2);

Tablo 2.

<p>Aspirasyon malzemesi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puar • Mekanik aspiratör • Aspirasyon kateterleri 5F veya 6F, 8F, 10F, 12F veya 14F • 8 Fr beslenme sondası ve 20 mL şırınga • Mekonyum aspirasyonu için ara parça 	<p>Umbilikal ven kateterizasyon malzemesi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Steril eldivenler • Makas ya da bistüri bıçağı • Antiseptik hazırlık solüsyonu (Povidon iyot) • Flaster • Umbilikal kateterler 3.5 Fr, 5 Fr • Üçlü musluk • Enjektörler – 1, 3, 5, 10, 20, 50 mL • İğneler – 25, 21, 18 numara
<p>Balon maske malzemesi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Term ve prematüre ölçülerinde maskeler • 250-270 ml hacimli ve valvli balon • Oksijen kaynağı • Hava kaynağı • Akış ölçer • Oksijen-Hava karıştırıcı ve hortumları • Nabız oksimetresi ve oksimetre probu <p>T-parça canlandırıcı</p>	<p>İlaçlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adrenalin; 1:10.000 (0.1 mg/mL) 1, 0.5, 0.25 mg ampullerden sulandırılarak (distile su) hazırlanmış • Volüm genişletici; izotonik kristaloid (serum fizyolojik veya Ringer laktat) 100 veya 250 mL • Dekstroz %10 - 250 mL • Yıkamalar için serum fizyolojik • Distile su
<p>Entübasyon malzemesi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laringoskop ve No 0 (prematüre) ve No 1 (term) düz bıçaklar • Laringoskop için yedek lamba ve piller • Endotrakeal tüpler –2.5, 3.0, 3.5, 4.0 mm iç çaplı • Stile (isteğe bağlı) • Makas • Flaster ya da endotrakeal tüp tutucu • Alkollü gazlı bez • Karbondioksit saptayıcı (mümkünse) • Laringeal maske • Orofaringeal kanül 	<p>Diğer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eldiven, şapka ve diğer kişisel koruyucular • Göbek klemp • Radyant ısıtıcı • Canlandırma işlemi için düzgün, sert yüzey • Saat (kronometre isteğe bağlı) • Isıtılmış havlular • Steteskop (yenidoğan tamburlu tercih edilir) • Flaster • Kalp monitörü ve elektrodlar (mümkünse) • Orofaringeal kanüller (0, 00, 000 boyutlarda veya 30, 40 ve 50 mm uzunlukta)
<p>İleri derecede prematüre bebekler için</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polietilen plastik torba (büyük boy) • Değişik boy CPAP kanülleri, ventilatör seti • Servise gönderilirken bebeğin vücut sıcaklığını koruyabilmek için transport küvöz (mümkünse ventilatörlü) • 00 nolu laringoskop bıçağı 	

2. Gecikmiş kord klemplenesi

Gecikmiş kord klemplenesi (DCC) plasental transfüzyon durduktan sonra kordun klemplenesini tarif etmektedir. Son zamanlardaki çalışmalarda DCC doğumdan sonra 30 sn-3 dk olarak saptanmıştır. Term yenidoğana, DCC ile 1 dakikada ekstra 80 cc, 3 dakikada 100 cc kan transfer olur. Doğumdan sonra fetüsten plasentaya olan kan akımı hızla azalır, 3 dakika sonra yetersiz, 5 dakika sonra tamamen kesilir. Meta-analizde prematürelde, DCC'nin anemi için kan transfüzyon ihtiyacını azalttığı, intraventriküler kanama ve nekrotizan enterokoliti (NEK) azalttığı, ancak peak bilirubini yükselttiği saptanmıştır. Termlerde, neonatal mortaliteyi ve 5. dakika Apgar skorunun <7 olmasını değiştirmediği, yenidoğan sarılığı için fototerapi ihtiyacını artırdığı, 24-48 saatteki hemoglobin konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Canlandırma gerektirmeyen tüm term ve prematüre bebekler, kordon klemplenmeden önce, en az 30-60 saniye süreyle anne düzeyinde veya altında tutulmalıdır. Bekleme süresinin, anne üzerine yatırılarak geçirilmesi ile ilgili öneri henüz netleşmemiştir. Solunum desteği gerektiren <32 hafta prematürelde solunum desteği sonrasında kord klemplenesi önerilmektedir. Kord klemplenyi beklemenin riskli olacağı prematüre bebeklerde DCC'ye alternatif umbilikal kord milkingi yapılabilir. İnfant plasentanın altında ya da seviyesinde tutularak, umbilikal kord klemplenmeden, umbilikal kordun 20 cm'lik kısmı, 10 cm/s hız ile 2 kez sıvazlanır. Ancak intraventriküler kanamayı artırdığı için 28 hafta altındaki prematürelde umbilikal kord milkingi uygulanmamalıdır.

3. Hipoterminin önlenmesi

Hipotermi vücut ısısının <36,5 °C olması olarak tanımlanmaktadır. Hipotermi sıklığı yenidoğan yoğun bakıma kabul edilen <1000 gr prematürelde %31 ile %78 saptanmıştır. Aksiller derecedeki her 1 °C'lik düşme yenidoğanlarda mortaliteyi %28 artırır. Hipotermi ile 5. dakika Apgar skoru <7, intraventriküler kanama, geç başlangıçlı sepsis, hipoglisemi, RDS sıklığı artar. Hipotermi nedenleri doğumdan sonra intrauterin ile postnatal çevre arasındaki sıcaklık farkının olması, yenidoğanda vücut ağırlığına göre geniş vücut alanı, deriden evaporasyon ile artan sıvı kaybı, vücut ile karşılaştırıldığında başın yüzey alanının büyük olması, subkütan yağ dokusunun az olmasıdır. Doğum salonu sıcaklığının 23-25 °C olması önerilmektedir. Term bebekler doğum sonrası, başından başlayarak kuru ve ılık çarşaflarla kurulanmalı, ıslanan çarşaflar bebekten uzaklaştırılmalı, başa kulakları da içine alacak şekilde şapka giydirilmelidir. Sağlıklı term bebekler yüzü anneye gelecek şekilde anne gövdesi üzerine yatırılarak deri teması sağlanmalı ve sırtı ılık çarşafla örtülmelidir. Bu bebekleri solunum desteği gerektirmediği sürece radyant ısıtıcı altına yatırmaya gerek yoktur. Otuz iki hafta altı doğan prematüre bebekler ise doğar doğmaz kurulanmadan, plastik torba içerisine alınmalı, şapka giydirilmeli, mümkünse termal yatak kullanarak radyant altına ya da kuvöze alınmalıdır.

4. Solunumun desteklenmesi

Solunum sıkıntısının etiolojisi farklı olmasına rağmen, acil olan solunumun desteklenmesidir. Doğum odasındaki solunum desteği;

a. Başlangıç basamakları olan (taktil uyarı dışında) başa pozisyon verme, aspirasyon, kurulama hem sağlıklı doğan hem de doğum sonrası canlandırma gerektiren bebeklerde ortak uygulanan basamaklardır. Taktil uyarı; başa pozisyon verme, aspirasyon, kurulama ile solunum çabası başlamayan bebeklere uygulanmalıdır.

b. Serbest akış oksijen; Olağan geçiş sürecinde bebeklerin O₂ satürasyonunun (SpO₂) intrauterin değerlerden (%50-60) normal değerlere (%90-95) çıkması 10 dakikaya kadar uzayabilir. Zorlu solunumu, inleme/interkostal çekilmeleri veya inatçı santral siyanozu olup, nabız oksimetre [nabız oksimetri; pozitif basınçlı ventilasyon (PPV) başlandığında, 5-10. dakikada santral siyanoz varsa, oksijen verilmeye başlandığında kullanılmalıdır] ile doğrulanmış bebeklere serbest akış O₂ uygulanabilir. Spontan solunumu olan bir bebeğe O₂ maskesi, T parça canlandırıcı ve bebeğin ağız ve burnuna yakın tutulan oksijen hortumu yöntemlerden biriyle serbest akış O₂ verilebilir. Serbest akış O₂, balon maske ile verilemez. Neonatal resusitasyon program (NRP) 2015'e göre <35 gh bebeklerde resusitasyona %21-30 oksijen, >35 gh %21 oksijen ile başlanmalıdır. Oksijen uygulamasına, hava-O₂ karıştırıcısı kullanarak, düşük konsantrasyonda başlanmalı, nabız oksimetresinin gösterdiği değerlere ve bebeğin durumuna göre gerekiyorsa giderek artırılmalıdır. Canlandırma sırasında kısa süreyle kullanılacak O₂ ısıtılmamış ve kuru olabilir ama yüksek akış hızında (10 L/dk üzeri) verilmemelidir, 5 L/dk hızla verilmesi yeterlidir.

c. Pozitif basınçlı ventilasyon (PPV); İlk basamak uygulamalardan sonraki değerlendirmede, solunumu olmayan (ya da yetersiz olan) veya (mümkünse 3 kanallı EKG ile bakılan) KTA <100 olan bebeğe hemen nabız oksimetri takılarak pozitif basınçlı ventilasyon başlanmalıdır. PPV, balon maske (ambu) veya T parça canlandırıcı ile fonksiyonel rezidüel kapasiteyi kazandırmak, tidal volüm vermek, dakika ventilasyonu sağlamak, solunum iş yükünü azaltmak, apne ve invaziv ventilasyondan kaçınmak için uygulanır. T parça canlandırıcı ile makine kontrollü peak inspratuvar pressure (PIP) verilirken, balon-maske ile verilen PIP, balon maskeyi uygulayan kişinin kontrolündedir. PPV apne/iç çekme tarzında solunum, solunum olsa bile KTA<100/dk olması dışında %100 serbest akış O₂ verilmesine karşın inatçı santral siyanoz ve düşük SpO₂ olması durumunda da uygulanır. PIP 20-25 cm H₂O, solunum sayısı: 40-60/dk olacak şekilde uygulanır. Yeterli PPV'de akciğerler havalanır, kalp atımı ve oksijenizasyon artar. Term bebeklerde akciğerlerin havalanması için daha yüksek PIP gerekebilir. Yeterli PIP'da her solunumda göğüs duvarı nazikçe yükselmeli ve inmelidir. Eğer göğüs duvarı yükselmezse MRSOPA (maskenin yeniden yerleştirilmesi, başa pozisyon verilmesi, ağız ve burnun aspirasyonu, ağız açılarak

ventilasyon, basıncın artırılması, alternatif hava yollarının aranması) uygulanmalıdır. Efektif PPV başladıktan sonra göğüs hareketleri kalp atımı, solunum eforu takip edilmeli, FiO₂ için nabız oksimetri kullanılmalıdır. Eğer bebeğin spontan solunumu devam ediyor veya kalp atımı >100 ise PPV sonlandırılmalıdır. PPV bittikten sonra solunum ve saturasyon monitorize edilmelidir.

d. Pozitif ekspirasyon sonu basıncı; Spontan solunumu olan prematüre bebeklere rezidüel kapasiteyi iyileştirmek amacı ile sadece T parça ya da ventilatör ile verilir. Balon maske ile PEEP verilmez. T parça ya da ventilatör ile verilen PEEP basıncı 5-6 cm H₂O olarak ayarlanır.

e. Entübasyon; Balon maske ya da T parça canlandırıcı ile yapılan PPV'nin yetersiz kalması, uzaması, solunum yollarında obstrüksiyon yapan mekonyum partiküllerinin aspirasyonu, ileri derecede prematüritede surfaktan verilme gereksinimi ve diyafragma hernisi gibi özel durumlarda, göğüs kompresyonu ve ventilasyon arasındaki eşgüdümü kolaylaştırmak, ventilasyonun verimliliğini artırmak amacıyla entübasyon yapılır. Vokal kordların 1 cm altına yerleştirilen endotrakeal tüp (ET) aracılığı ile balon maske, T parça canlandırıcı ya da ventilatör ile pozitif basınçlı ventilasyon uygulanır.

f. Surfaktan; Hayvan deri ve doğal surfaktanlar, sentetik surfaktana göre pnomotoraks, ölüm ve ventilatör ihtiyacı sıklığını azalttığı için daha çok tercih edilir. Surfaktanı ilk 2 saat içerisinde erken kurtarma tedavisi ile verme, geç kurtarma (2 saatten sonra) ve profilaktik (doğum odasında ilk 15 dakika) olana göre tercih edilir. Erken kurtarma surfaktan, ekstübasyon ve nazal PEEP ile geç kurtarma surfaktan ve invaziv ventilasyon karşılaştırıldığında birinci yöntem ile mekanik ventilasyon ihtiyacında, bronkopulmoner displazi ve hava kaçış sendrom insidansında azalma gösterilmiştir. Surfaktan için endikasyon; ciddi respiratuvar distress sendromu (RDS) olan <30 gh prematürelde mekanik ventilatör ihtiyacının olması ve normal SpO₂ sürdürmek için FiO₂ ihtiyacının %30 üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. Surfaktan endotrakeal tüpten ince bir katater yolu ile verilir. Spontan solunumu olan bebeklere surfaktan INSURE ya da LISA yöntemi ile verilebilir. INSURE yönteminde bebek entübe edilerek endotrakeal yoldan surfaktan verilir, hemen ardından ekstübe edilerek nazal PEEP'ye alınarak izlenir. LISA yönteminde ise nazal PEEP altındaki bebek entübe edilmeden ince bir katater vokal kordların 1 cm altına ilerletilir ve surfaktan verilir. Surfaktanın LISA yöntemi ile verilmesi mekanik ventilasyon ihtiyacını, postnatal steroid, bronkopulmoner displazi (BPD) ve BPD veya ölümü kontrole göre azaltmaktadır. Surfaktan yan etkileri geçici hava yolu obstrüksiyonu, bradikardi ve serebral kan akımının ve beyin elektriksel aktivitenin değişmesidir.

g. Ventilatör-invaziv mekanik ventilasyon; Volüm garanti, hasta tetiklemeli, permisif hiperkapninin (PCO₂ 55-60 mmHg, pH >7.2) uygulandığı nazik ventilasyon tercih edilmelidir. Volüm kontrol

mod, basınç kontrol moddan daha üstündür. Volüm kontrol moda ventilasyon, ölüm, BPD, pnomotoraks, hipokarbi, periventriküler lokomalazi, grade 3-4 intraventriküler kanamayı azaltmaktadır.

h. Ventilatör-non-invaziv mekanik ventilasyon; Prematüre bebekler surfaktan verildikten, volüm garanti ventilasyonda izlendikten sonra, kan gazı ve klinik bulguları uygun olunca erken extübe edilmeli, non-invaziv olan Nazal CPAP ya da nazal SIMV modlarında takip edilmelidir. Nazal SIMV, nazal CPAP'a göre reentübasyon sıklığını azaltmada daha üstündür. Prematürelde hedef SpO₂ değerleri %90-95 aralığında tutulmalıdır.

i. Postnatal altın saat solunum acilleri; Mekonyumlu doğan bebek; NRP 2015'e göre bebek canlı ise bebek anneye verilir, rutin bakım yapılır. Canlı değilse (solunumu deprese ve kötü muskuler tonus) radyant altında resusitasyon basamaklarına başlanmalıdır. Canlı olmayan yenidoğanlara rutin trakeal entübasyon ve trakeal aspirasyon önerilmemektedir. Eğer bebek nefes almıyorsa veya KN<100 ise PPV başlanmalıdır. Pnomotoraks; Eğer kalp atımı yeterli pozitif basınçlı ventilasyona, göğüs kompresyonu ya da ilaçlara rağmen artmazsa veya ani kötüleşme olursa pnomotorakstan şüphelenilmelidir. Transluminasyon doğum odasında yapılmalıdır. Eğer solunum sıkıntısının nedeni pnomotoraks ise bradikardi ve hipotansiyon vardır. Acil pleural boşluğa girerek hava boşaltılmalıdır. Eğer bebekte solunum sıkıntısı devam ederse hasta NICU'ya götürülmeli, torokostomi tüpü takılmalı ve kapalı su altı drenajı uygulanmalıdır. Pnomotoraksı önlemek için yüksek PIP ve PEEP basıncı verilmemelidir. Konjenital diyafragma hernisi: Antenatal tanıli bebekler doğar doğmaz entübe edilerek nazik ventilasyon uygulanmalıdır. Pulmoner hipoplazi ve pulmoner hipertansiyon eşlik edebilir. Çocuk cerrahisi ekibi ile birlikte değerlendirilmelidir. Bilateral koanal atrezi; burunun her iki deliğinden nazogastrik sonda ilerletilemez. Ucu keserek modifiye edilmiş bir emzik, farenksin ucunda dilin hemen yukarısına yerleştirilmiş bir oral endotrakeal tüp veya plastik bir oral airway ile hava yolu açık tutulmalıdır. Piere Robin gibi retrognati ve mikrognati durumunda laringeal maske kullanılabilir.

5. Kardiyovasküler sistemin desteklenmesi

Etkin resusitasyonun ilk parametresi kardiyak nabızın artmasıdır. Resusitasyonun başlangıç basamaklarında yenidoğanın kalp atımı göğsün sol tarafından oskulte edilmelidir. Kalp atımı belirlemek için kardiyak atım 6 saniye sayılır, 10 ile çarpılır. Eğer yenidoğana PPV gerekirse, kalp atımı için 3 kanallı EKG gerekir, kalp atımını belirlemede pulse oksimetriye göre daha sensitivdir. NRP 2015'e göre resusitasyon sırasında term ve prematürelde 3 kanallı EKG önermektedir. Doğum odasında kardiyovasküler sistemin desteklenmesi, balon maske veya T parça canlandırıcı veya endotrakeal entübasyon ile PPV, göğüs kompresyonu ve nadiren ilaç tedavisidir (serum fizyolojik, eritrosit süspansiyonu ve adrenalin).

a. Göğüs kompresyonu; etkin PBV uygulamasına karşın KTA<60/dk ise ventilasyonla birlikte uygulanmalıdır. Uygulama sırasında ventilasyon hızı 30/dk, kompresyon hızı 90/dk olmalıdır. Böylece dakikada 120 işlem yapılmış olur. Üç kompresyon ve bir ventilasyondan oluşan bir döngü (90/30 ya da 3/1) 2 saniye sürer. Kompresyon ve ventilasyon 60 saniye uygulandıktan sonra kalp atımı değerlendirilir. KTA \geq 60/dk ise kompresyon durdurulur ancak, KTA \geq 100/dk oluncaya kadar PBV'ye, her 30 saniyede bir KTA kontrol edilmek üzere devam edilir. KTA \geq 100/dk ise göğüs kompresyonuna son verilir, bebeğin solunumu kontrol edilir. Yeterli ve aktif spontan solunumu varsa PBV'de sonlandırılır. KTA<60/dk ise, PPV ve göğüs kompresyonuna ilave olarak adrenalin verilir.

b. İlaç tedavisi; umbilikal ven ile damar yolu sağlanmalıdır. Umbilikal venoz katater kan gelene kadar 2-4 cm ilerletilir. Epinefrin 60 saniye süre ile %100 oksijen ile PPV ile koordine göğüs kompresyona rağmen KN<60'ın altındaysa verilir. 1:10,000'lik dilüsyondan IV/intraosoz 0.1-0.3 mL/kg (0.01-0.03 mg/kg), endotrakeal yoldan da verilebilir [1:10,000 dilüsyondan. 0,5-1 mL/kg (0.05-0.1 mg/kg)].

c. Postnatal altın saat kardiyovasküler sistem acilleri; hipovolemik şok; akut kan kaybından (akut fetomaternal kanama, vasoprevia, vajinal kanama, fetal travma, kord yaralanması, umbilikal kord prolapsusu, ciddi kord kompresyonu, fetal kan kaybı, ikizden ikize transfüzyon sendromu) kaynaklanan hipovolemik şokda crosmatch yapılmış kan yoksa 0 negatif kan 10 cc/kg uygulanmalıdır. Diğer şok nedenleri; prematurite (kötü vazomotor tonus, immatür myokard, afterload değişikliklerine sensitif myokard, nitrik oksit yapımında disregülasyon), asfiksi, erken başlangıçlı sepsis, hava kaçak sendromları, myokardiyal disfonksiyon, maternal anestezi, fetal aritmidir. Şok bulguları solukluk, uzamış kapiller dolum zamanı (5 saniye süre ile sternuma basılır, deri beyazlar ve parmak çekilir ve tekrar dolma zamanı 3 saniyenin üzerinde ise uzamış kapiller dolum zamanı demektir) ve nabızlarda zayıflamadır. Kan gazında ölçülen laktat, sistemik hipoperfüzyonun ciddiyetinin değerlendirilmesinde ve tanınmasında altın saat boyunca normotansif yenidoğanda şokun erken tanısında kullanılmaktadır. Tedavi damar yolu açılmalı, sıvı resüsitasyonu (serum fizyolojik 10-20 cc/kg) ve vasopressor (dopamin, dobutamin) tedavi başlanmalıdır. Pulmoner hipertansiyonda; pulmoner vasküler direncin azalması veya suprasistemik pulmoner basınç patent duktus arteriosus (PDA) ya da PFO'dan sağdan sola şanta neden olur. Etiyolojide; akciğer parankiminin maladaptasyonu, pulmoner vasküler yapının gelişim bozukluğu rol oynar. Klinikte labil satürasyon, hipoksemi, yüksek oksijen ihtiyacı, takipne, sağ üst ekstremité alt ekstremité arasında satürasyon veya PaO₂ farkı mevcuttur. EKO tanıda altın standart. PDA ya da PFO'dan sağ sol şant, intraventriküler septumda sola deviasyon, trikuspid rekürjasyonu saptanır. Tedavide optimal oksijenizasyon,

solunumsal ve metabolik asidozdan kaçınma, kan basıncı stabilizasyonu, sedasyon, pulmoner vazodilatatörler (selektif nitrik oksit, non-selektif sildenafil ve milrinon) kullanılır. Medikal tedaviye yanıt vermeyen olgularda ECMO uygulanabilir. Konjenital kalp hastalıklarında; prenatal tanıli bebeklerde ya da satürasyonu %100 oksijen ile uygulanan PPV ile %85 üzerine çıkarılmayan, sağ üst ekstremité ile sol alt ekstremité arasında \geq 3 satürasyon farkı olan bebeklerde PDA bağımlı kritik konjenital kalp hastalıklarında; prostaglandin E1 infüzyonu başlanmalıdır.

6. Beslenmenin desteklenmesi

Umbilikal kord kesildiğinde plasentadan sağlanan nutrisyonda kesilir. Hem term hem de preterm yenidoğanda beslenme desteklenmelidir.

a. Term yenidoğanda; beslenme için kontrendikasyon yoksa anne sütü ile beslenme, doğumdan yarım saat sonra başlanmalıdır. NRP 2015'te doğumdan hemen sonra ten tene anne ile temas ve ilk 30 dakika içerisinde anne sütü ile beslenme önermektedir.

b. Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler veya hasta term yenidoğanlarda; beslenme başlanmadığında bu ihtiyacı total parenteral nutrisyon olarak karşılanmalıdır. Sıvı miktarı, gestasyonel yaşa sensibl/insensibl kayba bağlıdır. Sıvı ihtiyaçları 1. gün 1000 gr <100-150 cc/kg/gün, 1000-1500 gram 80-100 mL/kg/gün ve >1500 gram için 60-80 mL/kg/gün'dür. Sıvı replasmanı protein (3 gr/kg), lipit (3 gr/kg) ve glukoz (glukoz 4-6 mgr/kg/dk).

c. Postnatal altın saat gastrointestinal acilleri; hipoglisemi; yaşamın ilk 4 saatinde hasta ve risk faktörü olan yenidoğanlarda (prematüre, intrauterin büyüme geriliği, hasta düşük doğum ağırlıklılarda, diyabetik anne bebekleri, geç preterm, LGA, doğum asfiksisi) ilk 1. saatte beslenmeli, ilk beslenmeden 30 dakika sonra KŞ 25 mg/dL altında ise beslenip, 1 saat içerisinde KŞ bakılmalıdır. İkinci kez KŞ 25 mg/dL altında gelirse IV glukoz infüzyonu (6 mg/kg/dk) başlanmalı, 25-40 mg/dL aralığında ise besleyip tekrar değerlendirip ve yükselmezse IV glukoz infüzyonu başlanmalıdır. KŞ 50-110 mg/dL tutulmalıdır. Omfolosel, gastroşizisli bebeklerde; steril serum fizyolojik gazlı bez ile bağırsaklar sarılmalı ve hasardan korunmalıdır. Şok bulguları varsa izotonik solüsyonlar veya ringer laktat önerilmektedir. Tedavi cerrahidir. Özafagus atrezisi; burundan mideye ilerletilen nazogastrik sonda kıvrılır mideden hava sesi alınmaz, ağız içi bol sekresyon ile doludur. Sondalı çekilen akciğer grafisinde sondanın midede görülmemesi ile tanı konulur. Tedavi cerrahidir. Anal atrezide anal açıklıktan nazogastrik sonda ilerletilmez, gaita bulaşı olmaz, tedavi cerrahidir.

7. Enfeksiyonun önlenmesi

a. El yıkama ve yenidoğana dokunulmadan önce asepsi kurallarına uymak ile önlenir. Bütün invaziv prosedürler umbilikal katater, periferik kanul, surfaktan vermek, IV sıvı,

TPN, antibiyotik verilmesinde asepsi kurallarına uyulmalı ve bundle kullanılmalıdır. CPAP/ventilator tüpleri steril olmalı ve nemlendirmede distile su kullanılmalıdır.

b. Erken sepsis; için risk faktörleri (membran rüptürü >18 saat, maternal korioamnionit, maternal ateş, taşikardi, lokositoz, kötü kokulu akıntı, uterin hassasiyet, fetal taşikardi, 3 temiz vajinal muayene, 1 kirli vajinal muayene, son 2 haftada idrar yolu enfeksiyonu) varsa, aseptik kültür alındıktan sonra ilk doz antibiyotik başlanmalıdır. Gelişmeye çalışan ülkelerde erken sepsiste *klebsiella*, enterobakter, *Escherichia coli* (*E. coli*) ve koagulaz negatif stafilokok, gelişen ülkelerde termlerde grup B streptokok (GBS), prematürelere *E. coli* etkindir. Grup B streptokok için ampisilin, gram-negatif organizmalar için aminoglikozid, çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere flukanazol profilaksisi ilk 1 saat içerisinde başlanmalıdır.

c. Hepatit B'li anneden; doğan bebeklere ilk 12 saat içerisinde hepatit B IgG ve hepatit B aşısı uygulanmalıdır.

d. Anne HIV pozitif; ise anne sütü kesilmeli, formula ile beslenmeli, karışık beslenmeden kaçınılmalıdır. Zidovudin veya nevirapin profilaksisi başlanmalıdır.

8. Doğum asfiksisi için teropotik hipotermiye başlangıç

Hipoksik iskemik ensefalopatide teropotik hipotermiye başlama endikasyonları gebelik yaşı ≥ 36 gh ve ≤ 6 saatten küçük bebeklerde, kord kan gazında veya doğumdan sonraki ilk bir saat içerisinde bakılan kan gazında $pH \leq 7,00$ veya $BE \leq -16$ mmol/L olması veya 10. dakika Apgar skoru 5'in altı ya da resusitasyon ihtiyacının devam etmesi ve Sarnat sınıflandırmasına göre orta veya ağır ensefalopati bulgularının olmasıdır. İluumlu hipotermi $33,5$ °C uygulanır. American Academy of Paediatrics (AAP) ve NRP 2015 hipotermiye postnatal 6. saatte başlanıp, 72 saat devam edilmesi ve 6 saatte ısıtmayı önermişlerdir. Cochrane metaanalizde neonatal mortalite ve nörolojik bozukluğu azalttığı, postnatal ilk 1. saatte başladığında klinik ve elektriksel nöbet aktivitesinin azaldığını göstermiştir. Teropotik hipotermi az sıklıkta sinus bradikardisi, trombositopeni, subkutan yağ nekrozu, hipotansiyon, artan fibrinolitik aktivite, uzayan PZ ve APTZ'ye neden olur.

9. Laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

- Anemi, polisitemi, trombositopeni, lokositoz, lokopeni değerlendirmek için hemogram,
- Rh ya da ABO uyumsuzluğu, hiperbilirubinemi değerlendirilmek için kan grubu, direkt coombs ve bilirubin,
- Erken sepsis risk faktörü varsa kan kültürü,
- Hipoglisemi için kan şekeri,
- Doğum asfiksisi, şok, solunum yetmezliğini değerlendirmek için kan gazı,
- akciğer grafisi; RDS; düşük akciğer volümü, hava bronkogramı, retikuloanular pattern ve beyaz akciğer, geçici takipne;

perihiler dolgunluk, interlobar septal ödem, interlobar fissurde sıvı, orta kardiyomegali, orta plevral infüzyon, hiperinflamasyon, pulmonar hipoplazi; düşük akciğer volümü, pnomotoraks; plevral alanda hava, mediastinal şift, pneumomediastinum; mediasteniumda hava, pneumoperikardium; perikardiyumda hava, mekonyum aspirasyon sendromu; difuz, asimetrik konsolidasyon, hiperinflamasyon, sıklıkla hava kaçağı, konjenital diafragma hernisi; toraksda mide, karaciğer ve bağırsak, özafagus atrezisi; özofagusda kıvrılmış nazogastrik sonda, mideye ulaşamamış.

10. Monitorizasyon

Kalp hızı, solunum sayısı, kapiller dolum zamanı, kan basıncı, satürasyon, kan şekeri, apgar skoru, doğum ağırlığı, aksiller sıcaklık, surfaktan verilme zamanı, umbilikal kataterizasyon zamanı, PEEP'e başlama zamanı, teropotik hipotermiye başlama zamanı, ilk beslenme zamanı, IV sıvı ve TPN başlama zamanı, ilk doz antibiyotik verilme zamanı, ET'nin çapı ve derinliği, umbilikal katater ve nazogastrik tüp derinliği kayıt edilmelidir.

11. Aile ile iletişim

Canlandırmanın yapılmadığı risksiz doğan term bebek ısı, erken beslenme ve asepsinin devam etmesi için anne yanına verilmelidir. Canlandırma uygulanan term ya da preterm bebeklerin şüandaki durumu, yapılacaklar ve gelecek planı hakkında bilgi verilmeli. Prosedür, transport, hipotermi, verilecek olan tedavi ile ilgili ailenin bütün soruları cevaplanmalıdır.

B. GESTASYONEL VE MATERNAL HASTALIKLARDA DEĞERLENDİRME

1. Korioamnionit

Korion ve amnionun enflamasyonu/enfeksiyonudur. İzole maternal ateş; Tek sefer >39 °C, 30 dakika ara ile tekrarlayan $38-38,9$ °C veya tekrarlayan >38 °C ateşin olması; şüpheli korioamnionit: Fetal taşikardi [fetal kalp hızı $>160/dk$ (>10 dk), deselerasyon, akselerasyon ve viabilite hariç], steroid yapılmadan maternal $BKH > 15.000/mm^3$, servikalde prulan amniotik sıvının görülmesi; kesin korioamnionit: Pozitif amniotik sıvı (gram-pozitif ve bakteri için), düşük amniotik sıvı glukoz (14 mg/dL), yüksek amniotik sıvı $BKH (>30$ hücre/ mm^3), veya kültür pozitif amniotik sıvı veya histopatolojik değerlendirmede umbilikal kord, fetal membran ve plasentada enfeksiyon veya enflamasyon bulgularının varlığı. Şüpheli ve kesin korioamnioti olan annelere antibiyotik tedavisi doğumdan önce başlanmalıdır. Korioamnionit şüphesi olan anne bebeklerine erken sepsisi önlemek için ilk 24 saat içerisinde antibiyotik başlanmalıdır. Erken sepsis dışında maternal korioamnionitli yenidoğandaki diğer komplikasyonlar pnomoni, respiratuvar distress sendromu, intraventriküler kanama, periventriküler lokomalazidir.

2. Preeklampsi (PE)

Patogenezi kesinleşmemiş olmakla birlikte maternal hipertansiyon ve proteinürinin olduğu durumdur. Maternal olumsuz sonuçları; şiddetli hipertansiyon, ablasyo plasenta, beyin kanaması, pulmoner ödem, karaciğer ve böbrek yetmezliği, inme, hemoraji, intrauterin fetal ölüm, HELLP sendromu ve anne ölümüdür. Neonatal PE'de fetüsü olumsuz etkileyen temel bozukluk uteroplental iskemidir. Azalmış uteroplental kan akımı intrauterin hipoksiye yol açarak fetüste pek çok organda fonksiyonel ve yapısal bozukluğa neden olabilir. İntrauterin hipokseminin sonuçları yenidoğanda en sık intrauterin gelişme geriliği, erken doğum eylemi ve fetal ölüm görülmektedir. Maternal PE/E ile prematüreliliğin bir arada olduğu bebeklerde RDS, NEK, intraventriküler hemoraji, BPD, perinatal ölüm gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir.

3. Diabetes mellitus

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) (%85): Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde ortaya çıkan ve gebelik öncesinde tip 1 ve 2 diyabet tanısı olmayan diyabettir. Pregestasyonel diyabet (%15): gebelikten önce tanımlanan diyabettir (Tip 1 ve 2 DM). **Komplikasyonları:** konjenital anomali, fetal büyüme kısıtlılığı, perinatal asfiksi, makrozomi, geçici hipertrofik kardiyomyopati, respiratuar distres sendromu, hipokalsemi, hipomagnezemi, hipoglisemi, polisitemi, hiperbilirubinemi ve trombozdu. Konjenital malformasyonlar hariç (GDM'de ilk trimesterden sonra çıktığı için görülmez) diğer patolojilerin hepsi GDM, Tip 1 ve Tip 2 DM'de ortaya çıkabilir.

4. TORCHZ

Kronik ve bakteriyel olmayan perinatal enfeksiyonu tanımlar. Toksoplazmozis, diğer enfeksiyonlar (sifiliz, hepatit B, koksaki virüs, Ebstein Barr virüs, varicella zoster virüs, enterovirüs, HIV, tüberküloz, parvovirus B19), rubella virüs, sitomegalovirus ve herpes virüsün baş harflerinden oluşur. Gebelik sırasında Zika virüs enfeksiyonu, diğer TORCH enfeksiyonlarına benzer şekilde fetüs ve yenidoğanda konjenital enfeksiyon sendromuna neden olabilir. Ortak klinik bulguları SGA, hepatosplenomegali, döküntü, santral sistmi bulguları, erken sarılık ve trombositopenidir. Toksoplazmozisde, intrakranial kalsifikasyonlar, hidrosefali ve korioretinit; sifilizde, burun akıntısı, makulopapüler döküntü (el ve ayak tabanlarında), iskelet anomalileri (osteokondirit, periostit); rubellada, "blueberry muffin" lezyonları, göz bulguları (katarakt, konjenital glokom, pigmenter retinopati), konjenital kalp hastalığı (PDA), radyolüsent kemik hastalığı; sitomegalovirüsde, periventriküler intrakranial kalsifikasyonlar, mikrosefali; herpes simpleks virüsde, mukokutanöz veziküler veya skar oluşumu, konjonktivit veya keratokonjonktivit,

karaciğer transaminazlarında yükselme daha sık görülmektedir. Konjenital enfeksiyon için yüksek düzeyde şüpheli olmak ve en sık görülen konjenital enfeksiyonların belirgin bulgularının farkında olmak, erken tanı ve tedaviye yardımcı olabilir.

5. Maternal troid hastalıkları

Maternal troid fonksiyonu gebelik boyunca değişiklik geçirir ve yetersiz adaptasyon nedeni ile troid disfonksiyonu gelişir. Troid hormonu bağlayan globülin artar, iodin klerensi artar, insan korionik gonadotropin'in trofrik etkisi vardır. Gebelikteki klinik hipotroidizm %1-1,5, subklinik hipotroidizm %5-8 sıklıktadır. Gebelikteki hipotroidizm komplikasyonları anemi, PE, prematürite, düşük doğum ağırlığı, fetal distres, fetal ölüm ve konjenital hipotroidi ve çocuklukta norokognitif eksiklik sayılabilir. Subklinik hipotroidizm preterm doğum ve düşük apgar ile ilişkilidir. Gebelikte hipertroidizm %0,2-0,8, subklinik hipertroidizm %0,4-1 sıklıktadır. Maternal hipertroidizm preterm doğum, intrauterine büyüme geriliği ve neonatal tritoksikoz nedenidir.

6. Neonatal lupus erythematosus

Kazanılmış konjenital otoimmün hastalıktır. Annedeki antiSSA/Ro ve/veya anti-SSB/La antikörlerinin gebelik boyunca plasentadan bebeğe geçmesi ile meydana gelir. Daha az sıklıkla anti-U1-RNP antikörleri ile de olabilir. Annenin SLE, Sjögren hastalığı, romatoid artrit, miks konnektif doku hastalığı veya undifferensiyel otoimmün sendromu gibi romatolojik hastalığı olabileceği gibi, %25-60 olgu asemptomatik olabilir. Seropozitif annelerin sadece %1-2'sinde neonatal lupus gelişir. En sık görülen semptomlar deri lezyonları ve konjenital kalp bloğu iken daha az sıklıkla santral sinir sistemi veya hepatobilier ve hemoatolojik anormallikler görülür. Kardiyak semptomlar yenidoğandaki maternal antikörler temizlendikten sonrada devam eder, diğer semptomlar geriler. Kalp hızı <55/dk, laktat yüksekliği ve hemodinamik bozulma durumunda pacemaker gerekebilir.

KAYNAKLAR

1. Oygür N, Önal EE, Zenciroğlu A. National guidelines for delivery room management. Turk Pediatri Ars. 2018;53(Suppl 1):3-17.
2. Sharma D. Golden hour of neonatal life: Need of the hour. Matern Health Neonatol Perinatol. 2017;3:16.
3. Oygür N, Önal E, Zenciroğlu A. Doğum salonu yönetimi rehberi. Türk Neonatoloji Derneği. 2021.
4. Fanaroff A, Martin R. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine. Elsevier. 2019.

d-Anne Sütü ile Beslenme

Prof. Dr. İlke Mungan Akın

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Anne sütü (AS) doğal, fizyolojik, fonksiyonel ve son derece dinamik bir besin olarak taklit edilemez, mucizevi bir sıvıdır. Bilimsel kanıtlara dayanarak uluslararası tüm sağlık kuruluşları (Dünya Sağlık Örgütü, UNICEF, Amerikan Pediatri Akademisi, vb.) ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından tüm bebeklere ilk 6 ay tek başına AS verilmesi, 6. aydan sonra da tamamlayıcı besinlerin eşliğinde en az 2 yaşına kadar verilmeye devam edilmesi gerektiği belirtilmektedir.

Anne Sütü İçeriği

Anne sütünün içeriğini kabaca besin içeriği ve biyoaktif içerik olarak sınıflandırabiliriz ve bakacak olursak %87'si su, %7'si karbonhidrat, %4'ü lipit, %1'i protein, %1'den daha az kısmı ise vitamin ve minerallerden oluşmaktadır. Yüksek orandaki su içeriği ile dansitesi 1030 g/dL, ozmolaritesi ise 286 mosm/L olduğundan fizyolojik bir besindir. Anne sütü anneden anneye değişiklik gösterdiği gibi, salgılanmaya başladığı andan itibaren bebeğin gestasyon yaşına, postnatal yaşına, gün içerisindeki zamana (gece-gündüz), emzirmenin başlangıcında ve sonunda içerik olarak değişiklik gösteren dinamik bir sıvıdır.

Anne Sütünün Besinsel İçeriği

Doğumdan sonraki ilk 5 günde salgılanan sarımsı çok az miktardaki kremamsı süte "kolostrum" denir; slgA, laktoferrin, lökositler, epidermal büyüme faktörü gibi immünolojik bileşiklerden ve Na, Cl, Mg gibi minerallerden zengindir. Laktoz içeriğinin düşük olması, asıl işlevinin besinsel değil immünolojik ve trofik olduğunu göstermektedir. Ayrıca laksatif özelliği ile mekonyum çıkışını kolaylaştırır.

Doğumdan sonraki 5. gün ile 2. hafta arasındaki süte "geçiş sütü" denir ve miktar olarak daha fazladır ancak kolostrumun bazı özelliklerini taşır. Protein içeriği azalırken, laktoz, yağ ve kalori içeriği artmaktadır. Doğumdan sonraki 2. haftadan itibaren üretilen ve özellikle 4-6. haftalardan sonra emzirme süresince salgılanan süte ise "olgun süt" denmektedir.

Her emzirme öğününde en erken salgılanan, su içeriği daha fazla olan ama aynı zamanda yüksek miktarda protein laktoz ve diğer besinleri içeren süte "önsüt", öğün sonunda salgılanan ve yağ içeriği yüksek daha yoğun olan süte ise "sonsüt" denir. Her öğünde bebeğin en azından bir memedeki sütün tamamını bitirmesi, bebeğin yeterli su ve besinleri alması dışında yoğun yağ içerikli sonsütü de alarak doygunluğa ulaşır, rahatlamasını, uyumasını, düzenli kilo artışı sağlanmaktadır.

Prematüre bebek anneleriyle term bebek annelerinin süt içeriği protein ve karbonhidrat açısından farklıdır. Protein içeriği prematüre bebeklerin daha çok ihtiyacı olduğu için daha fazlayken, laktoz içeriği biraz daha azdır.

Anne sütünün protein içeriği değerlendirildiğinde whey proteinlerinin ağırlıkta olduğunu (%60), inek sütündeki proteinlerin %80'inin dahil olduğu kazein grubu proteinlerin ise anne sütünde %40 düzeyinde olduğu görülmektedir. Hatta emzirmenin ilk aylarında kazein oranının AS'de %20'ler düzeyinde olması önemli bir özelliktir. Whey proteinlerinin önemli bir bölümünü yüksek oranda esansiyel aminoasit içeren, gastrik boşalma zamanını kısaltan "Laktalbümin" oluşturur. Anne sütünde düşük düzeyde fenilalanin, methionin, tirozin içerirken, yüksek miktarda antioksidan özelliği olan bir tür büyüme faktörü olan taurin (retina harabiyetini önlemede, safra asit konjugasyonunda ve beyin gelişimi üzerinde önemli) içerir. Anne sütünün yağ içeriğinin %98'i trigliseridlerden ve bunların da ağırlıklı kısmı doymamış yağ asitlerinden oluşmaktadır. Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (LCPUFA) biyolojik membranların temel unsurudur ve sinir hücrelerinin myelinizasyonunda, beyin ve retina gelişiminde kritik öneme sahiptirler.

Anne sütündeki karbonhidrat esas olarak laktoz (%85) ve oligosakkaritlerden oluşur. Laktoz yavaş ve kolay sindirilebildiğinden, kan şekeri en iyi biçimde düzenlemekte, Ca+2 emilimini artırarak kemik mineralizasyonunu olumlu yönde etkilemektedir. Ayrıca bağırsak florasını olumlu yönde etkileyerek bifido bakterilerin ortama hakim olmasını sağlar. Laktozun galaktoz parçasının lipitlerle yaptığı bileşikler beyin dokusu gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Oligosakkaritler ise prebiyotik etkileri ile bakteri-konak etkileşimlerini değiştirerek bebeğin bağırsak florasını etkiler. Anne sütünde bulunan oligosakkaritler patojen ve ortakçı (komensal) bakterilerin yapışma yeri olan bağırsak epitel hücre yüzey yapısını (glycocalyx) değiştirerek bağırsak mukozasına bakterilerin tutunmasını engeller. Oligosakkaritlerin ayrıca kalsiyum emilimini artırıcı etkileri de vardır.

Anne sütündeki vitaminleri değerlendirecek olursak; annenin beslenmesi ve depolarına göre değişken olan (A, B1, B2, B6, B12, D vitaminleri ve iyot) ve anne beslenmesinden bağımsız olarak sütte düşük düzeyde olan K vit dışarıdan sağlanmalıdır. Demir içeriği de AS'de düşük olmasına rağmen emilimi çok yüksektir.

Anne Sütünün İmmünolojik Özellikleri

Anne sütünde tanımlanmış yaklaşık 1000 farklı protein mevcut, bunların çoğu da immünolojik olarak biyoaktif proteinler. Bunlar arasında en çok incelenen, çalışılan popüler proteinler arasında laktoferrin, α -laktalbümin, HAMLET, osteopontin, slgA, IgG ve komplekslerdir. Ayrıca anne sütü oligosakkaritleri ve glikokonjugatları da son yıllarda önemi anlaşılan, hiç sindirilmemesine rağmen anne sütünde kişiye özel parmak izi gibi olan, kompleks karbonhidrat molekülleridir.

Anne Sütündeki Hücreler

Anne sütünün hücre içeriği oldukça dinamik bir süreçtir, sürekli değişim halindedir ve anneden anneye, gün içerisinde, günler içerisinde, laktasyonun evresi, anne ve bebeğin sağlık durumu beslenmeye göre, memenin doluluğuna, meme epitelinin gelişimine, sütün yağ içeriğine göre değişmektedir. Hücreleri kabaca lökositler, meme epitel hücreleri ve kök hücreler olarak üç ana başlık altında inceleyebiliriz. Ayrıca AS'de son yıllarda varlığı ispatlanan probiyotik mikroorganizmalar da bulunmaktadır. Böylece yıllarca steril bir sıvı olduğu düşünülen AS'nin faydalı mikroorganizmalardan zengin olduğu, bunların mikrobiyom oluşumu, immün fonksiyonlar için ve intestinal patojenlerle savaşmak için önemli olduğu gösterilmiştir.

Başarılı Emzirme için Gerekenler

Annenin bebeği tutuşu ve memeye yerleştirmesi sırasında annenin rahat bir pozisyonda olması, bebeğin başı, gövdesi düz bir hatta, yüzü memeye bakmalı, areolanın bebeğin alt çenesine yakın kısmı bebeğin daha fazla ağzında olmalıdır. Emzirmenin uygun sürede ve sıklıkta olması gerekir ki, süre en az bir meme boşalana kadar (en az 10 dk) olmalıdır. Emzirme süresinin kısa tutulması lipit içeriği yüksek sonsütten yararlanamayan bebekte yetersiz tartı alımına, memenin yeterince boşalmamasına bağlı olarak annede meme sorunlarına ve yetersiz süt yapımına neden olmaktadır. Gereğinden uzun süreli emzirme ise (>30

dk) meme ucu sorunlarına neden olabilir. Emzirme sıklığını bebeğin isteğine göre (yenidoğanda 2-3 saatte bir, 2-6 ay arası bebeklerde 3-4 saatte bir) ayarlamak gerekir.

Başarılı bir emzirmenin gerçekleşmesi için;

- Vajinal doğumun desteklenmesi,
- Doğum sonrası rutinlerin öncesinde bebeğin anne memesine yatırılması,
- Doğum sonrası ilk 1 saat içinde emzirmeye başlama,
- İlk 6 aya su dahil ek besin verilmeden emzirmenin desteklenmesi,
- Bebeğin istedikçe emzirilmesi,
- Biberon ve emzik kullanılmaması,
- Tüm emziren bebeklerin 3-5 günlükken ya da taburculuktan 48-72 saat sonra emzirme-hidrasyon durumunun değerlendirilmesi,
- Emzirme danışmanlığının gebelikte başlanması, doğumda, ilk 2-3 günlük kontrol ve sonrasında aşılama/rutin-hasta çocuk takiplerinde desteklenmesi gerekir.

Anne Sütünün Yeterliliği Nasıl Anlaşılır?

Bebeğin doğumdan sonra 2 hafta içinde doğum ağırlığına ulaşması ve emzirme sonrası 1-2 saat halinden memnun olması, >500 g/ay kilo alması, günde >6 kere açık renkli idrar yapması sütün yeterliliğini gösterir.

Anne Sütünün Yetersizliğine Dair Belirtiler Nelerdir?

Güvenilir belirtiler; tartı alımının az olması, doğum tartısına 14. günde halen ulaşamamış olmak ve yoğun az miktarda idrarla birlikte az sayıda gaita çıkarmaktır. Olası belirtiler ise; bebeğin uzun süre ve sık emmesi ama emdikten sonra rahatlamaması, sık ağlaması, aç olmasına rağmen memeyi reddetmesi, sert, kuru ve seyrek, az miktarda dışkılamasıdır.

Sütü artırmak için iyi bir emzirme danışmanlığı vermek, bunun için de anneye iyi bir iletişim kurmak, uygun bir dille

Anne sütünün faydaları

• En doğal, en taze besin	• Her zaman temiz, mikropsuz
• Daima hazır ve bedava	• Kolay sindirilir
• Bebekle anne arasında bağ	• Bebeğin erişkin hayatı için bile faydalı
Bilişsel işlevler:	
• IQ daha yüksek	
• Görme gelişimi daha hızlı	• Motor beceriler daha erken dönemde
• Duygusal, davranışsal, konuşma sorunları daha az	• Erişkin yaşlarda nörolojik sorunlar daha az
• ABÖS daha az	• SYE ve GIS enfeksiyonları daha az
• Allerjik hastalıklar ve atopiye karşı koruyucu	• Obeziteye karşı koruyucu
• Metabolik sendrom, koroner kalp hastalığı, HT'ye karşı koruyucu	• Tip 2 DM riskini azaltır
• Çocukluk çağı kanserlerini azaltır	• Enflamatuvar bağırsak hastalıklarını azaltır
• Çölyak hastalığını azaltır	

(suçlamaksızın) süt yapım azlığı nedenlerini sorgulamak, anneye özgüven kazandırmak, doğru teknikle sık emzirmeye teşvik etmek, yeterli sıvı alımını sağlamak gerekir.

Sütün Sağılması

Özellikle prematüre doğum yapan veya medikal nedenlerle bebeğini emziremeyecek annelere ilk saatten itibaren süt sağma konusunda eğitim verilmelidir. Süt sağılmadan önce eller yıkanmalı ve meme başı temiz bir bezle silinmeli veya yıkanmalıdır. Süt sağma pompaları tek kullanımlık veya steril edilebilir olmalıdır. Süt sağıldıktan sonra hemen kullanılmayacaksa, buzdolabında ağız kapaklı steril edilmiş biberonlarda, temiz koşullarda saklanmalıdır. Sağılmış sütlerin saklanma süreleri ve koşulları T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 3'ler kuralı ile tarif edilmektedir; oda sıcaklığında 3 saat, buzdolabında 3 gün, derin dondurucuda 3 ay.

Sağılıp dondurulmuş olan sütün kullanılması: Bir gece önceden buzdolabı rafına indirilen sütü kullanmadan hemen önce ılık akan suyun altına tutmak veya ılık su dolu bir kabın içine oturtmak (benmari) suretiyle bebeğe vermeye hazır hale getirmek gerekir. Benmaride ısıtılan AS kullanılmadığında tekrar buzdolabına konmamalıdır. Mikrodalga ile çözme anti-enfektif özellikleri ortadan kaldırdığından önerilmez. Dondurulmuş süt eritilip oda

ısısına geldiğinde bakteriyel çoğalmayı önleme özelliği azalır, birkaç saatten uzun süre oda ısısında bırakılmamalı, tekrar dondurulmamalıdır. Buzdolabı rafında eritilmiş anne sütü 24 saat buzdolabında korunabilir.

Anne sütü konusunda sadece sağlık çalışanlarını değil tüm toplumu bilinçlendirmek ve doğru şekilde yönlendirmek gelecek nesillerin sağlığı için yapılan yatırımların en önemlilerinden biridir.

KAYNAKLAR

1. www.who.int/health-topics/breastfeeding
2. Wiggins JB, Trotman R, Perks PH, Swanson JR. Enteral nutrition: The intricacies of human milk from the immune system to the microbiome. *Clin Perinatol.* 2022;49:427-445.
3. Lokossou GAG, Kouakanou L, Schumacher A, Zenclussen AC. Human breast milk: from food to active immune response with disease protection in infants and mothers. *Front Immunol.* 2022;13:849012.
4. Mosca F, Gianni ML. Human milk: composition and health benefits. *Pediatr Med Chir.* 2017;39:155.
5. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/goc_sagligi/Afis_ve_Brosur/Turkce_Brosur/Anne_Sutu_ve_Yararlari_Bilgilendirme_Brosuru.pdf

e- Diyabetik Anne Bebeği

Prof. Dr. Merih Çetinkaya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Giriş ve Tanım

Gebelikte tip-1, tip-2 veya gestasyonel diyabeti olan kadınlar gebelik döneminde kötü sonuçlar açısından risk altında olup, bunların en aza indirilmesi için gebelik öncesi ve sırasında uygun glisemik kontrol son derece önemlidir. Diyabeti olan gebelerde polihidramniyos, preeklampsi, piyelonefrit, preterm doğum ve kronik hipertansiyon gibi sorunlar daha sıktır ve özellikle 32. gebelik haftasından sonra fetal mortalite oranları diyabetik olmayan gebelerden daha fazladır.

Bu annelerden doğan bebeklerin büyük kısmı gebelik haftasına göre büyük bebeklerdir. Ancak, diyabete vasküler hastalık eşlik ediyorsa bu bebeklerde intrauterin büyüme kısıtlılığı saptanabilir. En önemli sonuçlardan bir tanesi bu bebeklerde diyabetik olmayan anne bebeklerine göre yaklaşık 5 kat artmış mortalite oranıdır.

Etiyoloji ve Patogenez

Patofizyolojide maternal hipergliseminin neden olduğu fetal hiperglisemi ve bunayanıt olarak gelişen fetal hiperinsülineminin neden olduğu artmış hepatik glukoz alımı ve glikojen sentezi ile artan lipogenez ve protein sentezinin rol oynadığı düşünülmektedir. Fetal hiperglisemi ve hiperinsülineminin neden olduğu fetal asidoz ölü doğuma neden olabilmektedir. Doğumdan hemen sonra umbilikal kordun kesilmesi ile birlikte ise yaşamın ilk saatlerinde neonatal hipoglisemi ve lipoliz bulguları görülebilmektedir. Gestasyonel diyabeti ve tip 1 diyabeti olan anne bebeklerinde hiperinsülinemi sıklıkla görülebilir. Ancak, prenatal diyabet kontrolü ile makrozomi ve hipoglisemi insidansı azalmaktadır. Hipogliseminin ana nedeni hiperinsülinemi olsa da azalmış epinefrin ve glukagon yanıtının da buna katkı sağladığı düşünülmektedir. Özellikle perikonsepsiyon ve organogenez dönemindeki kötü glisemik kontrol ile hipergliseminin indüklediği teratogenez bu bebeklerde farklı konjenital anomalilerin gelişimine neden olabilmektedir. Ek olarak, kronik fetal hipoksi artmış fetal ve neonatal morbidite ile ilişkilidir.

Klinik

Klinik olarak bu bebekler sıklıkla birbirlerine benzemektedirler. Bu bebekler artmış yağ kitleleri nedeniyle büyük, tombul ve aynı zamanda pletorik bebeklerdir. Ancak, annede diyabete

ilişkili vasküler hastalık varsa ve zamanından önce doğdukları takdirde vücut ağırlıkları normal veya hatta düşük olabilir. Özellikle iri bebeklerde makrozominin sonucu olarak doğum travmaları daha sıktır.

Diyabetik annelerin yaklaşık %25-50'si ile gestasyonel diyabeti olan anne bebeklerinin %15-25'inde hipoglisemi gelişirken, bunların az bir kısmı semptomatiktir. Bu bebeklerde yaşamın 1-3. saatlerinde en düşük glukoz düzeyleri görülürken, spontan artış 4-6. saatlerde görülmektedir. Hipoglisemik bebeklerde yaşamın ilk 3 saatinde sıklıkla hipereksitasyon, tremor ve jitteriness gibi semptomlara ek olarak hipotoni, letarji ve emme güçlüğü gibi bulgular görülebilir. Bu belirtiler erken dönemde gelişirse hipogliseminin, geç dönemde ise hipokalseminin sonucu olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu bulguların perinatal asfiksiye maruz bebeklerde de görülebileceği, hipomagnezeminin hipokalsemiye neden olabileceği bilinmelidir. Ancak, bu bulgular hipoglisemi, hipokalsemi veya asfiksi olmaksızın da gelişebilir. Sonuç olarak yaşamın ilk saatlerinde hipoglisemi, 24. saatte ise hipokalsemi ve hipomagnezemi görülebilir.

Doğumdan sonraki erken dönemde diyabetik anne bebeklerinde takipne ve solunum sıkıntısı görülebilir. Bu tablo sıklıkla hipoglisemi, hipotermi, polisitemi, kalp yetmezliği, yenidoğanın geçici takipnesi veya doğum travması/asfiksi ilişkili serebral ödem ile ilişkili olabilir. Özellikle prematüre doğan diyabetik anne bebeklerinde insülinin surfaktan sentezini inhibe edici etkisine bağlı olarak respiratuvar distres sendromu sıklığı artmıştır.

Ayırıcı Tanı

Klinik bulgulara ek olarak, diyabetik anne bebeklerinde %30 oranında kardiyomegali ve daha düşük oranlarda (%5-%10) kalp yetmezliği görülebilir. Bu bebeklerde konjenital kalp hastalığı daha sık olup, ayrıca asimetric septal hipertrofi sıklıkla ve genellikle geçici idiyopatik hipertrofik subaortik stenoz şeklinde görülmektedir. İnotropik ajanlar bu obstrüksiyonu kötüleştirebileceği için bu bebeklerde kullanımının kontrendike olduğu bilinmelidir. Nörolojik gelişim bu bebeklerde daha immatür olabilir. Ayrıca, bu bebeklerde polisitemi, hiperbilirubinemi ve renal ven trombozu sıklığı artmıştır. Özellikle batında kitle, hematüri ve trombositopenisi olan diyabetik anne bebeklerinde renal ven trombozundan şüphelenilmelidir. Diyabetik anne bebeklerinde konjenital

anomali sıklığı diyabetik-olmayan anne bebeklerinden yaklaşık 3 kat daha fazla olup, en sık kardiyolojik anomaliler (ventriküler septal defekt, atrial septal defekt, büyük arter transpozisyonu, trunkus arteriosus, çift çıkışlı sağ ventrikül, triküspid atrezisi ve aort koarktasyonu) ile lumbo sakral agenezi görülmektedir. Bunlara ek olarak nöral tüp defekti, hidronefroz, renalagenezi, situs inversus, kısa sol kolon sendromu gibi başka anomaliler de görülür.

Tedavi ve Prognoz

Tüm bu özelliklerinden dolayı diyabetik anne bebeklerinin hem gebelikte hem de doğum sonrası yakın takip ve değerlendirilmesi önemlidir. Perikonsepsiyonel dönemde iyi bir glisemik kontrol hem konjenital anomali, hem de neonatal hipoglisemi sıklığını azaltmakta, hem de perinatal sonuçları düzeltmektedir. Özellikle gebelikte diyet, yakın kan şekeri takibi ve metformin/insülin gibi ilaç kullanımı ile glisemik kontrol, ölüm, doğum travması vb. neonatal komplikasyonları azaltmaktadır. Doğumdan sonra solunum sıkıntısı açısından takip edilmeli ve solunum sıkıntısı olamayan diyabetik anne bebekleri mümkünse ilk 1 saatte beslenmeli ve beslenmeden sonraki 30 dk içinde kan şekeri düzeyine bakılmalıdır. İlk 3 saatlik dönemde geçici hipoglisemi sık olup, normal adaptasyonun bir sonucu da olabilir. Beslenme öncesi hedef kan şekeri >45 mg/dL olmalıdır. Amerikan Pediatri Akademisi'ne göre yaşamın ilk 4 saatinde 25-40 mg/dL ve >4 saatte 35-45 mg/dL arasında olmalı, özellikle açlık kan şekeri <40 mg/dL ve semptomatik olan yenidoğanlar ile kan şekeri <30

mg/dL olan asemptomatik yenidoğanlar önce tekrar beslenmeli, ancak hipoglisemi devam ediyorsa intravenöz sıvı başlanmalıdır. Özellikle semptomatik olan yenidoğanlara 1 mL/kg/doz %10 dekstroz uygulanmalıdır. Oral beslenemeyen veya semptomatik yenidoğanlarda 4-8 mg/kg/dk intravenöz dekstroz infüzyonu başlanır ve bebeklerin kan şekeri izlemine devam edilir. Burada bolus glukoz uygulamalarından hiperinsülinemi ve rebound hipoglisemi nedeniyle kaçınılmalıdır. Bebekler doğumdan sonraki ilk saatlerde kan şekeri takibine ek olarak sonraki dönemde kan hemoglobin, kalsiyum ve magnezyum düzeyleri açısından değerlendirilmeli, doğum salonu ve doğum sonrası muayenesinde yukarıda bahsedilen konjenital anomaliler açısından fizik muayene, ultrasonografi veya ekokardiyografi vb. ile değerlendirilmeli, hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, polisitemi gibi bozukluklar uygun şekilde tedavi edilmelidir. Özellikle semptomatik hipoglisemisi olan bebekler nörogelişimsel sonuçlar açısından yakın takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Carlo WA. Infants of diabetic mothers. In: Nelson Textbook of Pediatrics. 20th Ed. pp.897-899.
2. Adamkin DH, Committee on Fetus and Newborn. Clinical report e postnatal glucose homeostasis in late-term and preterm infants. Pediatrics. 2011;127:175.
3. Kallem VR, Pandita A, Pillai A. Infant of diabetic mother: what one needs to know? J Matern Fetal Neonatal Med. 2020;33:482-492.

f- Yenidoğan Aciller

Prof. Dr. Ali Bülbül, Doç. Dr. Evrim Kıray Baş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Neonatoloji Birimi, İstanbul, Türkiye

Yenidoğan bebeklerin acil durumların belirlenmesi ve uygun tedavisi hayati önem arz etmektedir. Acil durumların bulgularının erken saptanması ile birlikte erken teşhis metotları ve hızlı tedavi yöntemleri ile bebeklerde mortalite ve morbidite gelişimi engellenebilmektedir. Bu nedenle yenidoğan bebeklerde gelişen hastalıkların bulguları ve erken tedavi metotlarının bilinmesi önemli bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yenidoğan bebeklerin acil durumları: intrauterin dönemi, prenatal, natal ve postnatal dönemleri, bunlarla birlikte doğum sonrası ilk 28 gün içerisindeki dönemi içererek sınıflandırılabilir. Bu bölümde en sık saptanan acil durumlar gözden geçirilecektir. Yenidoğan bebeklerde tüm sistemler ile ilgili acil durumlar gözlenebilirken solunum sistemi acilleri, nörolojik aciller ve gastrointestinal aciller ön plana çıkmaktadır.

I. Yenidoğanın Solunum Sistemi Acilleri

Bu bölümde yenidoğan bebeklerde acil müdahale gereken solunum sıkıntısı ve apne konuları değerlendirilecektir.

A- Solunum Sıkıntısı

Solunum sistemi acilleri term ve preterm bebekler için yoğun bakım ünitesine en sık yatırılma nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Solunum sıkıntısı genellikle akciğer kaynaklı sorunlar nedeniyle gelişirken kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi, metabolik bozukluklar, endokrin ve gastrointestinal sistem ile ilgili sorunlar solunum sıkıntısına neden olabilir. Solunum sıkıntısının ayırıcı tanısının yapılabilmesi için maternal, antenatal, natal ve postnatal ayrıntılı anamnez alınması gereklidir. Klinik bulgu olarak taşipne (solunum sayısının >60/dk), subkostal ve interkostal çekilme, burun kanadı solunumu, hırıltılı nefes alma ve inleme saptanabilir. Başlıca solunum sıkıntısı nedenleri şu şekilde sıralanabilir:

• Solunum Sistemi Hastalıkları

1. Akciğer hastalıkları: Respiratuvar distres sendromu, yenidoğanın geçici takipnesi, pnömoni, mekonyum aspirasyon sendromu.
2. Hava kaçığı sendromları: Pnömotoraks, pnömomediastinum.
3. Konjenital alt solunum yolu anomalileri: Diyafram hernisi, akciğer hipoplazisi, lobar amfizem, kistik adenomatoid malformasyon.
4. Üst hava yolu anomalileri: Koanal atrezi, laringeal web, trakeal stenoz, guatr, Pierre Robin sendromu.

• Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları

1. Siyanotik konjenital kalp hastalıkları: Büyük arter transpozisyonu, Ebstein anomalisi, triküspit atrezisi, pulmoner stenoz, total pulmoner venöz dönüş anomalisi, Fallot tetralojisi.

2. Persistan pulmoner hipertansiyon

- Santral Sinir Sistemi Hastalıkları
İntraventriküler kanama, enfeksiyonlar, konvülsiyon.

• Diğer Hastalıklar

1. Polistemi/hipervizkozite sendromu,
2. Hipotermi,
3. Hipoglisemi,
4. Sepsis-şok.

Solunum sıkıntısı klinik bulgusu olan bir yenidoğan bebekte sistemik fizik muayene sonrasında akciğer grafisi, kan gazı, kan sayımı ve biyokimya (sodyum, potasyum, üre, kreatin, kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfataz), enfeksiyon düşünülen hastalarda ek olarak CRP ve kan kültürü ile değerlendirme yapılması önerilmektedir. Saptanan klinik ve laboratuvar bulgularına göre ön tanı/taniya yönelik tedavinin erken uygulanması hayat kurtarıcıdır.

B- Apne

Apne primer olarak prematüre bebeklerde sıklıkla santral sinir sisteminin (SSS) immatüritesi ile ilişkilidir ve prematüre apnesi olarak tanımlanır. Apne tanım olarak 20 saniyeden uzun süren veya bradikardi (kalp atım hızı <100/dk) ve/veya siyanozun eşlik ettiği süreden bağımsız olan solunum duraklaması olarak tanımlanır. Apne sekonder bir nedenle ortaya çıkabilirken, yenidoğan bebeklerde genellikle altta yatan bir hastalığın klinik bulgusu olabilmektedir. Prematüre apnesinin görülme sıklığı gestasyonel yaş ile ters orantılıdır. Gebelik süresi azaldıkça görülme sıklığı artar. Preterm bebeklerin %30-45'inde periyodik solunum olarak tanımlanan dakikada 3'ten fazla 3 saniyeden uzun ancak 20 saniyeden kısa süren solunum duraklamaları görülebilir. Periyodik solunum bebekte herhangi bir fizyolojik değişikliğe neden olmaz ve bu nedenle normal olarak kabul edilir ve tedaviye gerek yoktur. Apne ise patolojik bir solunum duraklamasıdır ve bebekte bradikardi, siyanoz, hipotoni, periferik dolaşım bozukluğu gibi fizyolojik değişiklikler yapabilir ve tedavi gerektirir.

Apne Nedenleri

Prematüre apnesi: Santral sinir sisteminin immatüritesi ile ilişkilendirilmiştir. Sıklıkla hayatın ilk 1-2 gününden sonra ancak ilk 7 gün içerisinde görülmektedir. Hayatın ilk 24 saatinde veya 7 günden sonra görülen apne ataklarının prematüre apnesi olma ihtimali daha azdır ve altta yatan nedenin araştırılması gerekir.

İkincil Nedenler

- **Isı değişiklikleri:** Hipotermi ve hipertermi.
- **Nörolojik nedenler:** Doğum travması, ilaçlar, santral sinir sistemi enfeksiyonları, intrakranial kanama, perinatal asfiksi, anestezi ilaçları.
- **Pulmoner nedenler:** Respiratuvar distres sendromu, pnömoni, kronik akciğer hastalığı, pulmoner kanama, hava yolunun obstrüktif lezyonları, pnömotoraks.
- **Kardiyak nedenler:** Konjenital kalp hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, hipo ve hipertansiyon, patent duktus arteriosus.
- **Gastrointestinal nedenler:** Gastroözofageal reflü, özafajit.
- **Hematolojik nedenler:** Anemi, polistemi.
- **Enfeksiyonlar:** Sepsis, nekrotizan enterokolit.
- **Metabolik nedenler:** Hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi, hipernatremi ve diğer doğuştan metabolik hastalıklar.

Prematüre apnesi her zaman bir dışlama tanısıdır apneye sebep olan ikincil nedenlerden herhangi biri saptanamadığında tanısı konulur.

Apne Tipleri

1. **Santral apne (%40):** Hava akımı ve solunum eforu aynı anda durmuştur (göğüs duvarında gözle görülür hareket ve hava akımı yok).
2. **Obstrüktif apne (%10):** Solunum eforu varlığında hava akımının bozulduğu apne tipidir (göğüs duvarı hareketleri gözle görülür ancak hava akımı yoktur).
3. **Karışık (mixed) tip (%50):** Santral apne ve obstrüktif apne atakları birbirini takip edebilir.

Ayrırcı Tanı

Periyodik solunum: On-15 saniyelik düzenli solunum hareketlerini yaklaşık 5-10 saniyelik solunum durması izler ancak deri renginde, kalp hızında değişikliğe yol açmaz.

Subtle nöbetler: Yenidoğan dönemindeki nöbetlerde klinik bulgu olarak apne sık görülebilir. Kas tonusunda ani değişiklikler, kaslarda seyirme şeklinde hareketler, gözlerin noktaya sabitlenmesi veya deviasyonu nöbeti düşündürür. Apne öncesinde veya sırasında taşikardinin olması nöbet aktivitesini akla getirmelidir.

Apnesi Olan Yenidoğanın Yönetimi

1. **Acil müdahale:** Apne saptanan bir bebekte hava yolu açıklığı ilk olarak sağlanmalıdır. Baş ve boyun hafifçe ekstansiyona

getirilir, gerekirse orofarinks nazikçe aspire edilir ve taktik uyarın verilir. Apne ataklarının çoğunluğu hafif taktik uyarana yanıt verir. Hasta hipoksik ise saturasyonu %92-95 arasında tutacak şekilde nasal kanül veya bir başlık ile oksijen verilmelidir. Hasta halen apneik ise ve taktik uyarana yanıt vermiyorsa kendi şişen balon ile pozitif basınçlı ventilasyon (PPV) uygulanmalıdır. PPV uygulanmasına rağmen apne düzelmediyse hasta invazif solunum desteğine bağlanır.

2. **Fizik muayene:** Klinik stabilizasyondan sonra hasta altta yatan nedenler açısından değerlendirmek üzere ayrıntılı muayene edilmelidir. Asfiksi, maternal ilaç kullanımı, sepsis, beslenme intoleransı gibi apneye neden olabilecek durumlar açısından ayrıntılı öykü alınmalıdır. Vücut ısısı, kan basıncı, kapiller dolum zamanı, sarılık, solukluk, kardiyak üfürümler, perfüzyon bozukluğu kaydedilmelidir.

3. **Laboratuvar:** Kan şekeri, hematokrit, elektrolitler, sepsis taraması, kan kültürü, kan gazı, akciğer grafisi, direkt batın grafisi ilk incelemeler olarak, öykü ve fizik muayenenin düşündürdüğü spesifik hastalık varsa ayrıntılı laboratuvar tetkiki olarak yapılmalıdır.

Tedavi

1. Genel Önlemler

- Hava yolu açıklığının sağlanması,
- Gereksizce derin uzun süreli aspirasyonların yapılmaması,
- Apne sonrası 24 saat oral beslenmeye ara verilmesi,
- Vücut ısısı değişikliklerin önlenmesi,
- Altta yatan nedenin aydınlatılması: Sepsis, anemi, polistemi, hipokalsemi, hipoglisemi,
- Aneminin transfüzyon ile düzeltilmesi.

2. Spesifik Önlemler

- Farmakoterapi (aminofilin, kafein, doksapram),
- Sürekli pozitif hava yolu basıncı uygulanması (CPAP),
- Mekanik ventilasyon.

Apnenin farmakolojik tedavisinde aminofilin, kafein ve doksapram kullanılmaktadır. İlaç kullanmak için endikasyonlar şunlardır:

- Prematüre apnesinde birinci seçenek olarak,
- Ekstübasyon sonrası apne sıklığını azaltmak.

Apnenin Farmakolojik Tedavisi

Kafein

Kafein sitrat yükleme dozu 10-20 mg/kg/doz ve idame dozu 5 mg/kg'dir. İntravenöz veya oral uygulanabilir. İdame dozları yükleme dozlarından 24 sonra uygulanır. Önerilen serum düzeyleri 5-25 µg/mL'dir. Yan etkiler ve tedavi süreleri aminofilin ile benzerdir. Apne tedavisinde kullanılması önerilen ilk ilaçtır.

Aminofilin

Aminofilin 5-7 mg/kg yükleme dozunu takiben 1,5-2,0 mg/kg/doz 6-8 saatte bir idame dozunda intravenöz veya oral uygulanabilir. Yan etkileri arasında taşikardi, jitteriness, beslenme intoleransı, kusma ve hiperglisemi yer almaktadır.

Doksapram

Yan etkileri nedeni ile günümüzde çok tercih edilmemektedir ancak metilksantinler ve CPAP ile apnesi düzelmeyen hastalarda denenebilir. Nöbet, hipertansiyon, hiperglisemi, abdominal distansiyon, intrakraniyal kanama gibi yan etkileri vardır.

Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı (CPAP)

Farmakoterapiye yanıt vermeyen hastalarda ikinci seçenek tedavidir.

CPAP oksijenizasyonu düzeltme, üst hava yolu stabilitesini sağlama, ekspirasyon sırasında farinksin kollapsini önleme etkisi nedeni ile tercih edilir. CPAP tüm apne çeşitlerinin tedavisinde etkilidir. CPAP'nin pronglar veya nazofarengeal tüpler aracılığı ile 4-5 cm H₂O basıncında uygulanması önerilmektedir. Yan etkileri barotrauma, abdominal distansiyon ve lokal nazal irritasyondur.

Mekanik Ventilasyon

CPAP ve ilaç uygulamasına rağmen apne atakları devam ediyorsa hasta entübe edilebilir. Altta yatan bir akciğer hastalığı yok ise ventilatör ayarları çok düşük olmalıdır.

II. Kardiyovasküler Sistem Acilleri

Yenidoğan bebeklerde doğuştan kalp hastalıkları (siyanotik ve asiyanotik) ve ritm bozuklukları acil müdahale gereken ana başlıklar olarak görülmektedir. Bilinen doğumsal kalp hastalığı sıklıkları Tablo 1'de sunulmuştur. Lezyonların önemli bir bölümünde akciğer ve sistemik dolaşıma giden kan duktus

Tablo 1. Doğumsal kalp hastalıklarının görülme sıklığı

	Sıklık (Doğumsal kalp hastalıkları içinde)
Ventriküler septal defekt	%20
Aort koarktasyonu	%10
Fallot tetralojisi	%10
Patent duktus arteriyosus	%10
Atriyal septal defekt	%5
Büyük arterlerin transpozisyonu	%5
Kritik aort stenozu	%5
Triküspit atrezisi	%1
Pulmoner stenoz	%1
Ebstein anomalisi	%1
Hipoplastik sol kalp	%1
Kesintili arkus aorta	%1

arteriyosus yoluyla karıştığı için doğumsal kalp hastalıkları ile ilgili bulgu ve belirtiler doğum sonrası 1-2. haftalarda duktusun kapanmasına bağlı olarak ciddi siyanoz ya da kardiyojenik şok şeklinde ortaya çıkar. Ventriküler septal defekt veya patent duktus arteriyosus gibi obstrüktif olmayan bazı lezyonlarda ise belirtiler konjestif kalp yetmezliği şeklinde yenidoğan döneminden sonra da ortaya çıkabilir. Siyanoz, şok, kalp yetmezliği şeklinde ortaya çıkan belirtiler sepsis ve akciğer hastalıkları gibi başka klinik sorunlarda da ortaya çıkabileceği için ayırıcı tanı yapılırken sistemik değerlendirme önemlidir.

Disritmi

Huzursuzluk, beslenme güçlüğü, solunum zorluğu, şok, kusma ve terleme aritmisi olan yenidoğan bebeklerde en sık karşılaşılan belirti ve bulgudur. Aritmisi olan yenidoğan bebeğe yaklaşım sistematik olmalıdır. İlk olarak EKG kaydı elde edilmelidir. Önce ritmin hızlı veya yavaş olup olmadığı ayırt edilir. Arkasından QRS kompleksi ve QRS kompleksi ile P dalgasının ilişkisi değerlendirilir. QRS kompleksi dar veya geniş olabilir. Eğer QRS kompleksi dar ve P dalgası ile ilişkili değilse bu taşiaritmisinin büyük olasılıkla supraventriküler taşikardinin bir tipi olduğu düşünülmelidir. Ventriküler aritmilerde QRS kompleksi genellikle geniş olarak izlenir. QRS kompleksinin konfigürasyonu bozulmuştur ve nadiren P dalgasıyla arasında ilişki bulunur. Yenidoğan taşiaritmilerinde izlenecek yol Şekil 1'de sunulmuştur.

Yenidoğan Döneminde Sıklıkla Saptanan Patolojik Disritmiler:

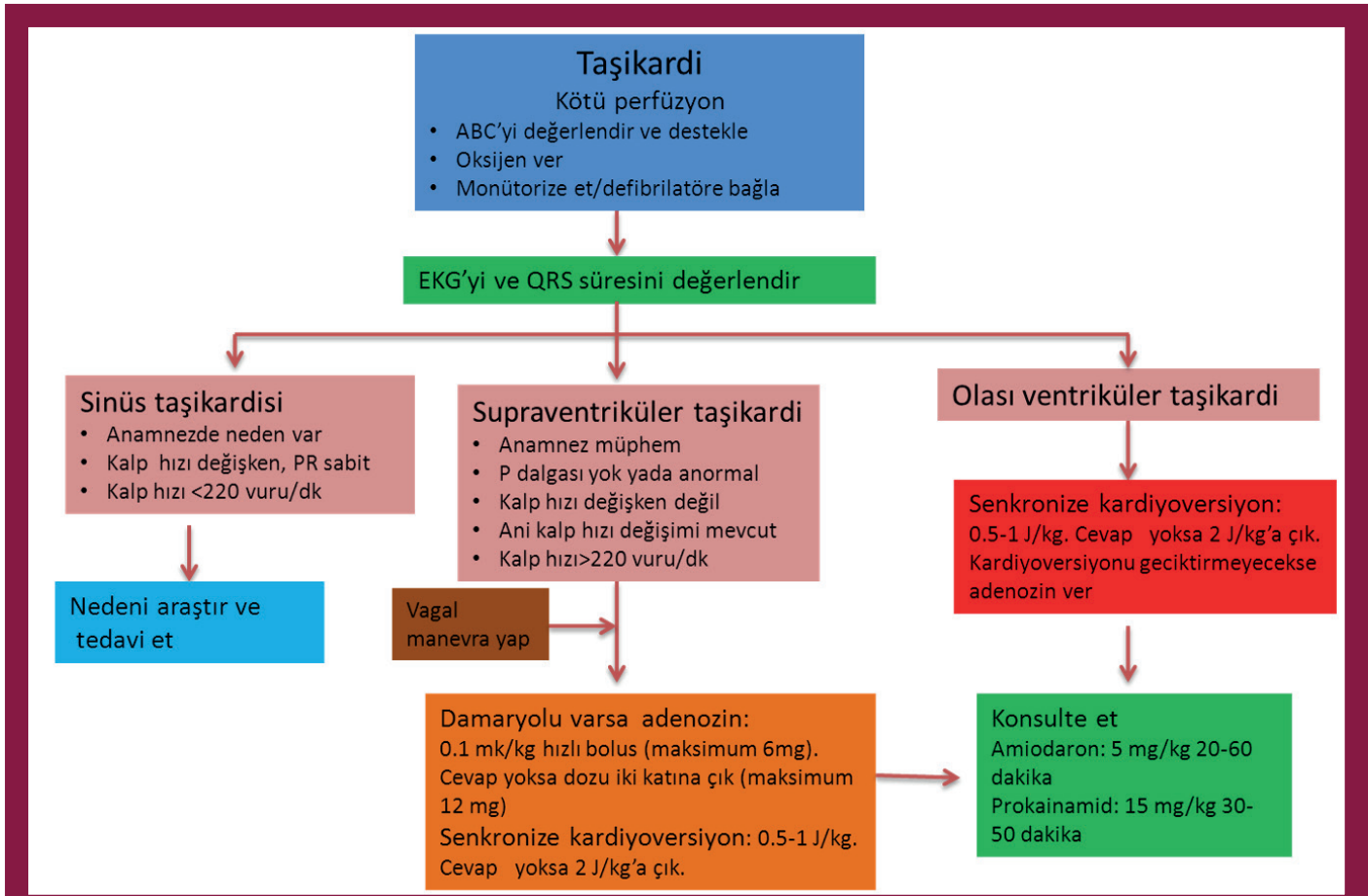
- Sinüs bradikardisi, taşikardisi,
- Atrioventriküler bloklar,
- Paroksizmal supraventriküler taşikardi,
- Atriyal flutter,
- Uzun QT sendromu,
- Supraventriküler taşikardi.

III. Nörolojik Aciller

Yenidoğan bebeklerde sıklıkla saptanan nörolojik aciller hipotoni, hipoksik iskemik ensefalopati ve konvülsiyonlardır. Bu bölümde yenidoğanın konvülsiyonları gözden geçirilecektir.

Konvülsiyon

Yenidoğan konvülsiyonları herhangi bir hastalığa özgü değildir ve doğum esnasında ve sonrasında gözlenebilmektedir. Hipoksi-iskemik ensefalopati, intrakraniyal kanama, metabolik bozukluklar (hipoglisemi, hipokalsemi), santral sinir sistemi enfeksiyonları, serebral infarkt, doğumsal metabolik hastalıklar ve konjenital malformasyonlar nedenler olarak saptanmaktadır. Yenidoğan bebeklerde saptanan konvülsiyonun etiyolojik nedenleri görülme zamanına göre farklılıklar göstermektedir.



Şekil 1. Yenidoğan bebeklerde taşiaritmi durumunda izlenecek tanı ve tedavi yöntemlerinin şematik çizimi

Tablo 2. Bilirubin toksitesinin klinik bulguları

Akut bilirubin ensefalopatisi:

Faz 1 (ilk 1-2 gün): Emmede azalma, stupor, hipotoni, konvülsiyon.

Faz 2 (ilk haftanın ortaları): Ekstansör kaslarda hipertoni, opustotonus, retrokollis, tiz sesli ağlama, yüksek ateş.

Faz 3 (1. haftadan sonra): Hipertoni.

Kronik bilirubin ensefalopatisi (kernikterus):

1. yıl: Hipotoni, derin tendon reflekslerinde artış, tonik boyun refleksi, motor aktivitelerde gecikme ve azalma.

1. yıldan sonra:

- Atetoid serebral palsi ve spastisite,

- Sensörinöral işitme kaybı,

- Yukarı bakış felci,

- Dişte enamel hipoplazisi.

Not: Çoğunlukla zeka normaldir.

Yaşamın ilk 24 saatinde: Hipoksik iskemik ensefalopati, bakteriyel menenjit, sepsis, annenin kullandığı anestezi ilaçları, intauterin enfeksiyonları, intraventriküler kanama, travma sıklıkla ana nedenlerdir.

Yaşamın ilk 24-72 saatinde: Sepsis, menenjit, prematürelde intraventriküler kanama, subdural hemoraji, serebral infarkt, serebral kanama, serebral disgenezi, ilaç çekilmesi, venöz tromboz, glisin ensefalopatisi, glikojen sentaz eksikliği,

hipoparatiroidizm-hipokalsemi, metabolik hastalıklar (üre döngüsü bozuklukları gibi).

Yaşamın 3-7 günleri arası: Ailevi yenidoğan konvülsiyonları, idiyopatik neonatal nöbetler, metabolik hastalıklar (aminoasidopatiler, propiyonik asidemi), Herpes simpleks ensefaliti.

Yenidoğan konvülsiyonlarının tanısında ayrıntılı prenatal, natal, postnatal öykü alınması etiyolojiyi aydınlatmak açısından

önemlidir. Gebelikle ilgili risk etkenleri, annenin ilaç kullanımı, annenin geçirdiği enfeksiyonlar, kanama ya da travma, annenin kan basıncı, toksemi, preeklampsi, eklampsi, fetusun hareketleri, polihidramnios, oligohidramnios; ailede-akrabalarda kalıtsal hastalık öyküsü, konvülsiyon geçirmiş bebek öyküsü ayrıntılı sorgulanmalıdır. Doğumla ilgili risk etkenleri eylemin süresi ve komplikasyonlar, fetüsün kalp hızı ve intrauterin fetal distres, amnion mayisinin mekonyumlu olması, oksijen gereksinimi olması ya da canlandırma gerekmesi, APGAR skoru, kordon dolanması, doğumun uzaması ya da çok hızlı olması, forseps ya da vakum kullanılması, travma olması gibi olaylar ayrıntılı sorgulanmalıdır.

Fizik muayene: Konvülsiyon izlenen bebeğin konvülsiyon sırasındaki durumu ayrıntılı gözlenerek kaydedilmelidir. Vital bulgular: ateş, solunum sayısı, kan basıncı, oksijen satürasyonu, kilo, boy, baş çevresi bakılarak kaydedilmelidir. İdrar ya da terde anormal koku varlığı, saçlı deride hematoma, travma izi ya da iğne izleri, fontanelin büyüklüğü, bombeliği, kraniyal üfürüm varlığı dikkatle incelenmelidir. Gözlerde korioretinit, katarakt, lenste ve korneada anomali, retinal kanama, pupil refleksi-ışığa yanıtı, göz dibi incelemesi yapılarak kontrol edilmelidir. Deride yüzde hemanjiyom, anormal deri lekeleri, döküntüler, veziküler lezyonlar, sarılık varlığı incelenmelidir. Nörolojik muayene; bilinç durumu, yüzde asimetri, ekstremitelerde tonus durumu, ekstremitelerde anormal pozisyon, kraniyal sinir muayenesi, tendon refleksleri, yenidoğan refleksler kontrol edilmelidir. İntrauteri büyüme geriliği, hidrops fetalis ve artrogripozis gibi durumların varlığı intrauterin hastalıkların doğum sonrası etkilerini düşündürmektedir.

Laboratuvar İncelemesi

Metabolik: Serum glikoz, iyonize-total kalsiyum, sodyum, magnezyum, fosfor testleri yapılmalıdır. Hemogram bakılarak polistemi dışlanmalıdır. Enfeksiyon varlığı incelemesi için hemogram, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, periferik yayma-band oranı, kan, beyin omur ilik sıvısı (BOS), idrar kültürü, TORCH taraması yapılmalıdır. Kan gazı: hipoksi ve asidoz, perinatal asfiksi olanlarda bakılmalıdır. Kanama şüphesi olanlarda koagülasyon testleri bakılmalıdır. Metabolik hastalık şüphesinde: Kan amonyak, laktat seviyeleri, anyon açığı, idrar-kan amino asit düzeyi, idrarda organik asitlerin varlığı, BOS laktat, BOS glisin, BOS glikoz, BOS nörotransmitter düzeyi (folinik asit duyarlı nöbet).

Radyolojik İncelemeler

Transfontanel ultrason: İntrakraniyal kanama ve bir kısım serebral malformasyonlar görülebilir.

Bilgisayarlı beyin tomografisi: Subaraknoid-subdural kanama, serebral malformasyon, hipoksi ve infarkt hakkında bilgi verebilir.

Magnetik rezonans (MR) görüntüleme: Nedene yönelik durumların saptanmasında oldukça yardımcıdır. Enfarkt, tromboz, miyelinizasyon gelişim bozukluğu saptanabilir.

Difüzyon MR: Hipoksik iskemik ensefalopati ve serebral enfarkatları gösterebilir.

MR anjiyografi: Serebral infarkt düşünülüyorsa yardımcı olabilir.

Elektroensefalografi (EEG): Akut dönemde çok yardımcı değildir. Nöbet aktivitesi tespit edildikten sonra interiktal dönemde planlanarak yapılabilir. Nöbet takibinde ve lokalizasyonun belirlenmesinde yardımcı olabilir. Uzun süreli EEG monitorizasyonu kesin olarak saptanmış ya da şüphe edilen neonatal konvülsiyonların değerlendirilmesinde ve tedavisinde önemlidir.

Tedavi

Yenidoğan konvülsiyonları nörolojik gelişimi olumsuz etkileyebileceği için acil tedavi gerektirir. Nöbet sırasında solunum ve dolaşım desteği sağlanıp oksijen verilmeli, damar yolu açılmalı ve kan örneği alınmalıdır. Nöbet geçirmekte olan ve etiyojisi henüz bilinmeyen bir yenidoğanda antikonvülzanlardan önce kan şekeri bakılıp, kalsiyum düzeyi mutlaka istenmelidir. Bu esnada bebeğe antikonvülzan verilirken tartışmalıdır. Öncelikle hipoglisemi, hipokalsemi, elektrolit düzensizliği gibi sorunlar düzeltilmelidir.

Konvülsiyon tedavisi: Hipoksi ve tüm metabolik nedenler saptanıp tedavi edilip dışlandıktan sonra antikonvülzan tedavi başlanmalıdır. Bebekte tekrarlayan konvülsiyon varsa glikoz ve kalsiyum sonucu beklenmeden müdahale edilmelidir. Genel olarak kabul edilen görüş bir saat içinde üçten fazla nöbet görülür ya da tek bir nöbet üç dakikadan fazla sürerse antikonvülzan ilaç tedavisinin başlanmasıdır. Yenidoğan bebeklerin kas kitlesi az olduğu için i.m. yol değil i.v., enteral ve rektal yol seçilebilmektedir.

Fenobarbital; ilk seçilecek ilaçtır. Damar yolu var ise fenobarbital 20 mg/kg i.v. 10-15 dakika infüzyon (dirençli nöbette 5 mg/kg'lik ek dozlarla 40 mg/kg'ye dek çıkılabilir), 12-24 saat sonra 3-4 mg/kg/gün tek doz idame tedavisine geçilir. İdame tedavisi i.v. yavaş puşe, i.m., oral, rektal olabilir.

Fenitoin: Fenobarbital tedavisine cevapsız olgularda fenitoin tedavisine geçilir: 15-20 mg/kg en az 30 dakikada infüzyon, 4-8 mg/kg 24 saatte bir, i.v. yavaş puşe. İnfüzyon hızı 0,5 mg/kg/dakikayı geçmemelidir. Hiçbir sıvıda kararlı değildir (sadece serum fizyolojik ile sulandırılır). i.m. yapılmaz, kas içi kristalize olur. Bradikardi, aritmi, hipotansiyon yapabilir.

Benzodiazepinler: Yenidoğan bebeklerin %10-15'i fenobarbital ve fenitoin tedavisine cevapsız olup benzodiazepin (midazolam, lorazepam, dizepam) tedavisi gerekebilir. Midazolam 0,15 mg/kg en az 5 dakikada i.v. puşe olarak verilir 2-4 saatte tekrarlanabilir. İnfüzyon dozu 0,06-0,4 mg/kg/saattir.

Pridoksin: Dirençli ve pridoksin bağımlı konvülsiyonlarda EEG monitorizasyonu altında 50-100 mg i.v. uygulanabilir. EEG dakika ya da saatler içinde normale döner, konvülsiyon durur. İki ya da üç ayrı antikonvülsana yanıt vermeyen dirençli olgularda kullanılabilir. Sonrasına 50-100 mg/gün tedavide devam edilmelidir.

IV. Gastrointestinal Aciller

Birçok acil durumu içeren gastrointestinal sistem acilleri; konjenital anatomik malformasyonlar (anal atrezi, ileal atrezi, özefagus atrezisi, duplikasyon kistleri vb.), mide duodenum hastalıkları (peptik ülser, duodenal ülser, antrumda veb, pilor stenozu gibi) şeklinde sınıflandırılabilir. Bu bölümde en sık görülen gastrointestinal sistem acil durumu olan hiperbilirubinemi üzerinde durulacaktır.

Hiperbilirubinemi (Sarılık)

Sarılık, bilirubin metabolizmasının herhangi bir basamağında meydana gelen bozukluk sonucu, bilirubin kanda yükselmesi, ardından deri, sklera ve mukozalarda birikmesi ile bu dokuların sarı renge boyanması durumuna verilen addır. Yenidoğan bebeklerde sarılık sık görülmekte olup, zamanında doğan bebeklerin %60-70'inde, prematüre bebeklerin %80'inde hayatlarının ilk haftasında değişen derecelerde sarılık ortaya çıkar. Yenidoğan bebeklerde görülen sarılıkların çoğu fizyolojik sarılıktır ve tedavi gerektirmeksizin 1-2 haftada kendiliğinden düzeler. Yenidoğanların bir kısmında ise sarılık çok ciddi düzeylere ulaşır ve bu durum tedavi edilmediğinde ciddi nörolojik sorunlarına neden olabilir.

Sarılıklı Yenidoğanlarda Tanı ve İzlem

Serum bilirubin seviyesi yüksek olan yenidoğanlar, erken tanı ve uygun tedavi uygulanmaması durumunda, bilirubin kan-beyin bariyerini geçmesi sonucunda ortaya çıkan "bilirubine bağlı nörolojik bozukluk" (BIND) açısından risk altındadırlar. BIND'nin akut dönem bulguları, "Akut bilirubin ensefalopatisi", kronik dönem bulguları ve kalıcı sekelleri ise "Kernikterus" olarak adlandırılır (Tablo 2). Bu yüzden, sarılığı olan tüm yenidoğanların, uygun takip, değerlendirme ve erken tedavisi çok önemlidir.

Sarılık saptanan bir yenidoğan bebekte fizyolojik sarılık ve patolojik sarılık ayırımının iyi yapılması, takip sıklığı ve tedavi planları önerilen kılavuzlara göre planlanmalıdır.

Sarılıklı yenidoğanın incelemeleri aşağıdakileri içermelidir;

- Anne ve bebek kan grubu ve Coombs testleri,
- Direkt veya konjuge bilirubin tayini,
- Tam kan sayımı ve yayma,
- Retikülosit sayımı,
- Gerekli durumda G6PD testi, idrarda redükta madde,
- İdrar analizi ve kültürleri,

- Hasta ve enfeksiyon düşünülen yenidoğanlarda kan ve BOS incelemeleri (kültür),
- Serum/plazma albümin düzeyi,
- End-tidal karbonmonoksit (CO) konsantrasyonu ölçümü,
- Uzamış sarılıklarda idrarda redükta madde, serum TSH ve T4 incelemesi.

Yenidoğan Sarılıklarının Tedavisi

Bilirubin toksisitesinin geçici ve kalıcı etkilerini ortadan kaldırması için sarılığın zamanında tedavisi büyük önem taşır. Yenidoğan bebekte sarılık düzeyinin hangi saatte saptandığı, bebeğin sarılık gelişimi açısından risk faktörlerinin varlığı tedavi planını oluşturmakta ana etmenlerdir. Preterm ve term bebekler için farklı bilirubin değerlerinin eşik olarak kullanıldığı bilinmelidir.

Hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılan başlıca yöntemler:

1. Fototerapi,
2. Kan değişimi,
3. Emzirmenin sıklığını ve etkinliğini artırmak,
3. Farmakolojik ajanlar olarak sıralanabilir.

V. Metabolik Aciller

Yenidoğan bebeklerde birçok metabolik bozukluk acil durumlara neden olmakta ve hayatı tehdit edebilmektedir. Hiperhiponatremi, hiperhipopotasemi, hiperhipokalsemi, asidoz ve alkalozlar yanı sıra hipo-hiperglisemi gibi birçok metabolik bozukluk sıklıkla bu dönemde görülebilmektedir. Yenidoğan döneminde en sık görülen metabolik acil olan hipoglisemi bu bölümde ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Hipoglisemi

Hipoglisemi, kan şekerinin azalması sonucu ortaya çıkan ve çeşitli klinik bulgularla kendini gösteren bir semptomlar kompleksidir. Karakteristik semptomlara kan şekeri düşüklüğünün eşlik etmesi ve kan şekeri normale geldiğinde semptomların düzelmesi Whipple triadı olarak adlandırılır ve hipoglisemi tanısını koydurur.

Term ve preterm bebeklerde kan şekerinin 45-50 mg/dL'nin altında olması hipoglisemi kabul edilir. Bir diğer tanıma göre ise plazma glikoz konsantrasyonunun bütün bebekler için 47 mg/dL'nin altında olması olarak tanımlanır. Kan şekeri düzeyinden ziyade hipogliseminin süresi ve tekrarlayan hipoglisemik değerler prognoz açısından önemlidir.

Bulguları non-spesifiktir. Bilinç değişiklikleri (irritabilite, letarji, stupor), apne, siyanotik atak, takipne, iyi emmeme, hipotermi, tremor, anormal ağlama sesi, konvülsiyon, koma görülebilir.

Hipoglisemi riski yüksek olan yenidoğan bebeklerde sıklıkla geçici hipoglisemi görülür.

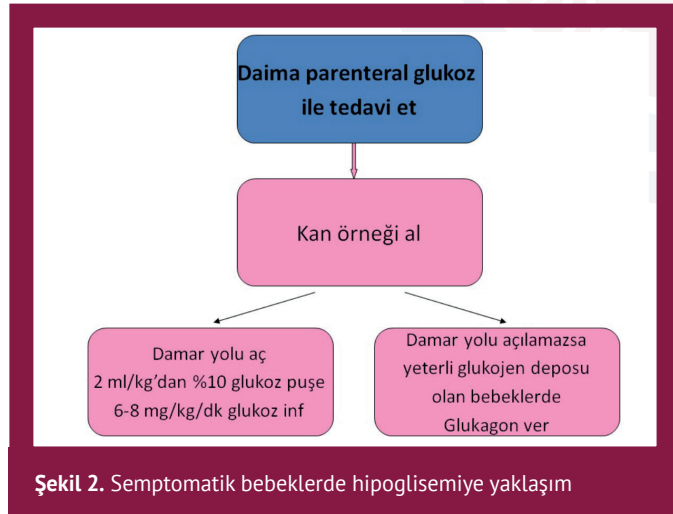
Geçici Hipoglisemi Nedenleri

- Diyabetik anne çocukları (Tip I diyabet, gestasyonel diyabet),
- LGA bebekler,
- Perinatal asfiksi,
- Polisitemi,
- İmmün hemolitik hastalık, kan değişimi uygulanması,
- Sepsis,
- Hipotermi,
- Annelerine doğumdan önce yoğun glikoz perfüzyonu yapılanlar,
- Annenin aldığı ilaçlar: Steroidler, beta reseptör antagonistleri, terbutalin,
- Bebeğe yetersiz glikoz verilmesi,
- Azalmış glikojen depolarına bağlı görülenler (intrauterin büyüme geriliği, SGA, prematüre ve postmatür bebekler, yetersiz kalori alımı).

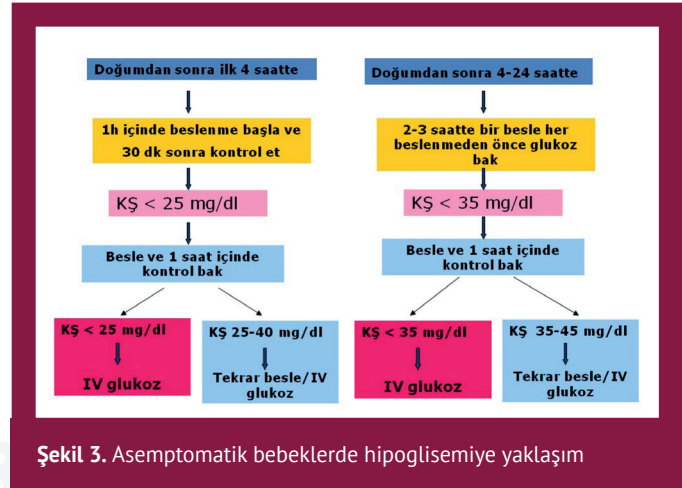
Risk faktörü olmayan asemptomatik sağlıklı term ve terme yakın bebeklerde kan şekeri bakılmasına gerek yoktur. Dekstrostik ile hipoglisemi tanısı konmaz. Mutlaka laboratuvarında kan glikoz düzeyi bakılmalıdır. Tedavi kararı da dekstrostik sonuçlarına göre verilmez. Tam kanda glikoz, serum ve plazma değerlerine göre %10-15 daha düşük, venöz glikoz ise kapiller ve arteriyel glikoza göre %10 daha düşüktür.

Tedavi

Semptomatik bebeklerde IV glikoz başlanır. Parenteral olarak 2 mL/kg %10 dekstroz 5 dakika içinde verilir (200 mg/kg glikoz).



Şekil 2. Semptomatik bebeklerde hipoglisemiye yaklaşım



Şekil 3. Asemptomatik bebeklerde hipoglisemiye yaklaşım

Daha sonra 6-8 mg/kg/dk hızında %10 dekstroz perfüzyonuna devam edilir. Semptomatik bebeklerde Şekil 2 ve asemptomatik bebeklerde Şekil 3'e göre tedavi planı uygulanabilir. Glikoz düzeyleri stabil olduktan sonra (>50 mg/dL) 2 saatlik aralıklarla takiplere geçilir ve 3 kez üst üste ≥ 50 mg/dL değerler elde edildiğinde glikoz infüzyon hızı 2 birim düşülür. Geçici hipoglisemisi olan bebekler sıvı kesildikten sonra 3 beslenme boyunca takip edilir ve KŞ stabil ise takipten çıkarılır.

KAYNAKLAR

- Bülbul A, Uslu HS. Yenidoğan Acilleri. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2014.
- Bülbul A, Uslu HS. Pratik Neonatoloji. Tıbbi Yayınlar Merkezi, İstanbul, 2016.
- Bulbul A, Uslu S. Yenidoğan döneminde sıvı ve elektrolit dengesi. Şişli Etfal Tıp Bülteni. 2012;46:36-42.
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics. 2004;114:297-316.

g- Doğum Travmaları

Dr. Öğr. Üyesi Burcu Cebeci

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İstanbul, Türkiye

Doğum süreci esnasında, mekanik güç sonucu bebeğin yaralanmasına doğum travması denir. Doğum travmaları; doğum ve/veya doğum eylemi sırasında mekanik travmaya bağlı gelişir. Görülme sıklığı 5-8/1,000 canlı doğumdur.

Risk Faktörleri

- Uzamış veya hızlı eylem
- Anormal fetal geliş (yüz, alın, omuz, makat)
- Zor fetal ekstraksiyon (omuz distosisi)
- Çoğul gebelik
- Forseps veya vakum kullanımı
- Kordon dolanması
- Fetal büyüklük (makrozomi)
- Zedelenme neden olacak kolaylaştırıcı fetal anomaliler (osteogenezis imperfekta, hepatosplenomegali)

Yumuşak Doku Travmaları

Eritem ve sıyrıklar, yüzeysel lezyonlardır. Temiz tutulması yeterlidir. Birkaç gün içinde düzelirler. Peteşiler, baş, boyun, göğüs ve sırtta görülebilir. Hemorajik hastalıklarla ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Ekimozlar prematürelde daha sık. Anemi, daha sonra hiperbilirubinemi gelişebilir. Deri altı yağ nekrozu; deri, deri altını tutan keskin kenarlı, sert lezyonlardır. Travma, mekanik bası sonucu oluşur. Kalsifiye olabilirler.

Kaput Suksadenum

Genellikle deri altını kaplayan, ekstraparietal, sıvı ve kan toplanmasıdır. Parietal ve oksipital bölgede, orta hattı sütürleri aşabilir. Birkaç gün içinde düzelir. Tedavi gerektirmez.

Sefal hematoma

Kemik ile periost arasına kanamalardır. Süturları aşmaz. En sık parietal ve oksipital bölgede görülürler. Komplikasyon olarak anemi, hiperbilirubinemiye, bakteriyel enfeksiyon, osteomyelit, lineer kemik fraktürleri, ağır olgular şok görülebilir. Nörolojik semptom varsa radyolojik tetkik gerekir. Kan transfüzyonu, fototerapi gerekebilir. Kanama diyatezi açısından dikkat edilmelidir. Kemik fraktürü varsa beyin tomografisi ile görüntüleme faydalı olabilir.

Subgaleal Hematom

Galea aponevretika ile kafa kemikleri periostunun arasındaki yumuşak dokuya olan kanamadır. Yaygın şişlik orbitalara ve boyuna yayılabilir. Anemi, solukluk görülebilir.

İntrakraniyal Kanamalar

En sık nedeni doğum travmasıdır. Kanama bozuklukları ve damarsal anomalilere bağlı kanamalar nadirdir. Kanama yerine göre; epidural subdural ve subaraknoid kanamalardır.

Subaraknoid kanama

Genellikle asemptomatiktir. Nadiren konvülsiyon olabilir.

Epidural kanama

Epidural seyrek görülür. Tanı güçtür. Klinik bulgular genellikle geçtir.

Subaraknoid kanama

En sık görülen kanamalardandır. Genelde semptomsuz seyredir. Ancak 2-3. günlerde daha çok fokal klonik tipte görülen konvülsiyonlar olabilir.

Subdural Hematom

Doğumdan kısa bir süre sonra görülebilir. Stupor, konvülsiyon, fontanel gerginliği, pupil ışık reaksiyonunun alınamaması ağır olgularda gözlenen bulgulardandır.

Kafa kemiği kırıkları

Çoğu lineerdir. Sefal hematoma birlikte olabilir. Depresyon kırıkları görülebilir. Kafa kaidesi kırıkları şok ile sonuçlanabilir.

Yüz Kırıkları

Yüz kemiklerinin dislokasyonu sonucu oluşur. Burun, mandibula, maksilla, septal kırıkta kırık görülebilir. Klinik bulgular arasında solunum sıkıntısı, beslenme sorunları olabilir. Nazal septal dislokasyonunda sıklıkla stridor ve siyanoz görülebilir.

Yüz siniri paralizileri

1) Santral paralizisi

Yüzün karşı tarafın 2/3 tutar. Nazolabial kıvrım silinmiştir. Ağız köşesi düşer. Ağlamayla tutulan taraf sağlam tarafa çekilir.

2) Periferik yüz felci

Etkilenen tarafta paralizi gözlenir. Göz kapakları açıktır. Ağlarken santral paraliziye benzer olarak ağız köşesi düşer.

Göz Travmaları

Göz kapakları ödemli olabilir ve morarma görülebilir. Orbita kırıklarında, ekstraoküler göz kasları hareketlerinde bozukluk gözlenebilir. Ekzoftalmus görülürse oftalmolojik konsültasyon önerilir. Horner sendromunda miyozis, kısmi ptosis, enoftalmus ve yüzün aynı tarafında anhidroz görülür.

Bunların dışında; konjunktiva altına kanama, korneada ödeme bağlı bulanıklaşma, göz içine kanama, retinal kanama, hipema (ön kamera içine kanama), vitröz hemoraji diğer göz travmaları arasında sayılabilir.

Kulak Travmaları

Kulakta morarma, hematoma, kulak kepçesinin ayrılması, kulak kepçesi kesileri en sık görülen bulgulardır.

Doğum Kırıkları

Zor doğum, makat geliş, iri bebek, travmanın iyi yönetilememesi gibi nedenlerle yenidoğan travmaya maruz kalabilir. Makrozomik bebeklerde sıklıkla unilateral klavikula kırıkları görülmektedir. Klavikula kırıklarından daha az olmakla birlikte ekstremite kırıkları da görülmektedir. Ekstremitelerde kırıklarında humerus kırıkları femur kırıklarından daha sık görülmektedir.

Boyun ve Omuz Yaralanmaları

Klavikula kırığı en sık görülen kırıklardandır. Kol hareketlerinde azalma, klavikulada deformite, krepitasyon alınabilir. Tek taraflı Moro refleksi tanıda önemlidir. Takibinde 7-10 günde kallus oluşumu gelişir.

Brakial sinir felci (Duchenne-Erb paralizi)

Duchenne-Erb paralizi en sık görülen tipidir. Üst kol tutulur, C5-6 servikal sinir kökleri etkilenir. Kol gövdeye yakın ve içe dönüktür. Moro refleksi yoktur. Yakalama refleksi alınır.

Brakial sinir felci (Klumpke)

Klumpke paralizisinde C7-8 ile T1 kökler tutulur. El paralizidir. Bilek hareket etmez. Yakalama refleksi yoktur (düşük el). Aynı tarafta Horner sendromu görülebilir. Kolun tam paralizi mevcutur.

Frenik sinir paralizi

Zor makat doğumu sonrası görülebilir. Genellikle üst brakial sinir paralizi ile birlikte. Siyanoz epizodları görülebilir. Taşipne, düzensiz solunum, karın şişmeden toraks solunumu klinik bulgular arasındadır.

Sternokleidomastoid kas yaralanması

Musküler veya konjenital kortikollis görülebilir. Fizik muayenede sınırları keskin, hareketsiz kitle palpe edilebilir. Boyunda eğrilik görülebilir.

Spinal sinir yaralanması

Medulla spinalisin gerilmesi ile oluşur. Semptomlar tutulum bölgesine göre değişir. Yüksek servikal bölge tutulumunda mortalite yüksektir. Üst veya orta servikal lezyonlarda hipotoni görülebilir. C7-T1 lezyon tutulumlarında: Parapleji, akciğer problemleri gözlenebilir. Parsiyel spinal kord yaralanmalarında spastisite gelişebilir.

Karın organları yaralanmaları

Şok, karında şişkinlik, anemi, iritabilite görülebilir. Karaciğer rüptürü, dalak rüptürü en sık lezyonlardır. Adrenal kanamada; ateş, taşipne, solukluk, siyanoz, zayıf beslenme, şok, kusma, diyare klinik bulgular arasındadır. Böbrek hasarında lomber bölgede kitle, makroskopik hematüri gözlenebilir.

Ekstremiteler hasarlanmaları

Humerus fraktürü, femur fraktürü, radius başı dislokasyonu sık görülen travmalardır. Tanıda kafa grafisi, tomografi, fluoroskopi, servikal-toraksik-vertebra grafisi, MR görüntüleme yöntemleri arasında kullanılabilir.

Tedavi

Subkütan yağ nekrozlarında ilk 6 haftada yakın takip önemlidir. Semptomatik hiperkalsiüri olabilir. Kalsiyum yüksekliği, kusma, ateş, kilo kaybı gözlenebilir. Subgaleal kanamalarda koagülopatilere dikkat edilmelidir. Kafa kemiklerinde kırıklar; lineer kırıklarda tedavi gerekmez. Deprese kırıklarda cerrahi girişim gerekebilir. Yüz siniri paralizilerinde ve yüz kemiği kırıklarında airway kullanım gereksinimi olabilir. Tek taraflı vokal kord paralizisinde küçük porsiyonda, sık beslenme önerilir. Çift taraflı vokal kord paralizi durumunda entübasyon ve ileri olgularda trakeostomi gereksinimi olabilir.

KAYNAKLAR

1. Macdonald S, Henderson C. Mayes' Midwifery. 13th ed. London: Elsevier; 2004.
2. Rudolph AM, Kamei RK, Overby KJ. London: Bailliere Tindall; 2003.
3. Rudolph's Fundamentals Pediatrics Türkçe. 3. baskı. Öncü Basımevi, Ankara.
4. Çavuşoğlu, H. Çocuk Sağlığı Hemşireliği (4. Baskı, Cilt: 2). Ankara: Bizim Büro Basımevi. 2000.
5. Görak TG. Temel Neonatoloji ve Hemşirelik İlkeleri. 2002.
6. Genç Ekti R, Özkan H. Ebeler İçin Yenidoğan Sağlığı ve Hastalıkları. Anadolu Nobel Tıp Kitapevleri. Elazığ, 2016.
7. Lissauer T, Fanafoff A. (2013). Bir Bakışta Neonatoloji. Akademisyen Kitapevi. Ankara
8. Cloherty J. Neonatoloji El Kitabı. Güneş Kitapevi. Ankara. 2014.

h- Yenidoğan Canlandırma Programı: NRP

Prof. Dr. Hasan Sinan Uslu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Son 25 yılda yenidoğan hizmetlerinde standart yaklaşımların yaygınlaşması ve teknolojik alt yapının gelişmesi neticesinde yüksek riskli yenidoğanların yaşama şansı artmıştır. Yenidoğan bakımında yer alan sağlık profesyonellerinin temel amacı riskli yenidoğanları sadece yaşatmak değil kaliteli yaşamı sağlamaktır. Böylelikle bireye, aileye ve topluma yansıyacak orta ve uzun vadeli tıbbi ve sosyal sorunların en aza indirgenmesi sağlanacaktır.

Yenidoğan canlandırma programı sık bilinen ve yaygın kullanılan adı ve kısaltması ile neonatal resusitasyon programı (NRP) yenidoğan bebeğe doğum sırasında müdahalede bulunan tüm sağlık profesyonellerine STANDART yaklaşımları ve becerileri (bilişsel, teknik ve ekip çalışması) kazandırmak amacıyla örgün eğitim olarak gerçekleştirilen ülkemiz ve dünyadaki en yaygın ve etkin eğitim modülüdür. Bu derste yenidoğanların mortalite ve orta ve uzun vadeli morbiditelerinin önlenmesine yönelik doğumhane bünyesinde gerçekleştirilen yenidoğan bebeğin canlandırma programı uygulamaları anlatılacaktır.

NRP Nedir ve Niye Önemli?

Resusitasyon Uluslararası İşbirliği Komitesi, 1992 yılı başından itibaren, tüm dünyadaki başlıca canlandırma kuruluşları arasında işbirliği sağlamak amacıyla kurulmuş olup standart canlandırma yaklaşımlarını yayınlamaktadır. NRP bu standart yaklaşımların en önemlilerinden biri olup her 5 yılda bir güncellenmekte ve uluslararası platformda doğumhanede yenidoğan canlandırma uygulamasının standardizasyonunu sağlamaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre yenidoğan ölümleri ilk 5 yaş ölümlerinin yaklaşık yarısını (%47) oluşturmaktadır. Bu ölümlerin 3/4'ü ilk haftada, 1/3'ü ise doğduğu günde gerçekleşmektedir. Bu gerçeklerden yola çıkıldığında yenidoğan bebeklere doğumhane uygulamaları bebek ölümlerini azaltan temel yaklaşımlardan biri olarak kabul edilmektedir. Dünyada doğum asfiksisine bağlı ölümler yenidoğan ölümlerinin %24'ünü oluştururken Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde bebeklerin sadece %6'sının ölüm nedeni doğum asfiksisi. Bu da NRP'nin etkinliğini ve sağlık profesyonellerinin doğru yaklaşımlarının sonuçlarını ortaya koyan son derece olumlu bir gelişmedir. Ayrıca NRP sadece yaşamın belirlenmesini sağlamakta değil orta ve uzun vadeli nörolojik ve gelişimsel tıbbi sorunların da önlenmesinde rol oynamaktadır.

Sayılarla doğum sonrası canlandırma gereksinimi ve NRP

Doğum sonrası 30 saniye içinde term bebeklerin;

- %85'i herhangi bir desteğe gereksinim duymaz.
- %10'u kurutma ve taktik uyaranla solunum çabasını başlatır.
- %5'ine pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) uygulanacaktır.
- %2'si entübe olacaktır.
- %0,1'ine göğüs kompresyonu yapılacak ve ilaç verilecektir.

NRP doğumların yaklaşık %15'i için gerçekleştirilecek doğru ve standart uygulamaları içerir.

Yenidoğan Canlandırmasının Erişkin Canlandırmasından Temel Farkı Nedir?

Erişkinde sorun genellikle kardiyak kaynaklıdır. Bu nedenle ilk girişim dolaşım problemini çözmek için göğüs kompresyonu olmalıdır. Yenidoğanda ise sorun genellikle solunumsaldır. Yenidoğan canlandırmasında en önemli ve etkin girişim bebeğin akciğerlerini ventile etmektir.

Doğum Öncesi Dönemden Doğum Sonrası Döneme Geçiş Süreci

Doğum öncesi; gaz değişimi plasentada gerçekleştiğinden akciğerlere gitmesi gereken kan akciğerlerin fetal akciğer sıvısı ile dolu olması ve damar direncinin yüksek olması nedeniyle duktus arteriozus aracılığı ile aortaya oradan da placentaya ulaşır. Oksijenlenen kan umbilikal venden sağ kalbe döner. Fetal yaşamda arterial oksijen saturasyonu (SpO₂) %50-60'tır.

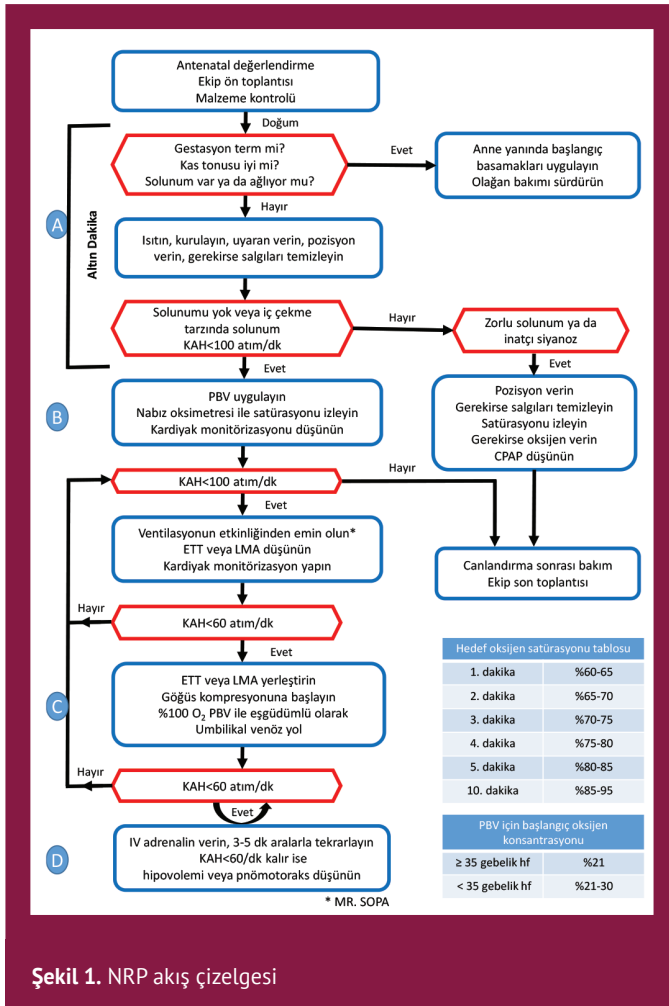
Doğum sonrası; bir miktar fetal akciğer sıvısı bebek doğum kanalından geçerken göğüs kafesinin sıkışmasıyla dışarı atılır. Sıvıyı temizleyen önemli bir unsur, bebeğin soluk almasıdır. Ancak ana unsur, doğum eyleminin başlamasıyla birlikte adrenalin gibi maternal hormonlar ve glukokortikoidlerin fetal akciğerde alveoler sıvının geri emilmesini sağlamasıdır. Alveol dışına itilen sıvı lenfatikler aracılığıyla uzaklaştırılır. Bu arada akciğerlerin havalanması ile pulmoner direnç düştüğü için doğum öncesi kasılı olan damarlar doğum sonrası genişler, akciğer yapısı, sıvı dolu ve etrafında az dolaşım olan alveollerden hava dolu alveoller ve genişlemiş damarlara dönüşür. Doğum sonrası SpO₂ yavaşça artarak ilk 10 dakika içinde %90 ve üzerine çıkar.

Geçiş döneminde sorun olursa; solunum (apne, düzensiz solunum, hızlı solunum) ve dolaşım düzensizlikleri (bradikardi/taşikardi, hipotonisite, solukluk/siyanoz, düşük SpO₂ ve hipotansiyon) ortaya çıkar.

NRP Akış Çizelgesi

NRP uygulamasının temeli akış çizelgesi ile tanımlanmaktadır (Şekil 1). Beş bloktan oluşur. Altıgenler değerlendirme adımlarını/dikdörtgenler ise girişimleri gösterir. Bir bloktan diğerine geçerken bir önceki basamağın yeterli yapıldığından emin olunmalıdır.

1. Hızlı değerlendirme
2. Airway-hava yolunu aç ve spontan solunum destekle
3. Breathing-solunumu destekle
4. Circulation-dolaşımı sağla
5. Drugs-ilaçlar



Şekil 1. NRP akış çizelgesi

Doğumhanede Canlandırma Uygulamasına Kaç Sağlık Personeli Eşlik Etmeli?

Her doğumda; tek görevi bebekle ilgilenmek olan, canlandırmanın başlangıç basamaklarını ve PBV yapabilecek sertifikalı en az 1, riskli doğumlarda ise; en az 2 sağlık çalışanı bulunmalı.

Her Doğumdan Önce Kadın Doğum Ekibine Hangi Sorular Sorulmalıdır?

1. Doğacak bebeğin gebelik haftası nedir? 2. Amniyon sıvısı berrak mı? 3. Risk faktörü var mı? 4. Umbilikal kordon yönetim planınız nedir? [Aktif-canlı preterm ve term bebeklerde klemlenme en az 30-60 saniye geciktirilmelidir. Plasental dolaşımın bozulduğu durumlar (ablasyo plasenta, plasenta previa, vs.) ve canlandırma gereksinimi öngörülen bebeklerde uygulanmaz].

Doğum Sonrası Yenidoğan İlk Nasıl Değerlendirilir?

Üç soru sorulur:

1. Term mi?
2. Tonusu iyi mi?
3. Solunumu var mı veya ağlıyor mu?

Amaç: bebeğin anne yanında mı izleneceğine yoksa canlandırmanın başlangıç basamaklarının mı uygulanacağına karar vermektir. Doğum ile göbek kordonunun klemlenmesi arasında geçen sürede yapılabilir. Aktif-canlı olup 3 soruya "evet" cevabı verilen bebeklere başlangıç basamakları anne göğsünde başlanabilir. Bu 3 sorudan herhangi birine "hayır" cevabı veriliyorsa başlangıç basamakları uygulanmak üzere bebek önceden ısıtılmış açık yoğun bakım yatağı altında alınır.

Başlangıç Basamakları Nelerdir?

1. Sıcaklığın korunması (vücut sıcaklığı 36.5-37.5 °C arasında tutulmalı), 2. Kurulama (ısı kaybını azaltır ve solunumu uyarır), 3. Solunumun uyarılması (nazıkçe yenidoğanın sırtı, gövdesi ya da ekstremiteleri sıvazlanır), 4. Başa ve boyuna pozisyon verilmesi (sırtüstü, baş ve boyun nötral pozisyonda ve hafif ekstansiyonda "koklama" pozisyonu), 5. Gerekliyse salgıların temizlenmesi (önce ağız sonra burun) -doğumdan 30 saniye içinde hepsi tamamlanmalı.

Başlangıç Basamaklarına Bebeğin Yanıtı Nasıl Değerlendirilir?

1. Önce solunum var mı bakılır. Solunumun yoksa (apne) veya iç çekme (gaspıng) tarzında solunum varsa PBV başlanır. 2. Solunum varsa kalp hızına (KAH) bakılır. Bebek soluk alıyorsa bile KAH < 100 atım/dk ise PBV'ye başlanır. Başlangıçta stetoskopta 6 saniye süreyle sayılıp 10 ile çarpılarak saptanır. Muayene ile belirlenemezse ve bebek aktif canlı değil ise nabız oksimetre (preduktal: sağ el veya bileğe) veya elektrokardiyografi ile tespit edilir. Tüm bu uygulamalar bebeğin yaşamının "altın dakika" olarak tanımlanan ilk 1 dakikası içinde karar verilerek başlatılmış olmalıdır.

Solunumu ve KAH ≥ 100 atım/dk olan bebeklerde zorlu solunum varsa veya inatçı siyanoz saptanıyorsa; pozisyon verilip, salgıları temizlenip NRP çizelgesindeki hedef satürasyon değerlerine ulaşamıyorsa oksijen veya sürekli pozitif hava yolu basıncı uygulanır.

Pozitif Basıncılı Ventilasyon Hangi Tıbbi Cihazlarla ve Nasıl Uygulanır?

Kendi şişen balon (genellikle özel firma adı olan ambu ismi ile özdeşleşmiştir), anestezi balonu (çok nadir kullanılır) veya T-parça canlandırıcı denilen bir cihaz eşliğinde verilebilir (Şekil 2). Tüm cihazlar bebeğin yüzüne bir maskenin yerleştirilmesi ile uygulanır. Maskenin önce alt kısmı tam çenenin üstünde durmalı ardından üst kısmı burun kökünün üstünde veya hemen altında durmalıdır. Uygulama sırasında oksijen oda havasında (%21) başlanmalıdır (<35 hafta %21-30 olabilir). Gereğinde hedef oksijen SpO₂ değerine ulaşabilmek için oksijen miktarı artırılabilir. PBV için hedeflenen hız: 40-60 soluk/dk (yani bir yenidoğanın soluk alma hızı). Saniyede yaklaşık 1 solunum şeklinde ayarlayabiliriz. “Sık...ki...üç, sık...ki...üç” şeklinde ritim tutulur. Kendi şişen balon ile sık denilince balon sıkılır. İki-üç denilince balon bırakılır. T-parça canlandırıcı aleti ile basınç, oksijen düzeyi ve hız kontrol edilebilir. Yukarıdaki ritim eşliğinde T-parça canlandırıcının üst kapağının parmak ile kapatılıp açılması ile gerçekleştirilir.



Şekil 2. Balon maske ve T-parça canlandırıcı

PBV'ye Bebeğin Yanıtı Nasıl Değerlendirilir?

PBV'nin başarılı olduğunun en önemli göstergesi KAH'nin yükselmesidir. Bu nedenle KAH ilk 15 saniye süresince dinlenmeli ve 15 saniye sonunda ilk değerlendirme yapılmalıdır:

Eğer KAH artıyor veya artmasa bile bebeğin göğüs hareketi varsa (PBV ile akciğerlerin havalandığı kabul edilir) PBV 30 saniyeye tamamlanır. Ama KAH artmıyor ve göğüs kalkmıyorsa o zaman ventilasyon düzeltici adımlar [MR SOPA (Şekil 3)] uygulanarak PBV'nin etkin yapılması sağlanarak PBV 30 saniye gerçekleştirilir.

	Düzeltilen adımlar	Girişim
M	Maskeyi yerleştirin (Mask)	Maskeyi yüze tekrar yerleştirin. 2-el tekniğinin kullanılması düşünülebilir.
R	Tekrar pozisyon verin (Reposition)	Başı nötral veya hafif ekstansiyon pozisyonuna getirin
5 defa PBV uygulayın ve göğüs hareketini tekrar değerlendirin hareketi yoksa diğer adımlara devam edin		
S	Ağız ve burnu aspire edin (Suction)	Puar veya aspirasyon kateteri kullanın
O	Ağız açın (Open mouth)	Ağız açın ve çeneyi ileriye itin
5 defa PBV uygulayın ve göğüs hareketini tekrar değerlendirin hareketi yoksa diğer adımlara devam edin		
P	Basıncı arttırın (Pressure)	5-10 cmH ₂ O artışlarla basınç arttırın; maksimum 40 cmH ₂ O
5 defa PBV uygulayın ve göğüs hareketini tekrar değerlendirin hareketi yoksa diğer adımlara devam edin		
A	Alternatif havayolu (Alternative airway)	ETT veya laringeal maske yerleştirin
PBV'ye devam edin, göğüs hareketini ve akciğer seslerini değerlendirin		

Şekil 3. MR SOPA-ventilasyon düzeltici adımlar

Etkin PBV (30 saniye) sonrasında KAH'nin ikinci değerlendirilmesi yapılır. Eğer KAH ≥ 100 atım/dk ve spontan solunumu devam ediyorsa PBV'ye son verilebilir. Eğer KAH 60-99 atım/dk'ya artmış ise PBV'ye devam edilir. Eğer KAH 60-99 atım/dk artmıyor ise ventilasyon uygulaması kontrol edilir ve hedef SpO₂'ye ulaşmak için oksijen ayarlanır. Ama KAH <60 atım/dk ise PBV'ye kalp yeterli yanıt verememektedir artık yapılmamışsa bebek entübe edilerek veya laringeal maske yardımı ile (çok nadir) etkin ventilasyon sağlanarak göğüs kompresyonuna başlanır.

Göğüs Kompresyonu Nasıl Uygulanır?

Sternuma basınç uygulandığında; kalp sıkıştırılır ve kan arterlere pompalanır. Sternumdaki basınç bırakıldığında; kalp yeniden kan ile dolar ve kan koroner arterlere doğru ilerler.

Uygulamayı yapacak kişi bebeğin başında yer alır. Yardımcı oksijen düzeyini %100 olarak ayarlar. Her iki elin başparmakları proksimal eklemde kırık olarak bası dik uygulanacak şekilde sternum üzerine konur. Diğer parmaklar sırta destek sağlar. Kompresyon bölgesi sternumun 1/3 alt kısmıdır. Bu bölge, her iki meme başından geçen hayali çizginin altında kalan ve ksifoide kadar olan yerdir. Bası alanı ksifoidi içermemelidir. Göğüs ön arka çapının 1/3'ü kadar derinlik uygulanarak komprese edilir. Kompresyon sırasında parmaklar göğüsten ayrılmamalıdır.

Uygulama KAH'a uygun olarak 2 saniyede 3 kompresyon/1 ventilasyon-1 dakikada 90 kompresyon/30 ventilasyon şeklinde gerçekleştirilir. Önce üç kompresyon yapılır. Üçüncü

kompresyonun ardından ventilasyon işlemleri gerçekleşir. Bu döngü, 2 saniyede tamamlanmalıdır. Uygulamanın ritmi kompresyonlar için “bir ve iki ve üç ve” ventilasyon için “sık ve” şeklindedir. Eşgüdümün sağlanması için kompresyonu yapan yüksek sesle sayar.

KAH'a 60 saniye süreyle eşgüdümlü ventilasyon ve kompresyon uygulandıktan sonra bakılmalıdır. KAH 60 atım/dk veya üzerine çıktığında kompresyon durdurulur. Eğer <60 atım/dk ise KARDİO akroniminde yer alan uygulamalar gerçekleştirilir (Şekil 4) ve adrenalin verilir.

Kalkan göğüs: Her soluk ile göğüs hareket ediyor mu, kalkıyor mu?
Alternatif hava yolu: endotrakeal tüp veya laringeal maske yerinde mi?
Ritim: 3 kompresyon + 1 ventilasyon (her 2 saniyelik döngüde) uygulanıyor mu?
Derinlik: Kompresyon derinliği göğüs ön arka çapının yaklaşık üçte biri kadar mı?
Inspire edilen havanın
Oksijen konsantrasyonu %100 mü

Şekil 4. KARDİO akronimi

Adrenalin Etkisi Nedir, Ne Zaman, Ne Şekilde ve Hangi Dozda Uygulanır?

Altmış saniye etkin PBV ve kompresyon (%100 oksijen ile) sonrasında KAH <60 atım/dk ise uygulanır. Umbilikal ven yolu (ilk tercih edilen), kemik içi yol (umbilikal ven bulunamazsa), endotrakeal tüp (daha az etkili) veya periferik İV yol (önerilmez) ile uygulanır. Yenidoğan canlandırmasında adrenalinin yalnızca

0,1 mg/mL çözeltisi kullanılmalıdır. Damar içi (umbilikal ven dahil) ve kemik içi yoldan 0,2 mL/kg, endotrakeal tüpten ise 1 mL/kg dozunda olabildiğince hızlı uygulanır. Uygulama sonrası 3 mL SF verilir. Adrenalin dozu her 3-5 dakikada bir yinelenir.

Volüm Genişletici Ne Zaman Düşünülmalıdır?

Bebek canlandırmaya yanıt vermiyorsa; şok bulguları var veya akut kan kaybı öyküsü varsa uygulanır. Serum fizyolojik (%0,9 NaCl) veya O Rh (-) eritrosit süspansiyonu (ağır fetal anemi durumunda) 10 mL/kg dozunda damar veya kemik içi yolla 5-10 dakika içinde verilir.

Canlandırmaya ne kadar devam etmeliyiz?

Eğer yaşamın 10-20 dakikalarında kalp atımı hiç yoksa bu ölümün ve ağır sekelin göstergesidir. Bu tür bir bebeğin canlandırma sonrasında yaşama dönme olasılığı çok düşüktür, yaşama dönse bile çok ağır sekeller nedeniyle kısa sürede bu bebekler kaybedilebilir. Erken dönemde sağ kalan bebeklerde de genellikle ağır nörolojik hasarlar oluşur. Bireysel karar verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Aziz K, Lee HC, Escobedo MB, Hoover AV, Kamath-Rayne BD, Kapadia VS, et al. Part 5: Neonatal Resuscitation 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2020;142:524-550.
2. Mascola MA, Porter TF, Chao TT. ACOG committee opinion. Delayed Umbilical Cord Clamping After Birth. ACOG. 2020;136:e100-e1005.
3. Uslu S, Bulbul A, Can E, Zubarioglu U, Salihoglu O, Nuhoglu A. Relationship between oxygen saturation and umbilical cord pH immediately after birth. PEDIATR NEONATOL. 2012;53:340-345.

i- Perinatal Asfiksi

Prof. Dr. İlke Mungan Akın

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ VE TANIM

Asfiksi; iskemi (azalmış kan akımı) ve hipoksinin (azalmış oksijen) bir arada olması durumudur. Perinatal asfiksi tanımı ise, doğumdan hemen önce, doğum esnasında ya da hemen sonrasında fetüse/yenidoğana giden kan akımının ya da gaz değişiminin azalması ya da tamamen yok olması durumudur. Bu peripartum dönemde fetüse/yenidoğana giden kan akımı ve/veya oksijenin azalması ciddi sistemik ve nörolojik sekellere neden olabilir. Doğum öncesinde plasental ve/veya doğumdan hemen sonra pulmoner gaz değişiminin azalması ya da olmaması hayati organlara parsiyel (hipoksi) ya da tam olarak (anoksi) oksijen ulaşmamasına neden olur. Bu da progresif hipoksemiye ve hiperkapniye neden olur. Neonatal hipoksik iskemik ensefalopati spesifik olarak perinatal asfiksinin nörolojik sekeline verilen isimdir.

EPİDEMİYOLOJİ

Gelişmiş ülkelerde perinatal asfiksinin insidansı 1,000 doğumda 2 iken maternal ve neonatal bakıma ulaşmanın zor olduğu gelişmekte olan ülkelerde 10 kat daha fazladır. Etkilenen bebeklerin %15-20'si neonatal dönemde kaybedilirken, hayatta kalanların yaklaşık %25'inde kalıcı nörolojik sekel kalmaktadır.

ETİYOLOJİ

Perinatal asfiksi; anne kaynaklı, uterus, plasenta ve kord kaynaklı nedenler dışında intrapartum enfeksiyon sebebiyle de görülebilir. Dikkatli bir obstetrik ve peripartum öykü ile etiyolojik nedene her zaman olmasa da ulaşılabilir. Olguların çoğunda perinatal asfiksi intrapartum olarak oluşsa da %20'si antepartum, daha da azı erken postnatal dönemden kaynaklanır. Anne kaynaklı nedenler arasında özellikle annede hemodinamik instabilite yaratan kanama, hemodinamik kollaps, amniyon sıvı embolisi, ciddi abdominal travma yer alırken, uterus ve plasenta kaynaklı nedenlerde uterus rüptürü, abrupsiyo plasenta/plasenta dekolmanı yer almaktadır. Umbilikal kordla ilişkili olarak ise gergin kord, kord prolapsusu gibi durumlar perinatal asfiksiye yol açmaktadır. Maternal enfeksiyonlar özellikle doğum öncesi/ sırası ateş de önemli bir nedendir.

PATOFİZYOLOJİ

Dokulara oksijen taşınmasında azalma ya da tamamen kesilme olması durumunda oksijen ve glukoz ihtiyacı karşılanamayan tüm dokularda anaerobik glikoliz ve laktik asidoz ortaya çıkacaktır. Doku pH'sinde düşme, oksijen olmaksızın üretilen ATP'nin azalması, ATP bağımlı Na⁺-K⁺ pompalarının çalışmaması, sodyumun hücre içine girip, hücrelerin önce şişmesine, depolarize olmalarına ve hücre ölümüne, hücre ölümü sonrasında da açığa çıkan hücre artıklarına bağlı olarak enflamatuvar mediatörlerin artması sekonder hücre hasarını artırmaktadır. Bu hasarlar özellikle kanlanmanın fazla olduğu öncelikle beyin dokusu başta olmak üzere karaciğer, myokard, akciğer ve böbrek dokularında hasara sebep olmaktadır. İlk hasardan sonraki 6 saatteki latent faz önemli olup, bu dönemde reperfüzyon ile birlikte bazı hücreler kurtulmaktadır. Sonraki 24-72 saat süresince ise geç ikincil nöronal hasar, apoptozis ve hücre ölümü görülmektedir.

KLİNİK

Yaşanan hipoksinin süresine ve ciddiyetine bağlı olarak nörolojik, solunumsal, kardiyak, renal ve hepatik sistemlerde farklı derecelerde etkilenmeler tespit edilebilir.

Nörolojik: Hipoksik iskemik ensefalopati, tonus ve bilinç değişiklikleri, konvülsiyon,

Solunumsal: Solunum yetmezliği, sekondersurfaktan eksikliği, persistan pulmoner hipertansiyon, pulmoner kanama,

Renal: Akut tübüler nekroz ve uygunsuz ADH'ye bağlı oligüri-anüri, akut böbrek yetmezliği,

Karaciğer: Hepatosit hasarına bağlı karaciğer sentez fonksiyonlarında bozulma, faktör eksiklikleri, koagülopati, dissemine intravasküler koagülasyon,

Kardiyak: Hipotansiyon, bradikardi, kapak yetmezlikleri,

Kemik iliği: Hipoksiye bağlı normoblastemi, myeloid seride baskılanma, trombositopeni, lökopeni görülebilir.

Klinik Sarnat ve Sarnat sınıflaması ile değerlendirilmektedir.

LABORATUVAR

Solunumsal ve metabolik asidozu değerlendirmek, laktat düzeyi ile hipoksinin süresini ve ciddiyetini değerlendirmek için kan gazı önemlidir. Mümkün sekord kan gazı ya da bebek stabil hale gelince alınan ilk kan gazı tanı ve yaklaşımda belirleyicidir. Serum transaminaz (ALT/AST) değerlerindeki artış ve koagülasyon testlerindeki bozulma karaciğer etkilenmesinin düzeyini göstermede ve takip etmede önemlidir.

Kan üre azotu ve kreatinin değerlerinin takibi böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve takibi için gereklidir. CK-MB ve troponin değerleri myokard hasarını değerlendirmek amacıyla kullanılır. Fizyolojik olarak stres altında olan bebek glukoz depolarını hızlıca kullanacağı için yakın kan şekeri takibi yapılmalıdır. Tam kan sayımında trombositopeni, lökopeni varlığı açısından tam kan sayımı önemlidir.

RADYOLOJİ

Akciğer grafisi özellikle entübasyon ihtiyacını, resesütasyon sonrası gelişen solunum sıkıntısında pnömotoraks varlığını ve surfaktan ihtiyacını değerlendirmek için çekilebilir. Kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ve özellikle persistan pulmoner hipertansiyon tanısında ekokardiyografi yardımcı olacaktır. Beyin etkilenmesinde ise kraniyal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve en önemlisi kraniyal manyetik rezonans görüntüleme gerekebilir. Konvülsiyonu olan olgularda yatak başı amplitüdü veya konvansiyonel elektroensefalografi yardımcıdır.

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar, neonatal miyopatiyi içeren nöromusküler hastalıklar, beyin tümörleri ve gelişimsel defektler akılda tutulmalıdır.

TEDAVİ

Hastadaki asfiksünün ciddiyetine göre hasar gören organ tutulumuna göre bireysel yaklaşım gerekmektedir. Perinatal asfiksyeye maruz kalan bebekler yatırılarak izlenmelidir. Öncelikle destek tedavi sağlanmalıdır. Uygun miktarda sıvı verilmesi, aldığı ve çıkardığı-takip edilmesi, oksijenizasyonun sağlanması, vital bulgularının normal sınırlarda tutulması (normokarbi, normotansiyon), sepsis bulguları olanlarda antibiyotik tedavisi, solunum yetmezliği olanlarda non-invaziv veya invaziv solunum desteği sağlanması önemlidir. Hipoksik iskemik ensefalopati için hipotermi tedavi kriterlerini karşılayan hastalarla ilgili tedavi detayları HİE başlığı altında verilmiştir.

Solunum sıkıntısı ve persistan pulmoner hipertansiyon tedavisinde entübasyon, sürfaktan, oksijen, yüksek frekanslı ventilasyon, inhale nitrik oksit gibi özgül tedaviler hastaların ihtiyacı doğrultusunda uygulanmaktadır. Koagülopati durumunda kan ürünleri ile desteklemek, myokard disfonksiyonuna inotrop desteği sağlamak, akut tübüler nekroza bağlı böbrek yetmezliğinde sıvı-elektrolit tedavisinin yakından takip edilip düzenlenmesi gerekmektedir. Ciddi olgularda diyaliz ihtiyacı olabilmektedir. Bu olgularda tüm bu tedavi seçeneklerine rağmen ölüm olabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Rainaldi MA, Perlman JM. Pathophysiology of Birth Asphyxia. Clin Perinatol. 2016;43:409-422.
2. Gillam-Krakauer M, Gowen CW Jr. Birth asphyxia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

j- Prematürelilik ve Sorunları

Prof. Dr. Güner Karatekin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ

Yenidoğan, bebek ve çocuk ölüm hızları bilgisi, ülkelerin en önemli gelişmişlik göstergelerindedir. Bu nedenle, yenidoğan, bebek ölüm hızı ve nedenlerinin bilinmesi, ülkelerin sağlık politikalarının belirlenmesinde kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, dünya çapında beş yaş altı ölüm sayısının 1990'da 12,7 milyondan 2017'de 5,4 milyona, aynı dönemde bebek (ilk doğum gününden önce) ölümlerinin 8,9 milyondan 4,1 milyona düştüğü bildirilmektedir. Görüldüğü gibi bebek ölümleri beş yaşın altındaki ölümlerin %75'ini teşkil etmektedir. Dünyada 1990 yılında 5,1 milyon yenidoğan hayatın ilk 28 gününde ölümlerini, 2017 yılında ise 2,5 milyon yenidoğanın bu dönemde kaybedildiği bildirilmektedir. Bu rakam 5 yaş altı ölümlerin yarıya yakını (%47) teşkil etmektedir. Yenidoğan ölümlerinin azaltılması için yenidoğan ölüm nedenleri bilinmesi, ölümlerin azaltılmasına yönelik önlemlerin alınması için yol göstericidir. Yenidoğan ölümleri incelendiğinde olguların %36'sının prematürite, %23'ünün intrapartum komplikasyonlar, %15'inin sepsis, %10'unun doğumsal anomalilere bağlı geliştiği bildirilmiştir. Yenidoğan ölümlerinin 1/3'ü prematüre bebekler olması nedeniyle prematüre doğan bebeklerin sorunlarını bilmek, prematüre ölümlerin azalması için alınacak önlemler açısından önemlidir.

TANIM

Annenin son adet tarihine (SAT) göre 37 gebelik haftası tamamlanmadan veya annenin SAT'den sonraki 259. günden erken doğmuş yenidoğan prematüre olarak tanımlanır. Preterm doğan bebekler kendi içinde gebelik haftasına göre 340/7-366/7 GH doğanlar geç preterm, 32-34 GH doğanlar hafif preterm, 29-32. GH doğanlar orta preterm, <28 GH doğanlar ileri preterm kabul edilmektedir. Bebeklerin doğum ağırlığına göre sınıflamasında ise <2,500 gram altında doğanlar düşük doğum ağırlıklı, <1,500 gram altında doğanlar çok düşük doğum ağırlıklı ve <1,000 gram doğanlar aşırı düşük doğum ağırlıklı olarak kabul edilmektedir. Yenidoğanın gebelik hafta tayininde SAT'nin yanında, prenatal ilk trimesterde yapılan fetal ultrasonografi ve doğum sonrası yenidoğan gebelik haftası tayini skorlama sistemleri (Ballard, Dubowitz, Müyesser Tuncer vb.) ile yapılabilmektedir. Ayrıca tüm yenidoğanlarda yapıldığı

gibi, preterm bebeklerin de gebelik haftasına göre uygun [AGA-appropriate gestational age), gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı (SGA)-small for gestational age) veya gebelik haftasına göre büyük doğum ağırlıklı (LGA)-large for gestational age] preterm yenidoğan oldukları belirlenmelidir.

Gebelik haftasının doğru belirlenmesi ve tanımlamaların doğru yapılması prematüre bebekteki beklentiler, gelişecek sorunları öngörmeye aile ve hekim yönünden önemlidir. Ayrıca prematüre bebeklerin takiplerinde postnatal yaş (günün tarihi-doğum tarihi haftası), postkonsepsiyonel yaş [gestasyon yaşı + postnatal yaş (hafta) ve düzeltilmiş yaş (gebelik yaşı + postnatal yaş-40 hafta)] gibi tanımlamalar kullanılmaktadır.

Epidemiyoloji

Ortalama her 10 yenidoğandan biri prematüre olarak doğmaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu 2017 verilerine göre ülkemizde canlı doğan bebek sayısı 1 milyon 291.055 olup, yaklaşık yılda 130.000 prematüre bebek doğmaktadır. Prematüre doğum oranı Amerika Birleşik Devletleri'nde %12, Avrupa'da %5-7 olduğu bildirilmektedir.

Etiyoloji ve Patogenez

Prematüre doğum nedeni çoğu zaman multi-faktöriyeldir. Prematüre doğum nedenleri arasında fetüs, uteroplantal ve anneye ait nedenler ile diğer farklı nedenler bildirilsede, birçok olguda erken doğum nedeni saptanamayabilir. Fetal nedenlerden çoğul gebelik, eritroblastosisfetalis, fetalhidrops (immün ve non-immün), fetal distress gibi nedenler etken olabilir. Uteroplantal nedenlerden uterus anomalileri, servikal yetersizlik, plasenta previa, abruptio plasenta gibi etkenler sıralanabilir. Annede preeklampsi, kalp ve böbrek gibi kronik hastalıklar, enfeksiyonlar (*Listeria*, B grubu Streptokok, idrar yolu enfeksiyonları, korioamniyonit), madde kullanımı (kokain, sigara), sık doğum, anne yaşının <16 yaş veya >35 yaş olması risk faktörü olarak bildirilmektedir. Diğer nedenlerden ise erken membran rüptürü, polihidramnios, ilaç etkisi, düşük sosyoekonomik-kültür düzeyi vb. nedenler söylenebilir.

Klinik

Preterm bebeklerde fizik muayene bulguları gebelik haftasına göre farklılık göstermekte olup, deri ince ve saydam, lanugosu bol, ayak taban kırışıklıkları gelişmemiş, meme başı ve areola

gelişmemiş, gözleri kapalı, kulak kepçesinde kıkırdak gelişmemiş ve yumuşak, dış genital organlar gelişmemiş, yenidoğan refleksleri yeterince gelişmemiştir.

PRETERM YENİDOĞANIN SORUNLARI

Prematüre bebeklerin sorunları bebeğin doğum gebelik haftasına bağlı olarak fizyolojik ve metabolik immatürite ile yakından ilişkili olup, tüm sistem ve organları etkilenebilir. Yenidoğanın gebelik haftası azaldıkça prematüre bebeğin sorunları artmakta ve daha ciddi olduğu bilinmektedir. Sorunları yoğun bakım ünitesinde görülen erken dönem sorunları ve taburcu olduktan sonra görülen geç dönem sorunlar olarak ayırabiliriz. Artmış morbidite ve mortalite nedeniyle özellikle çok düşük doğum ağırlığında veya 32 GH'den önce doğan bebekler yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan bir merkezde doğmalıdır. Prematüre doğumun gerçekleşmesi beklenen gebelik durumunda anne adayının bir merkeze transferi yapılmalıdır. Doğum öncesinde ebeveynlerle görüşülmeli, olası mortalite ve morbiditeler hakkında bilgi verilmelidir.

Isı Kontrolü

Hipotermi, yenidoğanlarda vücut ısısının azalması, yenidoğanda özellikle preterm bebeklerde morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır. Preterm bebeklerin deri altı yağ dokusunun az, derisinin ince, vücut kitlesine oranla vücut yüzeyi alanı geniş (vücut alanı m²/kg), kahverengi yağ dokusu az, soğuğa karşı metabolik yanıtın çok sınırlı olması nedeniyle ısı kontrolünü yeterince sağlayamazlar. Bu nedenle özellikle doğum odasına, transport sırasında, yaşamın ilk günlerinde, bebeğin deri ısısı sıcaklığının 36,0 °C-36,5 °C arasında tutulması önem arz etmektedir.

Isı kaybı radyasyon (ışınım); bebekle teması olmayan, yakın soğuk katı yüzeylere ısı kaybı; konveksiyon (hava akımı) bebekten çevredeki havaya ısı kaybı; kondüksiyon (iletim); bebekle teması olan soğuk yüzeye doğru ısı kaybı ve evaporasyon (buharlaştırma); bebeğin deri ve solunum yolundan buharlaştırma ile gerçekleşmektedir.

Isı kontrolü için doğum salonunun sıcaklığı, 23-25 °C'de tutulmalı ve doğumdan önce radyant ısıtıcı açılmalıdır (radyant ısıtıcı ve kuvöz 15-20 dakika önceden ısıtılmalıdır). Doğumdan hemen sonra ısıtılmış kuru havlu ile sarılmalı, bebeğin başına şapka takılmalı, kurulama, ıslak havluları uzaklaştırma ve <32 GH bebeklerin doğumda polietilen plastik torbaya konulması ile preterm bebek hipotermiden korunur. Preterm bebek doğumhanede yıkanmamalıdır. Doğumhaneden yoğun bakım ünitesine transportu önceden ısıtılmış transport kuvöz ile sağlanır. Yoğun bakım ünitesine kuvöz ısısı bebeğin gebelik haftasına ve postnatal yaşa göre ayarlanır. Ortam ısısının uygun olmalı ve yenidoğan uygun giydirilmelidir.

Enfeksiyonlar

Yenidoğan, özellikle prematüre bebeklerin enfeksiyonlar en önemli mortalite ve morbidite nedeni olup, ileriye yönelik nörogelişimsel, büyüme ve gelişme sorunlarının artmasına neden olmaktadır. Preterm bebeklerin immün sistemi yeterince olgunlaşmadığı için enfeksiyonlara eğilimleri fazladır. Mikropların invazyonunu önleyen doğal engeller deri ve mukozalar, yenidoğanda yapılan invaziv girişimler deri ve membranların bütünlüğünü bozarak enfeksiyon riskini artırır. Enfeksiyonları önlemek için az elle çok gözle prensibine uyulmalı, preterm bebeklere dokunmadan önce ve sonra ellerimiz yıkanmalıdır. El temizliği preterm bebekleri enfeksiyonlardan korumak için alınan en iyi önemli uygulamadır.

Solunum Sorunları

Respiratuvar Distres Sendromu (RDS), prematüre apnesi, pulmoner kanama, pulmoner hipertansiyon, hava kaçakları, bronkopulmoner displazi (kronik akciğer hastalığı) gibi nedenler prematürelere solunum sorunları olarak sıralanabilir.

Respiratuvar Distres Sendromu: Preterm doğum ile ilişkili en önemli pulmoner morbidite olup, en önemli mortalite nedenidir. RDS, akciğerlerde surfaktan üretimi ve fonksiyonundaki gelişimsel yetersizliğin yanı sıra yapısal immatürite nedeniyle gelişir. RDS klinik olarak, doğum sonrası erken dönemde takipne, retraksiyon, inleme ve siyanozun eşlik ettiği solunum sıkıntısı bulguları ile ortaya çıkar. Uygun prenatal takip, preterm doğumun önlenmesi, antenatal steroid tedavisi, doğum salonunda uygun yaklaşım, surfaktan replasman tedavisi ve uygun ventilasyon yönetimi ile RDS ilişkili morbidite ve mortalite azalmaktadır.

Prematüre apnesi: Apne, bradikardinin (<100 atım/dakika) eşlik ettiği 20 saniyeden uzun süren solunum durması olup, santral, obstrüktif veya mikstapne olabilir. Değişik sistem ve organların bozukluklarında apne gelişebileceği için prematüre apnesi demeden önce ayırıcı tanıda üst hava yolu obstrüksiyonu, enfeksiyonlar, intrakraniyal kanama, asfiksi, anemi, polisitemi, ısı dengesizliği, metabolik ve elektrolit dengesizliği (hipoglisemi, hiponatremi, hipernatremi, hiperkalemi, hipokalsemi), gastroözofageal reflü, beslenme bozukluklar, ilaçlar, girişimler gibi birçok neden dışlanmalıdır. Prematüre apnesinin en önemli nedeni santral sinir sistemi immatüritesidir. Prematüre apne tedavisinde hipoksi hızla düzeltilmeli, altta yatan neden hızla saptanıp tedavi edilmelidir. Prematüre apnesinde kafein tedavisi yanında ağır olgularda non-invaziv veya invaziv mekanik ventilasyon desteği gerekebilir.

Kronik akciğer hastalığı (bronkopulmoner displazi): Başta gebelik haftası ile ilişkili olup, prenatal ve postnatal birçok nedene bağlı olarak alveoler ve pulmoner gelişimin olumsuz etkilenmesi sonucu gelişen bir kronik akciğer sorunudur.

Metabolik Sorunlar

Doğum sonrası ile yenidoğan tüm ihtiyaçları kendisi karşılamak durumunda olması ve preterm bebeğin metabolik adaptasyon sürecinde hipoglisemi, hiperglisemi, hipokalsemi, hiponatremi-hipernatremi, asidoz, alkaloz gibi metabolik sorunlar çok sık görülür. Metabolik bozukluklar özellikle en sık gördüğümüz hipoglisemi kalıcı nörolojik hasara neden olarak, hayat boyu nörolojik bulgulara neden olabilir. Doğumla glukagon ve katekolaminlerde artış ve insülinde azalma gelişir, hepatik glikojenoliz ve glukoneogeneze glukoz sağlanır. Hayatın ilk 1-2 saatinde tüm bebeklerde kan glukoz düzeyi en düşük değerler saptanıp, 2-4 saat içinde kompensatuvar mekanizmalar devreye girerek kan glukoz değerinin 40-60 mg/dL olduğu bildirilmektedir. Prematüre bebeklerde yetersiz glikojen-yağ dokusu olması, hepatik enzim sistemi immatür olması, hormonal regülasyon ve insülin salınımı immatür olması nedeniyle bu düşüş daha belirgindir ve daha uzun devam edebilir. Hipoksik olaylar substrat ihtiyacını artırır, hipoglisemi gelişimi için artmış risk oluşturur. İlk günlerde yenidoğanda serum glukoz düzeyinin 50 mg/dL (2,8 mmol/L) üzerinde olması hedeflenir. Metabolik sorunlar gelişmeden uygun enteral ve parenteral beslenme, uygun sıvı-elektrolit tedavisi uygulamak, takipte kontrolleri yapılarak ileride gelişecek nörolojik sorunların engellenmesi hedeflenir.

Beslenme Sorunları

Fetüsün tüm gereksinimleri anne tarafından karşılanır. Fetüsün son trimesterde hızlı büyümesi nedeniyle enerji ve mineral (Ca, P, Fe vb.) gereksinimleri yüksektir. Preterm bebeklerin, intrauterin dönemdeki fetüsün büyüme hızlarının doğumdan sonra da aynı büyüme eğrisinde devam etmesi için term yenidoğanlara göre daha yüksek enerji, protein, mineral desteğine ihtiyaç duyarlar. Ayrıca sepsis, Respiratuvar Distres, Bronkopulmoner Displazi gibi sorunlarda enerji ihtiyaçları artar. Enteral beslenemeyen veya yetersiz enteral beslenen bebeklere metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için iv. total parenteral beslenme verilmelidir. Emme, yutma ve soluma koordinasyonu tam gelişmediği için intragastrik sonda ile beslenme gerekebilir. Dengeli ve yeterli beslenme ile her yenidoğanın kendi büyüme ve nörogelişimsel genetik potansiyeline ulaşması hedeflenmelidir. Bu hedefler doğrultusunda hem enteral hem de parenteral beslenmenin erken ve yüksek miktarda başlatılmalıdır. Yeterli ve dengeli beslenme ile büyüme ve gelişme geriliği engellenmelidir. Bunun için her bebeğin gebelik haftası ve hastalık durumuna göre ihtiyaçları hesaplanır. Erken dönemde yeterince protein, Ca, P desteği sağlanmadığında, prematüre osteopenisi de ciddi sorun teşkil etmektedir. Ayrıca demir depolarının yetersiz, eritrosit ömrünün kısa ve tetkik için alınan kan volümünün yüksek olması preterm bebeklerde aneminin daha erken dönemde görülmesine neden olmaktadır. Prematürede,

hayatın ilk gününden itibaren az da olsa barsakları beslemek amaçlı trofik etkili minimal enteral beslenme başlanmalıdır. İlk beslenme anne sütü olmalıdır. Özellikle 32. GH'den önce doğan preterm bebeklerde zenginleştirilmiş anne sütü veya prematüre formül sütler tercih edilmelidir. Prematürelde ciddi sorunlardan biri olan nekrotizan enterokolit, kolestatik sarılık, inguinal herni de görülebilir.

Erken bebeklik dönemindeki beslenme özelliklerinin, büyüme ve gelişme, bebeğin beyin yapısı ve nörolojik gelişme, bilişsel fonksiyonlar, öğrenme, kan basıncı, kan lipidleri, barsak fonksiyonları, insülin direnci, şişmanlık, kemik sağlığı, atopik hastalıklar gibi kısa ve uzun vadeli etkileri olduğu unutulmamalıdır.

Prematüre Retinopatisi

Prematüre doğan bebeklerde retinal damarların anormal proliferasyonuna bağlı oluşan, etiyojisi ve patogenezi tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Tüm dünyada çocukluk çağının önlenebilir körlük nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Prematüre retinopatisi (ROP) için en önemli etken gebelik yaşı ve doğum ağırlığının düşük olması nedeniyle, durumun zamanında belirlenmesi ve tedavi edilmesi önemlidir. ROP önlenebilir bir körlük nedeni olup, zamanında tarama ve izlem önemlidir.

Bu nedenle ≤ 32 hafta veya < 1500 gram pretermiler ile > 32 hafta veya $1500-2000$ g arasında olup klinik olarak stabil olmayan veya kardiyopulmoner desteğe ihtiyacı olan pretermiler ROP yönünden rutin olarak taranmalıdır. Taramada ilk muayene zamanı doğumdan sonra 4. hafta veya postmenstrual 31. GH'de (hangisi daha geç ise) mutlaka yapılmalıdır. Zamanında taraması yapılmayan ve tedavi edilmeyen preterm doğan bebeklerde hayat boyu geri dönüşümü olmayan körlüğe neden olabilir. Uzun dönemde bu bebeklerde strabismus, miyopi gibi sorunlar görülebilmesi nedeniyle, taburculuk sonrası da takipleri yapılmalıdır.

Diğer Sorunlar

Nörolojik sorunlar: Preterm bebeklerde birçok neden yanında, fragil damar yapısı nedeniyle intrakraniyal kanamalar görülebilir. İntrakraniyal kanama en önemli sorunlarından olup, hayat boyu nörolojik sorunlara neden olabilir. Bebeklerde kalıcı veya geçici nörolojik anormallikler, görme ve işitme sorunları, serebral palsi, davranış sorunları görülebilir. Bu nedende erken dönemde yoğun bakım ünitesinde gelişimsel bakım uygulanmalı, erken dönemde fizyoterapi başlanmalıdır. Taburculuk sonrası her bebeğin sorununa özgü olarak multidisipliner yaklaşım ile takip edilmelidir.

Hiperbilirubinemi: Preterm bebeklerde ilk günlerde artmış hiperbilirubinemi riski vardır. Kan-beyin bariyerinin immatür, albumin değerlerinin düşük ve eşlik eden hastalıklar nedeniyle kernikterus daha kolay gelişebilir.

Böbrek sorunları: Preterm bebeklerde glomerül filtrasyon hızının düşük, tübüler fonksiyonlarının immatür, idrar konsantrasyon kapasitesi düşük olması nedeniyle metabolik sorunlar ile karşılaş bu bebeklerde uygulanacak sıvı-elektrolit tedavisi özenle yapılmalıdır.

Kardiyovasküler sorunlar: Gebelik haftasıyla yakın ilişkili olup, hemodinamik instabilite, hipotansiyon, patent duktus arteriosus açıklığı en sık görülen kardiyolojik sorunlardır.

TEDAVİ VE PROGNOZ

Prematüre bebeklerin prognozu bebeğin doğumda gebelik haftası ve doğum ağırlığı yanında, yenidoğan döneminde gelişen sorunlar ile yakından ilişkilidir. Gebelik döneminde uygun takiplerin yapılması, doğum öncesi steroid uygulanması, annedeki risk faktörlerine göre yönetimin yapılması ve prematür doğumların engellenmesi prognoz açısından önem arz etmektedir. Prematüre bebeklerin doğumun bir perinatoloji merkezinde gerçekleşmeli ve doğumda prematüre bebeklere uygun yenidoğan canlandırma basamakları uygulanmalıdır. Prematüre doğan bebeğin özgün sorunlarının bilinmesi, doğum sırasında ve sonrasında kanıta dayalı en uygun takip ve tedavi yaklaşımlarının uygulanmalıdır. Preterm doğan bebeklerin bazı

sorunları hayat boyu olumsuz gelişmelere neden olabilir. Bu nedenle taburculuk sonrası uzun süreli multidisipliner düzenli izlemin sunulması, erken tanı ve destek ile mortalitenin ve uzun dönem morbiditelerinin azaltılması ile topluma sağlıklı bireylerin kazandırılması mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Gomella TL, Cunningham DM, Eyal GG. Neonatology. 7th ed. USA: McGrawHill; 2013.
2. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UNIGME): Levels & Trends in Child Mortality Report 2018. United Nations Children's Fund, 2018. Available from: https://www.unicef.org/publications/index_103264.html
3. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 9th ed. USA: Elsevier; 2011.
4. Kliegman R, Geme JS. Nelson Textbook of Pediatrics. 21th ed. USA: Elsevier; 2019.
5. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Türk Neonatoloji Derneği Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi. Türk Neonatoloji Derneği Rehberleri; 2018.
6. Acunaş B, Baş AY, Uslu S. Türk Neonatoloji Derneği Yüksek Riskli Bebek İzlem Rehberi. Türk Neonatoloji Derneği Rehberleri; 2018.

k- Yenidoğan Konvülsiyonları

Dr. Öğr. Üyesi Burcu Cebeci

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

Konvülsiyon, bir grup nöronun hipersenkronize deşarjı sonucu oluşan paroksizmal bir davranıştır. Sıklıkla santral sinir sistemindeki bir bozukluğun göstergesidir. Acil bir durumdur. Uzun dönemde beyin gelişimi ile ilgili önemli etkileri olduğundan erken tanı ve tedavisi önemlidir. Sıklığı term bebekte %0,2-0,4, preterm bebekte %1-1,5'tir. Genelde subklinik olabilir. Pedal çevirme, ağız şapırdatma gibi otomatik hareketler: atipik göz hareketleri, sıklıkla preterm fokal veya jeneralize tonik ekstansiyon veya fleksiyonu, term bebeklerde sıklıkla fokal veya multifokal, klonik ekstremitte hareketleri şeklinde olabilir. Bilinç yerinde olabilir. Myokonik nöbetler nadir fokal, multifokal veya jeneralize görülebilir. EEG bulgularına göre sınıflandırmada; 1) Epileptik, 2) Non-epileptik, 3) Klinik konvülsiyon aktivitesi olmadan EEG bulgusu olması şeklinde tanımlanır. Konvülsiyon riskinin en yüksek olduğu dönem yenidoğan dönemidir. Başlıca etkenler arasında dendritik ve aksonal bağlantıların gelişimi devam etmektedir. Kortikal myelinizasyon henüz tamamlanmamış olması, NMDA reseptörlerinin artmış olmasına bağlı eksitasyona eğilim artmış olması sayılabilir. Substantia nigranın gelişimi tamamlanmadığından nöbetler inhibe edilemez. İnhibitör rol oynayan GABA reseptörleri yenidoğan döneminde eksitator özelliğe sahiptir. Yenidoğan konvülsiyonlarını tanımlamak deneyim gerektirir. Yenidoğanda basit bir tremor şeklinde konvülsiyon görülebileceği gibi, bazen EEG'de konvülsiyon aktivitesi saptanmasına rağmen klinikte konvülsiyon görülmeyebilir. Riskli bebeklerin yakın takibi önemlidir. Benzer şekilde hipoglisemi ve hipokalsemi gibi metabolik nedenlere bağlı konvülsiyonlarında hızlı şekilde saptanması ve riskli gruplarda nöbet ortaya çıkmadan gerekli taramaların yapılması önem taşımaktadır.

Yenidoğanda konvülsiyon nedenleri:

- Hipoksi-iskemik ensefalopati,
- İntrakraniyal kanama,
- Metabolik bozukluklar (hipoglisemi, hipokalsemi),
- Santral sinir sistemi infeksiyonları,
- Serebral infarkt,
- Doğumsal metabolik hastalıklar,
- Konjenital malformasyonlar.

Hipoksik iskemik ensefalopati, bakteriyel menenjit, sepsis, annenin kullandığı anestezi ilaçları, intauterin infeksiyonları, intraventriküler kanama yaşamon ilk 24 saatinde konvülsiyona

sebebi olabilir. Postnatal 24-72. saat etiyojiler arasında sepsis, menenjit, prematürelde intraventriküler kanama, subdural hemoraji, serebral infarkt, serebral kanama, serebral disgenezi, ilaç çekilmesi, venöz tromboz, glisin ensefalopatisi, glikojen sentaz eksikliği, hipoparatiroidizm-hipokalsemi, metabolik hastalıklar (üre döngüsü bozuklukları gibi) sayılabilir. Yaşamın 3-7 günleri arasında ailevi yenidoğan konvülsiyonları, idyopatik neonatal nöbetler, metabolik hastalıklar (aminoasidopatiler, propiyonik asidemi), Herpes simpleks ensefaliti etiopatolojide sayılabilir. İntravenriküler kanamalar 32. gebelik haftasından önce, 1500 g altı doğan bebeklerde daha sıktır. Sıklık immatürite ile artar. Otuz ikinci haftadan küçük pretermelerde konvülsif nöbetler daha çok IVK'ya bağlıdır. Otuz ikinci haftadan büyük pretermelerde neonatal ensefalopati ve hipoksik iskemik ensefalopati daha sık nöbet nedeni olarak görülmektedir. Erken başlangıçlı nöbetlerde toxoplazma ve CMV gibi bakteriyel enfeksiyon dışında nedenler daha sıktır. Geç başlangıçlı nöbetlerde bakteriyel menenjit veya HSV ensefaliti daha sık gözlenmektedir. HSV ensefalitine bağlı nöbetler 7. gün sonrası ve fokal nöbetler şeklinde daha sık gözlenir. Geçici metabolik bozukluklar arasında en sık hipoglisemiye bağlı konvülsiyon gözlenebilir. Hipoglisemiye bağlı genelde ikinci gün nöbet gözlenir. Hipoglisemi term SGA bebekler, LGA bebekler, diabetik anne bebekleri ve geç pretermelerde daha sık gözlenir. Hipokalsemiye bağlı nöbetler 2 ve 3. gün daha sıktır. Hipokalsemiye bağlı nöbetler preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebekleri daha fazla etkiler.

Tanı

Radyolojik görüntülemeler tanı koymada önemlidir.

Transfontanel ultrason

İntrakraniyal kanama ve bir kısım serebral malformasyonlar görülebilir.

Bilgisayarlı beyin tomografisi

Subaraknoid-subdural kanama, serebral malformasyon, hipoksi ve infarkt hakkında bilgi verebilir.

Magnetik rezonans (MR) görüntüleme

Nedene yönelik durumların saptanmasında oldukça yardımcıdır. Enfarkt, tromboz, miyelinizasyon gelişim bozukluğu saptanabilir.

Difüzyon MR

Hipoksik iskemik ensefalopati ve serebral infarktları gösterebilir.

MR anjiyografi

Serebral infarkt düşünülüyorsa yardımcı olabilir.

Elektroensefalografi (EEG)

Akut dönemde çok yardımcı değildir. Nöbet aktivitesi tespit edildikten sonra interiktal dönemde planlanarak yapılabilir. Nöbet takibinde ve lokalizasyonun belirlenmesinde yardımcı olabilir. Uzun süreli EEG monitorizasyonu kesin olarak saptanmış ya da şüphe edilen neonatal konvülsiyonların değerlendirilmesinde ve tedavisinde önemlidir.

Nörofizyolojik monitörizasyonda konvansiyonal EEG, video EEG, amplitüt EEG kullanılır. Tüm klinik nöbetler EEG ile doğrulanmalıdır. Klinik bulgu olmasa bile elektriksel nöbet tedavi edilmelidir.

Tedavi

Yenidoğan konvülsiyonları nörolojik gelişimi olumsuz etkileyebileceği için acil tedavi gerektirir. Solunum ve dolaşım desteği sağlanıp oksijen verilmelidir. Damar yolu açılmalı, kan örneği alınmalıdır. Nöbet geçirmekte olan ve etiyolojisi henüz bilinmeyen bir yenidoğanda antikonvülsanlardan önce kan şekeri bakılıp, kalsiyum düzeyi mutlaka istenmelidir. Hipoglisemi, hipokalsemi, elektrolit düzensizliği gibi sorunlar düzeltilmelidir. Hipoksi ve tüm metabolik nedenler saptanıp, tedavi edilip dışlandıktan sonra antikonvülzan tedavi başlanmalıdır.

Bebekte tekrarlayan konvülziyon varsa glikoz ve kalsiyum sonucu beklenmeden müdahale edilmelidir. Genel olarak kabul edilen görüş bir saat içinde üçten fazla nöbet görülür ya da tek bir nöbet üç dakikadan fazla sürerse antikonvülzan ilaç tedavisinin

başlanmasıdır. Yenidoğan bebeklerin kas kitlesi az olduğu için i.m. yol değil i.v., enteral ve rektal yol seçilebilmektedir. İlk seçilecek ilaç fenobarbitaldir. Damar yolu var ise fenobarbital 20 mg/kg i.v. 10-15 dakika infüzyon (dirençli nöbette 5 mg/kg'lık ek dozlarla 40 mg/kg'a dek çıkılabilir), 12-24 saat sonra 3-4 mg/kg/gün tek doz idame tedavisine geçilir. İdame tedavisi i.v. yavaş puşe, i.m., oral, rektal olabilir. Fenobarbital tedavisine cevapsız olgularda fenitoin tedavisine geçilir: 15-20 mg/kg en az 30 dakikada infüzyon 4-8 mg/kg 24 saatte bir, i.v. yavaş puşe yapılır. Bradikardi, aritmi, hipotansiyon yapabilir. Yenidoğan bebeklerin %10-15'i fenobarbital ve fenitoin tedavisine cevapsız olup benzodiazepin (midazolam, lorazepam, dizepam) tedavisi gerekebilir. Midazolam 0.15 mg/kg en az 5 dakikada i.v. puşe olarak verilip 2-4 saatte tekrarlanabilir. Dirençli ve piridoksin bağımlı konvülsiyonlarda EEG monitorizasyonu altında 50-100 mg i.v. uygulanabilir. EEG dakika ya da saatler içinde normale döner, konvülsiyon durur. İki ya da üç ayrı antikonvülzana yanıt vermeyen dirençli olgularda kullanılabilir. Sonrasına 50-100 mg/gün tedavide devam edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Ziobro J, Shellhaas RA. Neonatal seizures: Diagnosis, etiologies, and management. *Semin Neurol.* 2020;40:246-256.
2. Shellhaas RA. Seizure classification, etiology, and management. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:347-361.
3. Pisani F, Spagnoli C, Falsaperla R, Nagarajan L, Ramantani G. Seizures in the neonate: A review of etiologies and outcomes. *Seizure.* 2021;85:48-56.
4. Samanta D. Recent advances in the diagnosis and treatment of neonatal seizures. *Neuropediatrics.* 2021;52:73-83.
5. Zimmermann B, Gouyon JB. Traitement des convulsions néonatales [Treatment of neonatal convulsions]. *Arch Pediatr.* 1997;4:875-882. French.

I- Yenidoğan Sarılığı

Prof. Dr. Sevilay Topçuoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Neonatoloji Birimi, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ VE TANIM

Hiperbilirubinemi sonucu deri ve skleranın sarı renkte görülmesi sarılık olarak tanımlanmaktadır. Total serum bilirubin (TSB) düzeyi 5 mg/dL'nin üzerine çıktığında sarılık gözle görülebilir hale gelir. Yenidoğan bebeklerin yaklaşık 2/3'ünde yaşamın ilk haftası içerisinde sarılık görülmektedir. Bunların çoğu genellikle geçicidir ve ciddi bir hasar oluşturmaz. Ancak, bir bölümünde bilirubin, ensefalopati ve geri dönüşümsüz ciddi beyin hasarı oluşturabilen düzeylere yükselebildiği için yenidoğan döneminde sarılığın önlenmesi için alınacak tedbirler, zamanında sarılık tanısının koyulması, tedavisi ve izlemi önemlidir.

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Bilirubin, hemoglobinin oksijen taşıyan bölümü olan hem katabolizması sonucu ortaya çıkar. Bilirubinin %75'i dolaşımdaki eritrositlerin yıkımından, %25'i ise myoglobin, sitokrom, katalaz, siklooksijenaz, guanilsiklaz, nitrik oksit sentaz ve peroksidaz gibi diğer hemoproteinlerin yıkımından gelir. Karaciğer, dalak ve makrofajlarda bulunan hem oksijenaz aracılığıyla gerçekleşen hem yıkımı sonucu biliverdin ve karbonmonoksit oluşur. Biliverdin redüktaz ile biliverdin, bilirubine dönüşür. Dolaşıma geçen bilirubinin büyük bir bölümü albümine bağlanır. Karaciğerde ligandin ya da Y proteini adı verilen hücre içi reseptöre bağlanarak endoplazmik retikuluma taşınır ve burada uridil difosfat glukuronil transferaz (UDPGT) enzimiyle mono ve diglukuronid şekline dönüşür. Bilirubin atılımının %90'ı konjuge bilirubin ile olur. Bağırsağa iletilen konjuge bilirubin bağırsaktaki alkali ortamın etkisiyle non-enzimatik olarak, alfa-glukuronidaz ile enzimatik olarak konjuge olmamış bilirubin haline dönüşür ve tekrar enterohepatik dolaşım yolu ile sistemik dolaşıma katılır.

Yüksek düzeylerde indirekt ve albümine bağlı olmayan bilirubin başta nöronlar olmak üzere birçok hücrede metabolik fonksiyonların bozulmasına neden olur. Akut bilirubin ensefalopatisi terimi akut dönemde ortaya çıkan ve genellikle geri dönüşlü olan klinik bulguları tanımlamak için kullanılır. Yenidoğan döneminde bilirubin ensefalopatisi geçiren

çocuklarda uzun dönemde ortaya çıkan nörolojik sekellere ise kernikterus adı verilir. Bilirubin, santral sinir sisteminde özellikle bazal ganglion ve kraniyal sinir çekirdeklerinde birikir. Bilirubin hücre zarındaki iyon transport kanallarını etkileyerek iyon transportunu bozar, proteinlerin fosforilasyonunu ve protein kirazların aktivasyonunu önler, mitokondrilerin fonksiyonlarını ve nöronlar arasındaki iletiyi bozar.

Albümine bağlı olan bilirubin kan beyin bariyerini geçemez. Kan beyin bariyerini bozan sepsis, menenjit, ağır asidoz gibi durumların varlığında ise bilirubinin beyne geçişi ve toksisitesi artar. Bilirubinin albümine bağlanmasını engelleyen sulfisoksazol, seftriakson, rifampisin, intravenöz lipid gibi ilaçların kullanımı da bilirubintoksitesinde artışa katkıda bulunabilir.

Fizyolojik Sarılık

İlk 24 saatten sonra başlayan ve serum total bilirubin değeri fototerapi sınırının altında olan sarılıktır. Sağlıklı ve zamanında doğmuş bir yenidoğanda hayatın 3-5. günlerinde 6-7 mg/dL'ye ulaşan bilirubin seviyeleri birkaç gün içerisinde hızla düşer ve birkaç hafta içerisinde normal değerlere iner. Yükselme hızı 5 mg/dL/gün ve 0,2 mg/dL/saatın altındadır. Yenidoğan karaciğerinde düşük Y ve Z protein düzeyleri sonucu bilirubini tutma, transport etmede yetersizlikler ve UDPGT aktivitesinin daha düşük olması nedeniyle konjugasyondaki eksiklikler sonucu fizyolojik sarılık görülür. Yenidoğanda eritrosit kitlesinin daha fazla olması nedeniyle bilirubin yapım hızının artmış olması; mekonyum içerisinde önemli miktarda bilirubin bulunması ve barsak florasının henüz yeterince oluşmaması nedeniyle enterohepatik dolaşımın artması da hiperbilirubinemiye katkıda bulunur.

Anne Sütü Sarılığı

Anne sütüyle beslenen bebeklerin %12,9'unda serum bilirubin seviyelerinin 12 mg/dL'nin üzerine çıktığı saptanmıştır. Anne sütü sarılığı erken ve geç olmak üzere iki dönemde değerlendirilir.

Erken anne sütü sarılığı (anne sütüyle beslenme sarılığı sendromu) yaşamın ilk birkaç günü içerisinde emzirme tekniklerindeki yanlış uygulamalara bağlı olarak bebeğin yeterince beslenememesi ve gayta pasajının gecikmesi sonucu enterohepatiksiklusta artışa bağlıdır.

Geç tip (anne sütü sarılığı sendromu) 5-15. günlerde en yüksek seviyesine ulaşır ve 2-3 ay sürebilir. Anne sütü alan bebeklerde sıklığı %2-4 arasında değişmektedir. Bu bebeklerde tartı alımı ve barsak fonksiyonları normaldir. Hemoliz veya başka hastalık bulgusu saptanmaz. Anne sütündeki pregnandiol ve serbest yağ asitlerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Patolojik Sarılık

Yenidoğan sarılığı fizyolojik olarak değerlendirilmezse patolojik sarılık adını alır. Bilirubin yapımında artış ve atılımında azalmaya yol açan durumlar açısından hasta değerlendirilmelidir. Yenidoğan döneminde eritrosit yıkımına ve dolayısıyla bilirubin artışına yol açan en önemli nedenler kan grubu uyumsuzluklarına bağlı hemolitik hastalıklardır. Rh negatif olan gebelere 28. gebelik haftasında ve doğumdan sonra anti-D immünglobulin yapılmalıdır. Fetomaternal kanama sonucu annenin sensitizasyonu gerçekleşir. İkinci gebeliğinde tekrar aynı antijene maruz kaldığında plasentadan geçebilen ve fetüste hemolize yol açan IgG yapısında antikolar üretilir. ABO uyumsuzluğuna bağlı hemoliz ise annenin ilk gebeliğinde de ortaya çıkabilir. Fetal Ave B antijenlerin antijenik özelliğinin zayıf olması, diğer doku hücreleri üzerinde ve dolaşımda da serbest halde A ve B antijenlerinin bulunması nedeniyle Rh uyumsuzluğuna göre daha hafif seyreder.

Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği ve piruvatkinaz eksikliği gibi eritrosit enzim defektleri de yenidoğan döneminde hemoliz ve sarılığa yol açabilir.

Uzamış Sarılık

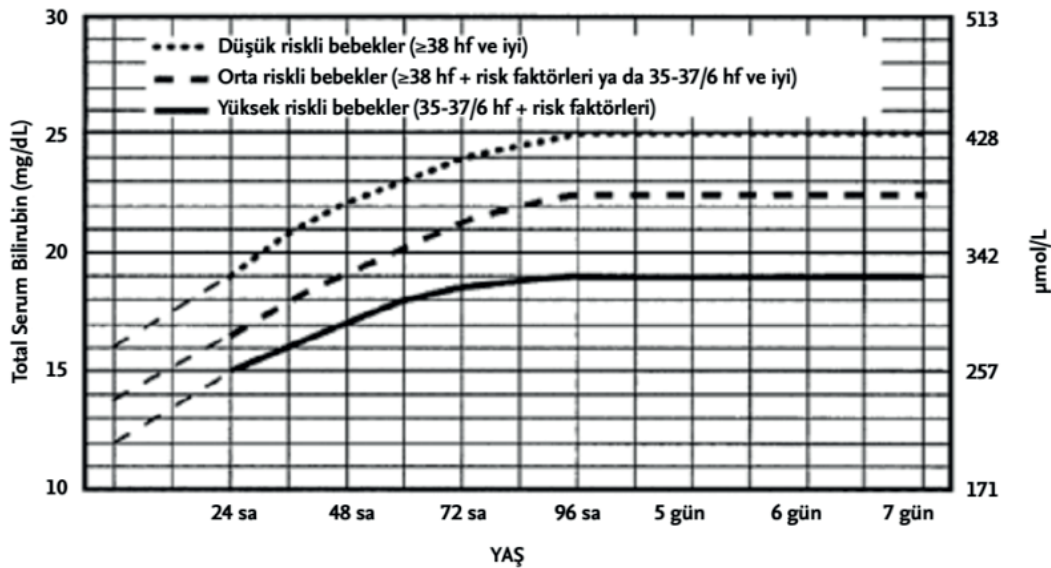
Zamanında doğan bebeklerde iki hafta, prematüre bebeklerde üç haftadan uzun süren sarılıklar uzamış sarılık olarak tanımlanır. Uzamış sarılıklarda direkt bilirubin yüksekliği her zaman patolojiktir ve kolestaznedenleri araştırılmalıdır.

Anne sütü ile beslenen bebeklerde formül mama ile beslenenlere göre sarılık daha uzun sürer. Uzamış sarılıkların büyük çoğunluğu geç tip anne sütü sarılığıdır. Ancak anne sütü sarılığı demek için diğer nedenlerin dışlanması gerekir. Uzamış sarılığı olan bebekte öykü ve fizik bakıdan sonra sarılıklı bebeklerde yapılması gereken yukarıda belirtilen testlerin yanında, tiroid fonksiyon testleri (TSH, serbest T4), idrar tetkiki ve kültürü yapılmalıdır. Direkt bilirubin yüksekliği yoksa karaciğer enzim düzeylerinin bakılmasına gerek yoktur.

Sarılığın Önlenmesi

Sarılığın önlenmesinde birincil ve en önemli önleme girişi başarılı emzirmenin sağlanmasıdır. Doğumdan sonra ilk bir saat içerisinde emzirme başlatılmalı ve ilk günlerde bebek günde en az 8-12 kez emzirmelidir.

Bütünyenidoğanlartaburcu olmadan önciceddihiperbilirubinemi gelişim riski açısından değerlendirilmelidir. Tüm bebeklerin hastaneden taburcu olmadan önce bilirubinölçümü yapılmalıdır ve yüksek risk bölgesinde (>95 p) olan yenidoğanlar taburcu edilmemelidir (Şekil 1). Bunun yanı sıra düşük gebelik haftası (<38), sadece anne sütü ile beslenme, aşırı ağırlık kaybı olması, ilk 24 saatte sarılık saptanması, izoimmünhemolitik hastalık, G6PD eksikliği gibi diğer hemolitik hastalıklar, fototerapi almış



Şekil 1. Postnatal yaş ve bilirubin değerlerine göre bebeklerin risk durumu

kardeş öyküsü, sefal hematoma ya da yaygın ekimoz gibi risk faktörlerinin de belirlenmesi gereklidir.

Anne ve bebek taburcu olduktan sonra izlemsizliği bebeğin yaşına ve risk faktörlerinin varlığına göre planlanmalıdır. Total bilirubin zirve yaptığı dönemden önce taburcu edilen bebekler yükselme döneminde izlenmelidir. Erken taburcu olan bebekler daha erken görülmelidir. Yirmi dört saatten önce taburcu olanlar, yaşamlarının 72. saatinde; 24-48 saat arasında taburcu olanlar, 96. saatinde; 48-72 arasında taburcu olanlar 120. saatinde tekrar görülmelidir. Hiperbilirubinemi için risk faktörleri olan bebeklere taburcu olduktan sonra uygun izlem yapılamayacağı düşünüüyorsa riskin en yüksek olduğu zaman dilimi geçtikten sonra taburculuk işlemi yapılmalıdır. Her kontrolde bebeğin ağırlığı ve beslenmesiyle birlikte idrar, gaita sayısı ve rengi, sarılık olup olmadığı değerlendirilmelidir.

Laboratuvar Bulguları

Sararan her bebekte bilirubin düzeyine bakılmalıdır. Sarılık nedeniyle başvuran ve tedavi gerektiren hastalarda anne ve bebek kan grupları, direkt Coombs testi, tam kan sayımı ve periferik yayma, retikülosit sayısı, total, direkt ve indirekt bilirubin düzeyleri, G6PD düzeyi, idrarda redükta madde, STB kan değişimi sınırına yaklaşıyorsa serum albumin düzeyi, patolojik tartı kaybı varsa serum elektrolitleri bakılmalıdır. Direkt bilirubin artışı veya geç başlangıçlı sarılık varsa tam idrar incelemesi, idrar kültürü, sepsis belirteçleri değerlendirilmelidir. Uzamış sarılıkta yukarıdaki testlere ek olarak tiroid işlevleri, direkt bilirubin artışı varsa kolestaz incelemeleri gerçekleştirilmelidir.

Tedavi ve Prognoz

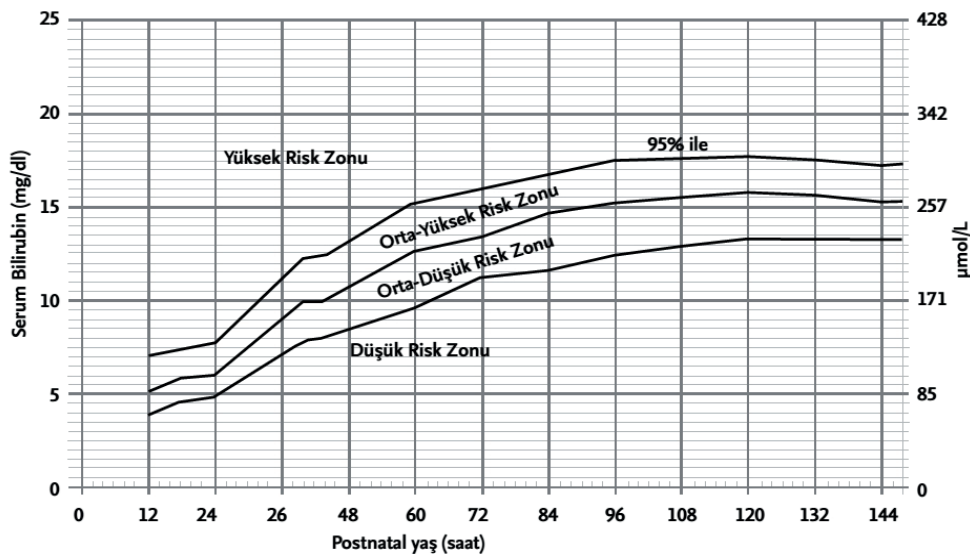
Tedavide amaç bilirubinün nörotoksik düzeye yükselmesini engellemek ya da yüksek olan düzeyleri hızla düşürmektir. Hiperbilirubinemiden akut bilirubin ensefalopatisine geçiş hızlı ve öngörülemez şekilde olur. Genellikle fototerapi, bazı hastalarda da kan değişimi ya da intravenöz immüno globulin (IVIG) kullanılır. Tedavi endikasyonları bebeğin gebelik haftasına, postnatal yaşına, bilirubin düzeyine, hemoliz olup olmamasına ve risk faktörlerinin varlığına göre değişir. Tedavi kararını verirken gebelik haftası 35 hafta ve üzerinde olan bebeklerde Amerikan Pediatri Akademisi eğrileri, 35 haftanın altında olan bebeklerde ise doğum ağırlığına göre hazırlanan tablolar kullanılır (Şekil 2 ve 3, Tablo 1). Tedavi kararı verilirken direkt bilirubin total bilirubinden çıkarılmaz.

Hemoliz göstergeleri aşağıda sıralanmıştır:

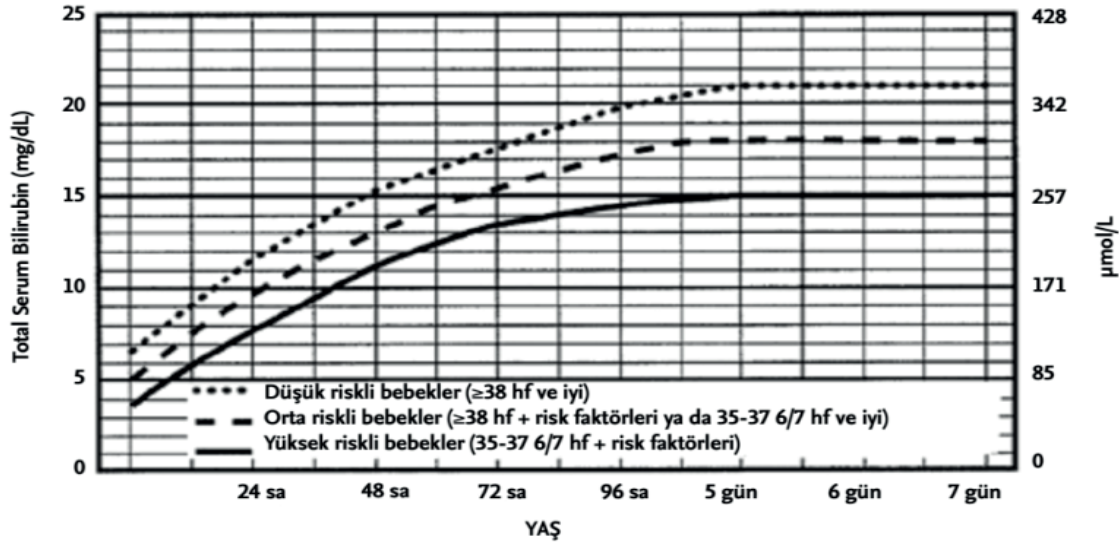
1. İlk 24 saatte gelişen sarılık, 2. Pozitif direkt Coombs testi ve eşlik eden laboratuvar bulguları, periferik yaymada hemoliz bulguları, retikülositoz, hemoglobin düzeyinde düşme, 3. G6PD eksikliği, 4. Bilirubin düzeyinde saatte $>0,2-0,5$ mg/dL artış, 5. Fototerapiye rağmen artan ya da düşmeyen bilirubin düzeyleri.

Fototerapi

Fototerapinin amacı bilirubini yapısal ve geometrik fotozomerlerine dönüştürerek karaciğerin konjugasyon mekanizmasına girmesini engelleyerek düzeyini düşürüp kan değişimi gereksinimini azaltmak ve bilirubin ensefalopatisi gelişmesini engellemektir. Bu etki en iyi 450-460 nm aralığında mavi ışıkla elde edilir. Fototerapi kan değişimi yerine



Şekil 2. ≥ 35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları. Risk faktörleri: İzomünhemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, isinin korunamaması, asidoz, sepsis, albümin <3 gr/dL



Şekil 3. ≥35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre kan değışimi sınırları. Risk faktörleri: İzimmühemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albümin <3 gr/dL

Tablo 1. Gebelik haftası 35 haftanın altında olan bebeklerde fototerapi ve kan değışimi sınırları

Doğum ağırlığı (g)	24-48 saat	49-72 saat	>72 saat
<1,000	4 (10)*	5 (11)	6 (12)
1,000-1,499	5 (12)	7 (14)	8 (16)
1,500-1,999	7 (15)	9 (16)	10 (17)
≥2,000	8 (17)	12 (18)	14 (19)

*İlk rakam fototerapi sınırını, parantez içindeki rakam kan değışimi sınırını göstermektedir (mg/dL). Risk etmeni varsa bu değerlerin 2 birim altı kabul edilir. Risk faktörleri: İzimmühemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albümin <3 g/dL

kullanılamaz. Tedavi esnasında bebeğin çıplak olması ve retina hasarını engellemek için gözlerinin özel göz bandı ile kapatılması gerekmektedir. Tekrarlayan bilirubin düzey ölçümleri ile tedavi yanıtı değerlendirilir. Serum total bilirubini term ve risk etmeni olmayan bebekte 13-14 mg/dL'nin altına düştüğünde ya da tedavi sınırının 2-3 mg/dL altına düştüğünde fototerapi kesilir. Fototerapi kesildikten sonra oluşabilecek ani yükselme açısından 12-24 saat sonra bilirubin kontrolü yapılması gerekir. Bu bebeklerde artan insensible sıvı kaybı ve gayta kıvamında yumuşama görülebilir. Bu nedenle yeterli beslenme, hidrasyon ve sıvı takibi yapılmalıdır. Konjenitalporfiris olan ya da fotosensitizan ilaçlar kullanan bebeklerde fototerapi kullanımı kontrendikedir.

İntravenöz İmmüoglobulin

Coombs (+) Rh veya ABO uygunsuzluğu, sub grup uyumsuzlukları, intrauterin transfüzyon yapılmış bebeklerde IVIG kullanılabilir. Retikuloendotelial sistemde Fc reseptörlerini bloke ederek

hemolizi engeller. Bilirubin yükselme hızını yavaşlattığı gibi maksimum bilirubin düzeylerini de düşürerek kan değışimi ihtiyacını azaltır. Yoğun fototerapiye rağmen yükselen serum bilirubin düzeyi, kan değışimi sınırına yakın (2-3 mg/dL) bilirubin düzeyi olan bebeklerde standart IVIG (0,5-1 gr/kg 2 saatte) verilir, gerekirse 12 saat sonra tekrarlanır. Kan değışimi yapılan bebeklerde değışim sonrası IVIG aynı dozda tekrarlanır.

Kan Değişimi

Serum bilirubin düzeyi yoğun fototerapi ve gerekli durumlarda IVIG tedavisine rağmen bebeğin postnatal yaşı ve bilirubin nörotoksitesitesi açısından taşıdığı potansiyel risk faktörlerine göre belirlenen tedavi eşiklerine göre yüksek seyrediyorsa kernikterusu engellemek için yapılır. Antikorla kaplı bebek eritrositlerinin %85'i değıştirilirken bilirubin %50 düşürülür. TSB, herhangi bir zamanda >25 mg/dL ise, herhangi bir zamanda >20 mg/dL ve bebek <38 hafta ise, fototerapiye rağmen bilirubin düşmüyor ve kan değışim sınırına yakın seyrediyorsa, ya da

akut bilirubin ensefalopati bulguları varsa acilen kan değişimi hazırlıklarına başlanmalıdır. Kan değişimi için kullanılan kan en fazla üç günlük, ışınlanmış ve filtrelenmiş olmalıdır. Rh uyumsuzluğunda Rh (-), kan grubu uyumsuzluklarında O grubu eritrosit kullanılır. Uyuşmazlık yoksa çocuğun kendi kan grubu ile işlem yapılır.

Prognoz

Ciddi hiperbilirubinemi gelişen yenidoğanlarda ölüm, akut bilirubin ensefalopatisi, ileride ekstrapiramidal hareket bozuklukları, bakış anormallikleri, işitme bozuklukları ve dental displazi görülebilir. Tedavi gerektiren sarılığı olan bebeklerde işitme değerlendirmesi için yapılan işitsel beyin sapı cevabı testi bebek 3-4 aylık olduğunda tekrarlanmalıdır. Bazı bebeklerde

daha hafif müphem nörolojik bozukluklar saptanabilir. Bu nedenle ciddi hiperbilirubineminin erken tespiti için risk faktörlerinin belirlenmesi ve koruyucu önlemlerin alınması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Çoban A, Kaynak Türkmen M, Gürsoy T. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi. Turk Pediatri Ars. 2018;53(Suppl 1):172-179.
2. Kaplan M, Wong RJ, Burgis JC, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal Jaundice and liver diseases. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 11th ed, Philadelphia: Elsevier; 2019:1788.



m- Yenidoğanda Metabolik Bozukluklar

Dr. Öğr. Üyesi Demet Oğuz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Hipoglisemi

Hipoglisemi yenidoğanın en önemli ve en sık görülen metabolik bozukluğudur. Uzun sürmesi veya sık tekrarlaması durumunda serebral zedelenme nedeni olabilir. Beyin, metabolik gereksinimlerini karşılamak için primer olarak glukoz kullanır. Bu nedenle glukoz, beyin metabolizması için vazgeçilmez bir yakıttır. Hipoglisemide, hücrenin enerji karakteristiklerinde değişiklikler, NMDA reseptörlerinin aktivasyonu, artmış serbest radikal üretimi ve apoptoz olmak üzere birçok mekanizma rol oynar ve ciddi hipoglisemi uzun süreli gelişimsel sorunlarla birlikte olur. Klinik önemi olan hipogliseminin tanımı, tartışmalı bir konudur. Yaygın olarak kabul edilen eşik değer 47 mg/dL'dir. Hipoglisemi riski olan bebekleri tanımak ve glukoz kontrollerini yapmak hipogliseminin zararlı etkilerinin önlenmesi açısından önemlidir. Risk faktörleri anneye ait nedenler ve bebeğe ait nedenler olarak ayrılabilir.

Anneye ait nedenler	Bebeğe ait nedenler
Pregestasyonel veya gestasyonel diyabet Preeklampsi/ eklampsi, gebelikle ilişkili hipertansiyon Annenin kullandığı ilaçlar (β -blokerler, oral hipoglisemik ajanlar, β -agonist tokolitikler, geç antepartum ve intrapartum dekstroz)	Prematürite, postmatürite Gebelik yaşına göre büyük olma (LGA) veya gebelik yaşına göre küçük olma (SGA), İntrauterin büyüme kısıtlılığı Perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyon sendromu (MAS) Enfeksiyon Polisitemi Hipotermi İlaç kullanımı (İV indometazin) İmmün hemolitik hastalık (Rh uyumsuzluğu) Konjenital kalp hastalıkları Endokrin bozukluklar Hipoglisemili kardeş öyküsü İyi beslenememe Hipotermi

Hipoglisemik yenidoğanlar semptomsuz olabilirler. Hipoglisemi semptomlarının çoğu otonom sistemle ilişkilidir ve nonspesifiktir.

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

Riskli bebeklerde doğum sonrası ilk 1 saat içinde beslenen bebekte, ilk kan glukozu ölçümü 30 dakika sonra yapılmalıdır. Sadece beslenme ile kan şekerleri normal seyrediyorsa ölçüm 2-3 saat aralıklarla ve beslenme öncesi olacak şekilde tekrarlanmalıdır.

Hipoglisemik hastada etyolojiye yönelik kan örnekleri, hipoglisemi sırasında alınmalıdır. Kan örnekleri enteral beslenen veya parenteral glukoz infüzyonu alanlarda, plazma glukoz düzeyinin 50 mg/dL'nin altında bulunduğu herhangi bir zamanda yapılabilir. Kan glukozu, insülin, kan gazı, laktat ve pirüvat düzeyleri, beta hidrokisbütirat ve/veya asetoasetat düzeyleri, amonyak, plazma serbest yağ asitleri, kan/idrar amino asitleri, açıl karnitin düzeyleri, kortizol, C peptid ve idrar organik asit düzeylerine bakılmalıdır.

Hipoglisemi yönetiminde; nörolojik semptomların varlığında, İV glukoz tedavisi 6-8 mg/kg/dakika hızında infüzyon ile birlikte, 2 mL/kg %10 dekstroz (200 mg/kg) bolus verilmesi şeklinde uygulanır. Semptom eşlik etmiyor ancak beslenme ile kan glukozu hedef değerlere ulaşmıyorsa, sadece 6-8 mg/kg/dakika hızında İV infüzyon başlanır. Semptomların devam etmesi durumunda dekstroz bolusu tekrarlanır.

Dirençli hipoglisemi kan glukozunun hedef değerlerin üstünde sürdürülebilmesi için yüksek glukoz infüzyonu gerektiren durumlardır. Glukoz gereksinimi 8 mg/kg/dk'nın üstünde ise insülin düzeyi bakılması, 10 mg/kg/dk'nın üstünde ise ayırıcı tanı açısından diğer incelemelerin yapılması önerilmektedir.

Uzamış hipoglisemi ise hipogliseminin 48 saatten sonra da devam etmesidir. Geçici veya kalıcı olabilir. Uzun süre devam eden, kendiliğinden düzelmeyen, İV glukoz infüzyonu ve ek tedavi gerektiren hipoglisemi kalıcı hipoglisemi olarak adlandırılır (konjenital hiperinsülinizm olguları gibi).

Beckwith Wiedemann sendromu, Costello Sendromu, Timothy sendromu, Kabuki make-up sendromu, Ondine sendromu gibi sendromlarda hipoglisemi görülebilir ve dismorfik bulgular bulunabilir.

Glukagon, oktreetid, diazoksit, hidrokortizon gibi ilaçlar dirençli hipoglisemi tedavisinde kullanılabilir.

Geç Preterm, Term SGA, Diyabetik Anne Bebeği ve LGA Yenidoğanlarda Postnatal Glukoz Homeostazının Tarama ve Tedavisi			
Geç preterm (34-36 ^w) ve SGA yenidoğanlar (tarama 0-24 saat) Diyabetik anne bebekleri ve 34 hafta üzeri LGA yenidoğanlar (tarama 0-12 saat)			
Semptomatik ve < 40 mg/dL → İV glukoz			
ASEMPTOMATİK			
0-4 saat		4-24 saat	
İLK BİR SAAT İÇİNDE BESLE İlk beslenmeden 30 dakika sonra kan şekeri bak		2-3 saat aralıklarla beslemeye devam et Her beslenmeden önce kan şekeri bak	
Başlangıç kan şekeri < 25 mg/dL		Kan şekeri < 35 mg/dL	
Besle ve bir saat içinde kontrol et		Besle ve bir saat içinde kontrol et	
< 25 mg/dL ↓ İV glukoz*	25-40 mg/dL ↓ Tekrar besle/ gerekirse İV glukoz	< 35 mg/dL ↓ İV glukoz*	35-45 mg/dL ↓ Tekrar besle/ gerekirse İV glukoz
Rutin beslenme öncesi hedef kan şekeri ≥ 45 mg/dL			
*Glukoz dozu = 200 mg/kg (2mL/kg %10 dekstroz) ve/veya infüzyon hızı 5-8 mg/kg/dk (80-100 mL/kg/gün). Kan şekeri 40-50 mg/dL seviyesine ulaş			
Semptomlar: İrritabilite, tremor, jiterines, abartılı Moro refleksi, tiz sesle ağlama, konvülsiyon, hipotoni, letarji, siyanoz, apne, beslenme güçlüğü			

Diyabetik Anne Bebeği (DAB)

Diabetes mellitus (DM) gebelik süresince fetal gelişimi olumsuz etkileyen ve yenidoğanda önemli metabolik bozukluklara yol açan bir hastalıktır. Gebelikte tanınması ve hipergliseminin kontrol altında tutulmasıyla fetal etkilenme önenebilir. Diyabetin fetus üzerindeki en önemli etkisi makrozomi yani iriliktir. Vasküler komplikasyonu olan diyabetli gebelerde plasental yetersizliğe bağlı olarak intrauterin gelişme geriliği ve gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı (SGA) görülebilir. DAB iri yuvarlak yüzlü ve pletorik görünümlüdür. Kulaklarda kıllanma (hipertrikosis) sık görülür. Beyin büyümesi vücuda oranla geri kaldığında başı küçük görülebilir. Pankreasta beta hücrelerinde hiperplazi vardır. Bebeklerin iri olması nedeniyle klavikula kırığı, brakial pleksus zedelenmesi, sefal hematom ve intrakranial kanama ve perinatal asfiksi normal bebeklerden daha fazla görülür.

DAB'de solunum güçlüğü %40-50 oranında görülür. İlk saatlerde ortaya çıkan ve genelde üç gün içerisinde düzelen yenidoğanın geçici takipnesi de sık görülmektedir. RDS sıklığı da artmıştır. Esas nedeni fetal hiperinsülinizmdir. İnsülin, kortizolün sürfaktan sentezine olan katkısını antagonize etmekte ve bunu glukokortikoid reseptörlerini bloke ederek veya fosfolipid sentezinde rol oynayan enzimleri inhibe ederek yapmaktadır. Diyabet ve gebelik komplikasyonları nedeniyle prematüre ve sezaryenle doğumun sık olması nedeniyle solunum sıkıntısı gelişimi kolaylaştırmaktadır.

DAB'nde en sık görülen ve en önemli metabolik bozukluk hipoglisemidir. Doğumda transplasental glukoz akışı sonlanmakta, intrauterin yüksek glukoz maruz kalmış olan fetüste hiperinsülinemi olduğu için kan şekeri düşmektedir. Diyabetik anne bebeklerinin yaklaşık %40'ta görülür. Makrozomik olanlarda daha sıktır. Genelde doğum sonrası ilk saatlerde görülür.

Diyabetik anne bebeklerinde miyokarda yağ ve glikojen depolanmasına bağlı asimetrik septal hipertrofi görülebilir. Konjestif kalp yetmezliğine sebep olabilir. Ayrıca miyofibrillerin hacminde artış vardır. Yüzde 43 gibi yüksek oranlar bildirilmektedir. Yaklaşık %12 hastada semptomatik kardiyomiyopati görülebilir. Tanısı EKO ile konmaktadır. Kalp bulguları genelde 2-12 ay içinde düzelmeye gösterir.

Diyabetik Anne Bebeğinde Sık Görülen Bulgular:

Makrozomi, Doğum travmaları, Perinatal asfiksi
Hipoglisemi, Hipokalsemi, hipomagnezemi
Polisitemi, hiperviskozite, Solunum sıkıntısı (RDS, TTN)
Hipertrofik kardiyomiyopati, Renal anomaliler
GIS anomaliler, Santral sinir sistemi defektleri
İskelet defektleri, Hiperbilirubinemi
Renal ven trombozu

Diyabetik Anne Bebeğinde Görülebilen Diğer Anomaliler:

Kardiyak defektler: Büyük arter transpozisyonu, VSD, ASD
Renal defektler: Agenezi, kistik böbrek, üreteral duplikasyon, genital agenezi
GIS defektler: Mikro sol kolon sendromu, situs inversus, duodenal atrezi, trakeoözefageal fistül,
Nörolojik defektler: Anensefali, meningosel sendromu, sakral agenezi, holoprosensefali
İskelet defektleri: Hemivertebra, kaudal regresyon sendromu, femoral hipoplazi, vertebral füzyon,
Anormal yüz görünümü, mikroftalmi

Hiperglisemi

Yenidoğan döneminde; güvenli glukoz konsantrasyonu: Plazma glukozunun 70-150 mg/dL arasında olmasıdır. Yenidoğan bebeklerde; kan şekerinin 150 mg/dL üstünde olması hiperglisemi olarak tanımlanır.

Yenidoğanda Hiperglisemi Nedenleri:

İyatrojenik hiperglisemi, Glukozun metabolize olmasında yetersizlik
Glukoz homeostazının bozuk olması, Hiperosmolar mama verilmesi
Konvülsiyonlar, Sepsis
Stres, İlaçlar
Neonatal diabetes mellitus
Hiperglisemi yapabilen ilaçlar: teofilin, kafein ve fenitoin, annenin diazoxid kullanımı Steroid, Katekolaminler
Hiperglisemi için tetkik edilen bebeklerde; serum glukoz, idrar glukoz, tam kan sayımı, Serum elektrolitleri, serum insülin seviyesi, serum ve idrar C peptid seviyeleri bakılmalıdır.

Hiperglisemi tedavisinde osmotik diürez varlığı önemlidir. İdrarda glukozürinin ≥ 1 (+) olması durumunda ozmolar değişiklik riski vardır. İdrar glukozunun ≥ 2 (+) olması ve hiperglisemi varlığında öncelikle verilen glukoz miktarı azaltılarak 4 mg/kg/dk hızına kadar düşürülür. Glukoz infüzyon hızı azaltılmasına rağmen; 4 saat ara ile bakılan 2 kan şekeri değeri >250 mg/dL ve alınan 2 ayrı idrar örneğinde glukozüri varsa tedavide insülin kullanılması önerilmektedir.

Hipokalsemi

Serum total kalsiyum düzeyinin; term bebekte <8 mg/dL (2 mmol/L), preterm bebekte <7 mg/dL (1,75 mmol/L) veya iyonize kalsiyum $<3,0-4,4$ mg/dL (0,75-1,1 mmol/L) olmasıdır.

Erken hipokalsemi: Tipik olarak yaşamın ilk 3 gününde,

Geç hipokalsemi: Yaşamın ilk 3 gününden sonra genellikle birinci haftanın sonlarına doğru görülür.

Yenidoğanda Hipokalsemi Nedenleri:

Yanlış değerlendirme (Lökosit sayısının fazla oluşu)

Transsellüler geçiş (Alkaloz, İnsülin, β -adrenerjik ilaçlar, teofilin, baryum, Hipokalemi periyodik paralizi)

Azalmış alım

Ekstrarenal kayıplar (Diyare, laksatif kullanımı, terleme)

Renal kayıplar

- Metabolik asidozla birlikte (Distal RTA, proksimal RTA, üreterosigmoidostomi)

- Asit-baz dengesizliği olmadan (akut tübüler nekroz diüretik dönem, postobstrüktif diürez, hipomagnezemi)

- Metabolik alkalozla birlikte (kusma, klor kaybettiren diyare, kistik fibrozis, lup/tyazid diüretik kullanımı, Bartter sendromu, Gitelman sendromu)

Erken hipokalsemi genellikle asemptomatiktir ve bebek ne kadar immatür ise asemptomatik olma olasılığı o kadar yüksektir. Jitteriness, tremorlar, seyirmeler, abartılı irkilme hareketleri, konvülsiyonlar, letarji, beslenme bozukluğu, kusma ve karında distansiyon olabilir. Apne, siyanoz, taşipne, taşikardi, kusma ve kalp yetersizliği görülebilir. Karpopedal spazm ve laringospazm gibi klasik bulgular yenidoğanda nadirdir.

Öykü, fizik muayene, serum iyonize veya total kalsiyum düzeylerine bakılarak tanı konur. Serum fosfor, alkalen fosfataz, magnezyum düzeyleri ve pH ölçülmeli, EKG çekilmelidir. Hipokalsemide EKG'de QTc aralığı uzamıştır ($>0,4$ sn). DiGeorge sendromu şüphesinde göğüs grafisi çekilerek timik gölge değerlendirilmelidir.

Yeterli kalsiyum dozlarına yanıt vermeyen semptomatik hipokalsemi dirençli hipokalsemi olarak adlandırılır. Genelde tedaviye başlandıktan 72 saatten sonra hala kalsiyum desteği gereken bebeklerdir. Dirençli hipokalsemide ek tetkikler gerekebilir: Primer hipoparatiroidi, malabsorbsiyon, D vitamini metabolizma bozuklukları açısından PTH, 25(OH)D ve 1,25(OH)

D vitamini, idrar Ca/kreatinin oranı, annede kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz düzeylerinin ölçülmesi gerekmektedir.

Serum kalsiyum düzeyinin genellikle 6 mg/dL altında olduğu hipokalsemik konvülsiyon sırasında 1-2 mL/kg kalsiyum glukonat, 1:1 sulandırılarak, kalp hızı ve ritmi monitorize edilerek, 10 dk içinde iv. verilir (1 mL %10 Ca glukonat =9 mg elementer Ca⁺⁺). Bradikardi gelişirse infüzyona ara verilmelidir. Kalsiyum nekrozlarına dikkat edilmeli, damar yolunun güvenli olduğundan emin olunmalı, tercihen santral venöz kateter aracılığıyla verilmelidir. İlk bolus sonrası 75 mg/kg/gün elementer kalsiyum ile infüzyona, en az 48 saat devam edilir, daha sonra azaltılarak kesilir.

Asemptomatik neonatal hipokalseminin birçoğu zamanla spontan olarak düzelse de hipokalseminin beyin ve kalp-damar sistemi üzerine olumsuz etkileri bildirildiğinden tedavi edilmelidir. Asemptomatik hipokalsemide 75 mg/kg/gün elementer Ca⁺⁺ i.v. olarak yeterlidir (~8 mL/kg/gün Ca glukonat). Aynı miktar kalsiyum glukonat 4 veya 6 doza bölünerek oral yolla da verilebilir. Oral preparatlar hiperozmolar olduğu için NEK olan ve/veya diğer hasta bebeklerde kullanılmaz. Neonatal hipokalseminin birçok nedeni geçici olduğu için birkaç günlük tedavi genelde yeterlidir, malabsorbsiyon veya hipoparatiroididen kaynaklanan hipokalsemi tedavisi uzun sürer. Genellikle tedaviye 48 saat devam edildikten sonra kesilebilir. Ancak "rebound" hipokalsemi gelişmesini önlemek için kalsiyum azaltılarak kesilmelidir.

Hipomagnezeminin eşlik ettiği hipokalsemi Mg tedavisi başlanmadan düzeltilemez. Bu nedenle serum mg düzeyi $<1,6$ mg/dL ($<0,66$ mmol/L) ise magnezyum sülfat tedavisi başlanmalıdır. Magnezyum sülfat 100 mg/kg/doz (0,4 mmol/kg elementer magnezyum =%50 0,2 mL/kg, Türkiye'de bulunan %15'lik MgSO₄ solüsyonundan 0,7 mL/kg) derin i.m enjeksiyon veya yavaş i.v infüzyonla, 30-60 dakika içinde verilir; bu doz 8-12 saat arayla tekrarlanabilir.

Hiperkalsemi

Serum kalsiyum düzeyinin 11 mg/dL (2,75 mmol/L) üzerinde olması veya iyonize Ca⁺⁺ düzeyinin 5,6 mg/dL (1,4 mmol/L) üzerinde olmasıdır.

Yenidoğarlarda Hiperkalsemi Nedenleri:

Pretermelerde yetersiz fosfor alımı

D vitamini fazlalığı

Hiperparatiroidi (primer veya annede hipoparatiroidiye sekonder)

Subkütan yağ nekrozu

İdyopatik infantil hiperkalsemi

Williams sendromu

İnfantil hipofostazy

CaSR mutasyonlarına bağlı hiperkalsemi

Diğerleri (Vitamin A intoksikasyonu, tiyazid diüretikleri)
Hiperkalsemi klinik bulgular, etiyojoloji, yaşa ve hiperkalsemi derecesine göre değişir. Asemptomatik olabileceği gibi, ciddi klinik bulgular gelişebilir. Hafif hiperkalsemi (Ca^{++} düzeyi 11-13 mg/dL) klinik bulgular özgül değil; beslenme güçlükleri ve büyüme geriliği görülebilir. Orta veya ağır hiperkalsemi ise iştahsızlık, hipotoni, kabızlık (nadiren diyare), kusma, poliüri ve dehidratasyon, uzun süreli hiperkalsemi de büyüme geriliği olabilir. Ciddi hiperkalsemi sinir sisteminin etkilenmesiyle letarji, irritabilite konfüzyon, nöbet, stupor ve koma olabilir. Hipertansiyon, solunum sıkıntısı (hipotoni ve göğüs kafesinin deformasyonuna bağlı), nefrokalsinozis ve nadiren de gözde bant keratopati olabilir. Peri yüzü, kalpte üfürüm ve mental retardasyon Williams sendromunu düşündürür.

Hiperkalsemik hastada; serum Ca^{++} , iCa^{++} , P, Mg^{++} , ALP, pH, total protein, kreatinin, elektrolitler, PTH ve 25-OHD, idrar Ca, P, tübüler fosfor reabsorpsiyonu ve cAMP, BUN bakılması, göğüs ve el grafileri, abdominal USG, göz muayenesi, EKG (QT aralığında kısalma) çekilmesi gerekebilir.

Tedavide öncelikle altta yatan nedeni tedavi etmek gerekir. Hafif hiperkalsemi (Ca 11-13 mg/dL) var ve bebek büyüyorsa izlenebilir. Orta- ağır hiperkalsemi ise ($Ca^{++} \geq 14$ mg/dL) acil tedavi yapılmalıdır.

Kalsiyum alımını azaltılmalıdır. Diyetle alınan kalsiyum ve D vitamini azaltılmalıdır. Diyetteki kalsiyumu azaltmak için daha düşük kalsiyum içeren mamalar kullanılabilir.

Renal kalsiyum atılımını arttırmak için hidrasyon sağlanmalı ve "loop" diüretikleri kullanılmalıdır.

Ca^{++} düzeyi >14 mg/dL veya semptomatik hiperkalsemi varsa 10-20 mL/kg %0,9 serum fizyolojik, ardından 1 mg/kg furosemid her 6-8 saatte bir verilir.

Glukokortikoidler, kalsitonin, bifosfonatlar ve diyaliz diğer tedavi yöntemleridir.

Hipomagnezemi

Normal mg seviyeleri: 0,6-1 mmol/L (1,6-2,4 mg/dL), Hipomagnezemi: mg $<0,66$ mmol/L veya 1,6 mg/dL olarak tanımlanır.

Hipokalsemi, preterm ve geç preterm bebekler, diyabetik anne bebeği, IUGR, artmış renal atılım (Gitelman sendromu gibi), hipoparatiroidi, furosemid ve gentamisin alımına sekonder, sitratlı kan transfüzyonu hipomagnezemi için risk faktörleridir. Klinik bulgular hipokalsemiyle benzerdir. Hipokalsemik hastada yeterli kalsiyum glukonat tedavisinden sonra semptomlar devam ederse hipomagnezemi akla gelmelidir.

Akut hipomagnezemi intravenöz magnezyum sülfat ile tedavi edilmelidir. İnfüzyon sırasında hipotansiyon ve aritmiler açısından dikkatli olunmalıdır.

YENİDOĞANDA SIK GÖRÜLEN GENETİK HASTALIKLAR

Genetik hastalıkların %9'unu tek gen bozuklukları, %1'ini kromozom bozuklukları, %90'ını ise multifaktöriyel kalıtımla geçen hastalıklar oluşturur. Kromozomal hastalıklar arasında en sık görülenler aşağıdaki tabloda belirtilmektedir.

Anomali tipi	İnsidans
Otozomal sayısal anomaliler	
Trizomi 21	1:700
Trizomi 18	1:8.000
Trizomi 13	1:19.000
Triploidi	1:57.000
Cinsiyet kromozomu anomalileri (erkeklerde)	
47,XXY	1:1.000
47,XYY	1:1.000
Diğer	1:1.350
Cinsiyet kromozomu anomalileri (dişilerde)	
45,X	1:5.000
47,XXX	1:960
Diğer	1:2.740
Yapısal anomaliler (dengeli)	1:500
Yapısal anomaliler (dengesiz)	1:2.500

Kromozom anomalili bireylerin yakın akrabaları, doğumsal anomalili bebek/mental gerilik, yenidoğan bebeklerde dismorfik yüz görünümü, açıklanamayan intrauterin/postnatal gelişme geriliği, kuşku dış genitaler, ergenlik/fertilite sorunları en sık kromozom analizi isteme nedenleridir.

Kromozomal hastalıklar, sayısal ve yapısal anomaliler olarak sınıflandırılabilir:

Sayısal anomaliler	Yapısal anomaliler
Otozomal sayısal anomaliler	Dengeli
Cinsiyet kromozomu anomalileri (erkek-dişi)	Dengesiz

Sayısal anomaliler; anne veya babadaki mayoz esnasında bölünmede ayrışma olmadığından gelişir.

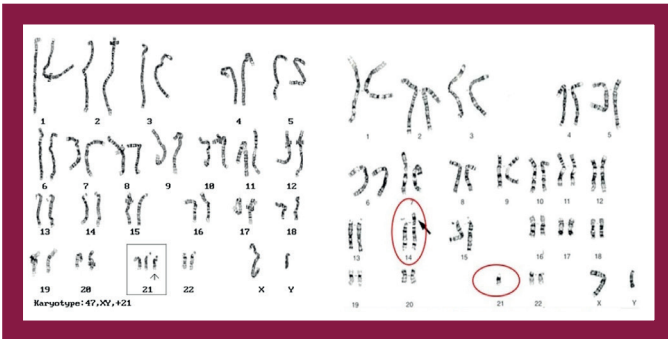
Çoğunlukla yaşam ile bağdaşmayan anomalilerdir. Cinsiyet kromozomlarını içeriyor ise (XXXX, XXXY) yaşarla bağdaşır. Genellikle sporadiktir, bir sonraki bebek için (anne ve babada gonadal mozaizm yoksa) risk oluşturmaz. Otozomal trizomi de genellikle yaşarla bağdaşmaz, sadece trizomi 21, 18 ve 13 olanlar yaşayabilmektedir.

Down Sendromu

Yenidoğan canlı bebeklerde sıklığı 1:700-800'dir. Risk faktörü olarak anne yaşı >35 olanlarda sıklık 1:50'ye artmaktadır. Tarama olarak gebelikte azalmış serum alfa fetoprotein ve konjuge östriol ve artmış insan koryonik gonadotropin varlığında düşünülür. Ultrasonografide fetal ense kalınlığı artmıştır. Risk yüksek ise fetal karyotipleme önerilir.

Fiziksel özellikler:

- Kraniyofasiyal anomaliler; mikrosefali, düz oksiput, küçük kulak, ensede fazla deri kıvrımı, çekik gözler, brushfield lekeleri, düz burun köprüsü, dar ve kısa damak, dilin dışarıda durması
 - Ekstremiteler anomalileri; tipik dermatoglifi, kısa geniş parmak, klinodaktili, simian çizgisi ile 1-2. ayak parmak arasının geniş olmasını içerir.
 - Nöromusküler bulgular; hipotoni
 - Kardiyovasküler anomaliler; en sık atriyal septal defekt (ASD), atriyoventriküler kanal görülür.
 - Gastrointestinal anomaliler; duodenalatrezi, anal atrezi
- Down sendromunda görülebilen klinik özellikler:
Yenidoğan döneminde hipotoni,
Hipotiroidi,
İleri yaşlarda gelişme geriliği ve öğrenme güçlüğü,
Mental gerilik
Görme kusurları (şaşıklık) ve sağırılık
Kemik yaşında gerilik,
Ergenlik gecikmesi,
Erkeklerde infertilite,
İleri yaşta katarakt ve Alzheimer hastalığı,
Kalp hastalıkları ve geçirilen enfeksiyonlar prognozu belirler.
Down sendromunda sitogenetik analiz yapıldığında;
Serbest trizomi %95: n=47, sporadik, Anne-baba normal iken yenileme sıklığı %1,5
Robertsonian translokasyonu %4: n=46 (21. kromozom translokedir, 14 veya 22 kromozoma bağlı) anne-baba %10 taşıyıcı olduğu için yenileme riski yüksek,
Mozaik %1: Postzigotik bölünme hatası, normal hücreler ile trizomik hücreler bir arada (46,XX/47,XX + 21)
Tüm olgularda sitogenetik inceleme yapıp aile genetik uzmanınca bilgilendirilmeli ve gelişebilecek ileri dönem hastalıkları açısından takibe alınmalıdır.



Edwards Sendromu (Trizomi 18)

- Yenidoğan canlı bebeklerde sıklığı 1:8000'dir. İleri anne yaşı risk faktörüdür.
Kraniyofasiyal anomaliler; küçük yüz görünümü, mikrognati,

belirgin oksiput, düşük malforme kulaklar, mental gerilik, yarık dudak ve damak görülür.

Böbrek anomalileri ve kriptorşidizm,

Nöromusküler bulgu; hipertoni,

Kardiyovasküler anomaliler; ASD, patent duktus arteriosus ve ventriküloseptal defekt görülebilir

Yaşam süresi kısıtlıdır. Genellikle ilkyaylarda kalp hastalıklarından kaybedilirler.

Patau Sendromu (Trizomi 16)

Sıklık; yenidoğan canlı bebeklerde 1:19.000'dir.

İleri anne yaşı risk faktörüdür, >35 yaş olanlarda sıklık 50 kat yüksektir.

En sık bulguları holoprozensefali, mikrosefali, mikrognati, yarık dudak ve damak, mikroftalmi, kolobom, saçlı deri defekti, düşük malforme kulaklar, kapiller hemanjiyom, mental gerilik, konvülsiyon, polidaktili ve ağır kardiyak malformasyonlardır.

Yaşam süresi kısıtlıdır, ilk aylarda kalp hastalıklarından kaybedilirler. %90 ilk yıl içinde kaybedilir.

Turner Sendromu

Sıklık; canlı doğan kız bebeklerinde 1:5.000 olarak bildirilmektedir.

Karyotipi

%60 → 45,X

%40 → diğerleri: 46,X del (Xp), mozaik: 45X/47XXX'tir.

Yenidoğan bebekte el ve ayakta ödem, yele boyun, boy kısalığını içeren Turner stigmaları görülür.

Zeka normal ya da hafif geridir.

Meme gelişimi ve menstrüasyon görülmez.

İleri yaşlarda otoimmün hastalıklar (tiroidit) sıklıkla.

Turner sendromunda görülen bulgular:

Epikantus, yüksek damak, görme-ışitme sorunları

Yele boyun, düşük ense saç çizgisi, kısa boyun

Birbirinden uzak meme başları

Aort koarktasyonu, VSD

Atnalı böbrek, anormal çift üreter, hipoplazi

Pigmente nevüsler, el ayakta lenf ödem

Tırnak hipoplazisi

Kubitus valgus, osteoporoz

Klinefelter Sendromu

Sıklık; canlı doğan erkek bebeklerde 1:1.000'dir.

Karyotip 47,XXY, nadiren 46XX/47XXY-48XXYY-49XXXYY

Klinikte zeka normal veya subnormal olup, X kromozomu arttıkça zeka azalır.

İleri yaşlarda diyabet, tiroid bozuklukları görülebilir.

Klinefelter sendromunda görülen bulgular:

Erken dönemde bulgu olmayabilir,
Ergenlik döneminde davranış, uyum sorunu
Hipospadias, kriptorşidi
Uzun boy, uzun bacak
Jinekomasti
Azospermi ve infertilite

Dengeli Yapısal Bozukluklar

Kişinin genetik materyal miktarında değişiklik yoktur, fenotip etkilenmez.

Inversiyonlar: Kromozomun bir parçası kopup ters dönerek aynı noktaya bağlanması, kişi fenotipi etkilenmez iken çocukları etkilenir.

Translokasyonlar: Eş olmayan kromozomlar arası segment değişimidir.

Resiprokal tip translokasyon: Kromozom sayısı 46 olup değişmez, kişinin fenotipi etkilenmez iken çocukları etkilenir.

Robertsonian translokasyon: İki akrosentrik kromozom arasında gerçekleşir. Kısa kollar kaybolur, iki uzun kollu yeni kromozom olur. Kromozom sayısı 45, en sık 14q parçası 21 kromozoma eklenir.

Dengesiz Yapısal Bozukluklar

Kişinin genetik materyalinde artış veya azalma vardır ve fenotip etkilenir.

Delesyonlar: Kromozomun bir parçası kopar, kısmi monozomi olur. Kopan parçadaki gen yapı ve fonksiyonu kliniği belirler.

Duplikasyon: Kromozomdan kopan parçanın başka bir kromozoma eklenmesi ile oluşan trizomilerdir.

Halka (ring) kromozomlar: Bir kromozomun iki ucunun kırılıp uçların bir biriyle birleşmesini içerir.

İzokromozomlar: Kromozomun bir kolu kaybolurken, öteki kol kendini duplike eder. Sonuçta bir kol için monozomi, bir kol için trizomi olur.

Sık Görülen Delesyonların Klinik Bulguları

18p Delesyon Sendromu

Küçük el ve ayaklar,
Mental gerilik,
İmmünoglobulin A eksikliği, yuvarlak yüz, çökük burun köprüsü, geniş ağız, ptosis,

18q Delesyon Sendromu

Boy kısalığı,
Mikrosefali, midfasiyal hipoplazi, çökük göz yapısı, nistagmus, sağırılık,
Uzun ince parmaklar,
Genital hipoplazi,
Pes ekinovarus,

Doğumsal kalp defektleri,
Mental gerilik

4p Delesyon Sendromu

Mikrosefali, Belirgin alın yapısı
Saçlı deride defekt, Hipertelorizm,
İris kolobomu, Kısa filtrum,
Mikrognati, Büyük ve gevşek kulaklar,
Kalp böbrek anomalileri, Hipotoni konvülziyonlar,
Ağır mental gerilik

5p Delesyon Sendromu (Kedi Ağlaması)Düşük doğum ağırlığı, boy kısalığı,

Mikrosefali,
İlk yılda miyavlama tarzında ağlama,
Hipotoni,
Mental gerilik

22q11.2 Delesyon Sendromu (Di George sendromu)

22q11.2 mikrodelesyonu sonucu oluşur. Sıklık 1.4000 canlı doğum olarak bildirilmektedir.

Fiziksel bulgular:

Konjenital kalp hastalığı: %75 (Fallot tetralojisi, interrupted aortik ark, VSD)

Damak bozukluğu: %70 yarık damak,

İmmün fonksiyon: %70 immün yetmezlik, timik hipoplazi, T lenfosit hücre bozukluğu

Kranyofasyal özellikler: Mikrosefali, çenenin geride olması, aşırı kıvrımlı kulak memesi, geniş burun kökü, hipertelorizm.

KAYNAKLAR

1. Türk Neonatoloji Derneği, Hipoglisemi Rehberi.
2. Türk Neonatoloji Derneği, Yenidoğanda Sıvı Elektrolit. Asit Baz Dengesi Rehberi.
3. Arvas A. Diyabetik anne bebeği. Perinatoloji Dergisi. 1993;1:122-127.
4. Gomella's Neonatology, 8th edition. Tricia Lacy Gomella, Fabien C. Eyal, Fayezy Bany Mohammed.

n- Yenidoğanda Solunum Güçlüğü

Prof. Dr. İlke Mungan Akın

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

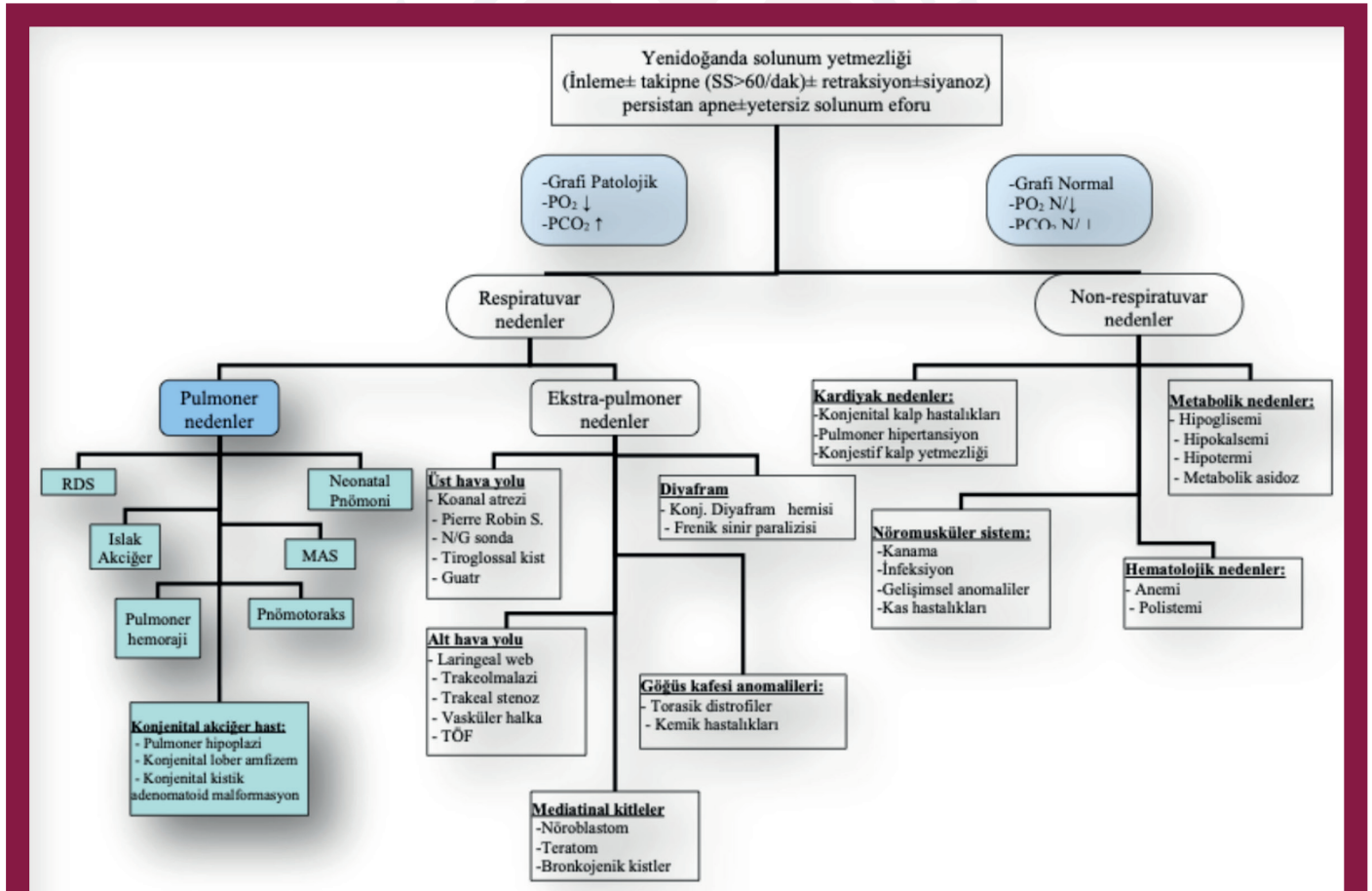
Solunum sıkıntısı yenidoğan döneminde acilen girişim yapılması ve aynı anda sistematik değerlendirilmesi gereken bir durumdur. Yenidoğanda solunum sıkıntısını “tanımak” kolay ancak “tanı koymak” güçtür. Takipne, inleme, yardımcı solunum kaslarının solunum işine dahil olduğunu gösteren çekilmeler, burun kanadı solunumu ve/veya siyanoz olması solunum sıkıntısı bulgularıdır. Yenidoğanda solunum sıkıntısının en sık nedeni solunum sistemi patolojileri olmakla birlikte diğer sistem patolojileri de solunum güçlüğü ile ortaya çıkabilmekte ya da solunum güçlüğüne neden olabilmektedir (Resim 1). Amaç etiyojolojiyi doğru saptayıp, uygun tedaviyi planlamaktır.

Solunum Sıkıntısı Bulguları:

Takipne: Yenidoğan bebeklerde solunum sayısı dakikada 40-60 arasındadır. Dakikadaki solunum sayısının 60'ın üzerinde olmasına takipne denir. Prematüre bebeklerde solunum kaslarının yorulmasına bağlı olarak takipne yerine düzensiz veya yüzeysel solunum hareketleri hatta apne görülebilmektedir.

İnleme: Bebeğin ekspiryumda ses tellerini kapatarak fonksiyonel rezidüel kapasitesini artırmaya çalışması sonucu ortaya çıkan iniltili solunumun tanımıdır.

Çekilme: Vücutumuzda bulunan yardımcı solunum kaslarının solunum iş yükünü dengeleyebilmek için solunuma dahil



Resim 1. Yenidoğanda solunum sıkıntısının nedenleri ve temel ayırıcı tanı

olması sonucu, interkostal, subkostal, suprasternal bölgede her solunumda görülen çekintidir.

Siyanoz: Deri ve mukozalarda oksijenize hemoglobinin düşüklüğüne bağlı olarak görülen mavi-mor renk değişikliği.

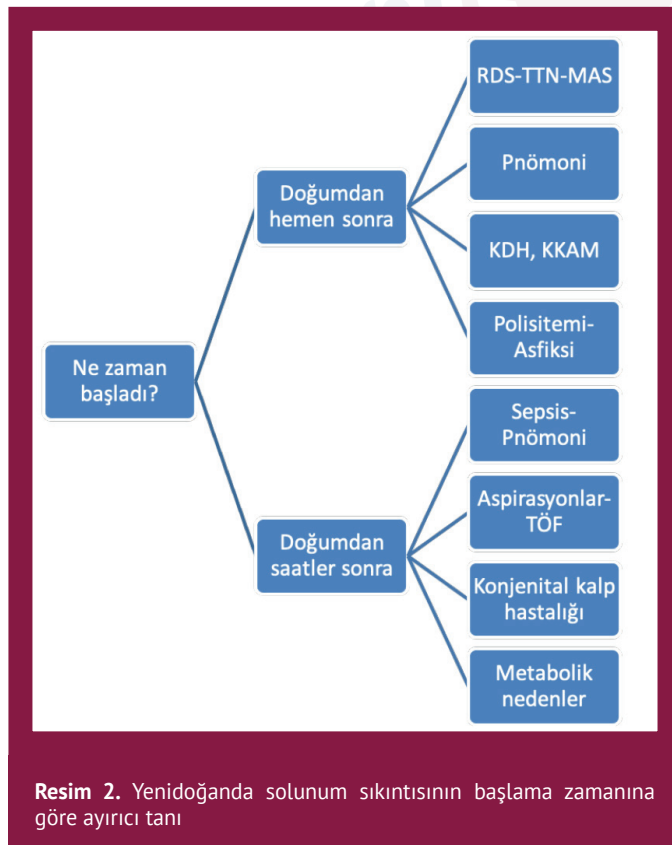
Solunum yetmezliği: Solunum sıkıntısı bulgularına ek olarak bilinç bozukluğu ve/veya kan gazı parametrelerinde (hipoksemi, hiperkarbi, asidoz) bozulma olması olarak tanımlanır.

Ayırıcı Tanı

Yenidoğanda solunum sıkıntısının ayırıcı tanısını yapabilmek için ayrıntılı öykü çok önemlidir. Solunum sıkıntısının başlama zamanı (Resim 2), maternal öykü (Tablo 1), travay ve doğum

Tablo 1. Yenidoğanda solunum sıkıntısının maternal öyküye göre ayırıcı tanısı

Maternal öykü	
Diyabet	TTN, RDS, hipoglisemi, LGA
Astım	TTN
İlaçlar	Narkotik yoksunluk
Gebeliğin tetiklediği HT	IUGR, polisitemi, hipoglisemi
Polihidramniyos	TÖF
Solunum sıkıntısı olan kardeş öyküsü	Sürfaktan bağlayıcı protein eksikliği, GBS pnömonisi
Oligohidramniyos	Pulmoner hipoplazi



öyküsü (Tablo 2), eşlik eden semptomlar sorgulanmalıdır. Eşlik eden semptomlar arasında özellikle ateş varlığı, siyanoz, apne, beslenme ile ilişkisi, kusma ve bebeğin tartı alımı değerlendirilmelidir.

İlk Değerlendirme

Bebeğin ayırıcı tanısı yapılırken hızlı bir şekilde vital bulguları monitorize edilmeli ve fizik muayenesi yapılmalıdır. Vital bulgularda kalp hızı, solunum sayısı, oksijen saturasyonu, vücut sıcaklığına bakılmalıdır. Kan oksijen saturasyonuna nabız oksimetre ile bakılmalı, solunum yetmezliğini değerlendirmek için kapiller kan gazı örneği alınmalıdır.

Hastanın ilk değerlendirmesi sonrasında, kan örnekleri (hemogram, biyokimya ve enfeksiyona yönelik tetkikler dahil) alınmalı, akciğer grafisi çekilmelidir. Akciğer grafisindeki bulgulara göre ayırıcı tana şeması Resim 3'te sunulmuştur.

Ayrıntılı öykü ve fizik muayene bulgularına göre ileri tetkik olarak, kranyal görüntüleme, batın grafisi ve ultrasonografisi de gerekebilir.

Solunum Sıkıntısı Tedavisi

Yenidoğanda solunum sıkıntısı çok çeşitli nedenlere bağlı ortaya çıkabileceği için tedavi direkt olarak etiyolojiye yönelik olmalıdır ancak hastanın solunum sıkıntısına acilen solunum ve dolaşım desteği sağlanmazsa yetmezlik gelişebileceği için, solunum sıkıntısı olan yenidoğanların yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde takip ve tetkiklerinin yapılması çok daha uygun olacaktır.

Hastalara ihtiyaçlarına uygun non-invaziv ya da invaziv solunum desteğinin hızlıca sağlanması gerekmektedir. Amaç dokulara yeterli oksijeni sağlamak (oksijenizasyon) ve atık karbondioksiti vücuttan uzaklaştırmak, bu sayede uygun kan pH düzeyini sağlamaktır.

YENİDOĞANDA SOLUNUM SIKINTISININ RESPIRATUAR NEDENLERİ

Respiratuar nedenler denildiğinde akla tüm hava yolları; ağız-burun-nazofarinks, orofariks, larinks gibi üst hava yolları ve

Tablo 2. Yenidoğanda solunum sıkıntısının travay ve doğum öyküsüne göre ayırıcı tanısı

Travay ve doğum	
EMR	Sepsis, pnömoni
Anestezi/analjezi	Depresyon, apne, siyanoz
Asfiksi	Serebral ödem, metabolik asidoz
Koryoamnionit	Sepsis
Travaysız sezaryen	TTN, RDS, PPH
Makat geliş	Travma, frenik sinir felcinin eşlik ettiği Erb paralizi

trakea, ana bronş, bronşöller ve alveoller şeklinde alt hava yolları gelmelidir. Ayrıca bunların yer aldığı baş, boyun ve göğüs kafesi içindeki patolojilerin de potansiyel solunum sıkıntısı yaratacağı akılda tutulmalıdır.

Akciğer Dışı Nedenler

Üst hava yolu sorunları:

- Koanal atrezi bilateral ise ciddi solunum zorluğuna neden olur. Sakinken solunum güçlüğü belirgindir, ağlarken azalır, bebekler emerken burun solunumu yaptıkları için beslenemezler. Tanı 6 numaralı sondanın her iki burun deliğinden nazofarenkse geçirilememesi ile konur.
- Pierre-Robin Sekansı, Goldenhar sendromu, Down sendromu gibi doğumsal anomaliler solunum sıkıntısına neden olabilir. Yüzüstü yatırmak, başı yükseltmek solunumu rahatlatır. Ağır olgularda trakeostomi gerekebilir.
- Tiroglossal kist, guatr, kistik higroma gibi hava yoluna dışarıdan baskı yapan kitleler de solunum sıkıntısına neden olabilir.

Alt hava yolu sorunları:

- Laringomalazi, supraglottik yapıların inspiyumda kollabe (kendi üstüne kapanması) olması ile oluşur. İspiratuvar

stridorun en sık nedenidir. Sıklıkla 2.-4. haftada stridor ortaya çıkar. Yüzüstü çevrilince azalır, beslenme etkilenmez. Tanı fiberoptik laringoskopi ile konur. Çoğunlukla iki yaşında kendiliğinden düzelir. Ağır olgularda trakeostomi gerekebilir.

- Vokal kord paralizisi olup, tek taraflı ise 6.-12. ayda düzelir. Bilaterale görüntüleme yapılmalıdır, nörolojik bozukluklarla birlikte olabilir, trakeostomi gerekebilir.
- Laringeal web, laringeal kistler, subglotik stenoz ve hemanjiyom da solunum sıkıntısına neden olabilir.
- Trakeal lezyonlardan trakeomalazi, trakeal stenoz sıklıkla vasküler halka, doğumsal kalp hastalıkları, H-tipi trakeoözofageal fistül gibi diğer doğumsal anomalilerle birlikte dir. Tanı fiberoptik bronkoskopi ile konur.

Diyafram sorunları:

- Konjenital diyafragma hernisi; diyaframadaki defekt sonucunda batin içi organların toraksa yer değiştirmesidir ve %80 solda görülür. Solunum sıkıntısı doğumdan itibaren görülür. Muayenede belirgin özellik karnın çökük olması ve göğsün sol tarafında akciğer seslerinin alınmamasıdır. Fetal dönemde akciğerler yeterince gelişemediği için akciğerler hipoplaziktir. Bu bebeklerde hava kaçaklarına sık rastlanır. Antenatal dönemde tanı konulmuşsa veya klinik olarak şüphe söz konusu ise hiç maske ile ventile edilmeden, bebek hemen entübe edilmeli, mide nazogastrik sonda ile boşaltılmalıdır.
- Frenik sinir paralizisi

Göğüs kafesi ve vertebral anomaliler:

- Torasik deformiteler
- Kemik hastalıkları
- Skolyoz

Mediastinal kitleler:

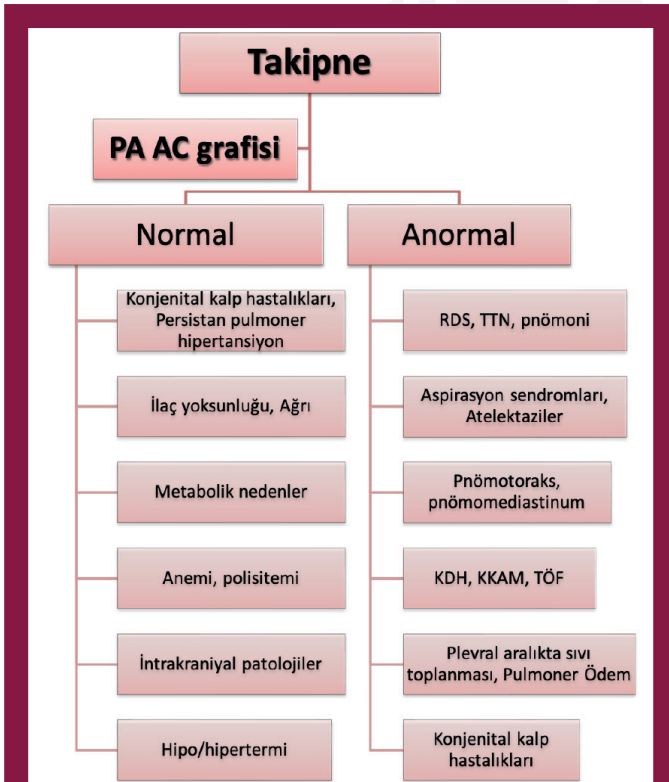
- Nöroblastom
- Teratom

Akciğer Kaynaklı Nedenler

Bu hastalarda en sık görülen semptomlar zorlu soluma, apne, siyanoz, solunum sayısında artış (takipne >60/dk), taşikardi (>160/dk), inleme, burun kanatlarının solunuma katılması ve yardımcı solunum kaslarının solunuma katılması sonucu interkostal, subkostal ve suprasternal çekilmeleri içerir. Akciğer grafileri anormal, kan gazı değerlerinde patolojik bulgular olur (Resim 1 ve 3).

Yenidoğanın Geçici Takipnesi (Islak-yaş akciğer)

Term veya geç preterm (34-37) bebeklerde en sık görülen, çoğunlukla kendi kendini sınırladığı için benign karakterde olan solunum sıkıntısı nedenidir. Solunum sıkıntısı ilk saatlerde başlar. Takipne en belirgin bulgudur. Hafif siyanoz ve çekilme



Resim 3. Solunum sıkıntısı olan yenidoğanın akciğer grafisi bulgularına göre ayırıcı tanısı

eşlik edebilir. Göğüs ön arka çapı artmıştır. Normal dinleme bulguları veya yaş raller duyulabilir. Genellikle 1-2 günde düzelir, nadiren ağır seyredebilir.

Akciğerler fetal dönemde sürekli akciğer sıvısı salgılayarak akciğer büyümesini ve gelişmesini sağlarlar, doğuma yaklaştıkça bu sıvı sekresyonu yavaşlayarak durur ve nöroendokrin sistem kontrolünde sıvı abzorbsiyonu yönünde “ENaC” pompaları çalışmaya başlar. Solunum sıkıntısının nedeni sodyum kanal aktivasyonunda yavaşlama nedeniyle fetal akciğer sıvısının geri emiliminde gecikmedir. Doğum eylemi başlamadan gerçekleşen bir doğum veya ilk solukta gecikme gibi doğum salonundaki geçiş sürecindeki bir aksaklık durumunda akciğer sıvısı temizlenemez ve solunum sıkıntısı oluşur, bu nedenle yaş akciğer tanımı yapılır. Sezaryen doğum, erkek cinsiyet ve hızlı doğum, maternal sedasyon risk faktörüdür. Akciğer grafisinde havalanma artışı, kostalarda ve diyaframda düzleşme, belirgin perivasküler görünüm ve interlober fissürde sıvı olabilir. Kangazında hafif-orta hipoksemi ve hafif respiratuar asidoz görülebilir. Kan gazında takipneyle hipokarbi bile gözlenebilir.

Ayırıcı tanı pnömoni, sepsis ve doğumsal kalp hastalıkları ile yapılmalıdır.

Tedavide destek tedavisi, sıvı kısıtlaması, oksijen tedavisi çoğu olguda yeterlidir. Ağır olgularda pozitif basınçlı ventilasyon desteği gerekebilir. Bu bebeklerde en sık karşılaşılan komplikasyon hava kaçağı sendromlarıdır.

Neonatal Pnömoni

Enfeksiyon kaynağı mikroorganizmalar transplasental (TORCH enfeksiyonu), enfekte amniotik sıvıdan ya da doğum sırasındaki kolonizasyondan olabileceği gibi, doğum sonrası toplum kaynaklı ya da hastanede yatan bebekler için nozokomiyal kaynaklı olabilir. Etiyolojik ajanlar arasında bakteriler (en sık B grubu streptokok), virüsler (en sık RSV, influenza A-B), fungal etkenler yer almaktadır. Membran rüptür zamanınının 24 saati geçmesi, annede ateş, enfeksiyon, koryoamniyonit varlığı ve prematürel risk faktörleridir.

Klinikte takipne, inleme, retraksiyonlar, siyanoz, apne, taşikardi olabilir. Tanı akciğer grafisinde infiltrasyon varlığı, tam kan sayımında lökositoz veya lökopeni, enfeksiyon belirteçlerinde artma (C-reaktif protein) ve kan kültüründe üreme varlığı ile konur. Bebek entübe ise trakeal aspirat kültürü etkeni saptamada yol gösterici olabilir.

Ayırıcı tanıda RDS, TTN, sepsis ve aspirasyon sendromları düşünülür.

Tedavide destekleyici tedavi, antibiyotik, gerekirse ventilasyon desteği yapılır. Viral pnömonilerde antiviral tedavi başlanır. Komplikasyon olarak atelektazi, akciğer apsesi, plevral efüzyon, pnömotoraks, sekonder pulmoner hipertansiyon, sekonder kalp yetmezliği ve sepsis görülebilir.

Respiratuar Distres Sendromu (RDS)

Preterm bebeklerin hastalığıdır. Akciğer matürasyonunun tamamlanamaması sonucunda surfaktan sentezinde yetersizliğin; alveollerdeki yüzey gerilimini artırarak yeterince açılmamasına, akciğerde yer yer mikroatelektazik alanlar oluşturması ve alveoler kolapsa neden olması sonucu ortaya çıkar. Prematürenin yumuşak, zayıf, kompliansı artmış göğüs duvarı da kollabe hava yollarının açılması için oluşan büyük negatif basınçlara retraksiyon ile cevap verir. Solunum sıkıntısı ilk saatlerde başlar ve tedrici olarak artış gösterir.

Azalan gestasyon yaşı, maytanal yaş, erkek cinsiyet, tip 2 pnömositleri inhibe eden asfiksi ve maternal diyabete bağlı fetal hiperinsülinemi risk faktörleri arasındadır.

Klinik bulgular antenatal steroid uygulamasına, bebeğin ağırlığına, enfeksiyon varlığına, doğum odası stabilizasyonuna göre ciddileşmektedir. Bu bebeklerde tipik olarak hayatın ilk saatlerinde, genellikle doğumdan hemen sonra, belirgin solunum sıkıntısı bulgusu ve ciddi oksijen ihtiyacı belirir.

Kan gazında belirgin hipoksemi, hiperkarbi ve giderek artan bir respiratuar asidoz olur. Akciğer grafisinde havalanma yetersizliğine bağlı buzlu cam görünümü veya retikülogranüler görünüm ve hava bronkogramları vardır.

RDS'yi önlemek için antenatal dönemde 34 haftadan önce doğum yapması beklenen annelere 6-12 saat ara ile toplamda 24 mg betametazon yapılması klinik seyri hafifletir. Antenatal steroid uygulaması da denilen bu profilaksinin 24 saat ile 7 gün arasında RDS gelişimini engellemesi en yüksek orandadır. Tedavide doğum odasında stabilizasyon (hipoterminin önlenmesi, non-invaziv ventilasyon yöntemleri) ve surfaktan tedavisi yer almaktadır.

Mekonyum Aspirasyon Sendromu

Mekonyum anne karnında bebeğin bağırsaklarında biriken lanugo, safra, verniks, pankreatik enzimler, deskuame epitel ve mukusun birikmesi ile oluşan bebeğin bağırsak içeriğidir. 16. gestasyon haftasında bile bağırsakta bulunmaya başlar ancak 34. haftaya kadar inen kolonun alt kısmına ulaşamayacağı için bu haftadan daha önce doğan bebeklerin amnion sıvısına boşalma ihtimali yoktur. İntrauterin dönemde dolaşımı sıkıntıya giren fetüste hipoksi veya asidoz, intestinal sistemde peristaltik dalgalanmaya, anal sfinkterde gevşemeye ve amnion sıvısına mekonyum geçişine neden olur. Mekonyumlu doğan bebeklerin çoğunluğunda sadece mekonyumla boyanma söz konusudur. Umbilikal kord, tırnaklar ve deri mekonyumla boyanır. Eğer bebek asidoza bağlı iç çekme tarzında (gaspıng) solunum yapıyorsa amnion sıvısına geçen bu mekonyumu akciğerlerine aspire edecektir. Bu sıvının aspirasyonu hem hava yollarının mekanik obstrüksiyonuna (ventilasyon/perfüzyon dengesinde bozulma ve hava hapsi), hem de içeriği nedeniyle enflamasyona neden olarak toksik epitel hasarına neden olur. Bu bebeklerde

solunum sıkıntısı, siyanoz ve hipoksi görülür. Dinlemekle yaygın raller duyulur. Ağır olgularda kimyasal pnömoni, atelektazi, pnömotoraks, hipoksik iskemi ensefalopati ve persistan pulmoner hipertansiyon gelişebilir

Kangazında hipoksemi, ciddi olgularda respiratuar ve mikst asidoz görülebilir.

Akciğer grafisinde bilateral pulmoner infiltrasyon, havalanma artışı, yer yer atelektazik alanlar ve hava kaçakları (pnömotoraks, pnömomediastinum) görülebilir.

Tedavide destekleyici tedavi, antibiyotik, mekanik ventilasyon tedavisi ve sürfaktan verilir. Ağır olgularda yüksek frekanslı ventilasyon, nitrik oksit tedavisi ve ECMO gerekebilir.

Pnömotoraks

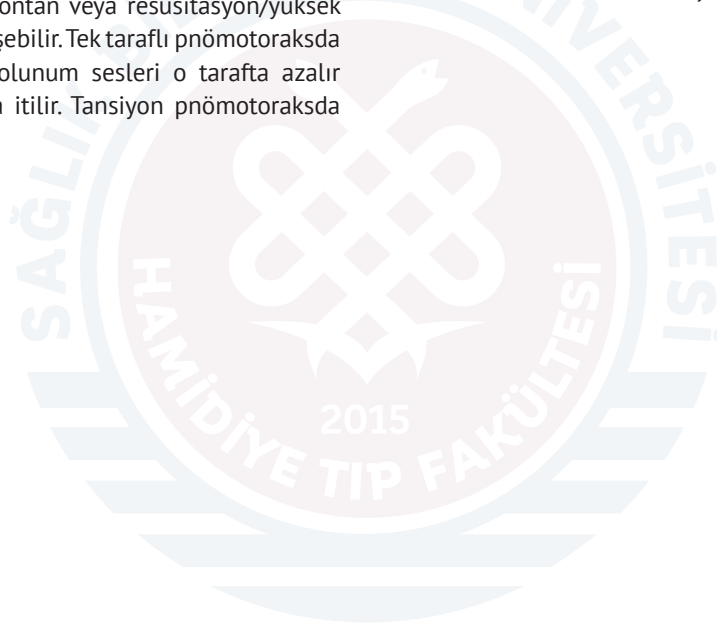
Pnömotoraksta, viseral ve parietal plevra yaprakları arasında hava birikmesidir. Altta yata pnömoni, MAS, konjenital akciğer anormalliklerine bağlı veya spontan veya resüsitasyon/yüksek basınçlı ventilasyona bağlı gelişebilir. Tek taraflı pnömotoraksta göğüs asimetrisi belirgindir, solunum sesleri o tarafta azalır mediasten ve kalp karşı tarafa itilir. Tansiyon pnömotoraksta

intratorasik basınç ve santral venöz basınç artar, venöz dönüşün azalması, kardiyak debiyi azaltarak hipotansiyon ve bradikardiye neden olur. Kesin tanı akciğer grafisi ile konur. Bebeğin genel durumu bozulmuşsa orta klaviküler çizgide 2. interkostal alan veya ön aksiller çizgide 4. interkostal alandan iğne ile girilerek hava hemen boşaltılmalıdır. Gerekirse göğüs tüpü yerleştirilir.

Sonuç olarak; Solunum sıkıntısı olan bebeğe acilen solunum ve gerekirse dolaşım desteği yapılmalı, ardından etiyolojiye yönelik tetkiklerle hızlı bir değerlendirme ile olası tanıya yönelik tedavi süratle başlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Atasay B, Akın İM, Alan S. (2016). Respiratory Distress and Management Strategies in the Newborn. In H. Aly, H. Abdel-Hady (Eds.), Respiratory Management of Newborns. Intech Open. <https://doi.org/10.5772/64397>
2. Özer EA, Demirel G, Tüzün F. Term Yenidoğan Solunum Sıkıntısı Tanı ve Tedavi Rehberi-Türk Neonatoloji Derneği Rehberleri; 2021.



o- Yenidoğanlarda Sepsis ve Menenjit

Prof. Dr. Merih Çetinkaya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yenidoğan döneminde sistemik ve lokal (akciğer, deri, göz, umbilikal, renal, kemik-eklem, menenjeal) enfeksiyonlar yaygındır. Enfeksiyonlar transplasental veya transservikal olarak intrauterin, doğum sırasında ve sonrasında edinilmiş olabilir. Amniyotik membranların rüptürü ile veya rüptür olmadan serviks yoluyla asendan enfeksiyonlar amniyonit, funisit (umbilikal kordun enfeksiyonu), konjenital pnömoni ve sepsise neden olabilir. Fetüsteasendan enfeksiyonlara neden olan etkenler maternal genitoüriner sistemde yaygın olarak bulunan grup B streptokok, *E. coli*, *H. influenza* ve *Klebsiella* gibi bakteriyel mikroorganizmalardır. HSV-1, dahasıklıkla da HSV-2 bakteriyel sepsisten ayırt edilemeyen asendan enfeksiyonlara neden olabilir. Sifiliz ve *L. monositogenesis* transplasental olarak edinilir. Maternal humoral immünite fetüsü grup B streptokokve HSV gibibazı neonatal patojenlere karşı koruyabilir. Yine de çeşitli neonatal anti-mikrobiyal savunma mekanizmalarının eksikliği, özellikle düşük doğum ağırlıklı infantlarda neonatal enfeksiyonlara yatkınlığın oluşmasında maternal immün durumdan daha önemlidir. Sepsis insidansı term bebeklerde 1/1,500, preterm bebeklerde 1/250'dir. Sepsisin pretermelerde 6 kat fazla görülmesi daha immatür immünolojik sistemlerine, hastane kaynaklı enfeksiyonları artıran uzamış hospitalizasyona bağlıdır.

Özellikle 32 gestasyon haftasından önce doğan bebekler plasentayı başlıca 3. trimesterin ikinci yarısında aktif transportla geçen maternal antikorları almamışlardır. Ek olarak düşük doğum ağırlıklı bebekler IgM tipi antikorlar üretebilseler de, enfeksiyonlara IgG yanıtlar ızalmıştır. Bu bebeklerde ayrıca alterne, daha az olarak klasik kompleman aktivasyon yolaklarında da yetersizlikler vardır. Bu da kompleman aracılıklı opsonizasyonun bozulmasına neden olur. Yenidoğanlarda enfeksiyon alanına fagositikmigrasyonda ve kemik iliği lökosit rezervinde de yetersizlik mevcuttur. Ek olarak komplemanın yetersiz aktivasyonu nedeniyle, yenidoğan nötrofilleri bakterileri öldürmede erişkinlere göre daha etkisizdir. Ayrıca hasta bebeklerde fagositik hücrelerin bakterileri öldürme kapasitesi azalmıştır. Yenidoğanlarda viral patojenlere karşı da savunma mekanizmaları yetersizdir. Maternal antikorların yokluğunda ve azalmış interferon üretimi varlığında neonatal antikor bağımlı, NK lenfositlerle hücresel immünite yetersizdir. Pretermelerde ve annenin enterovirus, HSV-2, CMV gibi ajanlarla primer enfeksiyon geçirdiği dönemde doğan bebeklerde antikor

seviyeleri azalmıştır. Ek olarak yenidoğan lenfositlerinde antikor bağımsız sitotoksiste azalmış olabilir. Yenidoğanda bakteriyel sepsis ve menenjit yakın ilişkilidir. Bu birlikteliğe rağmen sepsise göre menenjit sıklığı giderek azalmaktadır. Sepsis olgularında menenjit 20 hastada 1 görülmektedir. İzole edilen etkenler genellikle neonatal sepsis etkenleriyle aynıdır: Grup B streptokok, *E. coli* ve *L. monocytogenes*, *Klebsiella*, *Salmonella* ve *Serratia marcescens* gibi gram-negatif organizmalar az gelişmiş ülkelerde daha sıktır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde koagülaz negatif stafilokoklar düşünülmelidir. Erkekler neonatal enfeksiyonlara kızlardan daha yatkındır. Ağır preterm bebekler yetersiz maternal antikorlara ve yetersiz savunma mekanizmalarına bağlı olarak daha fazla risk altındadır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde endotrakeal tüplere, santral arteriyel ve venöz kateterlere maruziyet, kanalıması da bakteriyemi ve menenjite yatkınlık oluşturabilir. Genetik faktörlerin de bakterilerin kan beyin bariyerini geçmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu penetrasyon grup B Streptokok, *E. coli*, *Listeria*, *Citrobacter*, *S. pneumonia* için gösterilmiştir.

Yenidoğan sepsisi 3 periyotta ortaya çıkar. Erken başlangıçlı sepsis genellikle intrauterin başlar ve annenin genitoüriner sistemindeki bakterilerden kaynaklanır. Etkenler grup B streptokok, *E. coli*, *Listeria*, *Klebsiella*, ve *H. influenza*'dır. En çok preterm bebekler etkilenir ve doğumda iç çekme, takipne, siyanoz gibi non-spesifik kardiyorespiratuvar semptomlar gösterirler. Erken başlangıçlı sepsis için risk faktörleri grup B streptokok ile vajinal kolonizasyon, uzamış membran rüptürü (>24 saat), amnionit, maternal ateş veya lökositoz, fetal taşikardi ve preterm doğumdur. Afro-Amerikan ırk ve erkek cinsiyet neonatal sepsis için açıklanamamış ek risk faktörleridir.

Erken başlangıçlı sepsis (doğum-72 saat) sıklıkla solunum yetmezliği, şok, menenjit (hastaların %30'unda), DIC, akut tübüler nekroz, simetrik periferik gangren ile bulgu veren multisistemik bir hastalıktır. Erken semptomlar- beslenme azlığı, solukluk, apne, letarji, hipotermi, anormal ağlama non-spesifik olabilir. Derin nötropeni, hipoksi ve hipotansiyon geniş spektrumlu antibiyotik, mekanik ventilasyon, dopamin vb. Vazopressör gibi tedavilere yanıtız olabilir. Preterm bebeklerde erken başlangıçlı sepsisin ilk dönemlerini RDS'den ayırmak zor olabilir. Bu nedenle RDS'isi olan bebekler geniş spektrumlu antibiyotik alırlar. Gelişmekte olan ülkelerde koagülaz negative stafilokok enfeksiyonları sıktır. Bulgular daha sinsidir, sıklıkla menenjit,

peritonit vb. local enfeksiyonlar daha siktir. Sıklıkla çevresel bulaş sonucu olmaktadır. Özellikle hastanede yatmakta olan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yaşamın 30. gününden sonra gelişen sepsis çok geç başlangıçlı sepsis olup, en sık gram-pozitif, gram-negatif veya mantarlarla gelişmektedir.

Yenidoğanlarda sepsisin klinik bulguların menenjitten ayırmak zordur. Aile veya hekim için anormal olan her belirti sepsis düşündürmelidir. Ateş veya hipotermi, solunum sıkıntısı, beslenme problemleri, kusma, aktivite düşüklüğü, apne vb. her bulgu sepsis düşündürmelidir.

Tanıda sepsis şüphesi olan hastalardan kan ve BOS kültürü alınmalı, BOS gram-boyama, hücre sayımı yapılmalı, protein ve glukoz düzeyi bakılmalıdır. Normal yenidoğanlarda BOS protein düzeyi yüksektir (100-150 mg/dL), lökosit sayısı 25-30/mm³tür (ortalama 9/mm³) ve enfeksiyonun olmadığı durumlarda hücrelerin %75'i lenfositir. Grup B streptokok menenjiti olan bazı infantlarda BOS lökosit sayısı normaldir ama gram-boyamada mikroorganizma saptanır. Kültüre ek olarak BOS örneğinde bakteriyel DNA saptanması da patojeni tanımda kullanılabilir. Neonatal menenjit olgularında genellikle BOS glukozu kan glukozunun %50'sinden azdır. PCR primer olarak viral enfeksiyonları saptamada kullanılır. Nötropeni, artmış immatür nötrofil ve trombositopeniyi saptamada seri tam kan sayımları yapılmalıdır. C-reaktif protein bakteriyel sepsisi olan yenidoğanlarda genellikle artmıştır. Özellikle geç başlangıçlı sepsiste idrar kültürü alınmalıdır (suprapubik veya sonda ile).

Pnömon iyi saptamak için akciğer grafisi çekilmelidir. Bilinen neonatal patojenlere ek olarak çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde pnömoni maternal genital mikoplazmaya (*U. urealyticum*, *M. hominis*) da bağlı olarak ortaya çıkabilir. Hipoksi, şok veya her ikisinin neden olduğu hipoksemi ve metabolik asidozu saptamak için arteriyel kan gazı takibi yapılmalıdır. Kan basıncı, idrar çıkışı ve periferel perfüzyon septik şok tedavisinde sıvı ve vazopressör gereksinimini saptamak için takip edilmelidir.

Sepsis ve menenjitin primer tedavisi antibiyoterapidir. Antibiyotikler bakteriyel çoğalmayı baskılayarak, infantın savunma mekanizmasına cevap için zaman kazandırır. Ventilasyon desteği, kardiovasküler destek gibi tedaviler de sepsis yönetiminde aynı derecede önemlidir. Ampisilin ve aminoglikozid (genellikle gentamisin) kombinasyonunun 10-14 gün kullanılması erken sepsis etkenlerinin çoğuna etkilidir. Ampisilin sefotaksim kombinasyonu da alternatif olarak kullanılabilir. Menenjit varlığında tedavi 21 güne uzatılmalı veya negatif kültürden sonra 14 gün devam edilmelidir. Uygun antibiyotik tedavisi ile bile gram-negatif mikroorganizmaların neden olduğu yenidoğan menenjitlerinde persistan BOS kültür pozitifliği siktir ve antibiyotik tedavisinden 2-3 gün sonra

görülebilir. Gram-negatif menenjit varlığında tedaviye etkili bir penisilin türevi ve aminoglikozidle devam edilebileceği gibi, çoğuzman 3. kuşak sefalosporine geçmektedir. Yüksek doz penisilin (250.000-450.000 U/kg/gün) grup B streptokok menenjiti için uygundur. İnhal NO, ECMO (termlerde) veya her ikisi sepsis ilişkili pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılabilir. Sürfaktan solunum yetmezliğinde faydalı olabilir. Grup B streptokok kolonize olan veya risk faktörleri (ateş, preterm doğum, amnionit, daha önceki bebekte grup B streptokok) olan annelere intrapartum penisilin profilaksisi uygulanması erken başlangıçlı sepsisi azaltır.

Geç başlangıçlı sepsis (8-28 gün) genellikle doğum sonu servislerinden sağlıklı taburcu edilen problemi olmayan term bebeklerde görülür. Klinik bulgular letarji, beslenme güçlüğü, hipotoni, apati, nöbet, fontanel gerginliği, ateş yüksekliği ve direkt hiperbilirübinemidir. Bakteriyemiye ek olarak hematojen yayılım menenjit (%75), osteomyelit (grup B streptokok, *S. aureus*), artrit (*S. aureus*, gonokok, *C. albicans*, gram-negatif bakteri) veüriner sistem enfeksiyonu (gram-negatif bakteri) gibi fokal enfeksiyonlara neden olabilir.

Geç başlangıçlı sepsisi olan bebeklerin değerlendirmesi erken başlangıçlı sepsisi olanlara benzer, ayrıca kemiklerin muayenesine (osteomyelitte pseudo paralizi görülebilir), laboratuvar tetkiklerine, suprapubik aspirasyon veya kateterizasyonla idrar kültürü alınmasına dikkat edilmelidir. Erken sepsis etkenleri geç sepsise de neden olabilir ancak geç sepsisi olanlarda daha büyük infantlarda görülen mikroorganizmalar da (*H. influenza*, *S. pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*) saptanabilir. Ek olarak viral ajanlar (HSV, CMV, enterovirus) geç başlangıçlı sepsis benzeri bulgularla ortaya çıkabilir.

H. influenza ve pnömokoklarda artan ampisilin direnci nedeni ile bazı merkezler yaşamın ilk ayının son haftasında gelişen sepsis tedavisinde tedaviye ampisilin ve 3. kuşak sefalosporin (menenjit varsa + vankomisin) ile başlamaktadır. Geç başlangıçlı neonatal sepsis ve menenjitin tedavisi erken başlangıçlı sepsisle aynıdır.

Çok geç başlangıçlı sepsisin önlenmesi için mantar enfeksiyonu sık görülen ünitelerde profilaktik nistatin veya flukanazol profilaksisi uygulanmalıdır. Tüm sepsis sıklığının azaltılması için el yıkama son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Kliegman et al. Nelson Textbook of Pediatrics 21ed, Andrew J. Chapter218. Pollard: Manish Sadarangani Elsevier.
2. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections-diagnosis and treatment. Turk Pediatri Ars. 2018;53(Suppl 1):88-100.

p- Prematüre Retinopatisi

Doç. Dr. İlke Mungan Akın

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Giriş ve Tanım

Prematüre retinopatisi (ROP), prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, tetikleyici perinatal faktörlerin de etkisiyle gelişen patogenezi tam olarak bilinmeyen proliferatif bir vitreoretinopatidir. Son yıllarda tüm dünyada yenidoğan bakımındaki gelişmeler gebelik yaşı (GY) ve doğum ağırlığı (DA) çok daha küçük prematüre bebeklerin yaşam şanslarını artırırken, prematürelikle ilgili çeşitli kalıcı sorunların da görülmesini artırmıştır; ROP de bunlardan biridir. Hastalığın erken tanınması, zamanında ve uygun şekilde tedavisi, görme kaybını engelleyerek çocuğun gelişimsel sürecine katkıda bulunmakta ve yaşam kalitesini artırmaktadır.

Epidemiyoloji

ROP sıklığı ülkelerin gelişmişlik düzeylerine, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin özelliklerine göre değişkenlik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde ROP, <28 haftanın sorunuyken, gelişmekte olan ülkelere 34 haftaya kadar ağır ROP geliştiği bildirilmektedir. 2014 yılına ait Türkiye verilerinde <1500 g bebeklerde herhangi bir evre ROP sıklığı %42 iken, ileri evre ROP sıklığı %8,2 bulunmuş, >32 haftalık (hf) bebeklerde ise herhangi bir evre ROP sıklığı %13,3, ileri evre ROP binde 4 tespit edilmiştir. Bu veriler ülkemizde gelişmiş ülkelere kıyasla DA ve GY daha büyük, daha matür bebeklerde tedavi gerektiren ileri evre ROP geliştiğini göstermiştir.

Etiyoloji ve Patogenez

Etiyolojide çok sayıda risk faktörü düşünülmekte, ancak en iyi bilineni düşük GY (<28 hf) ve DA (<1000 g)'dir. Bunun dışında; oksijen tedavisi süresi ve konsantrasyonu, kardiyorespiratuvar problemler, asfiksi, hipotermi, metabolikasidoz, hiperoksi/hipoksi, hiperkapni/hipokapni, sepsis, menenjit, koryoamniyonit, kandidemi, hiperbilirubinemi, kan transfüzyonu, kan değişimi, intraventriküler kanama, bronkopulmoner displazi, apne, prematüre anemisi için erken eritropoetin tedavisi, hiperglisemi/insülin kullanımı, maternal diyabet, preeklampsi, çoğul gebelik risk faktörleri olarak sayılabilir.

Retinal damarlanma intrauterin 4. ayda başlar. Retina 16. hf'ye kadar kan damarlarına sahip olmayan fetüsteki tek dokudur. Retinal damarlar optik diskten çıkarak perifere doğru gelişir

ve vaskülarizasyon nazal retina yaklaşık olarak 36.haftada, temporal retina 40. haftalarda tamamlanır. Bu nedenle prematüre bebeklerde doğum anında retina tam vaskülarize olmayıp, doğumdaki GY'ye göre genişliği değişen periferik avasküler zon mevcuttur. Vaskülarizasyonun tamamlanması postmenstrüel 48-52. haftaya kadar gecikebilir. Bu sürelerden erken doğan prematüre bebeklerin kendi damar gelişimleri bozulmakta ve anormal damarlar gelişmektedir.

Patofizyoloji

Prematüre doğan bebekte intrauterin ortamda başlamış olan retinal vaskülarizasyon herhangi bir hasarlandırıcı etkiyle duraklar. Sonrasında ROP'nin iki aşamalı bir mekanizma ile geliştiği düşünülmektedir.

Faz I'de (erken-akut evre) intrauterin hayata kıyasla ekstrauterin ortamın hiperoksik olması vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve eritropoetin baskılanmasına neden olur, beraberinde insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) yokluğu, postnatal büyümenin iyi olmaması normal vasküler gelişimi inhibe eder. Retina ise gelişimini sürdürmeye devam eder, fakat vaskülarizasyonu bozulduğu için oksijen ihtiyacı karşılanamaz ve hipoksik hale gelir. Retinanın karşılaştığı hipoksi 2. fazı başlatır.

Faz II'de (geç-kronik evre) ROP'nin bu fazında hipoksinin tetiklemesiyle VEGF, eritropoetin, IGF-I gibi mediyatörlerin düzeylerinde artış olur ve neovaskülarizasyon başlar. Neovaskülarizasyon vasküler-avasküler retina sınırında görülür.

Klinik

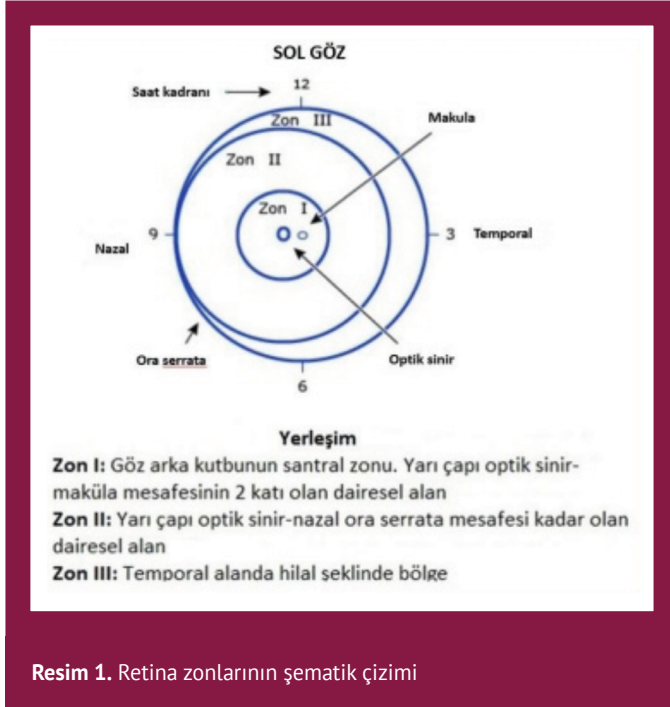
Prematüre bebeklerin, yoğun bakım sürecinde ve sonrasında yaşadığı potansiyel risk faktörleri, büyüme gelişme yetersizliği kadar retina muayenesinin zamanlaması ve devamlılığı klinik gidişi belirlemektedir.

Prematüre retinopatisinin seyri postnatal yaşta ziyade PM yaş ve hastalığın lokalizasyonu ile ilişkilidir. PM 30-32. haftada başlayabileceği gibi tipik olarak 34. haftada başlar. 40-45. gebelik haftalarına kadar düzensiz ilerler, çoğunlukla kendiliğinden düzelir.

ROP gelişimi bir süre gerektirdiği için tekrarlayan muayenelerde takibi, tedavi kriterlerini belirlemek amaçlı uluslararası olarak kabul edilen bir sınıflandırma kullanılmaktadır; "International

Classification of Retinopathy of Prematurity". Bu klasifikasyonda Zon (yer)/Evre (ağırlık)/Saat kadranı (genişlik)/Plus hastalık varlığına göre sınıflandırma yapılır.

Zon (yerleşim durumu): Hastalığın yerleşim durumunu belirtmek için retina optik sinirin merkez olduğu 3 bölgeye ayrılmaktadır (Resim 1).



Resim 1. Retina zonlarının şematik çizimi

Evre (Vasküler proliferasyon derecesi):

Evre 1: Sınır çizgisi (demarkasyon hattı): Damarlı ve damarsız retinayı birbirinden ayıran, retina ile aynı düzlemde çizgi şeklinde bir hattın varlığı

Evre 2: Ridge (sırt): Sınır çizgisinin yüksekliği ve genişliğinde artma

Evre 3: Sırtta ekstra retinal fibrovasküler proliferasyon başlaması

Evre 4A: Parsiyel retinal ayrılma (maküla tutulumu yok)

Evre 4B: Parsiyel retinal ayrılma (maküla tutulumu var)

Evre 5: Total retina dekolmanı

Yayılm derecesi (saat kadranı): Retinal yüzey saat kadranına benzer şekilde 30°lik sektörlere bölünür. Bu şekilde hastalığın kaç saat kadranı boyunca yayıldığı tespit edilebilir. Sektörler arasında hastalığın evreleri değişiklik gösterebilir.

“Plus” veya “artı” hastalık: Retinanın arka kutbunda arteriollerde kıvrımlanmanın artması ve venüllerde dilatasyon olması olarak tanımlanmaktadır. “Artı” hastalık varlığı ROP'nin ağırlığının bir göstergesidir ve vitreusta bulanıklık, iris damarlarında genişleme, pupil reaksiyonlarında azalma ile birlikte olabilir.

Preplus hastalık: “Artı” hastalığı tanımlamak için yetersiz düzeyde dilate ve kıvrılmış damar yapısı.

Eşik hastalık (threshold): Zon I veya zon II'de evre 3 ve “artı” hastalık varlığında, 5 ardışık saat kadranı veya ardışık olmayan 8 saat kadranında tutulum olarak tanımlanır.

Ciddi ROP: Evre III ve üzeri veya “artı” hastalığın olduğu durumlar agresif posterior ROP (APROP), hızlı ilerleyen şiddetli bir ROP formudur. Tedavi edilmediğinde hızla evre V'e ilerlemektedir. Bu gözlerde, “artı” hastalığı 4 kadranda ve periferik alandaki hastalık ile orantısız düzeyde belirgindir, zon I veya posterior zon II hastalık olmakla birlikte sınırları tam ayırt edilemeye bilmektedir. Sınırlarda düz neovaskülarizasyon olabilmekte ve yüzeysel kabarıklık olmadığı için tanı atlanabilmektedir. Bu hastalığın bir başka özelliği ise standart olarak izlenen evre I'den III'e ilerleme yolunu takip etmeksizin evre IV-V'e ilerleyebilmesidir. APROP tanısı konulduğunda vasküler proliferasyon evreleri açısından bir sınıflamaya tabi tutulmadan derhal tıbbi girişimlere başlanmalıdır.

Tanı ve Tarama

Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi 2013 itibarıyla,

≤1500 gram ve/veya GY≤30 hafta doğan tüm bebekler ile, GY 30 haftadan büyük, DA 1500-2000 gram arasında ve klinik olarak problemleri olan, kardiyopulmoner destek gerektiren bebeklerin taranmasını önermektedir.

Ülkemizde ise;

≤32 hafta veya DA ≤1500 gram doğantüm bebekler ile

GY>32 hafta veya DA>1500 gram olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış veya “bebeği takip eden klinisyenin ROP gelişimiacısından riskli gördüğü” preterm bebeklerin taranması uygundur.

İlk muayene zamanlaması:

<27 hf bebeklerde PM 30-31. haftada,

≥27 hf bebeklerde ise postnatal 4. haftada

Dünya Sağlık Örgütü ilk muayenenin bebek taburcu olmadan yapılmasını önermektedir.

İlk muayene neonatolog/pediatrist sorumluluğundadır. İzlemin aralığı, süresi ve tedavi kararını oftalmolog verir. Tarama muayeneleri ROP gerileyene kadar veya tam retinal damarlanma tamamlanıncaya kadar devam eder. İleri takip ve tedavi gerektiren olguların ilgili hekime/kliniğe yönlendirilmesini göz hekimi yapar. ROP gelişen ve tedavi endikasyonu olmayan bebeklerde hastalığın ilerlemesinin durduğu ve gerilemenin başladığı açıkça tespit edildikten sonra izlem muayeneleri seyrekleştirilebilir.

Tedavi ve Prognoz

Lazer fotokoagülasyon standart tedavi yöntemidir. Tedavide amaç avasküler periferik retina alanlarının ablasyonudur. Anti VEGF enjeksiyonu; ROP tedavisinde alternatif bir yöntemdir. İntravitreal enjeksiyon şeklinde uygulanır. Lazer veya anti-VEGF

ajanlar retina dekolmanını her zaman önleyemeyebilir. Total ya da subtotal retina dekolmanı gelişen olgularda vitreoretinal cerrahi tedaviler uygulanmaktadır.

Hastalığın seyri değişken olup; zon I başlangıçlı, hızlı seyirli hastalık, “artı” hastalık ve retina dekolmanı kötü prognoz belirtileridir. Zon II başlangıçlı ve yavaş seyirli hastalık genellikle tam iyileşme veya parsiyel retinal skar ile sonuçlanır. Zon III başlangıçlı olanlar en iyi prognozu gösterir ve tam iyileşme görülür.

KAYNAKLAR

1. Esin Koç, Ahmet Yağmur Baş, Şengül Özdek, et al. Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği prematüre retinopatisi uzlaşa rehberi. Turk Pediatri Ars. 2018.01815;151-160.
2. Bas AY, Demirel N, Koc E, et al. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. Br J Ophthalmol. 2018;102:1711-1716.





BÖLÜM 7

METABOLİZMA



METABOLİZMA

Doğumsal Metabolizma Bozukluklarına Yaklaşım

Prof. Dr. Hasan Önal

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ

Kalıtısal metabolik hastalıklarının genel olarak görülme sıklığı 1:4,000-5,000'dir. Birkaç istisna dışında metabolik hastalıkların büyük çoğunluğu otozomal resesif kalıtım gösterir. Ülkemizde akraba evliliği oranının yüksek olması metabolik hastalık olasılığını artırmaktadır. Ailede benzer öyküye sahip olgu varlığı tanı açısından önemlidir. Otozomal resesif kalıtmı hasta erkek veya kız cinsiyete sahip iken X bağlı kalıtım gösteren hastalık hasta dayı veya erkek kardeş, hafif etkilenmiş ve fazla klinik vermeyen kız cinsiyette görülür. Mitokondrial hastalıklarda çoğunlukla maternal kalıtım söz konusudur.

Kalıtısal metabolizma hastalığı şüphesi olan hastanın öyküsünde tekrarlayan kusma atakları, mama intoleransı, açıklanamayan sıvı ile düzelen dehidratasyon atakları, hipoglisemi atakları, akut hastalık ile orantısız şiddet ve sürede metabolik kriz, ailevi trombemboli öyküsü, kazanılmış yeteneklerin kaybı ile birlikte gelişme geriliği, egzersiz sonrası kas krampları ve ailede açıklanamayan çocuk ölümleri gibi konulara yer verilmelidir. Aynı zamanda bazı şekerlerin (früktöz, laktöz, glikoz, sükröz) alınması, protein alımının artırılması, enfeksiyon, açlık, ateş gibi katabolizmayı artıran durumlar, anestezi ve cerrahi girişimler ile bazı ilaçlar gibi metabolik krizi tetikleyici faktör sorgulanmalıdır. Metabolik hastalıklar intrauterin dönemden başlayarak erişkin döneme kadar geniş bir zaman aralığında gelişebilir. Bu hastalıklar her organı tutabilir. Doğumsal metabolik hastalıklar değerlendirilirken intoksikasyon, enerji eksikliği ve karışık tip doğuştan metabolizma hastalıkları olmak üzere üç gruba ayrılır.

İntoksikasyon Tipi Hastalıklar

Oluşan metabolik blok sonucu ara ürünler birikerek akut ilerleyici zehirleyici bir klinik oluşturur. Bu grupta aminoasit metabolizması bozuklukları (fenilketonüri, akça ağaç şurubu kokulu idrar hastalığı, homosistinüri, tirozinemi), organik asidüriler (metilmalonik asidüri, propionikasidüri, izovalerik asidüri), doğumsal üre siklüsdefektleri, şeker intoleransı (galaktozemi, herediter früktoz intoleransı), metal intoksikasyonu (Wilson, Menkes, hemokromatozis) ve porfiri yer alır. Bu hastalık grubunun paylaştığı ortak klinikte embriyo-

fetal gelişim etkilenmez, semptomsuz bir ara dönemden sonra "intoksikasyon tipi" klinik işaretler akut (kusma, koma, karaciğer yetersizliği, tromboembolik komplikasyonlar) veya kronik (organ yetersizliği, gelişme geriliği, lens ektopisi, kardiyomyopati) ortaya çıkar. Semptomsuz aralığın süresi saat, gün, hafta olarak ifade edilir. Katabolizma, açlık, enfeksiyon ve besin alımı atağı başlatabilir. Klinik olarak geç dönemde veya aralıklı görülebilir (Tablo 1).

Tablo 1. Entoksikasyon tip metabolik hastalıkların ortak özellikleri

-Embriyo veya fetüsü etkilemez.
-Semptomsuz ara bir dönem vardır.
-Entoksikasyon akut veya kronik olabilir.
-Açlık, katabolizma, ateş, enfeksiyon veya besin metabolik krizi başlatır.

Enerji Metabolizması Hastalıkları

Bu grup hastalıklar karaciğer, kalp, kas, beyin veya diğer dokularda enerji üretimi veya tüketimindeki kısmi eksikliğe bağlı klinik oluşturur. Bu grup sitoplazmik ve mitokondrial enerji yetersizliği olmak üzere iki bölüme ayrılabilir. Mitokondrial hastalıklar genellikle ciddi olup günümüzde tedavisi mümkün olamamaktadır. Doğumsal laktik asidemi (piruvat taşıyıcı defekti, piruvatkarboksilaz, piruvatdehidrogenaz ve krebssiklüs enzim eksiklikleri), mitokondrial solunum zincir hastalıkları (mitokondrial zincirin kendisi, taşıyıcılar, koenzim Q10 sentez defekti), yağ oksidasyon defekti, keton cisim metabolizması bozuklukları bu kapsamda değerlendirilir. Sitoplazma enerji yetersizliği genellikle daha az ciddidir. Glikoliz, glikojen ve glikoneogenez metabolizması, hiperinsülinizm, kreatin metabolizması bozukluğu ve pentoz fosfat yolu bozuklukları bu bölümedir. Bu grupta en sık semptomlar hipoglisemi, hiperlaktikasidemi, hepatomegali, ciddi hipotoni, miyopati, kardiyomyopati, kardiyak yetersizlik, dolaşım kollapsı ve ani beklenmedik ölümdür. Bazı mitokondrial hastalıklar ve pentoz fosfat yolu defektleri embriyo-fetal gelişimi etkileyerek dismorfik, displazi ve malformasyonlara neden olabilir (Tablo 2). Tanı zor olup, enzim analizi için biyopsi, fibroblast kültürü ve moleküler analiz gerekir.

Kompleks Molekül Hastalıkları

Bu grup hastalıklarda hücre organellerindeki kompleks moleküllerin sentezi veya yıkımı bozuktur. Semptomlar kalıcı, ilerleyici olup araya giren olaylardan veya besin alımından bağımsızdır. Tüm lizozomal depo hastalıklar, peroksizomal hastalıklar, hücre içi trafik ile ilgili hastalıklar, alfa-1 antitripsin eksikliği, doğumsal glikozilasyon hastalıkları (CDG) ve kolesterol sentez hastalıkları bu grupta yer alır (Tablo 3).

Klinik

Kalıtıl metabolik hastalıklar sıklıkla ensefalopati ile seyreden akut kriz üreten hastalıklar, daha çok kronik ve sesiz seyreden hastalıklar olmak üzere iki gruba ayrılır.

Akut Başlangıç

Kalıtıl metabolik hastalığa sahip çocuklar çoğunlukla doğumda normal gözüktür. Bunun nedeni hastalıktan sorumlu metabolik molekül boyutunun küçük olup plasentadan geçebilmesi ve anne metabolizması tarafından ortadan kaldırılabilmesidir. Böyle bir çocuk doğduğunda farklı periyotlarda (günler, haftalar, aylar ve nadiren yıllar içinde) metabolik birikim oluşarak semptomlar ortaya çıkar.

Akut başlangıç süt çocukluğu ve çocukluk döneminde çok sık görülür. Süt çocukluğu döneminde emmede azalma ve huzursuzluk şeklinde kendini gösterir. Bu belirtiler ile kalıtıl metabolik hastalığı genel çocukluk hastalıklarından ayırmak güçtür. Kusma, solunum sıkıntısı ve hatta koma durumu çoğunlukla enfeksiyon veya sepsise bağlanır, metabolik hastalıklar pek akla gelmez. Rutin kan testleri, kültürler ve göğüs radyografileri önemli olmayan sonuçlar verir. Bu aslında önemli bir ipucudur. Klinisyen için önemli bir diğer ipucu da standart tedaviye rağmen düzelmenin yeterince olmamasıdır.

Organik asidemi, üre siklüsdefekti ve bazı aminoasit metabolizması bozuklukları akut ensefalopati ile sonuçlanabilir.

Tablo 2. Enerji metabolizması bozukluklarının ortak özellikleri

-Bazı mitokondrial hastalıklar, pentoz fosfat yolu defektleri embriyo veya fetüsü etkileyerek malformasyonlara neden olabilir.
-Doğumda klinik verir. Ara dönem yoktur.
-Enerjiyi çok kullanan organlar daha çok etkilenir (hepatomegali, miyopati, kardiyomiyopati, optik atrofi, ani ölüm)
-Katabolizma tekrarlayan krizlere neden olur.

Tablo 3. Kompleks molekül metabolizması bozukluklarının ortak özellikleri

-Semptomlar kalıcı ve ilerleyicidir.
-Araya giren enfeksiyonlardan veya besin alımından etkilenmez.
-Yenidoğan döneminde hidropsfetalise neden olabilirler.
-Pek çok sistemi (iskelet, kalp, beyin, göz) etkileyebilir.

Akut ensefalopatisi olan bir çocukta pH, laktat, elektrolit düzeyleri, karaciğer fonksiyonları ile glikoz düzeyi değerlendirilmelidir. Açıklanamayan letarji ve kusması olan hasta görünümü her çocukta amonyak düzeyi bakılmalıdır. İdrarda keton varlığı önemli olabileceği için bakılmalıdır. Bu basit testler metabolik hastalıklar arasında ayrıcı tanıya yardımcı olacaktır.

Asidoz

Asidoz varlığı enfeksiyon, dehidratasyon, zehirlenme, hipoksi veya metabolizmanın doğuştan gelen bir hata ile bozulduğuna işaret eder. Organik asid hastalıkları asidik metabolitlerin vücutta birikimi ile asidoz üreten metabolik hastalık grubudur. Hipoglisemi, laktik asidoz, ketozis, hafif veya orta derecede amonyak yüksekliğinin birlikte veya tek tek tabloya eşlik ettiğinin belirlenmesi organik asidemilerin ayrıcı tanısında yardımcı olur. Hipoglisemi ve laktik asidoz birlikteliğine anlamlı ketozisin eşlik etmemesi glikoneogenez hastalıklarını düşündürür. Anlamlı laktik asidoz, enerji üretiminde bir sorun olduğu anlamına gelir. Mitokondrial oksidatif fosforilasyon defekti, piruvat dehidrogenaz eksikliği ve alfa ketoglutarat dehidrogenaz eksikliği bu tür hastalıklara örnek verilebilir. Asidozlu bir hastada anyon açığı normal ise renal tübülerasidoz düşünülmelidir.

Laktik asidoz

Glikojen depo hastalıkları, piruvat metabolizması bozukluğu, früktoz 1,6 difosfataz eksikliği ve mitokondrial oksidatif fosforilasyon defekti laktik asidoza doğrudan neden olurken organik asit hastalıkları sekonder olarak laktik asit yüksekliğine neden olabilir. Laktik asidozlu hastalarda piruvat ölçümü önemli olup, ölçüm hasta başında yapılmalıdır.

Ketozis

Ketozis bazı koşullarda fizyolojik bir olaydır. Ancak asidoza neden olacak şiddette ise normal değildir. Yenidoğanlarda idrarda keton görülmesi her zaman için patolojiktir. Organik asidürilerin çoğunda ketoasidoz görülür. Açlıkta ve toklukta süregelen ketozis keton yıkım defekti adı verilen metabolik hastalıklara işaret eder.

Hiperamonemi

Amonyak üre siklüsdefekti, bazı organik asidemiler ve yağ oksidasyondefekti gibi pek çok metabolik hastalık grubunda görülebilir. Organik asidemilerde genelde asidoz, yağ oksidasyon defektlerinde ise hipoglisemi eşlik eder. Üre siklüs defektlerinde hipoglisemi veya asidoz bulunmaz.

Hipoglisemi

Hipoglisemi tirozinemi, glikojen depo hastalığı tip IV, galaktozemi, Niemann-Pick Tip C gibi hastalıklarda karaciğer yetersizliği ile ilişkili olabilir. Hipoglisemiye izole hepatomegali eşlik ederse

glikojen depo hastalıkları (tip 1,3,6,9) ve fruktoz 1,6 difosfataz eksikliği düşünülmelidir. Hipoglisemi ile birlikte ketozis ve/veya asidoz varlığında muhtemelen neden organik asidürüdür. Yenidoğan dönemi dışında ketozis olmaksızın hipoglisemi ile karşılaşılırsa yağ oksidasyon defekti araştırılmalıdır. Son olarak hipoglisemi, hiponatremi ve hipotansiyon birlikteliği adrenal yetersizliğe işaret eder.

Kronik Seyir

İkinci grup hastalıklar kronik seyir gösterir. Doğumdan erişkin döneme kadar herhangi bir dönemde çok sayısız işaret ve semptomlar ile kendini gösterebileceği için tanı zordur. Bu tür hastalıkların en büyük grubunu nörolojik bozukluk yaratan hastalıklardır. Spesifik belirli organları etkileyen hastalıklar ikinci grup, dismorfik bulgular oluşturan hastalıklar ise üçüncü gruptadır.

Nörolojik Bulgu Veren Hastalıklar

Nörolojik bulgular içinde psikomotor gecikme veya gerilik, nöbetler, hareket hastalıkları, sağırılık ve körlük sayılabilir. Psikomotor gerilik metabolik hastalıklarda en yaygın görülen bulgudur. Kalıtsal metabolik hastalıklardaki gelişme gecikmesi izole (konuşma gecikmesi) olmaktan çok globaldir ve kazanılan fonksiyonların kaybı şeklindedir. Nöbetler (sıklıkla miyoklonik veya parsiyel kompleks nöbetler) sıklıkla antikonvülzan tedaviye dirençlidir. Distoni ve kore gibi hareket hastalıkları kalıtsal metabolik hastalıklar ile ilişkili olabilir. Bazen çakışmalar olsa da hastalıklar gri madde ya da beyaz cevheri etkiler. Hastalıklar gri maddeyi yaşamın erken döneminde etkiler. Nörolojik gelişimdeki duraksamaya nöbetler, hareket hastalığı, iştih kaybı veya körlük eşlik edebilir. Beyin MR incelemesinde sadece serebralatrofi görülebilir veya normal olabilir. Bazı mitokondrial hastalıklar ve nörolojik lizozomal hastalıklar bu gruba örnek verilebilir.

Beyaz cevheri etkileyen hastalıklar hipotoni veya hipertoni şeklinde tonus değişikliğine, motor fonksiyonlarda gecikme veya kayıp şeklinde kendini gösterir. Bu grup hastalıklara Canavan hastalığı, Aleksander hastalığı gibi lökodistrofiler ve bazı lizozomal hastalıklar örnek verilebilir. Bazı kalıtsal metabolik hastalıklar nöronal migrasyon defektlerine neden olur. Peroksizomal hastalıklar ve doğumsal glikozilasyon hastalıkları bu grupta yer alır. İnme çocuklarda alışılmadık bir durum olup, homosistinüri ve MELAS (mitokondrial ensefalopati, laktik asidoz ve inme benzeri epizot) akla getirmelidir. Fabry hastalığı ve bazı doğumsal glikozilasyon hastalıklarında inme ile ilişkilidir.

Özgül Organları Etkileyen Hastalıklar

Karaciğer veya Dalak

Karaciğer hastalığı hipoglisemi, kolestaz veya karaciğer yetersizliği ile siroza neden olabilir. Tirozinemi, galaktozemi,

herediter früktoz intoleransı, Zelweger spektrumu peroksizomal hastalıklar, CDG, alfa 1-antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı ve mitokondrial hastalıklar siroza neden olur. Hipoglisemi glikojen depo hastalığı veya yağ oksidasyon defektinin bir işareti olabilir. Lizozomal depo hastalıkları, özellikle mukopolisakaridozlar (MPS) hepatosplenomegali, dismorfik özellikler, entelektüel dengesizlik ve kısa boy ile karakterizedir.

Kalp

Bazı yağ oksidasyon defektleri ciddi kardiomyopati şeklinde belirti verir. Karnitin metabolizması bozukları, Pompe hastalığı, Fabry hastalığı, GM1 gangliosidoz, CDG ve bazı mitokondrial hastalıklar diğer kardiyak tutulum yapabilen hastalıklardır.

Böbrek

Glutarik asidüri tip II mikrokistler içeren genişlemiş bir böbreğe sebep olabilir. Galaktozemi ve kalıtsal fruktoz intoleransı tedavisiz hastalarda proksimal tübüler disfonksiyon ve böbrek yetersizliğine neden olur. Tirozinemi tip 1'de tübüler disfonksiyon hipofosfatemik rikets şeklinde kendini gösterir. Sistinozis glomerüler fonksiyonda azalmaya ve son dönem böbrek yetersizliğine neden olan hastalıklardandır. Bazı mitokondrial hastalıklar Fankoni sendromuna (aminoasidüri) sebep olabilir.

Kas

Kas güçsüzlüğü glikojen depo hastalıklarının miyopatik formunda görülebilir. Mitokondrial hastalıklar laktik asidoz ile birlikte veya değil kas güçsüzlüğüne neden olabilir.

Göz

Katarakt, galaktozemi, peroksizomal hastalıklar, Lowe sendromu, alfa manosidoz, galaktokinaz eksikliği, mitokondrial solunum zincir hastalıkları, sialidoz, lizinürik protein intoleransı, Sjögren Larsson sendromu ve Wilson hastalığının bir bulgusu olabilir. Korneal opasite MPS I ve MPS6, Wilson hastalığı, galaktosialidoz, sistinoz, Fabry hastalığı ve tirozineminin oküler formunda görülür. Homosistinüri ve Marfan sendromu, molibden kofaktör eksikliği, sülfid oksidaz eksikliği, Marshall sendromu gibi lens dislokasyonu ile ilişkilidir. Kiraz kırmızı makula belirli lizozomal hastalıklarda retinada metabolik birikim sonucu oluşur. Bu hastalıklara örnek olarak Tay Sachs hastalığı, GM1 gangliosidoz, sialidoz, Neiman Pick hastalığı, Farber hastalığı, galaktosialidoz ve metakromatik lipodistrofi verilebilir. Mitokondrial hastalıklar (Leigh sendromu, Kearns Sayre sendromu) kronik eksternal oftalmopleji ve retinitis pigmentosa ile ilişkili olabilir. Doğumsal glikozilasyon bozuklukları, seroid lipofusinoz ve peroksizomal hastalıklar retinitis pigmentozanın görülebildiği diğer metabolik hastalıklardır.

Deri

Biotinidaz eksikliği sıklıkla alopesi ve ekzema benzeri döküntü oluşturur. Fabry hastalığında anjiokeratom karakteristik olarak görülse de, özgül değildir. Fukosidoz, beta mannosidoz, galaktosialidoz ve aspartil glukozaminürde görülür. Menkes sendromu anormal saç (yün saç) görüntüsüne neden olur. Ancak arginiksiduri ve sitrullinemi de kırılğan saç görülebilir. Farber hastalığı eklem çevrelerinde subkutanöz nodüller ve kontraktür ile karakterizedir.

Dismorfik özellikler

Dismorfik özellikler önemli bir ipucu olabilir. Mukopolisakkaridozlarda genel olarak kaba yüz, hepatosplenomegali ve kısa boy görülür. Mannosidoz, galaktosialidoz, aspartil glukozaminüri, sialidoz, I cell hastalığı mukopolisakkaridoz benzeri görünüme neden olur. Zelweger sendromu, yüksek ve geniş alın, düz oksiput, büyük geniş ön

fontanel, basık burun kökü, hipoplastik supraorbital halka, epikantus, mikrognati ve öne bakan burun delikleri şeklinde görüntü verir. CDG hastalıkları büyük kulak, şaşılık, anormal yağ dağılımı ile fenotip oluşturabilir.

KAYNAKLAR

1. Çoşkun T. Kalıtsal Metabolik Hastalıklar. İçinde:Yurdakök M, editör. Yurdakök Pediatri Kısım 9. Güneş Tıp Kitapevi; 2018:11-39.
2. Saudubray JM, Charpentier C. Diagnostik approach. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The Metabolic Molecular Bases of Inherited Disease. 8st ed, Newyork: McGraw-Hill; 2001:1-158.
3. Saudubray JM. Clinical approach to inborn errors of metabolism in pediatrics. In: Saudubray JM, Berghe GB, Walter JH, editors. Inborn Metabolic Disease. 5st ed, Verlag Berlin Heidelberg: Springer; 2012:3-52.
4. Levy PA. Inborn errors of metabolism: part 1: overview. *Pediatr Rev.* 2009;30:131-137.
5. Levy PA. Inborn errors of metabolism: Part 2: Specific disorders. *Pediatr Rev.* 2009;30:22-28.





BÖLÜM 8

KARDİYOLOJİ



KARDİYOLOJİ

a- Akut Romatizmal Ateş

Prof. Dr. Ayşe İnci Yıldırım

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Akut romatizmal ateş (ARA), çocuk ve gençlerde görülen edinsel kalp hastalıklarının en önemli nedenidir. Duyarlı kişilerde A grubu β-hemolitik streptokoklar (AGBHS) ile oluşan üst solunum yolu enfeksiyonunu (ÜSYE) takiben ortaya çıkar. Kalp, eklemler, beyin, deri ve subkütan dokuyu tutan, otoimmün mekanizmalarla oluşan enflamatuvar ve non-süpüratif geç reaksiyondur. Hasta tutulum yerine göre farklı klinik tablolar ile gelebilir. ARA yalnızca eklemleri tutarsa, akut eklem romatizması, kalbi tutarsa romatizmal kalp hastalığı, beyin dokusunu tutarsa Sydenham koresi olarak tanımlanır.

EPİDEMİYOLOJİ

ARA ülkemizde ve tüm dünyada halen önemli bir sağlık sorundur. ARA epidemiyolojisi, streptokoksik enfeksiyonunun epidemisi ile paralel seyredir. Gelişmiş ülkelerde insidansı son 60 yılda düşmesine rağmen, özellikle gelişmekte olan ülkelerde insidansı hala yüksektir. İlk atak sıklıkla 5-15 yaşları (%75) arasında geçirilirken, 2 yaş altında tutulum oldukça nadirdir. Enfeksiyon her yaşta görülebilir. Beş yaş altı olgular toplam ARA'nın %3-5'ini oluşturur. Kız, erkek oranı eşit olup, kore kızlarda daha fazla görülür. Kalabalık ortam, yoksulluk, kötü beslenme ve hijyen koşulları ile sağlık merkezlerine ulaşamama gibi nedenler enfeksiyonun yayılmasına ve streptokok virülansının artmasına neden olmaktadır. Enfeksiyon kış ve bahar aylarında daha fazla görülür.

Üst solunum yolundaki mikroorganizmalar çevreye damlacıklar aracılığı ile veya direkt temas ile bulaşır. Farengeal streptokok taşıyıcılarında boğaz kültüründe üreme olmasına karşın enfeksiyon bulgusu yoktur ve bu hastalarda antristreptolizin O (ASO) antikor seviyesi yükselmez. Bu nedenle ARA için risk oluşturmadıkları ve streptokok enfeksiyon riski de olmadığı için antibiyotik tedavisine gerek yoktur. Epidemiler dışında taşıyıcılık yaygın değildir. Bir toplumda ARA'nın sıklığının azalması için: Ekonomik koşulların düzelmesi, sağlık hizmetlerine ulaşım, streptokok enfeksiyonunun erken tanı ve tedavisi ile sekonder profilaksinin yeterli ve düzenli yapılması gibi koşulların sağlanması gerekir.

ETİYOLOJİ

Hastalığın etiolojisinde 3 temel faktör bulunmaktadır: Etken, konak ve çevre.

Etken: ARA etkeni AGBHS olup streptokokkus piyogenez olarak da bilinmektedir. Hücre duvarında bulunan M proteini bakterinin serolojik tiplendirmesinde kullanılır ve başlıca virülans faktörüdür. Enfeksiyon sırasında konakta gelişen immünite M proteinine özgüdür. M proteininin 130 serolojik tipi gösterilmiştir. ARA için streptokoksik ajan romatojenik suş olmalıdır (serotip M 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27 ve 29; mukoid tip).

Duyarlı Konak: Streptokoksik ÜSYE toplumda çok sık geçirilmesine karşın, enfeksiyonu geçiren çocukların sadece %0,3-3'ünde ARA gelişir. ARA geçiren hastaların çocuklarında ARA sıklığı artmıştır. Romatizmal kalp hastalığı olan bireylerde ise HLA klas 2 alleller (DR4, DQ pozitifliği) ve B cell alloantijen D8/17 pozitifliği saptanmıştır. Tüm bu bulgular: ARA geçiren hastaların duyarlı konak olduklarını ve/veya hastalığa genetik yatkınlıklarının olduğunu düşündürmektedir.

Çevre: İklim koşulları ARA gelişiminde oldukça önemli olup, özellikle kış ve bahar aylarında salgınlar olabilir. Yaşam koşulları ve ekonomik faktörler ARA etiopatogenezinde etkilidir. Kalabalık ortamlar, yakın yaşam koşullarının paylaşıldığı okul gibi ortamlar streptokoksik enfeksiyonun yayılmasını kolaylaştırmakta ve ARA riskini artırmaktadır.

PATOGENEZ

Hastalık ÜSYE'den sonra başlar ve 4 evrede incelenebilir. Birinci evrede duyarlı konağın romatojenik suş (M serotip 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27 ve 29) ile boğaz enfeksiyonu sonrası akut enflamasyon bulguları ile başlar. Romatojenik suş hücre duvarındaki M protein fimbrialarıyla duyarlı konağın ağız ve farenks mukozasına sıkı bir şekilde yapışır. Bu evrede hastada ateş, boğaz ağrısı, halsizlik gibi ÜSYE bulguları vardır. Akut faz reaktanları yükselmeye başlar.

İkinci evre boğaz enfeksiyonunun iyileştiği ancak henüz ARA bulgularının başlamadığı 2-3 haftalık latent dönemi kapsar. Streptokoksik ajana karşı oluşan bazı antikorların vücudun kendi organlarına ile çapraz reaksiyon verdiği otoimmün

olayların başladığı dönemdir. Bu dönemde streptokok kapsülünde bulunan hyaluronik asit ile eklem dokusu, hücre duvarında bulunan M proteini ile miyokard dokusu, hücre duvarındaki karbonhidratlar ile kalp kapakları, protoplast zarlar ile subtalamik ve kaudatnukleus arasında çapraz reaksiyon görülür. Üçüncü evrede hücreyel ve hümmoral bağışıklık sistemi rol alır. Son evre romatizmal ateşin kronik evresi olup, kalp kapakçıklarını saran endotelin enflamasyonu sonucu kalp kapaklarında hasar meydana gelmektedir.

Romatizmal ateşte eksüdatif ve proliferatif enflamasyon görülür. Eksüdatif dönemde interstisyel ödem ve hücreyel infiltrasyon (T ve B hücreler, makrofaj), kollajenlerde fragmantasyon ve düzensiz fibrin depolanmaları (eozinofilik granüler materyaller) görülür. Artrit ve perikarditte eksüdatif enflamasyon vardır. Proliferatif (granülamatöz) faz aylarca yıllarca sürebilir. Lezyonlar genellikle kalp, eklem, vasküler yapılar, subkütan doku ve bağ dokusunda görülür. Plevra, akciğer ve böbrekteki enflamasyon daha nadirdir. Aschoff cisimcikleri ARA'nın özgün bulgusudur. Endokard, subendokard, miyokardial interstisyumda ve perikartta bulunabilir. Miyokardiyal enflamasyon ilerleyerek sol ventriküle yerleşebilir. Bu dönemde kardiyak foksionlarda bozulma ve kalp yetersizliği görülebilir. Mortalite en çok bu dönemde görülür. Sol atriyum içinde posterior mitral kapağın yapışma yerinde yerleşmiş enflamasyon (McCullum yaması) sık görülen endokardiyal lezyonlardandır. Hiyalin dejenerasyon sonucu yaprakçıkların birleşme yerinde oluşan verrüler yaprakçıkların kapanmasına engel olarak kapaklarda fonksiyon bozuklukları ve yetersizliklere yol açar. Lezyonlar iyileşirken kapaklar kalınlaşır, deforme olur, kordalar kısalır geç dönemde kalsifikasyon görülebilir. Romatizmal perikarditte hem visseral hem de parietal perikardiyal eksüdatif enflamasyon mevcut olup, sekel bırakmadan iyileşmektedir.

Romatizmal artrit eksüdatif enflamasyon sonucunda eklem aralarında sıvı birikir, sinovyada fibrinoid dejenerasyon olur, ancak sekel bırakmadan iyileşir. Santral sinir sistemi tutulumunda beyinde perivasküler alanda enflamasyon görülür. Lezyonlar korteks, serebellum, bazal gangliyalarda yaygındır.

GÖRÜNTÜLEME

Kalp yetersizliği olan hastalarda akciğer grafisinde kardiyomegali ve konjesyon bulguları görülebilir. Sadece kapak tutulumu olan hastalarda akciğer grafisi normaldir. Perikarditte kardiyomegali ve çadır manzarası saptanabilir. ARA artritte eklem görüntülerinde patolojik bir bulgu yoktur.

Elektrokardiyografi (EKG) hastalığın izleminde önemlidir. Miyokardit, perikardit ve kalp yetersizliği ilişkili EKG bulguları saptanabilir. Sinüs taşikardisi, PR mesafesinde uzama, 1-2 derece AV blok, nodal ritim, ST-T değişiklikleri ARA'nın EKG bulguları arasındadır. Ekokardiyografi (EKO): ARA kardit tanısı için altın

standarttır. Ventrikül ve kapak fonksiyonları ile perikardiyal efüzyon varlığı değerlendirilir.

TANI

ARA tanısı için özgül bir klinik ve laboratuvar bulgu yoktur. Tanıda Jones kriterleri kullanılmakta olup, 1965, 1984, 1992 ve 2015'te kriterler güncellenmiştir. Ülkemiz yüksek riskli topluluklar arasındadır. Tanı için 2 majör veya 1 majör + 2 minör bulgu ile birlikte geçirilmiş AGBHS enfeksiyon kanıtı (boğaz kültür pozitifliği ya da yüksek ASO titresi) olması şarttır. Kore tanısı için 1 majör bulgu yeterlidir. Kardit (klinik ve/veya subklinik), artrit (monoartrit veya poliartirit veya poliartirali), Sydenham koresi, eritema marginatum, subkütan nodüller majör bulgulardır. Mono artralji (artrit majör bulgu değilse), ateş (≥ 38 °C), eritrosit sedimentasyon hızı ≥ 30 mm/saat ve/veya C-reaktif protein (CRP) ≥ 3 mg/dL, EKG'de uzama PR (kardit majör bulgu değilse) minör bulguları oluşturmaktadır.

Majör Bulgular

Artrit: ARA'nın en sık bulgusudur, %75 oranında görülmektedir. Gezici karakterde olup monoartrit, poliartirit ya da poliartirali şeklindedir. Büyük çocuklarda daha sıktır. ÜSYE'den 10 gün ile 5 hafta sonra ortaya çıkabilir. Büyük eklemleri tek taraflı olarak tutar. Diz, dirsek, el bileği ve ayak bileği daha sık, kalça ve omuz eklemleri daha az tutulur. Artrit asimetrik ve gezici karakterde olup bir eklemden diğerine geçer. Artrit her eklemden iki haftadan kısa sürerken eklemlerde şişlik, hassasiyet, ısı artışı ve kızarıklığa neden olur. ARA'daki gezici artrit tedavisiz bile birkaç gün ile birkaç hafta (en geç 4 hafta) içinde hasar bırakmadan kendiliğinden iyileşir. Aspirine çok iyi yanıt verdiği için 48-72 saat içinde aspirin yanıtı yoksa tanıdan uzaklaşılmalıdır.

Kardit: Majör kriterler arasındaki sıklığı %50'dir. ARA'nın sekel bırakan en önemli komplikasyonudur. Gelişmekte olan ülkelerde ve küçük yaşlarda daha sıktır. Artriti izleyen 2-3 hafta içinde gelişebilir ve artrit şiddeti ile ters orantılıdır. En sık mitral kapak tutulur ve kızlarda daha fazla görülür. Mitral yetersizliğe bağlı apekte, koltuk altına yayılan, pansistolik üfürüm duyulur. Üfürüm hasta sol yan pozisyonunda yatarken ekspirasyon sonunda en iyi duyulur. Önemli mitral yetersizliğinde mitral kapaktan geçen artmış akım nedeni ile göreceli mitral darlık (MD) üfürümü şeklinde düşük frekanslı middiyastolik üfürüm duyulabilir (Carey Coombs üfürümü). MD karditin yıllar sonra (15-20 yıl) ortaya çıkan geç komplikasyonu olup, dinlemekle middiyastolik apikal üfürüm duyulur. Aort kapak tutulum sıklığı %20-25 olup beraberinde sıklıkla mitral kapak tutulumu vardır. İzole aort kapak tutulumu daha nadir olup (%5) erkeklerde daha fazladır. Sternum sol kenarında hasta öne doğru eğildiğinde dekresendo tarzında erken diastolik üfürüm duyulur. Orta-önemli yetersizliği olan hastalarda apekte middiyastolik üfürüm (Austin Flint üfürümü); aort yetersizliğinin mitral kapak açılımına engel

olmasından dolayı rölatif MD) duyulabilir. Aort yetersizliği fazla ise sıçrayıcı nabız, nabız basıncında artma, femoral arterlerde tabanca sesi, başın öne doğru sallanması (Musset belirtisi) gibi periferik bulgular görülebilir. Miyokard tutulumunda uykuda taşikardi, galloppritm, iletim bozuklukları, kardiyomegali ve sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında azalma görülebilir. Perikard tutulumunda göğüs ağrısı, kalp seslerinin derinden gelmesi ve frotman bulguları olabilir. EKG'de voltaj düşüklüğü, ST-T dalga değişiklikleri, telekardiyogramda çadır manzarası ve EKO'da efüzyon bulguları saptanabilir. Perikardit görülmesi kalbin üç bölümünde tutulumu yani pankardite işaret eder. Tek başına görülmeyip, genellikle ağır kardiyak tutulumun bir parçası olarak görülür ve sekel bırakmadan iyileşir. Oskültasyonda duyulmayan ancak EKO ile mitral ve/veya aort yetersizliği ya da perikardiyal efüzyonun gösterilmesi ile ARA kardit tanısı konularak sessiz (subklinik) kardit olarak tanımlanır. Aktif kardit sonrası sekel kalmış olan hastalarda kapaklarda önce yetersizlik geç dönemde ise yetersizlikle birlikte darlık görülebilir.

Sydenham koresi: ARA'nın %15 oranında görülen formudur. Latent period 1-6 ay olup, diğer formlara göre oldukça uzundur. Ortalama 3 ay sürse de nadiren 17 aya kadar uzayan olgular bildirilmiştir. Preadölesan kız çocuklarında (>10 yaş) sık olup, gövde ve ekstremitelerin amaçsız, istemsiz, hızlı ve sıçrayıcı hareketleri şeklinde görülür. Hastanın yazma ve konuşmasında bozulma, sakarlık (ince motor hareketlerinde bozulma), kas güçsüzlüğü, duygusal labilite (ağlama ve gülme atakları) gibi yakınmaları vardır. Hasta istediğinizde elinizi sıkamaz, irregular tekrarlayıcı hareketler yapar, bu durum süt sağma işlemine benzetildiğinden sütçü eli olarak tanımlanır. İstemsiz bilateral hareketler uykuda kaybolur, istemli hareket sırasında artış gösterir. Duyu kaybı ya da piramidal sistemde bozukluk yoktur. Beraberinde genellikle subklinik kardit vardır. Bu nedenle tanı sonrasında mutlaka EKO yapılmalıdır.

Eritema marjınatum: ARA'nın daha az sıklıkta görülen bulgusudur (%5-7). Gövde, kol ve bacakların iç yüzünde görülür. Ağrısız ve kaşıntısız ortası soluk kenarları düzensiz 2-2,5 cm çaplı, basmakla solan ve harita gibi maküler yapıdaki eritemlerdir. Yüzde asla görülmez, kısa süreli olup saatler içinde kaybolabilir. Birçok hastalıkta benzer döküntüler olmasına karşın, ARA'nın diğer bulguları ile birlikte görüldüğünde oldukça tipik olması nedeni ile majör bulgular arasındadır. Soğukta kaybolur, ortam sıcaklığı artınca ortaya çıkabilir. Tek başına tanı koydurucu değildir.

Subkütan nodül: ARA'nın giderek daha az görülen bulgularından olup sıklığı %5-10'dur. El bileği, diz, dirsek eklemlerinin ekstensör yüzleri, torasik-lomber vertebra çıkıntıları üzerinde ve oksipital bölgede görülür. Sert, ağrısız, 0,5-2 cm çapında, çevreye yapışık olmayan kolayca hareket edebilen nodüllerdir. Genellikle ağır kardite eşlik eder, 1 ay içinde kendiliğinden kaybolur. Tek başına tanı koydurucu bulgu değildir.

Minör Bulgular

Birçok hastalıkta görülebilen ve ARA'ya özgül olmayan bulgulardır. Ateş, mono artralji, EKG'de PR uzaması ve akut faz reaktanlarında yükseklik minör bulgular arasındadır. Ateş erken dönemde olup, 38 °C ve üstündedir. Monoartraljide bir eklemde ağrı mevcut olup, kas ve diğer eklem çevresi dokuları içermeyen ağrıdır. EKG'de PR uzaması ARA'lı hastaların %28-40'ında görülür. Akut faz reaktanlarında yükselmeye eritrosit sedimentasyon hızının >30 mm/saat olması pozitif bulgu kabul edilir ve hastalığın akut döneminde artarken aktivasyon azaldıkça düşer. Hastalığın kontrol altına alındığını gösteren parameter olup, izlemde tedavinin değerlendirilmesinde kullanılır. CRP >3 mg/dL ya da üst sınırın üstünde olması minör bulgular arasındadır. Sedimentasyon gibi aktiviteyi gösteren güvenilir parametre olup, sedimentasyonun aksine kalp yetersizliğinden etkilenmez. Geçirilmiş enfeksiyona en iyi kanıt ajanın boğaz kültüründe üretilmesidir. ARA'lı hastaların %25'inde etken üretilmiştir. Bir başka gösterge ise ASO titresi olup, enfeksiyondan 1 hafta sonra yükselerek 3-6 haftada en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Titre 3-6 ay hatta 1 yıl yüksek kalabilir. ARA olgularının %80'inde ASO titresi yüksektir. Titrenin yüksekliği hastalığın aktivitesini göstermez. Bir diğer kanıt antideoksiribonükleaz (anti-DNAaz) kan seviyesi olup, enfeksiyondan 1-2 hafta yükselerek 6-8 hafta en yüksek seviye kalmaktadır.

AYIRICI TANI

ARA'da görülen poliartirit ve monoartirit birçok hastalıkla karışabilmektedir. Juvenil romatoid artrit (JRA), sistemik lupus eritematozus, Ailesel Akdeniz Ateşi, skleroderma, vaskülitler, mikst konnektif doku hastalığı gibi romatolojik hastalıklar ya da septik artrit, reaktif artrit ve enfektif endokardit gibi enfeksiyöz nedenli artrit, kardit ve perikardit ile karışabilmektedir. JRA artrit daha uzun sürer ve sabah katılığı vardır. Romatoid döküntü nodül, intermittant ateş, kronik üveit, servikal spondilit-tenosinovit, ANA ve/veya RF pozitifliği JRA'nın diğer bulgularıdır. Poststreptokoksik reaktif artrit, ARA artrit ile karışabilir. Latent periodu ARA'ya göre daha kısa (1 hafta-10 gün) olup monoartiküler ve tek başına küçük eklem tutulumu sıktır. Tenosinovit eşik edebilir. Salisilat cevabının olmaması ARA'dan ayıran en önemli özelliktir. Kardit gelişim riski %5 olduğu için penisilin profilaksisi önerilmektedir (kalp tutulumu olmayanlarda 5 yıl). Büyüme ağrıları ile artralji karıştırılabilir. Sydenham koresi çeşitli dejeneratif beyin hastalıkları ile karışabilmektedir. Kraniyal manyetik rezonans, bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemleri ayırıcı tanıda önemlidir.

TEDAVİ

ARA tanısı konur konmaz ilk hedef streptokoksik enfeksiyonunun boğazdan temizlenmesi ve profilaksiye başlanmasıdır. Diğer tedaviler hastalığın klinik seyrine göre planlanır. Hastalığın

Tablo 1. Akut romatizmal ateşte streptokoksik enfeksiyon tedavisinde kullanılan antibiyotikler ve tedavi süreleri

	Doz	Süre
Oral Penisilin V	Çocuk; 250 mg, günde 2-3 doz Yetişkin; 250 mg günde 3-4 doz veya 500 mg, günde 2-3 doz	10 gün
Amoksisilin	50 mg/kg günde bir (maksimum 1,000 mg) veya 25 mg/kg günde 2 doz (maksimum 500 mg doz)	10 gün
İntramüsküler Benzatin Pen G	<27 kg 600.000 ünite, ≥27 kg 1,2 ünite	1 doz
Penisilin alerjisi varlığında Sefaleksim	Çocuk; 20 mg/kg/doz, 2 doz (maksimum 500 mg doz) Yetişkin; 500 mg x 2/gün	10 gün
Sefadroksil	Çocuk; 30 mg/kg tek doz, maksimum 1 gr Yetişkin; 1 gr, günde 2 doz	10 gün
Klaritromisin	7,5 mg/kg doz, 2 doz, maksimum 250 mg/doz	10 gün
Azitromisin	12 mg/kg tek doz, maksimum 500 mg	5 gün
Klindamisin	7 mg/kg/doz, 3 bölünmüş doz (maksimum 300 mg doz)	10 gün

önemi aileye anlatılarak, aktivasyonu kısıtlamak için hasta yatırılarak tedavi edilmelidir. ARA tedavisi 4 ana başlık altında toplanabilir. İlk olarak streptokoksik enfeksiyonun tedavi ve profilaksi şeması Tablo 1 ve 2'de verilmiştir. Tanı konur konmaz streptokoksik enfeksiyonun tedavisi (primer profilaksi) ve sonra sekonder korumanın yapılması gerekmektedir. Ülkemizde profilaksi 3 hafta aralıklarla intramüsküler uygulanan depo penisilin ile yapılmaktadır. ARA profilaksisi, kardit verezidüel kapak hastalığı varlığında 40 yaşına dek ya da son epizoddan sonra en az 10 yıl (hangisi uzun ise) ya da ömür boyu olarak önerilir. Geçirilmiş ARA karditte rezidüel kapak hastalığı yoksa 10 yıl ya da 21 yaşına dek, kardit olmayan ARA'lı hastalarda 5 yıl veya 21 yaşa dek (hangisi daha uzunsa) profilaksi önerilir. İkinci aşamada romatizmal aktivitenin tedavisi amacıyla tedavi tartışmalı olsa da hafif kardit tedavisinde aspirin (80-100 mg/gün) orta ve ağır kardit tedavisinde ise steroid önerilmektedir. Bazı merkezlerde kardit tedavisinde sadece steroid verilmektedir. Oral prednizolon 2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg) başlanarak tedaviye 4-6 hafta devam edilir. Tedavi süresi ARA aktivasyonuna yani akut faz reaktanlarındaki düşmeye göre ayarlanır. Karditte 3-6 hafta yatak istirahati, sonrasında 3-6 hafta ev istirahati

önerilmektedir. ARA artritte aspirin 75-100 mg/kg/gün (en fazla 3,5 gr ve 4 dozda) ve serum salisilat düzeyi 20-30 mg/dL arasında olacak şekilde verilir. Tedaviden 2 hafta sonra akut faz reaktanları normale dönmüşse tedavi kesilir. Tedavi sırasında karaciğer enzimleri kontrol edilmelidir. Aspirin toksisitesi ya da tolere edilemediği durumlarda naproksen ya da ibuprofen gibi diğer non-streoid anti-enflamatuvar ilaçlar kullanılır. Üçüncü aşamada varsa kalp yetersizliği tedavisi verilir. Sydenham Kore tedavisinde ise sekonder profilaksi hemen uygulanırken, anti-enflamatuvar tedaviye gerek yoktur. Hastayı sakin ve stresten uzak tutmak önemlidir. Klinik ağır ise fenobarbital ve haloperidol tedavileri kullanılabilir.

PROGNOZ

ARA'da morbidite ve mortalitenin ana nedeni kardiyak tutulumdur. Mortalite akut dönemde ağır kardit, ileri dönemde ise romatizmal kapak hastalığına ikincil görülür. Atrit ve kore sekel bırakmadığında prognozları daha iyidir. Profilaksiye tam uyulduğunda, özellikle hafif-orta mitral yetersizliğinde %70-80'lere varan iyileşme ya da kapak yetersizliğinde azalma görülür. Önemli mitral yetersizliğinde romatizmal kapak hastalığı genellikle kalıcıdır. Aort kapak yetersizliğinde iyileşme ya da gerileme nadirdir. Hastalara kapak replasmanı yapılsa dahi sekonder profilaksiye devam edilmelidir. Beş yaşından küçük karditli çocuklarda kalp hastalığı daha şiddetli ve daha fazla kalıcı olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Tani LY, Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. In: Allen HD, editor. Moss & Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents, Including the Fetus and Young Adult. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016:2531-2589.
2. Park M. Acute Romatic Fever. In: Park MK, editor. Park's Pediatric Cardiology for practitioners. St Louis: Elsevier; 2008:882.

Tablo 2. Akut romatizmal ateş profilaksi şeması

Benzatin penisilin G	>27 kg 1,2 milyon ünite 3 haftada bir intramüsküler
ya da Fenoksimetil penisilin (penisilin V)	≤27 kg 600.000 ünite 3 haftada bir intramüsküler
ya da Sülfadiazin	250 mg oral/gün 500 mg oral/gün
Penisilin ya da Sülfadiazin alerjisinde Makrolid ya da azalid grubu	≤27 kg 0,5 g/gün oral >27 kg 1 gr/gün oral

b- Doğuştan Siyanotik Kalp Hastalıklarına Yaklaşım

Prof. Dr. Alper Güzeltaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Mehmet Akif Ersoy Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Doğuştan kalp hastalıkları yüz canlı doğumda bir görülür. Siyanotik doğuştan kalp hastalıkları ise tüm doğuştan kalp hastalıklarının %25'ini oluşturur. Fallot tetralojisi tüm çocukluk yaş grubunda, büyük damarların transpozisyonu ise yenidoğanlarda en sık görülen doğuştan siyanotik kalp hastalıklarındandır.

Spesifik doğuştan kalp hastalıklarına başlamadan önce siyanozun tanımı, ayırıcı tanısı, kalp hastalıklarında siyanozun özelliklerinden bahsedilecektir. Siyanozun ayırıcı tanısının yapılması ve etiolojisinin tespit edilmesi oldukça önemlidir. Genel olarak siyanozdan bahsettikten sonra ise spesifik olarak doğuştan kalp hastalıklarının özelliklerinden söz edilecektir.

Siyanoz, kanda oksijen saturasyonunun düşük olmasına bağlı deri, dil ve dudakların mor renkte olmasıdır. Kanda oksijen taşınmasından sorumlu olan hemoglobin molekülü oksihemoglobin ve redükte yani oksijenden ayrılmış hemoglobin olarak ikiye ayrılır. Kanda redükte hemoglobin miktarı 5 gr/dL'nin üzerinde olması ile siyanoz belirgin hale gelir. Polistemik hastalarda daha kolay görülürken, anemik hastalarda saturasyon çok düşse de görülmeyebilir. Siyanozu belirleyici faktör redükte yani indirgenmiş hemoglobinin miktarıdır.

Siyanoz doğal ışıkta en iyi görülür. Fizik muayene sırasında tırnak dipleri, dudaklar, dil, mukoz membranlar ve konjonktiva siyanoz açısından kontrol edilmelidir. Çoğunlukla patolojik olmayan siyanoz türleri de mevcuttur. Akrosiyanoz daha çok el ve ayak uçlarında soğukta görülen siyanozdur. Ağız çevresinde görülen siyanozda peroral siyanoz adı verilir. Bazı doğuştan kalp hastalıklarında üst ve alt ekstremitelerin saturasyonu birbirinden farklı olabilir ki bu duruma da diferansiye siyanoz adı verilir. Siyanoz arteriyel kanın desaturasyonu ile olabileceği gibi periferik dokunun oksijen kullanımının artması ile de olur.

Siyanoz santral ya da periferik tipte olabilir. Santral tipte siyanozda siyanozun nedeni arteriyel oksijen saturasyonunun düşüklüğü ya da anormal hemoglobine bağlı olurken, periferik siyanozda parsiyel oksijen basıncı normaldir. Santral siyanozda cilt ve mukozalar siyanotik görülürken periferik siyanozda mukozalar normal olarak görülür.

Siyanotik bir bebek değerlendirilirken prenatal öyküsünden başlayarak tam bir anamnez alınmalıdır. Annede diyabet öyküsü, oligohidroamniyoz, polihidroamniyoz, annenin ilaç kullanımı ve geçirilen enfeksiyon hastalıkları bilinmelidir. Hastaların fizik

muayenesinden bazı ipuçları kalp hastalıkları için yönlendirici olabilir. Hastada Down sendromu, trisomi 13 ve trisomi 18 gibi patolojileri tespit etmek kalp hastalığı ihtimalini artırır.

Siyanoz düşünülen tüm bebeklerin pulse oksimetre ile oksijen düzeyleri tespit edilmelidir. Üst ve alt ekstremitelerden ayrı ayrı bakılmalıdır. Periferik dolaşımı bozuk, hipotermik bebeklerde yanlış sonuç verebilir. Doğuştan kalp hastalıkları taramasında önemli bir yöntemdir.

Siyanotik hastalarda tanı aşamasında ilk başvuru tetkiklerinden birisi telekardiyografi. Telekardiyografi ile kalbin büyüklüğü, özel kardiyak silüet varlığı, akciğer kan akımının normal olup olmadığı tespit edilebilir. Ayrıca primer akciğer patolojileri ve diyaframa ait problemlerde telekardiyografide görülebilir.

Siyanotik kalp hastalıklarının ayırıcı tanısında kullanılan bir diğer tetkik ise elektrokardiyografi (EKG). EKG kalp hastalığı düşünülen ya da siyanozu olan tüm hastalarda çekilmelidir. Çocuğun yaşına göre normal olmayan bulgular saptanması kalp hastalığı tanısını destekleyebilir.

Santral siyanoz tanısı koyulan hastalarda en önemli ayırıcı tanı süreci siyanozun kaynağının ne olduğudur. Santral siyanozu açan en sık patolojiler akciğer kaynaklı ve kalp kaynaklı siyanozlardır. Siyanozun kalple ilişkili bir patolojiden mi yoksa akciğer probleminden mi kaynaklandığını ayırt etmek tedaviyi yönetmek açısından son derece önemlidir. Kardiyak kökenli siyanoz ve akciğer kaynaklı siyanozun ayırıcı tanısı Tablo 1'de özetlenmiştir.

Özellikle yenidoğan bebeklerde olmak üzere hiperoksi testi siyanoz görülen hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka yapılması gerekir. Hiperoksi testi yapılırken oda havasında soluyan

Tablo 1. Kardiyak ve akciğer kaynaklı siyanozların ayırıcı tanısında kullanılan klinik ve laboratuvar bulguları

	Kardiyak kaynaklı	Akciğer kaynaklı
İstirahat halinde	Rahat	Sıkıntılı
Ağlarken siyanoz	Artar	Azalı
Hiperoksi testine yanıt	Yanıt yok	Yanıt var
pCO ₂	Normal	Yüksek
Üfürüm	Var/yok	Yok
EKG	Anormal/normal	Sıklıkla normal
Akciğer grafisi	Kardiyak bulgular	Akciğer patolojileri

hastadan kan gazı alınır, daha sonra %100 oksijen verdikten sonra alınan kan gazı ile karşılaştırılır. Oksijen verildikten sonra akciğer patolojisi düşünülen hastalarda siyanoz düzelirken, parsiyel oksijen basıncı da 100 mmHg'nin üzerine çıkar. Kalp kaynaklı siyanozda ise hastanın saturasyonu ve kan gazında parsiyel oksijen basıncı çok fazla değişmez ve siyanozda klinik olarak ta düzelleme saptanmaz. Hiperoksi testi negatif bulunan bir bebeğin sistemik ya da pulmoner dolaşımı duktusa bağlı siyanotik bir kalp hastalığı olasılığı çok yüksek demektir.

Uzun süre siyanotik kalmış çocuklarda genellikle büyüme gelişme geriliği mevcuttur. Aktiviteleri azalmış ve çoğunlukla nörolojik gelişimleri geridir. Gingival hipertrofi ve çomak parmak görülebilir. Çomak parmak genellikle 6 aydan daha uzun süre devam eden siyanozda görülür. Erken dönemde parmak uçlarında kızarıklık ve parlaklık; geç dönemde ise el ve ayak parmakları kalın ve geniş bir hal alır. Tırnak yatağı konveksleşir. Doğuştan kalp hastalıkları siyanotik ve asiyanotik olmak üzere iki geniş kategoride sınıflandırılmaktadır. Asiyanotik doğuştan kalp lezyonları sistemik arteriyel doyunluğunun normal olduğu durumlardır. Bu lezyonlar volüm yüküne sebep olan sol-sağ şanlı lezyonlar (ventriküler septal defekt, atriyal septal defekt, patent duktus arteriyozus) ve sağda veya solda basınç yüküne neden olan obstrüktif lezyonlardır (aort stenozu, aort koarktasyonu, pulmoner stenoz).

Siyanozlu doğuştan kalp hastalıklarında sistemik venöz kanın, henüz akciğerlerde oksijenlenmeden direkt olarak sistemik arteriyel dolaşıma karışması sonucu oluşan sağ-sol şant mevcuttur. Sağ-sol şantın neden olduğu sistemik arteriyel desaturasyonun klinik sonucu siyanozdur. Bu hastalıklarda pulmoner kan akımı azalmış (Fallot tetralojisi, pulmoner atrezi, triküspid atrezisi, pulmoner stenoz ve ventrikül septum defekti ile birlikte olan büyük arter transpozisyonu) veya artmış (büyük arter transpozisyonu, trunkus arteriyozus, tek ventrikül, total pulmoner venöz dönüş anomalisi) olabilir.

BÜYÜK ARTERLERİN TRANSPOZİSYONU

Giriş ve Tanım

Normal dolaşımda sistemik venlerin döktüğü sağ atriyumun altında yerleşmiş olan sağ ventrikülden pulmoner arter çıkarken, pulmoner venlerin döndüğü sol atriyumun altında yerleşmiş olan sol ventrikülden aorta çıkmaktadır. Büyük arterlerin transpozisyonunda (BAT) sağ ventrikülden aorta çıkarken sol ventrikülden pulmoner arter çıkmaktadır. Böylece sistemik venlerle gelen desatüre kan sağ ventrikül yoluyla tekrar aortaya gönderilirken; pulmoner venlerden gelen oksijenize kan tekrar pulmoner artere gönderilir. Bu şekilde ortaya çıkan paralel dolaşımda atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt ya da patent duktus arteriyozus gibi şantlar sayesinde yaşam mümkün olur.

EPİDEMİYOLOJİ

BAT yenidoğan ve infantlarda en sık rastlanılan siyanotik kalp hastalığıdır. Yaklaşık 1:2100 ile 1:4500 doğumda bir görülür. Siyanotik konjenital kalp hastalıklarının %5-7'sini oluşturur. Özellikle diyabetik anne bebeklerinde sık görülür. Erkeklerde kızlara göre daha fazla görülür.

Patoloji

BAT'de sağ ventrikülden aorta çıkarken sol ventrikülden pulmoner arter çıkmaktadır. Böylece sistemik venlerle gelen desatüre kan sağ ventrikül yoluyla tekrar aortaya gönderilirken; pulmoner venlerden gelen oksijenize kan tekrar pulmoner artere gönderilir. Bu paralel sirkülasyonda yaşam mümkün değildir. Bu nedenle hastanın yaşamını idame ettirebilmesi için sağ ve sol sistem arasında şantlar olması gerekir. Büyük arterlerin transpozisyonu olan hastalarda en sık gördüğümüz şant atriyal septal defekt ve patent duktus arteriyozustur. Bazı hastalarda ise küçük ya da daha geniş ventriküler septal defekt eşlik edebilir. Şantlar ne kadar büyükse hastanın saturasyonu ve klinik durumu o kadar iyi olacaktır.

Klinik Bulgular

Hastalar çoğunlukla doğumdan itibaren siyanotiktir. ASD'si ve PDA'si çok geniş olan hastalarda siyanoz çok ağır olmayıp gözden kaçabilir. Özellikle tanı almamış hastalarda duktus arteriyozusun kapanması ile siyanoz daha belirgin hale gelir. Dispne ve beslenme güçlüğü ile birlikte konjestif kalp yetersizliğinin (KKY) bulguları, yenidoğan dönemi boyunca gelişir. BAT'li hastada sağ ventrikül, sistemik ventrikül fonksiyonunu görür. Bu yüzden prekordiyumun palpasyonunda altta yatan sağ ventrikül hipertrofisi ve hiperdinamisini gösteren güçlü parasternal vuru alınır. İkinci kalp sesi tek ve şiddetlidir. Şiddetli arteriyel hipoksemi asidoz ile birlikte olabilir veya olmayabilir. Hipoksemi oksijen inhalasyonu ile düzelmez.

Radyoloji

Hastaların telekardiyografisinde yumurta kalp görülebilir. Özellikle VSD eşlik eden durumlarda akciğer vasküleritesi artmış olarak görülür. Kardiyomegali genellikle vardır. İki boyutlu ve renkli Doppler ekokardiyografi ile hastaların tanısı kesin olarak koyulabilir. Ekokardiyografi ile sağ ventrikülden aortanın, sol ventrikülden pulmoner arterin çıktığı görülerek tanı kesinleştirilir. Ekokardiyografi ile ayrıca atriyal septumun açıklığı, duktus arteriyozusun açıklığı ve ilave diğer defektler belirlenebilir.

Elektrokardiyografi

Sağ aks deviasyonu ve sağ ventrikül hipertrofisi görülebilir.

Laboratuvar Bulguları

Kan gazında parsiyel oksijen basıncı ve satürasyon düşüktür. Hiperoksi testiyle oksijen satürasyonunda ve parsiyel oksijen basıncında artış olmaz. ASD ve PDA'sı küçük olan hastalarda metabolik asidoz, hipoglisemi ve hipokalsemi görülebilir.

Ayırıcı Tanı

Öncelikle siyanozun ayırıcı tanısında hiperoksi testiyle siyanozun kardiyak kaynaklı olduğu tespit edilmelidir. Kardiyak kaynaklı siyanoz tanısı koyulan hastada telekardiyografide spesifik bulgularla BAT'den şüphelenilir. Ekokardiyografi ile kesin tanı koyulabilir. Yenidoğan döneminde ağır pulmoner stenozlu Fallot tetralojisi ve diğer siyanotik KKH ile ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Tedavi ve Prognoz

Hiperoksi testi negatif saptanan ve kardiyak kaynaklı siyanoz düşünülen tüm hastalar gibi acil tedavi duktusun açık tutulmasıdır. Duktus arteriosusu açık tutmak için hastalara Prostaglandin E1 infüzyonu başlanmalıdır. İnteratriyal septum açıklığı yeterli olmayan hastalarda kateter anjiyografi ile balon atriyal septostomi ile atriyal septal defekt genişletilebilir.

Büyük arterlerin traspozisyonunda kesin tedavi cerrahidir. Tanı aldıktan sonra zaman kaybetmeden hastalara cerrahi planlamak gerekir. Cerrahi tedavide ilk seçenek "arteriyel switch" operasyonudur. Jaten ameliyatı olarak da isimlendirilen operasyonda hastanın aort ve pulmoner arterleri yer değiştirilir. Genellikle yaşamın ilk 3 haftasında yapılması önerilir. Daha geç tanı alan ya da opere edilmemiş hastalarda atriyal switch ya da diğer ismiyle Senning/Mustard operasyonları yapılabilir.

Özellikle erken tanı alan ve arteriyel switch yapılan hastalarda prognoz mükemmeldir.

FALLOT TETRALOJİSİ (TOF)

Giriş ve Tanım

Fallot tetralojisi çocukluk çağında en sık görülen siyanotik kalp hastalığıdır. Dört anomalinin bir araya gelmesiyle ortaya çıkar. Ventriküler septal defekt (VSD), aort dekstrapozisyonu, pulmoner stenoz ve sağ ventrikül hipertrofisi Fallot tetralojisinin temel patolojileridir.

Epidemiyoloji

Fallot tetralojisi tüm konjenital kalp hastalıklarının %7-10'unu oluşturur. Yaklaşık 3500 doğumda bir görülür.

Patoloji

Fallot tetralojisi dört temel patolojinin bir araya gelmesiyle oluşur. Perimembranöz outlet bölgede malalignent gösteren

geniş VSD mevcuttur. Aorta VSD'nin hemen altında hem sağ hem de sol ventrikülden kan alacak şekilde septumu ortalayarak çıkar. Fallot tetralojisinin kliniği ve prognozu etkileyen en önemli parçası pulmoner stenozdur. Pulmoner stenoz infundubular (subvalvüler), valvüler ya da supravvalvüler düzeyde olabilir. Pulmoner stenoz ne kadar fazlaysa hastanın klinik bulguları ve siyanozu o derecede ağır olacaktır. Pulmoner stenoza bağlı olarak sağ ventrikül hipertrofisi ortaya çıkar.

Klinik Bulgular

Fallot tetralojisinde hastalığın gidişi, klinik durumu ve satürasyonu pulmoner stenozun derecesiyle ilişkilidir. Pulmoner stenoz ne kadar fazlaysa satürasyon o kadar düşük olacak ve klinik bulguların ortaya çıkması o kadar erken olacaktır. Pulmoner stenozun çok ağır olduğu olgularda siyanoz yenidoğan döneminde ortaya çıkar. Daha hafif olgularda siyanoz gözle görülecek kadar belirgin olmayabilir. Tanı almamış hastalar ileri yaşlara ulaştığında büyüme gelişme geriliği, çomak parmak, dispne, çömelme ve çabuk yorulma gibi semptomlarla başvurabilir.

İkinci kalp sesi genellikle tek olarak duyulur. Pulmoner stenoza bağlı olarak sternum solunda sistolik ejeksiyon üfürümü duyulur. Üfürüm duyulamayan hastalarda pulmoner stenozun arttığı ve hipoksik hecmenin habercisi olabileceği bilinmelidir.

Fallot tetralojili hastalarda normalde kalp yetersizliği görülmez. Ancak pulmoner stenozu çok hafif olan hastalarda, endokardit ya da miyokardit geçirenlerde, ciddi aritmileri olan hastalarda kalp yetersizliği gelişebilir.

Radyoloji

Hastaların telekardiyografisinde tahta pabuç (couer en sabot) manzarası görülebilir. Pulmoner kan akımı ve dolayısıyla akciğer vasküleritesi azalmıştır. Fallot tetralojisinin kesin tanısı ekokardiyografi ile koyulabilir. Ekokardiyografide VSD'nin lokalizasyonu ve genişliği, aort dekstrapozisyonu ve pulmoner stenozun derecesi belirlenebilir. Bazı durumlarda girişimsel tedavi amacıyla kateter anjiyografi yapılabilir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans özel endikasyon durumlarında kullanılabilir.

Elektrokardiyografi

EKG'de pulmoner stenoza sekonder olarak gelişen sağ ventrikül hipertrofisi bulguları görülür. Hastalarda sağ eksen sapması vardır.

Laboratuvar Bulguları

Geç dönemde tanı alan hastalarda ve siyanozun ağır olduğu durumlarda polisitemi ve polisiteminin getirdiği komplikasyonlara bağlı bulgular görülebilir. Özellikle hipoksik hecce sırasında kan gazında metabolik asidoz görülebilir.

Ayırıcı Tanı

Diğer siyanotik kalp hastalıkları ile ayırıcı tanı yapılabilir. Ekokardiyografi ile kesin tanı koyulur.

Tedavi ve Prognoz

Fallot tetralojisinde hastanın kliniğini, satürasyonu ve prognozu belirleyen faktör pulmoner stenozun ağırlığıdır. Pulmoner stenozun çok ağır olduğu olgularda yenidoğan döneminde ciddi siyanoz görülebilir. Özellikle bu hastalarda yenidoğan döneminde prostaglandin E1 infüzyonu başlamak gerekebilir. Fallot tetralojisinde kesin tedavi cerrahi tam düzeltme ameliyatıdır. Tam düzeltme ameliyatı ile aorta sol ventrikülde kalacak şekilde VSD kapatılması ve pulmoner stenozun giderilmesidir. Pulmoner arterleri iyi gelişmemiş ve total düzeltme için uygun olmayan hastalarda ise palyatif olarak aorta ile pulmoner arter arasına şant yapılarak hastaların satürasyonu yükseltilebilir.

Fallot tetralojisi tanısı ile izlenen ve opere edilmemiş hastalarda ortaya çıkan en önemli komplikasyon hipoksik hecmidir. Hipoksik hecme pulmoner kan akımı azalmış tüm siyanotik hastalarda görülebilir. Hastanın özellikle ağlama, ajitasyon, defekasyon ya da ateşli durumlarda hipoksik hecme görülebilir. Hipoksik hecme sırasında sistemik vasküler rezistans düşer, sağ ventrikül çıkış yolundaki darlık artar. Bu iki faktör nedeniyle hastanın hem pulmoner kan akımı azalır, hem de sağ-sol şant artarak siyanoz derinleşir. Bu tür hastalarda öncelikle sedasyon sağlanmalı, diz-dirsek pozisyonu ve IV sıvı ile SVR artırılmalıdır. Ayrıca sağ ventrikül çıkış yolu darlığını azaltmak için beta blokerler kullanılmalıdır.

TOTAL ANORMAL PULMONER VENÖZ DÖNÜŞ ANOMALİSİ (TAPVDA)

Giriş ve Tanım

Normal şartlarda pulmoner arter ile akciğerde oksijenlenen kan pulmoner venler yoluyla sol atriya döner. Tüm pulmoner venlerin sol atriya yerine sağ atriya ya da sistemik venlere açıldığı duruma total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi adı verilir. Atriyal septum düzeyinde ortaya çıkan sağ sol-şant sayesinde dolaşım sürdürülür.

Epidemiyoloji

Total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi (TAPVD) tüm konjenital kalp hastalıklarının %1'ini oluşturur. Özellikle infracardiyak tipi erkeklerde daha sık görülür.

Patoloji

Pulmoner venlerin ikisi sağdan ikisi de soldan olmak üzere sol atriya direkt olarak açılırlar. TAPVD anomalisinde pulmoner venler sağ atriya ya da sağ atriya ile ilişkili yapılar açılırlar. Açılma yerlerine göre dört farklı tipte TAPVD anomalisi

tarif edilmiştir. Bunlar sırasıyla suprakardiyak (%50), kardiyak (%20), infracardiyak (%20), ve mikst (%10) tiptir. Suprakardiyak ve infracardiyak tipte genellikle pulmoner venler kalbin arkasında bir kesede toplanarak vertikal ven aracılığıyla vena kava süperiora ya da vena kava inferiora açılırlar. Vertikal venin seyri sırasında ya da vena kavalara girişleri sırasında darlıklar eşlik edebilir. TAPVD'li hastalarda pulmoner venöz darlık eşlik etmesi prognozu olumsuz yönde etkiler ve hastalara acil girişim gerektirebilir. Koroner sinüs tipinde darlık daha az görülür. İnteratriyal septumdaki defekt geniş ve pulmoner venöz obstrüksiyon olmayan hastalarda pulmoner hipertansiyon görülmeyebilir. Obstrüksiyonlu hastalarda ise ağır pulmoner hipertansiyon mevcuttur.

Klinik

Klinik durum hastanın atriyal septal defektinin genişliğine ve pulmoner venöz obstrüksiyona bağlıdır. Pulmoner venöz obstrüksiyon mevcut olan hastaların kliniği ağır pulmoner hipertansiyon nedeniyle yenidoğan döneminden itibaren kötüdür. Ağır siyanoz ve solunum sıkıntısı olur. Obstruktif tipte TAPVD anomalisi acil bir patolojidir ve hayatın ilk günlerinde girişim gerektirir.

Obstruktif olmayan hastalarda ise klinik tablo daha stabil ve iyidir. Tartı alamama, kalp yetersizliği, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları görülebilir. Fizik muayenede taşipne, taşikardi ve hafif siyanoz görülür. Prekordiyum hiperaktiftir. Bazı olgularda klasik dörtlü (quadruple) ritim duyulabilir. S2 sabit olarak çifttir, sternum sol üst kenarında sistolik ejeksiyon üfürümü ve triküspit kapaktan geçen fazla miktarda kana bağlı olarak diyastolik üfürüm duyulur.

Radyoloji

Sağ atriya ve sağ ventrikül telekardiyografide genişlemiştir. Kardiyomegali dikkat çeker. Suprakardiyak tipte "kardan adam belirtisi" ya da "8" belirtisi izlenebilir. Tüm tiplerinde pulmoner damar gölgelerinde artış mevcuttur. Pulmoner arter dilatasyonu da görülebilir. Ekokardiyografi en önemli tanı aracıdır. Ekokardiyografi ile pulmoner venlerin nereye döküldüğü, interatriyal septum açıklığının yeterli olup olmadığı görülebilir. Ekokardiyografiye ilave olarak bazı hastalarda Kardiyak BT ya da MR ile de pulmoner venler değerlendirilebilir. Kalp kateterizasyonu ve anjiyografi tanıdan çok girişim gereken durumlarda tercih edilir.

Elektrokardiyografi

EKG'de sağ atriyal dilatasyon ve sağ ventrikül hipertrofisi gözlenir. V1 derivasyonunda rsR' paterni görülür.

Laboratuvar Bulguları

Kan gazında parsiyel oksijen basıncı ve satürasyon düşüktür. Hiperoksi testiyle oksijen satürasyonunda ve parsiyel oksijen

basıncında belirgin artış olmaz. Özellikle ASD'si küçük olan ve obstrüksiyon mevcut olan hastalarda ağır metabolik asidoz, hipoglisemi ve hipokalsemi görülebilir.

Ayırıcı Tanı

Diğer siyanotik kalp hastalıkları ile ayırıcı tanı yapılabilir. Ekokardiyografi ile kesin tanı koyulur. Obstrüktif tipte ise yenidoğan döneminde persistan pulmoner hipertansiyon ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Özellikle sol ventrikülü küçük olan hastalarda hipoplastik sol kalp sendromu ile karıştırılabilir.

Tedavi ve Prognoz

Tüm tiplerinde kesin tedavi yöntemi cerrahidir. Cerrahi olarak pulmoner venler sol atriyum ile anastomoz edilir. Obstrüktif tipte TAPVD anomalisi olan hastalarda erken dönemde ameliyat edilmelidir. Non-obstrüktif tipte olanlarda tanı koyulduğunda ya da yaşamın 4-6 ayı içersinde opere edilmesi önerilir. Obstrüktif tipte mortalite yüksektir. Diğer gruplarda prognoz iyidir.

TRİKÜSPİT ATREZİSİ

Giriş ve Tanım

Sağ atriyum ve sağ ventrikül bağlantısı sağlayan triküspit kapak atreziktir. Triküspit atrezisiyle birlikte sağ ventrikül hipoplaziktir. Sağ atriyumun tek çıkış yolu atriyal septal defektir. VSD olmayan hastalarda çoğunlukla pulmoner artere kan gidemediği için pulmoner kapakta atreziktir.

Epidemiyoloji

Triküspit atrezisi tüm konjenital kalp hastalıklarının %1-3'ünü oluşturur.

Patoloji

Triküspit kapak intrauterin dönemde gelişmemiştir. Dolayısıyla sağ ventrikülde çoğunlukla normalden küçüktür. Hastaların yarısında VSD küçüktür ve pulmoner kan akımı azalmıştır; bu hastalarda aort sol ventrikülden, pulmoner arter sağ ventrikülden çıkar (VA konkordans). Transpoze tipte ise sol ventrikülden pulmoner arter çıkar, küçük olan sağ ventrikülden aorta çıkar (VA diskordans). Bu hastalarda pulmoner kan akımı çok artarken sistemik kan akımı azalmıştır. Bu tip hastalarda sistemik kan akımını sağlamak için çok geniş VSD'ye ihtiyaç vardır.

Klinik

Klinik durum büyük damarların çıkış durumuna ile ASD ve VSD'nin genişliğine bağlıdır. Doğumdan itibaren siyanoz, takipne ve beslenme güçlüğü vardır. Ağır pulmoner darlıklı hastalarda siyanoz çok ciddidir ve hipoksik hecme görülebilir. Ağır pulmoner darlığı ya da pulmoner atrezisi olan hastalarda pulmoner kan akımını sağlamak için duktusun açık tutulması gereklidir.

İkinci kalp sesi çoğunlukla tektir. VSD'ye bağlı pansistolik üfürüm ya da pulmoner stenoza bağlı sistolik ejeksiyon üfürümü duyulabilir. İnteratriyal septumda geçiş çok az ise hastalarda ciddi venöz staz ve hepatomegali bulunabilir.

Radyoloji

Telekardiyografide kalp boyutları çoğunlukla normal izlenir. Bazen sağ atriyum dilatasyonu görülebilir. Normal damar ilişkili hastalarda akciğer vasküleritesi azalmış iken transpoze tipte vaskülerite artmış olarak görülür. Kesin tanı ekokardiyografi ile koyulur. Kalp kateterizasyonu ve anjiyografi tanıdan çok girişim gereken durumlarda tercih edilir.

Elektrokardiyografi

Hastaların sağ ventrikülü iyi gelişmemiş olmasından dolayı süperior QRS aksı (0 ile -90 derece) görülür. Siyanotik bir yenidoğanda süperior QRS aksı olan hastalarda ilk akla gelecek tanı triküspit atrezisidir.

Ayırıcı Tanı

Diğer siyanotik kalp hastalıkları ile ayırıcı tanı yapılabilir. Ekokardiyografi ile kesin tanı koyulur. Obstrüktif tipte ise yenidoğan döneminde persistan pulmoner hipertansiyon ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Özellikle sol ventrikülü küçük olan hastalarda hipoplastik sol kalp sendromu ile karıştırılabilir.

Tedavi ve Prognoz

Ağır pulmoner darlığı ya da pulmoner atrezisi olan hastalarda pulmoner kan akımını sağlamak için duktusun açık tutulması amacıyla PGE1 başlanması gerekir. ASD'si küçük olan hastalarda yenidoğan döneminde septostomi gerekebilir. Yenidoğan döneminde palyatif BT şant yapılabilir.

Triküspit atrezisi ve diğer tek ventrikül hastalarında total düzeltme olanağı yoktur. Bu nedenle sistemik sirkülasyonu mevcut ventrikülle sağlandığı, sistemik venöz dönüşün pulmoner artere direkt aktarıldığı Glenn ve Fontan operasyonlarının sırayla yapılması gereklidir.

Genel olarak tek ventrikül hastalarında prognoz diğer yapısal kalp hastalıklarına göre daha kötü olup mortalite ve morbidite nispeten daha yüksektir.

EBSTEİN ANOMALİSİ

Giriş ve Tanım

Triküspit kapağı oluşturan üç lifletten, septal ve posterior yaprakçıkların sağ ventrikül kavitesi içersinde aşağya doğru yer değiştirilmesi ile ortaya çıkan bir patolojidir. Özellikle gebelikte lityum kullanan annelerin bebeklerinde sık görüldüğü rapor edilmiştir.

Epidemiyoloji

Triküspit atrezisi tüm konjenital kalp hastalıklarının %1'inden azını oluşturur.

Patoloji

Triküspit kapağın çoğunlukla septal, daha nadir olarak da posterior lifletinde ortaya çıkan delaminasyon kusuru nedeniyle sağ ventrikül kavitesi içersine doğru yer değiştirir. Bu yer değiştirme neticesinde sağ ventrikülün bir parçası atrialize bölüm diye isimlendirilen kontraktil olmayan dokuya dönüşür. Sağ ventrikül kavitesi normalden küçük kalır ve kapak patolojiktir. Sıklıkla triküspit kapak yetersizliği eşlik eder. Hemen hemen hastaların tümünde patent foramen ovale bulunur.

Klinik

Klinik durum triküspit kapak yetersizliği ve pulmoner kan akımına göre değişir. Kapak yetersizliği çok ağır olan hastalarda pulmoner kan akımında çok az olacağı için yenidoğan deneminden itibaren siyanoz ve kalp yetersizliği görülür. Fetal dönemde hidrops fetalise neden olabilir. Daha hafif olanlarda çocukluk çağında yorgunluk, dispne, siyanoz ve çarpıntı görülebilir.

Karakteristik 3'lü veya 4'lü ritim duyulur. S2 çift (sağ dal bloğu nedeniyle), S1, S3 veya S4 duyulabilir. Triküspit yetersizliği fazla ise pansistolik yetersizlik üfürümü duyulabilir.

Radyoloji

Telekardiyografide kalp boyutları belirgin olarak artmıştır. Özellikle sağ atriyum ileri derecede geniş olarak saptanır. Ağır olgularda akciğer vasküleritesi azalmıştır. Kesin tanı için ekokardiyografi şarttır. Ekokardiyografi ile triküspit kapağın yapısı ve yetersizlik derecesi belirlenir.

Elektrokardiyografi

Hastaların çoğunda sağ dal bloğu ve sağ atriyal genişleme bulguları saptanır. Birinci derecede AV blok ve WPW sendromu sık eşlik eden patolojilerdir.

Tedavi ve Prognoz

Yenidoğan döneminde pulmoner kan akımı yetersiz olduğu durumlarda siyanoz çok ağırdır. Bu hastalara erken dönemde PGE1 başlanması gerekir. Pulmoner kan akımının devamlılığını sağlamak için hastalara palyatif BT şant ya da duktal stent yapılması gerekir. Kapak yetersizliği fazla olan hastalarda daha büyük yaşlarda farklı tekniklerle kapak tamiri yapılabilir. WPW sendromu nedeniyle taşikardi atakları geçiren hastalara ablasyon tedavisi gerekebilir.

Hafif Ebstein olgularında prognoz genellikle iyidir, ancak yenidoğandan itibaren siyanotik olan hastaların tedavisi daha zor, prognozları daha kötüdür. Çok ağır Ebstein anomalisi olan hastaların bir kısmı tek ventrikül tamirine adaydır (Fontan operasyonu).

TRUNKUS ARTERİYOSUS

Giriş ve Tanım

Normal şartlarda embriyolojik dönemde aorta sol ventrikülden, pulmoner arter sağ ventrikülden çıkar. Bu ayırımın olmadığı, kalpten tek bir büyük trunkal damarın çıkarak aorta, pulmoner arter ve koroner arterlerin buradan köken aldığı patoloji trunkus arteriyosus olarak isimlendirilir. Dört faklı tipi tanımlanmıştır.

Epidemiyoloji

Trunkus arteriyosus tüm konjenital kalp hastalıklarının %1'ini oluşturur. Di-George sendromu olan hastalarda sık görülür.

Patoloji

Kalpten tek bir trunkal damar çıkar. Daha sonra farklı tiplerde olmak üzere trunkal damarda sağ ve sol pulmoner arterler ve koroner arterler çıkar. Trunkal kapağın hemen altında çok geniş malalignment VSD bulunur. Trunkal kapak iki, üç ya da daha fazla kusplı olabilir. Sıklıkla darlık ve yetersizlik eşlik eder.

Klinik

Siyanoz çoğunlukla doğumdan itibaren vardır. Erken dönemde KKY ve pulmoner hipertansiyon gelişir. Süt çocukluğu döneminde tüm sol-sağ şantlı hastalardan daha erken ve daha fazla olmak üzere tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve büyüme gelişme geriliği görülür.

Fizik muayenede periferik nabızlar sıçrayıcıdır. Nabız basıncı genişlemiştir. S2 tek duyulur. Trunkal kapak darlığı varsa sistolik ejeksiyon üfürümü, yetersizlik varsa erken diyastolik üfürüm duyulur.

Radyoloji

Telekardiyografide kalp boyutları çoğunlukla artmıştır. Akciğer vasküleritesi normalden fazladır. Kesin tanı için ekokardiyografi yapılır. Bazı durumlarda sağ ve sol pulmoner arterleri daha net görebilmek için kardiyak BT yapılabilir. Gecikmiş olgularda hastanın operabl olup olmadığını kontrol etmek için vazoreaktivite testi için kateter anjiyografi yapılır.

Elektrokardiyografi

Hastalarda çoğunlukla biventriküler hipertrofi görülür.

Tedavi ve Prognoz

Erken dönemde kalp yetersizliği bulguları ile mücadele etmek için anti-konjestif tedavi verilir. Kesin tedavisi cerrahi düzeltmedir. Cerrahi düzeltmeyi erken dönemde planlamalıdır. Cerrahi olarak aorta sol ventrikülden kalacak şekilde VSD kapatılır ve pulmoner arterler trunkal damardan ayrılarak bir tüp aracılığıyla sağ ventriküle bağlanır. Kapakta patoloji varsa tamir yapılabilir.

Tedavisiz olgularda çok erken dönemde pulmoner vasküler hastalık gelişerek inoperabl olabilir. Cerrahi düzeltme yapılamayan olgularda prognoz kötüdür.

HİPOPLASTİK SOL KALP SENDROMU

Giriş ve Tanım

Sol ventrikül, aorta ve mitral kapağın çeşitli derecelerde hipoplazileri ve atrezileri ile karakterize bir patolojidir. Mitral kapak ve aort kapağı atrezik ya da hipoplazik olabilir. Sol ventrikülde hemen daima hipoplaziktir. Sistemik dolaşım genellikle atriyal septal defekte ve patent duktus arteriyosusa bağlıdır.

Epidemiyoloji

Hipoplastik sol kalp sendromu tüm konjenital kalp hastalıklarının %1'ini oluşturur. Kritik hasta yenidoğanların %10'u hipoplastik sol kalp sendromudur.

Patoloji

Hipoplastik sol kalp sendromunda sol ventrikül ileri derecede küçüktür. Olguların çoğunda aort kapak ve mitral kapakta atrezi mevcuttur. Bazı varyantlarda aort ve mitral kapakta hipoplazi mevcuttur. Asendan aorta duktus arteriyosus düzeyine kadar hipoplaziktir. Sol ventrikülden aortaya sıklıkla antegrad akım yoktur. Tüm sistemik dolaşım açık olan duktus arteriyosus sayesinde gerçekleşir. İnteratriyal septumdan geçişin restriktif olduğu olgularda hemodinami kötüdür ve hasta şok tablosundadır.

Klinik

Klinik durum ASD büyüklüğü ve PDA açıklığının sağlanmasına bağlıdır. ASD küçük ya da PDA'sı daralmış hastalarda klinik çok kötüdür. Hastalar metabolik asidoz ve şok tablosuna erken dönemde girerler. ASD'si yeterli ve PDA'sı geniş olan hastalarda ise klinik nispeten daha stabildir. Bu hastalarda siyanoz çok ağır olmayabilir. Fizik muayenede ikinci kalp sesi tek ve şiddetlidir. Genellikle üfürüm yoktur, duyulursa da non-spesifiktir. Ağır olgularda gallop ritmi ve kalp yetersizliği bulguları saptanır.

Radyoloji

Telekardiyografide hafif bir kardiyomegali saptanır. Akciğer vasküleritesi sıklıkla artmıştır ve pulmoner ödem görüntüsü vardır. Kesin tanı ekokardiyografi ile koyulur. Sol ventrikül kavitesi, mitral ve aort kapaklarında antegrad akım olup olmadığı, ASD ve PDA'nın durumu ekokardiyografi ile net olarak ortaya koyulur. Diğer görüntüleme yöntemlerine nadiren ihtiyaç duyulur. Kalp kateterizasyonu tanı için gerekli değildir. Tedavide septostomi yapmak ya da PDA stenti için kullanılabilir.

Elektrokardiyografi

EKG'de sağ ventrikül hipertrofisi gözlenir. V5-V6'da sağ ventriküle ait geniş R dalgaları görülebilir.

Laboratuvar Bulguları

Kritik hastalarda metabolik asidoz mevcuttur. Parsiyel oksijen basıncı hafif düşük, parsiyel karbondioksit basınçları artmıştır. Laktat değerleri yüksektir.

Tedavi ve Prognoz

Tedavisiz olgular erken dönemde kaybedilir. Tanı alan ve stabil durumda hastalar erken dönemde opere edilebilir. Başlangıçta Norwood operasyonu, daha sonra Glenn ve Fontan ameliyatları ile palyasyon sağlanır.

KAYNAKLAR

1. Park MG. Park's Pediatric Cardiology for Practitioners. 6th Edition. Elsevier, 2015.
2. Allen DH, Driscoll JD, Shaddy RE, Feltes TF. Heart Disease In Infants, Children and Adolescents. 10th edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2021.
3. Wernovsky G. Anderson's Pediatric Cardiology. 4th edition. Elsevier, 2019.
4. Cereyan H. Pediatrik Kardiyak Yoğun Bakım Kitabı; İstanbul Tıp Kitapevi, 2021.
5. Haas NA. Ulrich Kleideiter; Pediatric cardiology: symptoms, diagnosis, treatment. Elsevier; 2015.
6. Ossa Galvis MM, Bhakta RT, Tarmahomed A, Mendez MD. Cyanotic Heart Disease. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

c- Doğuştan Darlıklı Kalp Hastalıklarına Yaklaşım

Prof. Dr. Murat Şahin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Mehmet Akif Ersoy Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Doğuştan darlıklı kalp hastalıkları sağ ve sol kalbin obstrüktif lezyonları olarak iki gruba ayrılabilir. Sağ kalbe ait darlıklı lezyon deyince pulmoner stenoz akla gelir. Sol kalbin obstrüktif lezyonlarını aort stenozu, aort koarktasyonu, kesintili arkus aorta oluşturur. Sağ ve sol ventrikülün çıkım yolunda darlık olduğunda ilgili ventrikülde basınç yükü oluşur ve o ventrikülde hipertrofi gelişir.

Pulmoner Stenoz

İzole pulmoner stenoz, doğumsal kalp hastalıklarının %8-12 oranında görülür. Pulmoner stenoz, valvuler, subvalvuler (infundibuler) veya supravulvüler düzeyde olabilir. Pulmoner stenoz, sıklıkla Fallot tetralojisi, ventriküler septal defekt (VSD) ve bazı doğumsal kalp hastalıkları ile birlikte bulunur. Fallot tetralojisinde genellikle subvalvuler ve valvuler ve bazen de supravulvüler seviyelerde pulmoner darlık görülebilir. Noonan sendromunda pulmoner kapak displastik yapıdadır ve valvuler seviyede darlık eşlik edebilir. Supravulvüler pulmoner stenoz ise Williams sendromu, konjenital Rubella, Alagille sendromu gibi durumlarda görülebilir.

Hafif pulmoner darlığı olan çocuklar asemptomatiktir. Darlık derecesi arttıkça çabuk yorulma, efor dispnesi, eforla göğüs ağrısı şikayetleri vardır. Önemli darlığı olan yenidoğan bebeklerde siyanoz ve takipne görülür. Fizik muayenede 2. interkostal aralıkta sistolik ejeksiyon üfürümü, valvuler darlıkta ejeksiyona ait klik sesi ve ikinci kalp sesi geniş çift olarak duyulabilir. Palpasyonda sternum sol üst kenarında ve bazen suprasternal çentikte tril hissedilebilir. Darlık derecesi arttıkça üfürüm şiddetlenir ve süresi uzar. Periferik pulmoner darlık olması durumunda üfürüm aksilla ve sırtta duyulabilir. Kalp yetersizliği gelişmiş ise hepatomegali muayenede saptanabilir.

Hafif olgularda elektrokardiyografi (EKG) normaldir. Orta şiddetli darlıklarda sağ aks sapması, sivri ve dar p dalgası, sağ ventrikül hipertrofisi bulguları saptanır. Telekardiyografi normal olabilir, valvuler pulmoner darlıkta ana pulmoner artere ait vasküler gölge (poststenotik dilatasyon) görülebilir. Ciddi darlıklarda akciğer vaskularitesi azalmıştır.

Kesin tanı ekokardiyografi (EKO) ile konulur. Valvuler darlıkta kapak kalın ve kabadır, sistol sırasında açılışı kısıtlıdır ve darlık sonrası ana pulmoner arter akım jetine ikincil olarak (poststenotik dilatasyon) genişlemiştir. Displastik kapakta ise daha kalın ve hareketsiz kapakçıklar görülür, pulmoner anulus

gelişimi hipoplaziktir, poststenotik dilatasyon genellikle eşlik etmez. EKO ile darlığın seviyesi ve derecesi belirlenir. EKO'da ölçülen darlık gradientine göre <40 mmHg hafif, 40-70 mmHg orta, >70 mmHg ağır olarak sınıflandırılır. Valvuler darlıkta tedavi transkateter balon valvuloplasti iken subvalvuler-supravulvüler darlıklarda cerrahi uygulanmaktadır.

Pulmoner darlık olan çocuklarda endokardit profilaksisi uygulanmalıdır. Hafif-orta darlığı olan çocuklar spor yapabilir, ağır darlık olanlara egzersiz kısıtlaması önerilir.

Aort Koarktasyonu

Doğuştan kalp hastalıklarının %5-8'ini oluşturur, 1000 canlı doğumun bir oranında görülür. Arkus aortanın sefalik damarları verdikten sonra inen aorta ile devam ettiği bölgede duktusa yakın bölgede olan darlık koarktasyonu olarak adlandırılır. Aort koarktasyonu, biküspit aort ile yüksek sıklıkla beraberdir. Turner sendromu ile daha sık olmakla birlikte Noonan sendromu, nörofibratozis, konjenital rubella ile birlikte görülebilir.

Aort koarktasyonu olan hastalar iki farklı klinik tablo gösterirler. Semptomatik grup yenidoğan döneminde dolaşım bozukluğu belirtileri ile bulgu verir. Asemptomatik grup ise süt çocukluğu ve daha büyük yaşlarda tanı alır.

Semptomatik Grup

Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde semptomatik olan çocukların antenatal dönemde aortik istmustan inen aortaya geçen kan akımı azdır. Bu duruma aort hipoplazisi, aort kapak anomalisi, VSD, mitral kapak patolojilerinin sıklıkla eşlik ettiği için antegrad akım yeterli değildir. Antenatal dönemde duktus yoluyla inen aortaya kan akımı sağlanır. Postnatal hayatta duktus arteriozus kapandığında klinik tablo ortaya çıkar. Öyküde beslenme bozukluğu, dispne, yetersiz kilo alımı olabilir. Akut dolaşım bozukluğu (hayatın ilk 6 haftasında sepsis ile karışabilir) ile karşımıza çıkabilir. Zamanında tanı alamayan hastalar kalp yetersizliği sebebiyle kaybedilebilir.

Fizik muayenede solukluk, solunum sıkıntısı, oligo-anüri, diferansiyel siyanoz (duktus yoluyla pulmoner arterden aortaya şant nedeniyle vücudun alt yarısında siyanoz görülmesi), dolaşım şoku gibi ağır bir klinik ile ortaya çıkabilir. Periferik nabızlar zayıf ve yüzeyseldir. İkinci kalp sesi tek ve serttir. Bazı hastalarda sistolik ejeksiyon üfürümü duyulabilir. Hastaların yarısında üfürüm duyulmaz.

EKG'de normal veya sağ aks, sağ ventrikül hipertrofisi vardır. Direkt grafide kardiyomegali, pulmoner ödem, pulmoner venöz konjesyon genellikle bulunur. EKO ile koarktasyonu tanısı ve eşlik eden patolojiler saptanır. Koarktasyona VSD ve biküspit aort sıklıkla eşlik eder, bazen de arkus aorta hipoplazisi de eşlik edebilir.

Tedavide öncelikle prostaglandin E1 enfüzyonu başlayıp duktus açık tutulmaya çalışılır. Aynı zamanda inotropik ilaçlar, diüretik ilaçlar verilir. Hastalığın klinik derecesine göre acil cerrahi yapılmalıdır. Cerrahinin çok riskli olduğu, cerrahi tedavinin hemen mümkün olmadığı durumlarda zaman kazanmak için kateter yöntemi ile balon anjiyoplasti yapılabilir. Ancak yenidoğan döneminde yapılan balon anjiyoplastide rekürrens oranı cerrahiye göre daha yüksek olduğu bilinmektedir.

Asemptomatik grup: Alt ekstremiteler kan akımı aortadan ve kollateral damarlardan sağlanır. Darlık derecesine göre çoğu çocuk asemptomatiktir. Büyük çocuklarda egzersiz ile bacakta ağrı ve güçsüzlük şikayeti olabilir. Bu çocukların genellikle büyüme ve gelişmesi normaldir.

Fizik muayenede kolda hipertansiyon saptanabilir. Muayenede en dikkat edilmesi gereken durumlardan biri femoral nabızların palpasyonudur. Koarktasyonda femoral nabızlar zayıf olabilir hatta alınmayabilir. Bu durumda dört ekstremiteden kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Normalde alt ekstremiteler basınçları üste göre 10-20 mmHg daha yüksektir. Eğer üst ekstremiteler basınçları alttan daha yüksek olması koarktasyonu lehine bir bulgudur. Suprasternal çentikte tril, ikinci kalp sesinin çift duyulması, sırtta sistolik üfürüm, aort kapağına bağlı ejeksiyon kliği duyulması diğer olası bulgulardır. Koarktasyon tanısı alamayan hastalarda proksimal sistemik hipertansiyona sekonder olarak baş ağrısı, burun kanaması, serebral anevrizma, intrakraniyal kanama, aort diseksiyonu, koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsü gibi komplikasyonlar gelişebilir.

EKG'de sol QRS aksı ve sol ventrikül hipertrofisi bulguları vardır. Direkt grafilerde ileri dönemlerde interkostal çentiklenme görülebilir. EKO ile tanı konulur. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile koarktasyonu ve komşu yapılar üç boyutlu olarak da görüntülenebilir. Transkateter yöntem ile darlık bölgesinin görüntülenir, basınç farkı ölçümü yapılır. Kateter ile uygun hastalarda hasta yaşına bağlı olarak darlık bölgesine balon anjiyoplasti ve stent implantasyonu işlemi yapılabilir. Geç yaşta tanı alan ve cerrahi veya transkateter yöntem ile tedavi edilen hastaların bir kısmında hipertansiyon düzelmeyebilir. Aort koarktasyonu aortanın lokalize bir hastalığı değil diffüz bir patolojisi olduğundan ömür boyu izlem gerekir.

Kesintili Arkus Aorta (Aortik İnterruption)

Doğumsal kalp hastalıklarının %1'ini oluşturur. Arkus aortanın kesintiye uğradığı bölgeye göre üç tipi vardır:

Tip A: kesinti sol subklaviyana arter sonrasındadır.

Tip B: kesinti sol karotis ve sol subklaviyan arter arasındadır, en sık görülen tip olup olguların yarısına DiGeorge sendromu eşlik eder.

Tip C: kesinti innominate arter ile sol karotis arasındadır.

Sıklıkla VSD ve patent duktus arteriozus ile birlikte. Klinikte siyanoz, solunum sıkıntısı, zayıf periferik nabız ve kalp yetersizliği bulguları saptanabilir. EKG'de sağ ventrikül hipertrofisi bulguları vardır. Direkt grafide kardiyomegali, pulmoner ödem, pulmoner vaskularite artışı görülebilir. Eşlik eden patolojilere ve hastanın yaşına göre tedavide entübasyon, prostaglandin E1 enfüzyonu, cerrahi seçenekler vardır.

Aort Stenozu

Doğumsal kalp hastalıklarının %10'unu oluşturur. Erkeklerde 4 kat daha fazla görülür. Valvuler, subvalvuler ve supralvalvüler seviyelerde darlık olabilir. En sık valvuler tip darlık (%70) görülür. Valvuler tip aort kapağı sıklıkla biküspittir, nadiren de monoküspittir. Biküspit aortik kapakta yaprakçıklar arasında yapışıklık ve eksantrik orifis olması en sık karşılaşılan formdur. Subvalvuler darlık; diskret membran şeklinde olabileceği gibi bazen tünel tipi fibromusküler darlık şeklinde de olabilir. Supralvalvüler aort darlığı da Williams sendromuna eşlik edebilir. Aort stenozunda en sık izole aort kapak darlığı görülür. Ancak aort stenozu, aort anulus hipoplazisi, mitral kapak hipoplazisi, mitral kapak anomalileri, sol ventrikül çıkış yolunda darlık, hipoplazik sol ventrikül, aort koarktasyonunu içeren diğer sol ventrikül anomalileri ile bir arada olabilir. Bu anomalilerin bir arada olması Shone kompleksi olarak adlandırılır.

Klinik olarak asemptomatik olabilir, darlık şiddeti arttıkça çabuk yorulma, efor dispnesi, göğüs ağrısı, senkop, kalp yetersizliği bulguları ile karşımıza çıkabilir bazen de ilk semptom ani ölüm olabilir. Yenidoğan döneminde semptomatik olacak derece aort darlığı var ise hipoperfüzyon (dolaşım bozukluğu), pulmoner ödem (solunum sıkıntısı) ile bulgu verir ki bu klinik tablo düşük kardiyak debi sonucunda ortaya çıkar. Bu klinik tablo sepsisi taklit edebilir. Büyük çocuklarda eforla göğüs ağrısı veya eforla senkop öyküsü varsa altta yatan sebebin kardiyak kökenli olma ihtimali yüksektir ki bunlardan biri aort darlığıdır.

Muayenede saptanabilecek bulgular; sağ 2. interkostal aralıkta sistolik ejeksiyon üfürümü, ejeksiyon kliği (valvuler darlık), ikinci kalp sesinin paradoksik çift duyulması, ikinci kalp sesi şiddetinin azalmış duyulması, sağ 2. interkostal aralıkta tril hissedilmesi, nabız basıncının daralmasıdır. EKG'de hafif olgularda normal olabilir, orta ve ağır darlıklarda sol ventrikül hipertrofisi, ST-T negatifliği görülebilir. Telekardiyografide poststenotik dilatasyona sekonder aort gölgesinde genişleme belirlenebilir. Tanı EKO ile konulur, bazı durumlarda kateter anjiyografi yapılır. Valvuler aort darlığında transkateter balon valvuloplasti ve cerrahi seçenekler varken; subvalvuler ve supralvalvüler darlığın tedavisi cerrahidir. Önemli aort darlığı tanısı alan hastalara

endokardit profilaksisi ve yarışmalı sporlara katılmaması önerilir. Biküspit aort ile asendan aort anevrizması sıklıkla beraberdir, asendan aort anevrizması bazen sonradan ortaya çıkabilir, hastalar bu açıdan da izlenmeye devam edilmelidir.

KAYNAK

Özbarlas N, Kızılateş A. Obstrüktif lezyonlar (Bölüm 13). Çeviri editörü: Özbarlas N. Pediatrik Kardiyoloji, 5.Baskı. Adana: Nobel Yayınevi; 2009:192-214.



d-Asiyanotik Doğumsal Kalp Hastalıkları

Prof. Dr. Murat Şahin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Mehmet Akif Ersoy Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ

Kardiyovasküler sistemin doğuştan olan yapısal veya fonksiyonel anomalileri doğumsal kalp hastalığı (DKH) olarak adlandırılır. Genel popülasyonda DKH sıklığı 1000 canlı doğumda 8-12 civarındadır.

Epidemiyoloji

Yakın akrabalarda DKH öyküsü olması, çocukta DKH olasılığını artırır. Kardeşte varsa çocukta tekrarlanma riski %3 civarında olup üç kat artış gösterir. Öyküyü sorgularken aşağıdaki soruları sormamız gerekir;

- Anne yaşı (ileri yaş DKH riskini artırır)
- Gebelik öyküsü
- Enfeksiyonlar (özellikle Rubella gibi intrauterin enfeksiyonlarda patent duktus arterioz ve periferik pulmoner stenoz görülme riski yüksektir)
- İlaçlar, alkol ve sigara (düşük doğum ağırlığı ile ilişkili)
- Anneye ait hastalıklar (Gestasyonel diyabet, kollajen doku hastalıkları, sistemik lupus eritematozis)

- Doğum ağırlığı
- Ailede DKH varlığı

Yenidoğan ve bebeklerde postnatal öykü

- Doğum kilosunu ve APGAR skoru
- Beslenme
- Morarma
- Kilo alımı ve gelişme (vücut ağırlığı, boya göre daha fazla olarak etkilenir)
- Solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığı
- Takipne, dispne
- Terleme (özellikle beslenme sırasında)

Soldan-sağa geçişli doğuştan kalp hastalıklarında görülen sık semptomlar;

- Sık akciğer enfeksiyonları
- Büyüme ve gelişme geriliği
- Efor dispnesi
- Çabuk yorulma
- Kalp yetersizliği
- Pulmoner hipertansiyon

Asiyanotik soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalıkları;

- Ventriküler septal defekt (VSD)

- Atriyal septal defekt (ASD)
- Patent duktus arteriosus (PDA)
- Atriyo-ventriküler septal defekt (AVSD)
- Aorta pulmoner pencere
- Parsiyel anormal pulmoner venöz dönüş

Ventriküler Septal Defekt

DKH'larının en sık görülen formu olan VSD, tüm defektlerin %15-20'sini oluşturur.

Patoloji

Ventriküler septum küçük membranöz kısım ve geniş muskuler kısımdan oluşur. Musküler septum, inlet septum, trabeküler septum ve outlet septum olmak üzere üç bölümden oluşur. Perimembranöz defektler VSD'lerin %70'ini oluşturur.

Defektlerin boyutu; küçük bir defektten, konjestif kalp yetersizliği ve pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği büyük defektlere kadar değişebilir.

Klinik Özellikler

Küçük VSD, hemodinamik olarak hastayı etkilemez ve büyüme-gelişme normaldir. Orta-geniş VSD'li hastalarda süt çocukluğu dönemi boyunca büyüme gelişme geriliği, egzersiz toleransında azalma, konjestif kalp yetersizliği ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları sıklığıdır. Tedavi edilmezse ilerleyen yaşlarda pulmoner hipertansiyona bağlı siyanoz ve aktivite düzeyinde azalma olabilir. Ayrıca pulmoner vasküler obstrüktif hastalık (Eisenmenger sendromu) gelişen hastalarda siyanoz ve çomaklaşma olabilir.

Fizik muayenede; sternumun sol alt kenarında sistolik trill ve pansistolik üfürüm duyulabilir. Geniş şanlı VSD'li hastalarda prekordiyumda belirginleşme ve hiperaktivite olur. Pulmoner hipertansiyon gelişenlerde S2 şiddetli ve tektir.

EKG; küçük VSD'li hastalarda normaldir. Orta VSD'li hastalarda sol ventrikül hipertrofisi ve bazen sol atriyal hipertrofi görülebilir. Geniş VSD'lerde ise EKG'de biventriküler hipertrofi görülebilir. Eğer Eisenmenger sendromu geliştirse EKG'de sadece sağ ventrikül hipertrofisi görülür.

Direkt grafiler; sol atriyum, sol ventrikül ve bazen sağ ventrikülü içeren değişik derecelerde kardiyomegali bulunur. Eisenmenger sendromunda ise, ana pulmoner arter ve dalları belirgin genişler, ancak kalp büyüklüğü genellikle normaldir.

Ekokardiyografi; defektin büyüklüğü, sayısı ve kesin yerleşimi EKO ile belirlenir. Eşlik eden diğer anomaliler saptanabilir. Ayrıca pulmoner arter basıncı da EKO ile hesaplanabilir.

Doğal seyir; membranöz ve musküler VSD'lerin %30-40'ı hayatın ilk 6 ayında kendiliğinden kapanır. Küçük defektlerde bu daha sıktır. Geniş VSD'li süt çocuklarında kalp yetersizliği genellikle 1,5 aydan sonra gelişir. Ayrıca bu hastalarda pulmoner vasküler obstrüktif hastalık 1 yaşından sonra ortaya çıkabilir

Tedavi; küçük VSD'li hastalar sadece takip edilir. Orta ve geniş VSD'li hastalarda ise kalp yetersizliğine yönelik ACE inhibitörü ve diüretik başlanabilir. Beslenme içinde yüksek kalorili mamalar ve varsa demir eksikliği tedavisi uygulanmalıdır. Orta genişlikte VSD'li hastalarda tedaviye rağmen büyüme ve gelişme geriliği devam ediyorsa 6. aydan sonra cerrahi olarak kapatılmalıdır. Ayrıca pulmoner arter basıncı sistemik basıncın %50'sinden fazlaysa ilk yaşına sonuna kadar cerrahi kapatma yapılmalıdır.

Atriyal Septal Defekt

ASD izole olarak tüm DKH'larının %5-10'unu oluşturur. Kızlarda daha sıktır. Sekundum, primum ve sinüs venozus olmak üzere üç tipi vardır. Sekundum tip tüm ASD'lerin %50-70'ini oluşturur. Sekundum ASD fossa ovalis bölgesinde bulunur. Ostiyum primum defekt, genellikle AVSD'nin bir parçası olarak görülür. Sinüs venozus defektle birlikte ise genellikle pulmoner venöz dönüs anomalisi görülür.

ASD'li süt çocukları ve daha büyük çocuklar genellikle asemptomatiktir. Fizik muayenede, geniş ve sabit çift S2, 2-3/6. derecelerde sistolik ejeksiyon üfürüm duyulur. Şant oranı küçük olan hastalarda direkt grafi ve EKG bulgusu olmaz.

EKG; sağ aks sapması ve hafif sağ ventrikül hipertrofisi veya V1'de rsR' paterni ile sağ dal bloğu görülür.

Direkt grafilerde; sağ atriyum ve sağ ventrikülde genişleme ile kardiyomegali olabilir. Önemli şant durumunda ise pulmoner arter segmentinde genişleme ve pulmoner vaskülaritede artma görülür. Ekokardiyografi; kesin tanı koydurucudur. Defektin boyutu ve pozisyonu EKO ile saptanabilir.

Doğal seyir; ilk 4 yaşta sekundum defektlerin %40'ı kendiliğinden kapanır. Bazı hastalarda ise defektin boyutu küçülebilir. Defektin boyutu 3 mm'den küçük olanların tamamı, 3-8 mm arasında olanların %80'i kendiliğinden kapanırken, boyutu 8 mm'den daha büyük olanlar nadiren kendiliğinden kapanır. Geniş defekt tedavi edilmezse yirmili yaşlardan sonra konjestif kalp yetersizliği ve pulmoner hipertansiyon gelişir. İzole ASD'li hastalarda infektif endokardit görülmez. Primum ASD'li hastalarda proflaksi uygulamak gerekir.

Tedavi; konjestif kalp yetersizliği olan süt çocuklarında, yüksek başarı oranı ve defektin kendiliğinden kapanma ihtimali nedeniyle tıbbi tedavi önerilir. Defektin çapı 10 mm'den büyük olan hastalarda uygunsa transkateter, uygun değilse cerrahi olarak kapatmak gerekir.

Komplet Atriyoventriküler Septal Defekt

Atriyoventriküler septal defekt (AVSD), fetal hayat boyunca, endokardiyal yastık dokusunun gelişiminin aksaması komplet veya parsiyel olabilir. Kalbin merkezindeki dokunun oluşmaması sonucu inlet VSD, primum ASD ve AV kapaklarda yarıklar ile sonuçlanır. Parsiyel tip defektte primum ASD ile AV kapaklarda yarıklanma oluşur. Komplet AVSD'li hastaların yaklaşık %70'i Down sendromludur.

Klinik özellikler; büyüme geriliği, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve KKY bulguları sıktır. Bu hastalar genellikle zayıf görünümde, dispne, takipne ve taşikardi gibi KKY bulguları vardır. Sternumun sol alt kenarında sistolik tril ve hiperaktif prekordiyum vardır. Yine sternumun sol-alt kenarında 3-4/6. derece holosistolik üfürüm duyulur. KKY bulguları gallop ritmi ve hepatomegali bulunabilir.

EKG; "süperior" QRS aksı veya sol anterior hemiblok (-20 ile -150 dereceler arasındaki QRS aksı) aksı görülür. Hastaların çoğunda uzamış PR aralığı, sağ ventrikül hipertrofi ve sağ dal bloğu ve çoğu hastada sol ventrikül hipertrofisi vardır.

Direkt grafiler; kardiyomegali, pulmoner vasküler gölgelerde artış ve pulmoner konus belirginliği görülebilir.

Ekokardiyografi; bu yöntemle defektin büyüklüğü ve ciddiyeti belirlenebilir. ASD ve VSD boyutu, AV kapakların durumu, ventriküllerin boyutları (kanalın dengesi) değerlendirilebilir.

Tedavi; komplet AVSD'li hastalarda doğumdan sonra 1-2 ayda KKY ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları görülme sıklığı artar. Küçük süt çocuklarına diüretik ve ACE inhibitörü gibi dekonjestif tedavi başlanmalıdır. Infektif endokardit proflaksisi önerilir. Cerrahi müdahale zamanı bebek 3-4 aylık olduğunda yapılması önerilmektedir.

Parsiyel Atriyoventriküler Septal Defekt

Sağ ve sol AV kapaklarda kleft (yarıklanma) ve primum ASD görülür. İnterventriküler ilişki yoktur. Bu hastalar genellikle çocukluk çağı boyunca asemptomatiktir. Önemli AV kapak yetersizliği veya ortak atriyum eşlik ediyorsa hayatın erken döneminde KKY bulguları, büyüme-gelişme geriliği ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ortaya çıkabilir.

EKG'de QRS aksının -30 ile -150 dereceler arasında olduğu "süperior" aks karakteristiktir. Sekundum ASD'deki gibi sağ ventrikül hipertrofisi, sağ dal bloğu (V1'de rsR') bulunur. Hastaların yarısında 1. derece AV blok (uzamış PR mesafesi) görülür.

Ekokardiyografi; defektin boyutu ve AV kapaklardaki kleft görülür.

Tedavi

KKY bulguları varsa dekonjestif tedavi (ACE inhibitörü ve diüretik) ve infektif endokardit proflaksisi önerilir. Asemptomatik hastalara 2-4 yaş civarında elektif cerrahi yapılabilir.

KAYNAK

e- Pediatrik Elektrokardiyografi

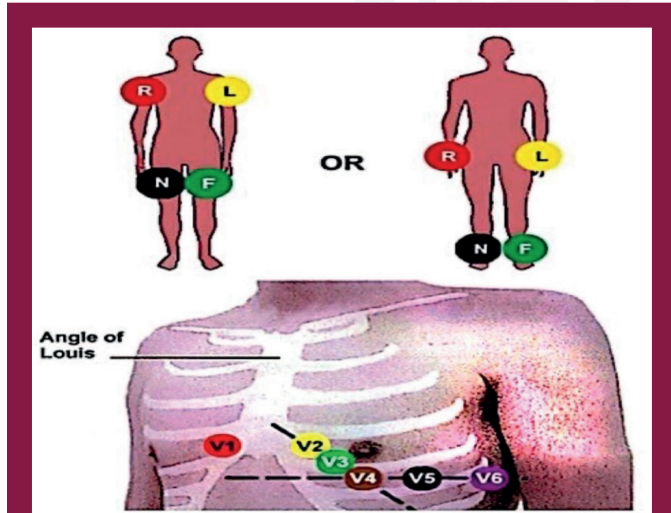
Doç. Dr. Şevket Ballı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Giriş ve Genel Bilgiler

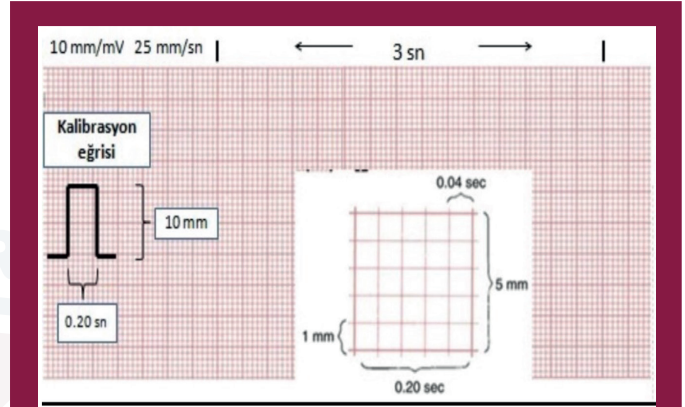
Kalp damar hastalıklarının tanısında kullanılan laboratuvar yöntemlerinin başında elektrokardiyografi (EKG) gelir. İnvaziv olmaması, kolay uygulanması, kısa sürmesi ve ucuz olması en önemli avantajlarıdır. EKG ritim iletim bozukluklarının tanısında en değerli yöntemdir. Koroner olayların tanısında da kritik önem taşır.

EKG; kalp kasının ve iletici ağının çalışmasını incelemek üzere, kalpte meydana gelen elektriksel aktivitenin kaydedilmesidir. Kalibrasyon, kağıt hızı, kalp hızı, ritim, aks, intervaller (PR, ST, QT), dalga amplitüdü (P, QRS, T), repolarizasyon (ST-T segment), atriyal genişleme, ventriküler hipertrofi değerlendirilebilir. Derivasyonlardan DI, DII, DIII unipolar derivasyonlardır. Artırılmış "augmented" ekstremite derivasyonu (aVF, aVR, aVL) ve 6 göğüs derivasyonları (V1-V6) bipolarlardır.



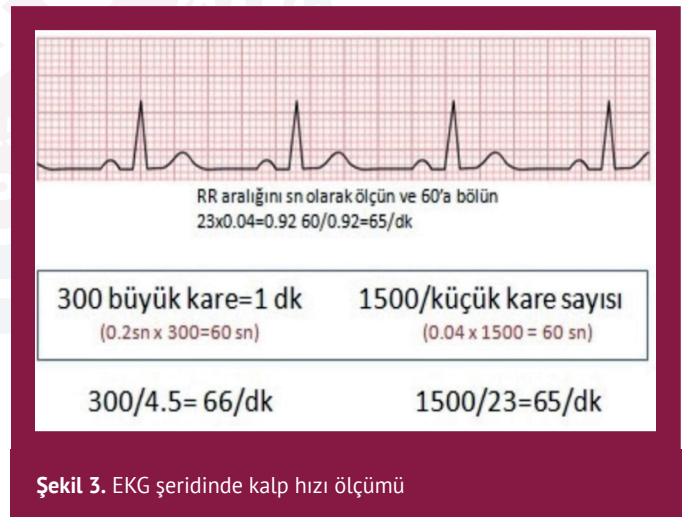
Şekil 1. Toplam 12 kanal EKG'de derivasyonların yerleştirildiği lokasyonlar

Genelde kağıt hızı 25 mm/sn'dir. Bir mm (küçük kare)=0,04 sn ve 5 mm (büyük kare)=0,2 saniyedir. Eğer farklıysa atriyal ve ventriküler hızları ayrı ayrı hesaplamak gerekir. Standart olarak metal iğnenin hareketi 1 mV'lik uyarı 10 mm'lik defleksiyon oluşturacak şekilde ayarlanmıştır.



Şekil 2. EKG kağıdındaki temel ölçümler

Düzenli ritimler için 300/birbirini her takip eden R dalgası arasındaki büyük kare sayısıdır. Çok yüksek hızlar için 1500/birbirini her takip eden R dalgası arasındaki küçük kare sayısıdır. Düzensiz ritimler için: ritim çizgisindeki kompleks sayısı x6 kullanılabilir.



Şekil 3. EKG şeridinde kalp hızı ölçümü

Elektrodların Yerleştirilmesi

Küçük çocuklarda, sağ ventrikül normalde sternumun sağ tarafına uzanır. Sağ ventrikül potansiyelini uygun bir biçimde görüntülemek için, 5 yaş altı çocuklardaki EKG göğüsün sağında, sol taraftaki V4'ün analogundaki noktada ('V4R') ekstra bir elektrod içermelidir. Prekordiyal derivasyonlardan V4R; 5. interkostal aralık sağ midklavikuler hat, V1; 4. interkostal aralık sağ sternal kenar, V2; 4. interkostal aralık sağ sternal kenar, V3; bu elektrod V4R için kullanılmalı ve EKG üzerinde belirtilmelidir.

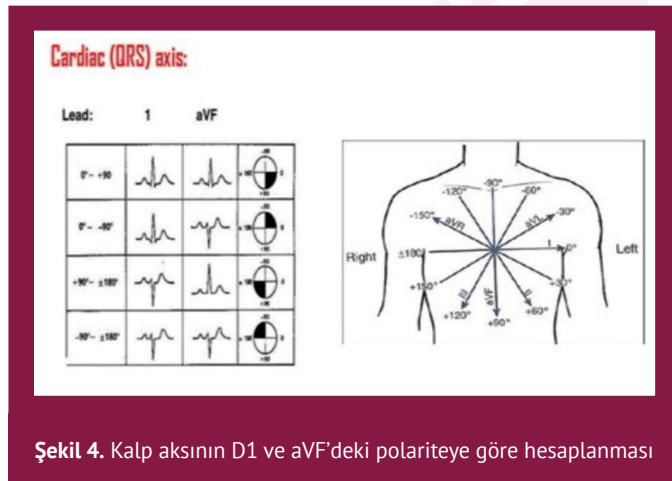
V4; beşinci interkostal aralık sağ midklaviküler hat, V5; ön aksiller hat, V4 ile aynı yatay düzleme, V6; midaksiller hat, V4 ile aynı yatay düzlemde. Ekstremitelerde derivasyonları ise kol veya bacağın üst bölgesine yerleştirilir.

Sinüs Ritmi

Sinüs nodundan kaynaklanarak atriyumları uyardıktan sonra AV noddan geçerek his purkinje yolu ile ventrikülleri uyaran ritme denir. Sinüs ritmi normal şekil, süre ve aksa sahip P dalgası, P dalgasını takip eden normal PR aralığı ve düzenli dar QRS kompleksi olarak adlandırılır. Yenidoğan döneminde sinüs kalp hızı 180/dakikaya kadar normal kabul edilir, yaşla birlikte kalp hızı azalır. Adölesan döneminde erişkin hızına geriler.

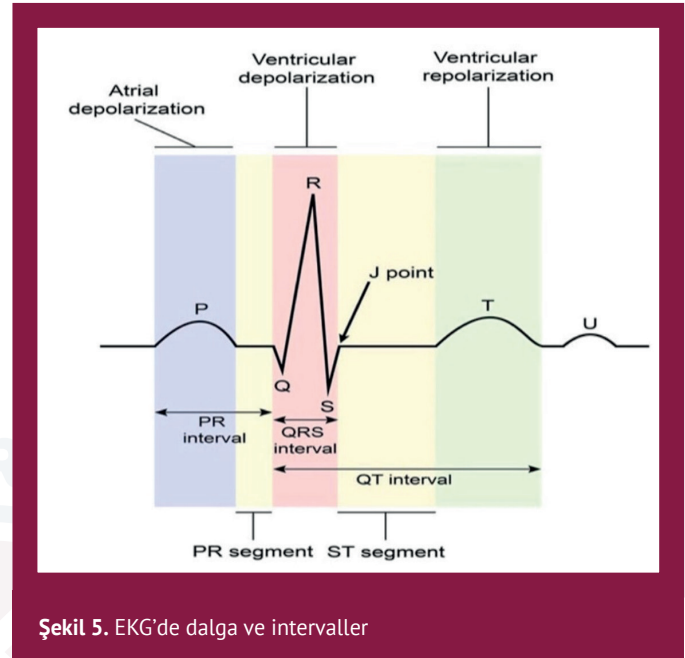
Aks

Kalbin elektriksel aktivitesinin kalp üzerindeki ortalama yayılma yönü olarak tarif edilebilir. Eksi 30 ile +90 derece arasındadır. DI ve aVF deki QRS kompleksinin pozitif ne negatif dalgaların farkıyla bulunur. Yenidoğanlarda +180°'ye kadar normal kabul edilir. Doğumda sağ ventrikül daha büyük ve kalındır. Pulmoner basıncın düşmesiyle tersine döner. Birinci ay sonunda sol ventrikül hafifçe daha büyüktür. Adölesan dönemde 2,5 katıdır. Doğumda belirgin sağ aks vardır (+90/180). V1 ve V2'de R dalga dominansı, V5-V6'da S dalga dominansı vardır. İlk 3 ayda belirgin olarak sağ ventrikül dominansı geriler ve sol ventrikül dominansı belirginleşmeye başlar.



Şekil 4. Kalp aksının D1 ve aVF'deki polariteye göre hesaplanması

EKG'de Dalgalar ve İntervaller



Şekil 5. EKG'de dalga ve intervaller

P dalgası

En iyi D2 ve V1 de izlenir. D1 ve aVF'de pozitifdir. Normal P dalgası amplitüdü her yaş için en fazla 2,5 mm'dir. İlk bölümü sağ atriyumu ikinci kısmı sol atriyum depolarizasyona işaret eder. Sinüs ritminde DI ve aVF'de pozitifdir. P dalgasının normal süresi 3 yaş altındaki çocuklarda 0,03-0,09 s, 3 yaş üstündeki çocuklarda ise 0,05-0,10 s'dir.

Q dalgası

Septum depolarizasyonunu gösterir. Normalde septum soldan sağa doğru depolarize olduğu için sağ prekordiyal derivasyonlarda Q dalgası olmaz. Ancak ağır sağ ventrikül hipertrofilerinde Q dalgası bulunur ve güçlü bir sağ ventrikül hipertrofisi bulgusudur. Ortalama süresi 0,02 sn olup, 0,03 sn'den daha kısadır. Sol prekordiyal ve aVF'de 5 mm'den küçüktür. Üç yaştan küçüklerde DIII'te 8 mm kadar derinlikte olabilir. V1'de olması ciddi sağ ventrikül hipertrofisini gösterir. Anormal derinlik ventriküler hipertrofi ve volüm yüklenmesi anormal derin ve geniş Q dalgası miyokard enfarktüsünü düşündürür.

QRS kompleksi

Ventrikül depolarizasyonunu gösterir. Çocuklarda QRS süresi daha kısadır. Sekiz yaş altında 0,08 sn'den küçüktür. Adölesanda 0,09 sn'den büyüktür. Yüksek QRS voltajı; ventriküler hipertrofi, ventriküler ileti bozuklukları, dal bloğu, Wolf Parkinson White (WPW) hastalığını düşündürür. Düşük QRS voltajı ise perikardit, miyokardit, hipotiroidizmde görülür. QRS voltajı QRS

kompleksinin en bazalinden pikine kadar ölçülür. Ekstremitelerde derivasyonlarında 5 mm altı, prekordiallerde 10 mm altı düşük voltaj olarak değerlendirilir.

T dalgası

Ventrikül repolarizasyonunu gösterir. Hayatın ilk haftasında prekordial derivasyonlarda pozitifdir. Sonrasında adölesan döneme kadar V1-V2-V3 te negatif kalır (juvenil patern). İlk bir haftadan sonra V1'de T pozitifliği sağ ventrikül hipertrofisini gösterir. Yüksek voltajlı T dalgası hiperkalemi, sol ventrikül volüm yüklenmesini gösterir. Düşük voltaj T dalgası normal yenidoğan, hipotiroidizm, hipokalemi, dijital, perikardit, miyokardit, miyokardiyal iskemi gösterir.

U dalgası

T dalgasının sonundaki ekstra pozitif dalgadır. Hipokalemi ve sinüs bradikardisinde gözlenebilir.

PR aralığı

P dalgasının başlangıcından QRS dalgasının sonuna kadar geçen süredir. Sinüs nodundan çıkan uyarının ventriküle ulaşma süresini gösterir. PR uzaması viral miyokardit, miyokardial disfonksiyon, bazı konjenital kalp hastalıkları (Ebstein, ECD, ASD), dijital toksisitesi ve hiperkalemi de görülür. Kısa PR aralığı preeksitasyon (WPW), glikojen depo hastalığında, değişken PR intervali ise gezici atrial pacemaker ve Mobitz type 1 blokta gözlenir. Süresi kalp hızıyla değişir.

QT Aralığı

Ventrikül depolarizasyon ve repolarizasyonunu gösterir. Düzeltilmiş QT aralığı (QTc) esas alınır (60'a uyarlanmış kalp hızıdır). Bazett formülü $QTc = QT \text{ measured} / (\sqrt{R-R \text{ interval}})$ ile hesaplanır. Normal QTc 6 aydan küçüklerde <0,49 sn, 6 aydan büyük hastalarda <0,44 saniyedir. QT uzaması hipokalsemi, miyokardit, konjenital uzun QT, kafa travması, ilaçlara bağlı izlenebilir. Kısa QT dijital, hiperkalsemi de izlenir.

J noktası

QRS ve ST kesişimindeki noktadır. J point depresyonu 80 msn üzerinde ST depresyonu olmadan normaldir.

ST Segmenti

Ventriküllerin depolarizasyonu ile repolarizasyonu arasındaki elektriksel olarak sessiz dönemi gösterir. ST segmenti, QRS kompleksinin sonlandığı J noktası ile T dalgasının başlangıcını birleştiren aralıktır. Normalde izoelektriktir. Ekstremitelerde derivasyonları 1 mm prekordial derivasyonlarda 2 mm'ye kadar elevasyon/depresyon normal olarak kabul edilir. Aşağı doğru eğilimli ST segmentini takiben bifazik negatif T dalgası 0,08

sn ya da uzun ST segment depresyonu, patolojik ST segment değişiklikleri sıklıkla T dalga değişiklikleriyle beraberdir. Perikarditin miyokardial iskemi, infarktüs, ciddi ventriküler hipertrofi, dijital etkisine bağlı izlenir.

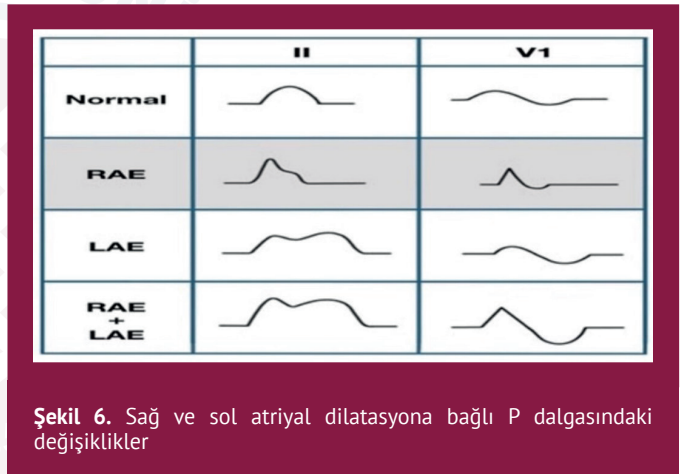
Kardiyak Odacık Hipertrofi ve Dilatasyonları

Sağ atriyal dilatasyon

Sivri P dalgaları vardır. Özellikle inferior derivasyonlarda P dalga amplitüdü 2,5 mm'den büyüktür.

Sol atriyal dilatasyon

İkinci derivasyonda (D2) derivasyonda geniş, çift başlı P dalgaları oluşturur ve V1'de P dalgasının sonundaki negatif bölümü genişletir. P dalgasının süresi 0,1 sn'yi geçer.

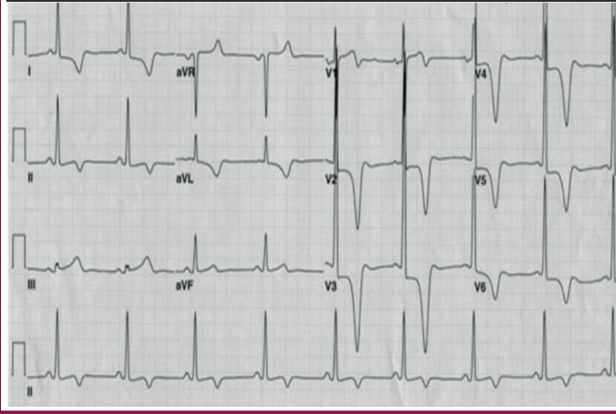


Sağ ventrikül hipertrofisi

V1'de daha büyük R dalgası >15 mm, 1 yaşından sonra 10 mm'den büyük olması, V6'da daha büyük S dalgası, V1-V3'te ilk hafta dışında T pozitifliği, V1'de Q dalgası, I'de qR ya da rsR' paterni ve sağ aks deviasyonu izlenir.

Sol ventrikül hipertrofisi

V6'da R, V1'de S dalgasının 98 persentil üzerinde olması, V5-V6'da strain paterni ya da derin Q dalgalarının olması sol ventrikül hipertrofisini düşündürür.



Şekil 7. Sol ventrikül hipertrofisi olan hastada V5- V6 da belirgin R dalgası ve T negatifliği, V1-V2 de belirgin S dalgası

İleti Bozuklukları

Sağ ve sol dal bloğunda ilgili QRS de genişleme ve çentiklenme gözlenir. RBBB sıklıkla cerrahi sonrası görülür, sağ kalbi büyüten durumlarda görülür. Komplet AV blok konjenital ya da cerrahi sonrası görülebilir.

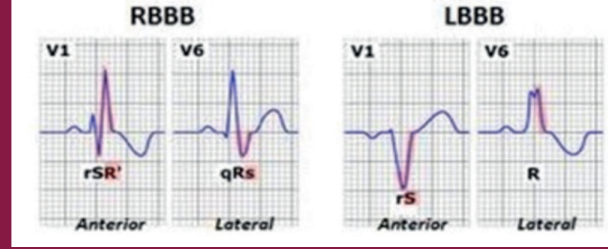
Sağ dal bloğu

QRS genişliği yetişkinlerde 120 ms, 4-16 yaş arası çocuklarda 100 ms veya daha fazla; 0-4 yaş arası çocuklarda 90 ms veya daha fazladır. DI ve V6'da geniş S dalgası vardır, S dalgası ya R dalgasından daha geniştir ya da 40 ms'den daha fazladır. V1 veya V2'de terminal R dalgasının olması beklenir. Bu durum rsr', rsR' veya rSR' şeklinde görülebilir. r' veya R' genellikle başlangıçtaki R dalgasından daha geniştir. Eğer V1'de büyük R dalgası olmasına rağmen çentik yok ise R pik zamanı V5 veya V6'da normal iken V1'de >50 ms olmalıdır.

Sol dal bloğu

Tüm dal bloklarında olduğu gibi QRS süresi 0,12 sn veya üzerindedir. En karakteristik özelliği DI, aVL, V5, V6'da geniş çentikli M şeklinde R dalgalarının görülmesidir. Bunun yanında V5, V6'da RS kompleksi görülebilir.

Dal Blokları



Şekil 8. Sağ dal bloğunda V1 de belirgin rSR'; sol dal bloğunda V1 de belirgin S dalgası, V6 da belirgin çentikli R dalgası

Bradikardi

Erişkinlerde kalp hızının 60 atım/dk altında olması olarak tanımlanır. Ancak çocuklarda bradikardi, kalp hızının yaşa göre normalin altında olması olarak tanımlanır. Sinüs nodu kaynaklı veya AV nod kaynaklı olabilir

Sinüs bradikardisi

Yaşa göre normal değerinin altında kalp hızı. EKG'de P-QRS komplekslerinin görünümü her bakımdan normaldir. Sağlıklı bireylerde özellikle atletlerde olabilir. Vagal stimülasyon, intrakraniyal basınç artışı, hipotiroidi, hipotermi, belirgin hipoksi, hiperkalemi, digital, beta bloker kullanımıyla ilgili olabilir. Tedavi altta yatan hastalığa yöneliktir.

İmpuls iletimiyle İlgili Bozukluk

Bunlar 1. derece blok, 2. derece blok Mobitz Tip 1 (Wenckebach), Mobitz Tip 2, 3. derece blok (AV tam blok), RBBB, LBBB, bifasicular, trifasicular blok olarak özetlenebilir.

Birinci Derece Blok

PR aralığının uzaması ile tanımlanır. Tüm P dalgaları iletilir. Süresi yaş grubuna göre değişir. Üst sınır olarak bebeklerde 130 ms, adölesan dönemde 200 ms esas alınır. Atriyo ventriküler septal defekt (AVSD), atriyal septal defekt (ASD), akut romatizmal ateş ve dijital toksisitesinde izlenir.

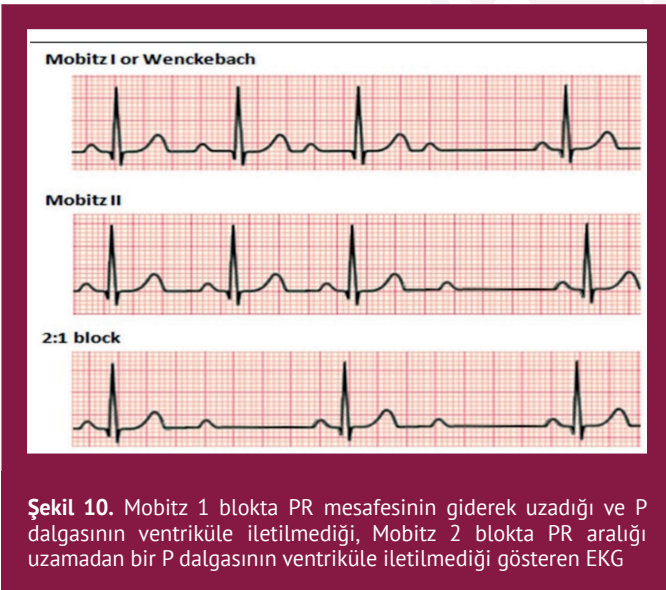


Mobitz 1 (Wenckebach)

PR aralığı atımdan atıma artarak bir P dalgası iletilmez. Benign durumdur, tedavi gerektirmez. Geçici olarak geceleri ortaya çıkan Wenckebach, sağlıklı çocuklarda görülebilir.

Mobitz 2

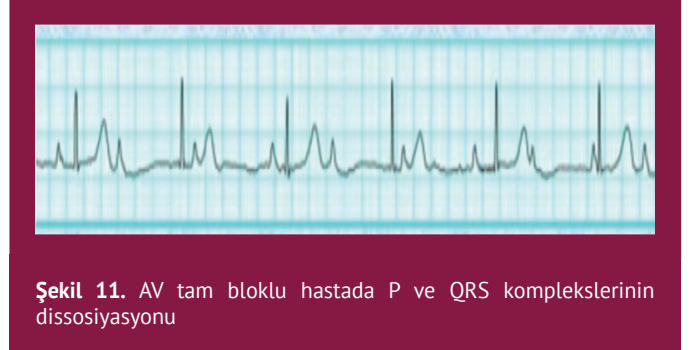
İnfranodal iletimde meydana gelen gecikmeye işaret eder. PR iletimde uzama olmadan iletim aniden durur. Pacemaker endikasyonu olabilir. 2:1 AV Blok Mobitz 2'nin alt tipidir. Yüksek dereceden 2:1 AV blokta 2'den fazla P dalgası iletilmez ve daha ciddi bir durumdur.



Üçüncü Derece Blok

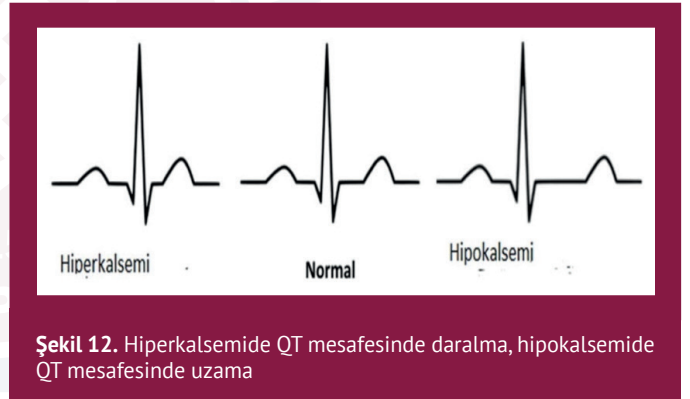
Komplet kalp bloğu olarak da adlandırılır. P ve QRS dalgaları tamamen disosiyedir. Sinüs nodundan çıkan ileti AV noda kadar gelir fakat neden olmaz. AV nod altında his bölgesinden ya da Purkinje bölgesinden QRS oluşur. Ritim his bölgesinden köken

alırsa dar QRS'li 40-60 hızdadır. Purkinje liflerinden köken alırsa 40 ve altında hızda olur geniş QRS'lidir.

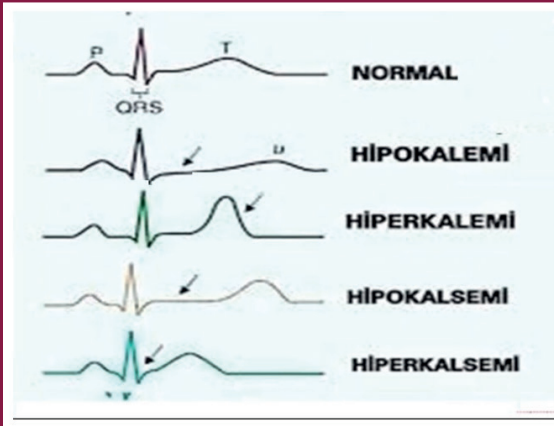


Elektrolit Bozukluklarında EKG Bulguları

Birçok elektrolit bozuklukları EKG değişikliklerine sebep olmakla birlikte kalsiyum ve potasyuma bağlı değişikliklere klinikte oldukça sık rastlanılmaktadır. Hipokalsemide QT mesafesi uzamakta, hiperkalsemide QT mesafesi daralmaktadır. Esas olarak ST segmentindeki uzama ya da kısalmaya bağlıdır.



Hiperkalsemide; potasyum seviyesi 5,5 mEq/L'nin üzerindedir. Dar tabanlı, sivri T dalgası görülebilir. Potasyum seviyesi yükseldikçe P amplitüdü azalır veya tamamen kaybolabilir. PR intervali uzar. QRS kompleksi genişler. 9 meq/L'nin üzerine çıkması asistoliye neden olur. Kronik böbrek yetmezliği hastasındaki sinüs taşikardisi bazen P dalgalarının kaybolması ve QRS'in genişlemesi nedeniyle ventriküler taşikardi zannedilebilir. Hiperkalsemi ile hiperkalseminin EKG bulguları birbirine benzer. Hipokalsemide T dalga amplitüdünde küçülme, düzleşme ve U dalgası izlenir.



Şekil 13. Yüksek/düşük potasyum ve kalsiyum seviyelerinin EKG üzerindeki etkileri

KAYNAKLAR

1. Bayes de Luna A. Basic Electrocardiography: Normal and Abnormal ECG Patterns. Malden, MA: Wiley-Blackwell; 2007.
2. Goldberger AL. Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach. 7th ed. Philadelphia, PA: Mosby-Elsevier; 2006.
3. Baltazar RF. Basic and Bedside Electrocardiography. 1st ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
4. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia, PA: ElsevierSaunders; 2012;126-165.



f- Kalp Yetersizliği

Prof. Dr. Taliha Öner

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Kalp Yetersizliğinin Tanımı

1950 yılında, düşük kardiyak outputa (CO) sebep olan klinik tablo olarak tanımlanmıştır. Kalbin dokuların metabolik gereksinimini karşılayacak miktarda kanı perifere pompalayamaması sonucunda oluşan klinik bir durumdur.

Kalpten kanın fırlatıldığı kardiyak siklus dört aşamada gerçekleşir:

1-Atrium sistölü; her iki atriyumun da kasıldığı ve kanın ventriküllere itildiği devre,

2-Ventrikül diyastölü; atriyumların sistölü ile ventriküllerin kan ile dolmaya başladığı devre,

3-Ventrikül sistölü; her iki ventrikülün de kasıldığı ve kanın pulmoner arterlere (akciğerler) ve aortaya (tüm vücuda) itildiği devre,

4-Atrium diyastölü; ventriküllerin kasılı durumda olduğu, atriyumların büyük venlerden gelen kan ile dolmaya başladığı devre,

Kardiyak Output (CO, Kalp Debisi) Nedir?

Her bir ventrikülün bir dakikada pompaladığı kan miktarıdır. Genellikle sol ventrikülün pompaladığı kan miktarı ölçülür. CO sol ventrikül fonksiyonunun bir göstergesi olarak kabul edilir. CO kalp atım hızı ile atım hacminin (stroke volüm) çarpımına eşittir. Atım hacmi [Stroke volume (SV)] ise her bir ventriküler kasılmada pompalanan kan miktarıdır.

Atım hacmi (SV): Diyastol sonu hacim-sistol sonu hacim formülü ile hesaplanabilir.

Atım hacmi 3 faktöre bağlı olarak değişir: Sistölün başlangıcında ventrikülün içerdiği kan miktarı (diyastol sonu volum) (venöz dönüş diyastol sonu hacmi etkiler), ventriküllerin kasılma gücü, ortalama aortik veya pulmoner basınç.

Kalp atım hızı: Normal kalp atım hızı SA nodda oluşan potansiyeller tarafından düzenlenir. SA nod dolayısıyla da kalp atım hızı otonom sinir sisteminin ve bazı hormonların kontrolü altındadır. Sempatik stimülasyon kalp atım hızını artırırken parasempatik stimülasyon yavaşlatır. Az da olsa ayrıca kan ısısı, pH, iyon konsantrasyonları, hormonlar, ağrı, egzersiz, ateş gibi otonomik kontrolün dışındaki faktörlerin de kalp atım hızı üzerine etkileri vardır.

Frank-starling mekanizması: Kalp sol ventrikül diyastol sonu basıncını artırarak kalp debisini artırmaya çalışır. Normal

fonksiyonel bir kalpte artan bir ön yük, diyastol sonu hacmi, sol ventrikül diyastol sonu basıncını artırır ve miyokart gerilir, sarkomer uzunluğu artar; böylelikle kontraksiyon kuvvetlenir ve atım hacmi artar. Kalp yetmezliği (KY) erken evresinde kardiyak debi korunmuş olur, ancak son evre KY'de kasılma işlevi ciddi şekilde azalır ve kardiyak debi daha fazla artamaz hale gelir.

Patofizyoloji

Kalp yetersizliğinde başlıca 3 nörohormonal sistem aktive olur.

1-Sempatik sinir sistemi

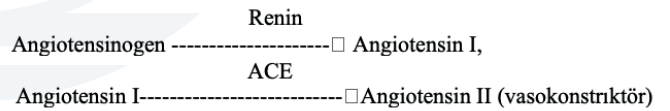
2-Renin-angiotensin-aldosteron sistemi

3-Arjinin-vazopressin sistemi

İlk mekanizma: Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu (norepinefrinin salınımı) artar-periferik vasokonstriksiyon olur-SVR artar.

Artan katekolamin düzeyleri, kardiyomiyosit hasarını artırır, intrasellüler sinyal disfonksiyonu olur, sonunda kardiyomiyosit ölümü olur. Bu mekanizmalar akut dönemde semptomları iyileştirir ve kalp fonksiyonlarını restore eder. Kronik dönemde ise kardiyomiyositlerde fonksiyon kaybı olur, intertisyel kardiyak fibrozis artar. Sistolik ve diyastolik disfonksiyon olur.

İkinci mekanizma: Renin angiotensin aldosterone sisteminin aktivasyonu sistemdeki renin-anjiyotensin II, aldosterone düzeyi artar.



Aldosterone: Su ve tuz tutulumunu artırır. Preload ve CO artar (Frank Starling mekanizması)

Aldosterone ve Angiotensin II artışı kardiyak fibrosis and apoptosisi uyarır.

Üçüncü mekanizma: Arginin-vazopressin (ADH) sistemi

Anjiyotensin II, vazopressin salınımını kolaylaştırır. Antidiüretik hormon kuvvetli bir vazokonstriktör. Böbreklerden su tutulumunu artırarak kardiyak debiyi yükseltmeye çalışır.

Natriüretik peptidler (NP): NP, RAAS'a karşı düzenleyici bir sistem olarak işlev gören hormonlar. ANP ve BNP, kalp duvar gerilimi artınca salgılanır. ANP, atriyal basınçtaki akut değişikliklere bağlı kısa patlamalar şeklinde salınırken, BNP

atriyal ve ventrikuler basinctaki yükselmeye bagli transkripsiyon regulasyonu ile aktive olur. Her ikisi de vazodilatasyon, diurez, natriurez induksiyonunda ve RAAS'nin inhibisyonunda rol oynar. Ayrıca hipertrofi ve fibrozu önlerler. İlerleyen KY'de NP'lerin etkileri zayıflar ve RAAS rapisiz kalır.

Klinik Bulgular

Klinik sınıflama küçük çocuklarda modifiye Ross sınıflamasına göre, büyük çocuklarda NYHA sınıflamasına göre yapılır.

Fizik muayene bulguları 3 alt grupta toplanır:

- 1. Miyokard performasyonundaki bozukluklar:** Kardiyomegali, taşikardi, gallo ritmi duyulması, zayıf periferik arter nabızı alınması, pulsus paradoksus, pulsus alternans, gelişme geriliği olması, aşırı terleme olmasıdır.
- 2. Pulmoner konjesyona bagli bulgular:** Takipne, wheezing-rallerin duyulması, siyanoz olması, efor dispnesi ve paroksizmal nokturnal dispne olması, öksürük olmasıdır.
- 3. Sistemik venöz konjesyona bagli bulgular:** Hepatomegali, boyun venlerinde genişleme, periferik ödem.

Sebepler

Tanı Yöntemleri

- 1. EKG:** Genelde akut kalp yetersizliğinde sinüs taşikardisi olur.
- 2. Göğüs röntgeni:** Kalp büyüklüğü, pulmoner ödem bulguları, plevral efüzyon değerlendirilir.
- 3. Laboratuvar testleri:** Kan gazı analizinde, metabolik asidoz veya respiratuvar asidoz, hatta respiratuvar alkaloz görülebilir. Tam kan sayımında dilüsyonel anemi, serum elektrolitlerinde dilüsyonel hiponatremi, hipokloremi görülebilir, Azalmış GFR

ve metabolik asidoz nedeniyle hiperkalemi görülebilir. Periferde aşırı kullanıma bagli hipoglisemi meydana gelebilir. Kalp yetersizligi olan hastalarda serum BNP düzeyi artmıştır, düzeyin >300 pg/mL olması kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir.

4. Ekokardiyografi: Tanı ve tedaviyi yönlendirmede çok önemlidir.

5. Kardiyak manyetik rezonans: Kardiyomiyopatilerde önemlidir.

6. Kalp kateterizasyonu: Fontan hastalarında-kapak darlığına bagli kalp yetersizliğinde yararlıdır.

7. Endomiyokardiyel biyopsi: Miyokarditin klinik tanısında önemlidir.

Çocuklarda Kalp Yetersizliğinde Tedavinin Amaçları;

1. Ön yükü azaltmak (diüretik tedaviler)
2. Ard yükü azaltmak (ACE, milrinon...)
3. Konraktiliteyi artırmak (adrenalin, levosimendan, B bloker...)
4. Kalp hızını düzeltmek
5. Aritmiyi azaltmak

Genel Önlemler

İnfanlarda kalori alımı 150 kcal/kg/gün gibi yüksek tutulmalıdır. Küçük miktarda sık beslenme önerilir. Metabolik ve mitokondriyel hastalıklara sekonder kalp yetersizliğinde karnitine kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Robert M. Kliegman Joseph W St. Geme III. Heart Failure. PART XX, Section 7. Nelson Textbook of Pediatrics, International Edition, 21st Edition.
2. Azak E, Ünsal H, Kibar AE, Çetin İ. Congestive heart failure in children. Turkish J Pediatr Dis. 2016;3:223-232.

g- Enfektif Endokardit

Prof. Dr. Abdullah Kocabaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

İnfektif endokardit (İE) tanı ve tedavi alanındaki önemli gelişmelere rağmen, halen ciddiyetini koruyan kompleks klinik bir durumdur. Tanım olarak kalbin iç yüzeyini (kalp kapakları, septal defektler, mural endokard, damar endoteli) döşeyen endokard tabakasının iltihabıdır. Enfeksiyon tipik olarak kalp kapaklarını (doğal veya protez), kardiyak cihazları, şantları ve intravenöz kateterleri tutar. Bakteriyel, viral veya fungal ajanlara bağlı olarak gelişebilir. Önceleri akut, subaküt ve kronik olarak sınıflandırılırken günümüzde etiyolojide yer alan ajana göre sınıflamalar tercih edilmektedir. Alfa hemolitik Streptokok, enterokok ve koagülaz negatif stafilokok gibi düşük virülanslı mikroorganizmalar subaküt seyir gösterirken; Stafilokokus aureus, Streptokokus pnömonia gibi ajanlar daha virülan olup akut hastalık tablosu gösterirler. Doğumsal kalp hastalığı, kapak hastalığı, geçirilmiş İE öyküsü olanlar, hemodiyaliz hastaları, ilaç bağımlıları, solid organ veya hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılmış hastalar normal popülasyona göre İE açısından daha yüksek risk altındadır. İnfektif endokardit sıklıkla sol kalp kapaklarını tutmaktadır. Sağ kalp endokarditi ise daha çok kata terlere bağlı olarak, kardiyak cihazlar nedeniyle ve ilaç bağımlılarında görülebilmektedir.

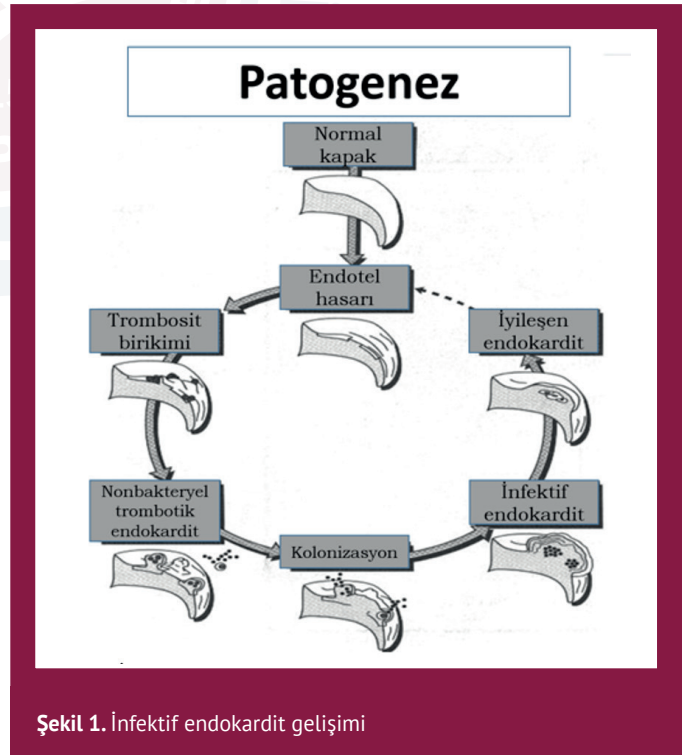
Epidemiyoloji

İnfektif endokardit erişkinlere oranla çocuklarda daha az görülmektedir. Yıllar içerisinde doğumsal kalp hastalıklarında yaşam süresinin artmasına paralel olarak, daha küçük yaşlarda ve hastane ile ilişkili İE olgularında artış görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde akut romatizmal ateş (ARA), gelişmiş ülkelerde ise doğumsal kalp hastalıkları İE'nin en sık nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Çocuklarda İE olgularının %7,3'ü yenidoğanlardan oluşmaktadır. Son 2 dekaddır yenidoğanlardaki multipl kompleks problemleri çözmek için invaziv girişimlerin artması nedeniyle özellikle kateter ilişkili İE sıklığında artış vardır.

Fizyopatoloji

İnfektif endokarditin oluşması için birbiri ile bağlantılı ancak her biri değişik faktörler tarafından tetiklenen bir dizi olayın eş zamanlı olması gerekir. İlk basamak endotel hasarıdır. Endoteldeki hasarı başlatan olaylar kan akımındaki türbülans, elektrotlar ya da kateterler, romatizmal karditte olduğu gibi enflamasyon ya da yaşlılardaki dejeneratif değişikliklerin neden olduğu mekanik lezyonlardır (Şekil 1). Endoteldeki mekanik bozulmalar doku faktörü üretimine, fibrin ve trombosit birikimine

yol açar ve bu durum, bakterilerin tutunmasını ve enfeksiyonu kolaylaştırır. Bu bölge etrafında diğer kan elemanlarının birikimi ile birlikte non-bakteriyel trombotik endokardit (NBTE) meydana gelir ve bu lezyonlar sterildir. Başlangıçta steril olan bu lezyonlara mukoza ve deriden giriş yapmış ya da fokal bir enfeksiyon odağından olan bakteriyemi ile mikroorganizmaların yapışması ile enfekte vejetasyon oluşur. Bakteriyemi yalnızca invaziv girişimlerden sonra değil, çiğneme ve diş fırçalama gibi işlemler sonucunda da ortaya çıkabilir. Yeterli miktarda bakteri tutunduktan sonra vejetasyon, fibrin ve trombosit ile örtülür ve daha fazla sayıda bakteri üremesi için ortam oluşturur. Ayrıca endotel hasarı oluşmaksızın, özellikle sentetik kapaklar, kateterler, pacemaker telleri, kapayıcı cihazlar gibi implante edilen mekanik materyaller üzerinde oluşan adheziv tabaka (biofilm tabakası) da mikroorganizmaların tutunup bu bölgede çoğalmasına ve vejetasyon gelişimine neden olabilir. İnfektif endokardit sonucunda kapakta vejetasyon, bu bölgeden sürekli bakteriyemi ve septik emboliler ile bazı immünolojik olaylar gelişebilir.



Şekil 1. İnfektif endokardit gelişimi

Etkenler

Çocuklarda İE etkeni mikroorganizmalar Streptokoklar (*S. viridans*, *S. mutans*, *S. mitis*), Stafilokoklar (Stafilokokus aureus, koagülaz negatif stafilokoklar), enterokoklar ve B hemolitik streptokoklardır. Diğer etkenler mantar ve HACEK grubu (*Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus*, *Haemophilus influenzae*, *Actinobacillus actinomycescomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* ve *Kingella denitrificans*) mikroorganizmalardır. Bazı riskli durumlarda bazı etkenlerin görülme sıklığı artmaktadır (Şekil 2). Çocuklarda en sık etken Viridan streptokoklardır. Altta yatan kalp hastalığı olanlarda en sık etken *Viridan streptokoklar* iken sağlıklı kalbi olan çocuklarda stafilokokal endokarditler daha sık görülür. Streptokok viridans, daha çok gelişmekte olan ülkelerde ve ARA gibi predispozan faktörler olduğunda en sık enfeksiyon etkenidir. Stafilokoklar (*S. aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklar) gelişmiş ülkelerde ve yoğun bakım kaynaklı İE'lerde en sık neden olarak karşımıza çıkar. HACEK organizmaları gibi diğer Gram-negatif mikroorganizmalar ise yenidoğanlar ve immün yetmezlikli çocuklarda İE etkeni olarak karşımıza çıkar. Anaerobik organizmalar çocuklarda çok nadir İE'ye neden olur ve şüphelenildiği zaman etkene yönelik ekim yapılmalıdır. Fungal endokardit, en korkulan endokardit formu olup nadir görülmektedir. Fungal endokarditte komplikasyonlar daha sıktır. İlaç bağımlılarında, kardiyak cerrahi sonrasında, yenidoğanlarda ve immün yetmezliklilerde enfeksiyona yol açabilir. Kandidalar, daha nadir olarak aspergillus ve diğer etkenler fungal endokarditten sorumlu organizmalardır. Kültür negatif endokarditler ise İE'lerin %5-10'unu oluşturmaktadır. Etkenin izole edilememesinin nedeni kültür almadan önce antibiyotik kullanılması veya zor üreyen mikroorganizmalar ile (*Brucella*, aneoroplara, *Listeria*, *Legionella*, HACEK, Mycoplazma, mantarlar), intrasellüler mikroorganizmalar ile (*Coxiella burnetii*, *Bartonella*) oluşan İE'ler, örnek alım hataları veya non-enfeksiyöz nedenli endokarditlerdir. Tanı EKO bulgularına ve diğer klinik bulgulara göre konulmaktadır. Tanı koymak zor olup klinisyenler diğer olası hastalıkları dışlamalıdır. Böyle durumlarda pediatrik enfeksiyon hastalıkları uzmanından görüş alınması önerilir.

• Bazı riskli durumlarda sıklığı artan patojenler:

- Kötü ağız hijyeni, dental prosedürler: **Viridans streptokoklar**
- Alt GI5 veya genitoüriner işlemler: **Enterococcus spp.**
- İV ilaç/ madde kullanımı: **S. aureus**
- Kalıcı kardiyovasküler medikal cihazlar: **S. aureus**
- Açık kalp cerrahisi: **Mantarlar**
- Yapay kapak operasyonu sonrası: **Koagülaz negatif stafilokoklar, S. aureus**
- Santral venöz kateterizasyon: **Koagülaz-negatif stafilokoklar**
- Yanıklar: **S. Aureus**
- HIV/ AIDS: **Salmonella spp.**
- Kedi- köpek ısırığı: **Bartonella spp.**
- Pnömoni, menenjit: **S. pneumoniae**

Şekil 2. Bazı riskli durumlarda enfektif endokardit geçiren hastalarda sıklığı artan patojenler

Klinik Bulgular

İnfektif endokardit genellikle sinsi seyirlidir. Klinik belirti ve bulgular değişken olabilmektedir ve etkene göre seyir değişebilmektedir (Şekil 3). Streptokoklarda klinik daha hafif iken stafilokoklarda klinik daha ağır seyretmektedir. Ateş hastalığının değişmez bulgularındandır. Titreme, halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi bulgular eşlik edebilir. İnfektif endokarditin klinik bulguları ve komplikasyonları hemodinamik değişiklikler, vejetasyondan embolizasyon, kapak iltihabı veya immünolojik reaksiyonlar gibi nedenlerle ilişkilidir. Kapak iltihabı sonucu yeni başlangıçlı veya karakteri değişmiş üfürüm ve kalp yetmezliği kliniği gözlenebilir. Hastalarda altta yatan kalp hastalığı, yakın zamanda dental girişim veya cerrahi operasyon öyküsü sorgulanmalıdır.

İnfektif endokardit diğer enfeksiyon hastalıkları, maligniteler, konnektif doku hastalıkları gibi birçok klinik hastalığı taklit edebileceği için ayırıcı tanı iyi yapılmalıdır.

İnfektif Endokardit- Klinik özellikler

• Sistemik

- Ateş
- Titreme
- Gece terlemeleri
- İştahsızlık Kilo kaybı
- Artralji, miyalji
- Halsizlik, malazi
- Anemi

• Kardiyak

- Göğüs ağrısı
- Karın ağrısı
- Nefes darlığı
- Çomak parmak (Subakut)
- Regürjitan üfürüm (Yeni başlayan veya şiddeti artan)
- KKY bulguları (akut mitral / aort yetmezliğine bağlı)

• Embolik / vasküler

- Petesiler, Splinter hemorajiler, Janeway lezyonları
- Metastatik enfeksiyon (artrit, menenjit, mikotik arteriyel anevrizma, perikardit, apse, septik pulmoner emboli)
- Fokal nörolojik bulgular (MSS emboli), başağrısı (mikotik anevrizma)
- Mikroskopik hematüri, yan ağrısı (renal emboli)

• İmmünoopatolojik reaksiyonlar

- Dolaylı olarak fazla immün komplekslere bağlı
- Osler nodülleri
- Glomerulonefrit
- Artrit
- Roth lekesi (ortası soluk retinal kanamalar)

Şekil 3. İnfektif endokarditte klinik bulgular

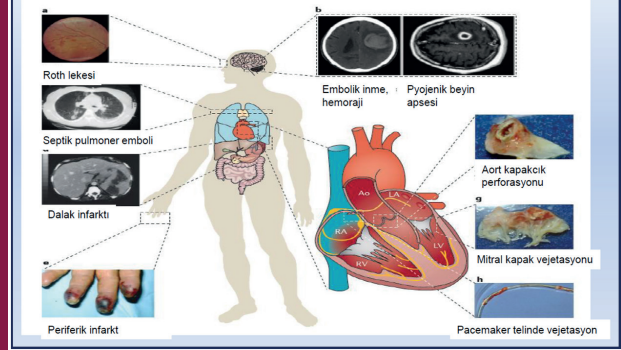
Hastalığın periferik bulguları peteşiyal döküntüler, splinter hemorajiler, Osler nodülleri, Janeway lezyonları, retinal lezyonlar (Roth spot), çomak parmak ve splenomegali sayılabilir (Şekil 4). Bu bulgulara çocuklarda erişkinlere oranla daha az rastlanır. Peteşi en sık görülen deri bulgusu olup ekstremitelerde, konjunktiva veya yumuşak damakta görülebilir. Osler nodülleri parmakların pulpalarında, küçük, ağrılı ve eritematöz nodüllerdir. Erişkin İE hastalarının %10-25'i Osler nodüllerine sahiptir fakat çocuklarda nadirdir. Janeway lezyonları 1-5 mm çapında, düzensiz şekilli, eritematöz veya kanamalı, maküler ağrısız avuç içinde veya ayak tabanında gözlenen lezyonlardır.

İnfektif endokardit miyalji, artralji ve artrit gibi kas-iskelet sistemi yakınmalarına da yol açar. Bu yakınmalar genellikle tedavinin erken döneminde kaybolur. İmmünolojik veya embolik olaylar sonucu glomerulonefrit, böbrek yetersizliği gelişebilir. Santral sinir sistemine emboliler sonucu nöbet ve hemipareziler oluşabilir. Çomak parmak çocuklarda nadir olmakla birlikte kronik İE'li olgularda görülebilir. Son zamanlarda doğumsal kalp hastalıklarının ve buna bağlı İE olgularının artmış olduğu bilinmektedir. Bu hastalardan siyanotik konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda şant üfürümünde değişme olmaksızın oksijen saturasyonunda düşmeler İE bulgusu olabilir. Bu hastaların cerrahi tedavisi ve yoğun bakımlarda yatış süreleri artmaktadır ve santral venöz kataterlerinin uzun süreli kullanımı gerekmektedir. Bu tarz olgularda bakteriyemiye uzattığı için kataterlerin çekilmesi gerekebilmektedir.



Şekil 4. İnfektif endokarditte deri ve göz bulguları

İnfektif Endokardit Uç Organ Tutulumları



Şekil 5. İnfektif endokarditte periferik tutulum bölgeleri

Laboratuvar Bulguları

Bakteriyemiden dolayı sürekli intravasküler antijenik uyarı nedeniyle akut faz reaktanlarında artış ve immünolojik yanıt söz konusudur. Lökositöz veya lökopeni; eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) artışı saptanabilir. Ayrıca sepsise veya hastalığın neden olduğu organ yetmezliklerine bağlı olarak da laboratuvar parametrelerinde değişiklikler olabilir. Akut faz reaktanlarında tedavi ile düzelmeme kötü prognoz göstergesi olabilmektedir. İE'de önemli laboratuvar bulguları Şekil 6'da listelenmiştir.

İnfektif Endokardit

- **Laboratuvar:**
 - Kan kültürü pozitifliği
 - Sedimentasyon yüksekliği (Kalp veya böbrek yetmezliğinde düşük olabilir!)
 - CRP yüksekliği
 - Anemi
 - Lökositöz
 - İmmün kompleksler
 - Hipergammaglobülinemi
 - Hipokomplementemi
 - Kriyoglobülinemi
 - Romatoid faktör
 - Hematüri
 - Böbrek yetmezliği: Azotemi, yüksek kreatinin (glomerulonefrit)
 - Göğüs grafisi: bilateral infiltrasyonlar, nodüller, plevral efüzyon
 - Ekokardiyografik olarak kapak vejetasyonu bulguları, yapay kapakta disfonksiyon veya kaçak, veya yeni başlayan kapak yetmezliği

Şekil 6. İnfektif endokarditte laboratuvar bulguları

Kan Kültürü

Kan kültürü İE'den şüphelenilen hastalarda en önemli tanı yöntemlerindedir.

Kan kültürü:

- Ateş odağı bulunmayan,
- Açıklanamayan patolojik kalp üfürümü ve kalp hastalığı öyküsü olan,

- Geçirilmiş EE öyküsü olan,
- Kardiyak hastalığı olan,
- İştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik gibi yakınmalarla gelen,
- Başka bir nedenle açıklanamayan embolik olay geçiren,
- Başka bir nedenle açıklanamayan persistan kan kültürü pozitifliği olan hastalardan gönderilmelidir.

Çocuklarda erişkinlerdeki gibi yüksek volümde kan alınması pratik olmadığı için infanter için 1-3 mL, genç çocuklar için 5-7 mL kan yeterli olmaktadır. Fakat bu kan miktarı kültür çalışılan sisteme bağlı olarak değişebilmektedir.

Hastanın genel durumu bozuk değilse en az üç kez, üç farklı venden 24 saat içinde 3 kez kan kültürü alınması tavsiye edilir. İlk gün 3 ayrı venden alınıp ikinci gün üreme yoksa, 2 veya 3 tane daha alınmalıdır. Antibiyotik almış olan hastalar dışında 2 günde 5'ten fazla kan kültürü alınmasının anlamı yoktur.

Hasta kötü değilse ve kültür negatif ise antibiyotik kullanımı 48 saati geçse de ek kan kültürü gönderilmesi tavsiye edilir.

Hastalık şiddeti ağır ise ve klinik stabil değilse 3 ayrı kan kültürü 1 saat içerisinde alınıp, ampirik antibiyotik başlanmalıdır.

Farklı mikroorganizmalardan şüpheleniliyorsa mikrobiyoloji uzmanı ile ve pediatrik enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile konsülte edilmesi ve gerekiyorsa serolojik yöntemlere başvurulması önerilir.

Arteriyel kan kültürü venöz kan kültüründen daha faydalı değildir. Arteriyel kan kültürü kan sadece arterden alınabilmişse kabul edilir. Kan kültürü; kataterlerden değil periferik venlerden alınmalıdır.

Tanı

İnfektif endokardit tanısı için bugüne kadar birçok yöntem geliştirilmiş ve sensitivitesi, spesifitesi yüksek olan Duke kriterleri 1994 yılından itibaren kullanılmaya başlanılmıştır. Duke kriterleri 2000 yılında modifiye edilmiştir. Transtorasik ve transözafagial ekokardiyografi (EKO) tanıda en önemli araçlardır. Erişkinde transözafagial EKO daha sık tercih edilirken çocuklarda görüntü kalitesi iyi olması nedeniyle transtorasik EKO yeterli olmaktadır. Çocuklarda transözafagial EKO aortik kök apsesi, yapay kapak, göğüs deformitesi ve obezi te gibi nedenlerle gerekmektedir. Endokard tutulumunun gösterilmesinde, kalp veya kalp dışı komplikasyonların saptanmasında, çok kesitli kardiyak bilgisayarlı tomografi (BT), beyin manyetik rezonans, lökosit işaretli sintigrafi (SPECT-BT) ve Florodeoksi-glikoz pozitron emisyon tomografik BT (FDG-PET/BT) gibi yeni görüntüleme yöntemleri, Duke kriterlerinin duyarlılığını artırmaktadır. Bu yöntemlerin radyasyon maruziyeti ve kontrast madde nefropatisi gibi yan etkileri mevcuttur, bu nedenle çocuklarda erişkindekinden çok daha az sıklıkta kullanılmaktadır. Şekil 7'de İE tanısında kullanılan modifiye Duke kriterleri görülmektedir.

İnfektif Endokardit Tanı- Modifiye Duke Kriterleri

<p>KESİN İNFECTİF ENDOKARDİT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patolojik kriterler: <ul style="list-style-type: none"> • Vejetasyonda, embolize olmuş vejetasyonda veya intrakardiyak bir apsede kültür veya histopatolojik inceleme ile mikroorganizma gösterilmesi • Patolojik lezyonlar: Histopatolojik incelemede vejetasyon, apse gibi aktif endokardit gösteren lezyonların gösterilmesi • Klinik kriterler: <ul style="list-style-type: none"> • 2 Major Kriter, veya • 1 Major + 3 Minör Kriter, veya • 5 Minör Kriter 	<p>İNFEKTİF ENDOKARDİT TANISINDAN UZAKLAŞTIRIR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Başka bir tanının konulmuş olması • <math>S4</math> günlük antibiyotik tedavisiyle, İE'düşündürün semptomların ortadan kaybolması • <math>S4</math> günlük antibiyotik tedavisi altında yapılan cerrahi veya otopsi sırasında çıkarılan örneklerde, İE düşündürülecek patolojik kanıtların olmaması • Olası infektif endokardit kriterlerini karşılamaması
<p>OLASI İNFECTİF ENDOKARDİT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinik kriterler: <ul style="list-style-type: none"> • 1 Major + 1 Minör Kriter, veya • 3 Minör Kriter 	

İnfektif Endokardit Tanı- Modifiye Duke Kriterleri

MAJOR KRİTERLER

- **İnfektif endokardit için pozitif kan kültürü**
 - İki ayrı kan kültüründe **infektif endokarditle uyumlu tipik mikroorganizmalar** üremesi:
 - Viridans streptokoklar, Streptococcus bovis, HACEK grubu, Staphylococcus aureus, veya
 - Toplumdan edinilmiş enterokoklar (başka bir odak olmaması koşuluyla)
 - **İE ile uyumlu mikroorganizmalar** ile persistan pozitif kan kültürü bulguları
 - >12 saat arayla alınmış en az iki kan kültüründe pozitif sonuç alınması
 - Üç ayrı kan kültürünün hepsinde ya da 4 ayrı kan kültürünün çoğunda (birinci ve son örnekler arasında en az 1 saat olması koşuluyla) pozitif sonuç alınması
 - Coxiella burnetii için tek bir pozitif kan kültürü ya da faz I IgG antikor titresinin >1:800 olması
- **Görüntüleme yöntemlerinde endokarditle uyumlu bulgular saptanması**
 - **Ekokardiyografi** infektif endokardit düşündürülen bulgular olması:
 - Vejetasyon, Apse, Pseudoanevrizma, İntrakardiyak fistül, Kapak perforasyonu veya Anevrizma, Yapay kapakta ortaya çıkan yeni kısmi ayrışma (dehissens)

Şekil 7. İnfektif endokardit tanısında kullanılan modifiye Duke kriterleri

Tedavi

İnfektif endokardit tedavisinde zamanında ve doğru antibiyotik seçimi morta lite ve morbiditeyi azaltır. Kültür alındıktan sonra, olası ajana yönelik ampirik tedavi başlanır ve kültür sonucuna göre tedavi rejimi değiştirilir. Tedavide gecikme endokardiyal hasar, ciddi komplikasyonlara neden olabilir.

Ampirik antibiyotik seçiminde monoterapi yerine, sinerjik etki gösteren bakterisidal etkili antibiyotikler başlanmalıdır. Antibiyotik tercihi lokal koşullara göre değişiklik gösterebilmektedir. Kan kültürleri alındıktan sonra Ampirik antibiyotik tedavisi olarak protez kapağı olmayan hastada, en yaygın 3 ajana (*S. viridans*, *S. aureus*, Enterokoklar) karşı etkili Vankomisin + Gentamisin tedavisi başlanır (4-6 hafta süreyle). Klinik ve laboratuvar yanıtlarına bağlı olarak antibiyotik tedavisinde modifikasyon yapılabilir ve bazı hastalarda daha uzun süreli tedavi gerekebilir. Kan kültüründe üreyen mikroorganizmalara ve direnç durumlarına göre önerilen antibiyotik rejim ve süre önerileri aşağıda anlatılmaktadır. Non-stafilokokal hastalıkta bakteriyemi genellikle 24-48 saatte düzelerken, ateş uygun antibiyotik tedavisi ile 5-6 günde geriler. Stafilokokal hastalıkta iyileşme daha uzun sürer.

Kapaklardaki enfeksiyona bağı kalp yetmezliği semptom ve bulguları gelişirse antikonjestif tedavi (diüretikler, ard yük azaltıcı, digoksin vb.) eklenir. Ağır aort, mitral ve yapay kapak endokarditlerinde gelişen inatçı kalp yetmezliklerinde cerrahi tedavi gerekebilir. İE'ye bağı ciddi hemodinamik bozukluğu olan kritik hastalarda aktif enfeksiyon, cerrahi için kontrendikasyon değildir. Vejetasyonların temizlenmesi ve gerektiğinde kapak replasmanı hayat kurtarıcı olabilir. Sürekli antibiyotik uygulaması çoğunlukla yeniden enfeksiyonu önleyecektir.

İnfektif endokarditte cerrahi tedavi endikasyonları

• Vejetasyon:

- Sistemik embolizasyondan sonra devam eden vejetasyon
- Anterior mitral leaflet vejetasyonu, özellikle çok hareketli ve >10 mm boyutunda ise
- 1-2 haftalık anti-mikrobiyal tedavi sırasında bir veya daha fazla embolik olay görülmesi
- Uygun anti-mikrobiyal tedaviye rağmen vejetasyon boyutunda artış olması.

• Kapak disfonksiyonu:

- Ventriküler yetmezlik belirtilerine yol açan aort veya mitral kapaklarda akut yetmezlik gelişimi
- Medikal tedaviye yanıt vermeyen kalp yetmezliği
- Kapak perforasyonu veya rüptürü.

• Perivalvüler yayılım:

- Kapakta ayrılma, rüptür veya fistül gelişimi
- Yeni başlayan kalp bloğu
- Uygun anti-mikrobiyal tedaviye rağmen büyük apse gelişimi veya apse yayılımı.

Fungal endokarditte tedavi:

Tedavisi daha zor, prognoz daha kötüdür.

- Kalp cerrahisi sonrası
- İmmün yetmezliği olanlar
- Çok düşkün hastalar
- Uzun süre antibiyotik alanlarda daha sık görülür.

Tedavi

- Amfoterisin-B (lipozomal veya standart) ve 5-Florositozin
- Cerrahi ile infekte dokunun alınması gerekebilir
- Recombinant doku plazminojen aktivatörü (rTPA): Bazı riskli hastalarda intrakardiyak vejetasyonların parçalanıp cerrahinin önlenmesinde faydalı olabilir.

Doğal kapakta *Streptokok* endokarditi:

- Penisiline yüksek duyarlıklılı *S. viridans* ve *S. bovis*;
- Kristalize penisilin G (200.000-300.000 Ü/kg/24 h; maks 12-24 milyon Ü/G, İV, 6x1, 4 hafta)
- veya
- Seftriakson (100 mg/kg/24 h; İV, 2x1, 4 hafta)

• Penisiline orta derece dirençli *S. viridans* ve *S. bovis*;

- Kristalize penisilin G (200.000-300.000 Ü/kg/24 h; maks 12-24 milyon Ü/G, İV, 6x1, 4 hafta)
- veya
- Ampisilin (200-300 mg/kg/24 h; maks 12 g/G, İV, 4-6x1, 4 hafta)
- veya
- Seftriakson (100 mg/kg/24 h; İV, 2x1, 4 hafta)
- Gentamisin (3-6 mg/kg/24 h; İV, 3x1, 2 hafta)

Doğal kapakta *Streptokok* endokarditi (devam):

• Penisiline yüksek derecede dirençli *Streptokoklar* ve *Enterokoklar*;

- Kristalize penisilin G (200,000-300,000 Ü/kg/24 h; max 12-24 milyon Ü/G, İV, 6x1, 4-6 hafta)
- veya
- Ampisilin (200-300 mg/kg/24 h; maks 12 g/G, İV, 4-6x1, 4-6 hafta)
- Gentamisin (3 mg/kg/24 h; İV/İM, 3x1, 2 hafta; Enterokok için 4-6 hafta)
- veya (Enterokok için):
- Vankomisin (40 mg/kg/24 h; maks 2 gr/G, İV, 2-3x1, 6 hafta)
- Gentamisin (3 mg/kg/24 h; İV/İM, 3x1,6 hafta).

Doğal kapakta *Stafilokok* endokarditi

• Penisiline duyarlı türler (nadir);

- Nafsilin veya oksasilin (200 mg/kg/24 h; İV, 4-6x1, 6 hafta)
- (Opsiyonel) Gentamisin (3 mg/kg/24 h; İV/İM, 3x1, 3-5 gün)

• Penisilin allerjisi varsa (non-anafaktoid tip);

- Sefazolin (100 mg/kg/24 h; İV, 3x1, 6 hafta)
- (Opsiyonel) Gentamisin (3 mg/kg/24 h; İV/İM, 3x1, 3-5 gün)

• Oksasilin-dirençli türler;

- Vankomisin (40 mg/kg/24 h; maks 2 gr/G, İV, 2-3x1, 6 hafta)
- ...

• **Vankomisin-dirençli türler veya intolerans;**

- Daptomisin (6 mg/kg/24 h, <6 yaş: 10 mg/kg; IV, süre: değişken- enfeksiyon görüşü alınmalı)

Komplikasyonlar

Kalp yetersizliği, yeni ortaya çıkan kapak yetersizliği, enfeksiyonun periannüler bölgeye uzanması, sinüs valsalva rüptürü, miyokard disfonksiyonu, şantta daralma, kapak perferasyonu, perikardiyal efüzyon ve daha az yaygın olarak septik emboliler komplikasyonlar arasındadır.

Kalp yetersizliği İE'nin en sık komplikasyonudur ve prognozunu en önemli belirleyicisidir. Konjestif kalp yetersizliğine genellikle kapak yetersizliğinin kötüleşmesi (erişkin çalışmalarda %42-60 oranında olup, aort kapağı tutulumunda daha sık) neden olur ve buna sıklıkla ventriküler disfonksiyon eşlik eder. Kapak yetersizliğinde ventriküler disfonksiyon cerrahi mortaliteyi artırdığı için erken cerrahi tedavi mortaliteyi önlemek açısından önemli olmaktadır. Enfeksiyonun periannüler yayılımı da kalp yetersizliğini artırır. Miyokardit ve perikardit ise enfeksiyonun ilerlemesi olur, perikardiyal efüzyon, aritmiler görülebilir. Ekstrakardi yak komplikasyonlar sepsisin sonucudur, immün kompleks aracılı vaskülit ve en önemlisi septik vejetasyonlardan yayılan embolik olaylardır. Embolik komplikasyonlar enfeksiyonun yerine bağlı olarak serebral, pulmoner, renal, splenik, koroner veya periferik arterlere olabilir. Semptomatik nörolojik komplikasyonlar baş ağrısı, nöbet geçirme, inme, subaraknoid kanama, menenjit, beyin apesidir. Nörolojik komplikasyonlarda mortalite yüksektir. Ayrıca dolaşıma katılan toksinler nedeniyle toksik ensefalopati olabilmektedir.

Korunma (İnfektif Endokardit Profilaksisi)

Antibiyotik profilaksisiyle İE'den tam olarak korunma sağlanamamaktadır. Antibiyotik direnci, maliyet gibi nedenlerde göz önüne alındığında profilaksinin gerekliliği ile ilgili farklı görüşler ortaya çıkmaktadır. İngiltere kılavuzunda yüksek riskli kardiyak durumlar dahil hiçbir durumda antimikrobik profilaksi rutin olarak önerilmemektedir. 2015 ESC kılavuzuna göre işlemden 30-60 dakika önce alerjisi yoksa amoksisilin veya ampisilin 50 mg/kg oral veya i.v. tek doz, penisilin veya ampisilin alerjisi varsa klindamisin 20 mg/kg oral veya i.v. olarak önerilmektedir. Şekil 8'de İE profilaksisi gerektiren en yüksek İE riski taşıyan kardiyak patolojiler; Şekil 9'da ise verilebilecek profilaksi seçenekleri sunulmuştur.

Sadece diş eti ya da dişin periapikal bölgesinin manüple edildiği dental giri- şimlere ve ağız mukozasında perforasyonlara neden olan işlemlerde profilaksi önerilmektedir. Artık [solunum yolu (bronkoskopi, laringoskopi, entübasyon), genitouriner sistem (sistoskopi) ve gastrointestinal sisteme (gastroskopi, kolonoskopi, transözofageal EKO) ait girişimlerde profilaksi

önerilmemektedir. Tüm kılavuzlar- da genel önlemler oldukça vurgulanmıştır. Bunlardan en önemlisi ağız hijyenine dikkat etmektir. Diş hekimi kontrolü en az 6 ayda bir kez yapılmalıdır.

İnfektif Endokardit- Korunma

İNFEKTİF ENDOKARDİT AÇISINDAN EN RİSKLİ DURUMLAR

- Protez kalp kapağı veya kapak tamiri için prostetik materyal kullanımı
- Doğumsal kalp hastalıkları
 - Siyanotik DKH (Şant ve conduit ile palyatif tedavi olanlar dahil)
 - Prostetik materyal veya device ile tam düzeltme sonrası ilk 6 ay (Cerrahi/Kateter anjio)
 - Prostetik yama veya device kenarından rezidüel defekti olan tam düzeltme
- Kalp transplantasyonu sonrası kapak darlığı / yetersizliği olması
- İnfektif endokardit geçirme öyküsü.

Şekil 8. Diş eti ya da dişin periapikal bölgesinin manüple edildiği dental girişimlere ve ağız mukozasında perforasyonlara neden olan işlemlerde İE profilaksisi gerektiren en yüksek riskli kardiyak patolojiler

Dental girişimlerde profilaktik antibiyotik dozları (AHA, 2007)

DURUM	ANTİBİYOTİK	ERİŞKİN	ÇOCUK
Oral	Amoksisilin	1 g	50 mg/kg
	Ampicilin	2 g IM/IV	50 mg/kg IM/IV
Oral alamayan hasta	veya Sefazolin veya Seftriakson	1 g IM/IV	50 mg/kg IM/IV
	Sefaleksim* †	2 g	50 mg/kg
	veya Klindamisin	600 mg	20 mg/kg
Oral penisilin / ampisilin alerjisi	veya Azitromisin veya Klaritromisin	500 mg	15 mg/kg
Penisilin / ampisilin alerjisi olan ve oral alamayan hasta	Sefazolin veya Seftriakson † veya Klindamisin	1 g IM/IV	50 mg/kg IM/IV
		600 mg IM/IV	20 mg/kg IM/IV

* Veya eşdeğer yetişkin veya pediatrik dozajda diğer birinci veya ikinci nesil oral sefalosporin.
† Penisilin veya ampisilin ile anafilaksi, anjiyödem veya ürterik öyküsü olan bir bireyde sefalosporinler kullanılmamalıdır.

Şekil 9.

KAYNAKLAR

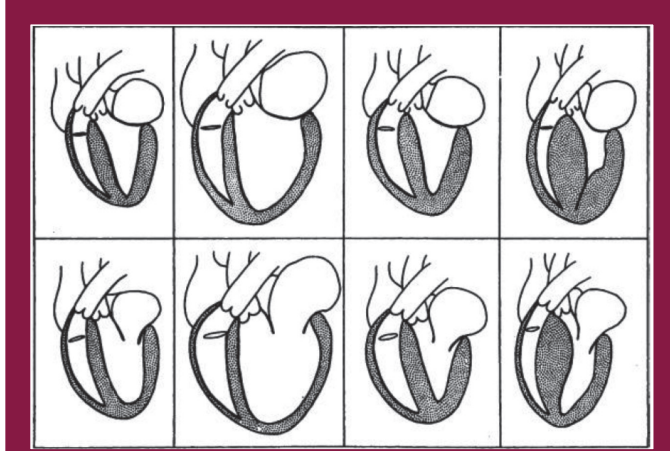
1. Murray TS, Baltimore TS. Infective endocarditis. In: Kliegman RM, St Geme III JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 21st ed. Philadelphia: Elsevier. 2020:2451-2458.
2. Şimşek-Yavuz S, Akar AR, Aydoğdu S, et al. İnfektif endokarditin tanısı, tedavisi ve önlenmesi: ulusal uzlaşi raporu. Klimik Derg. 2019;32:2-116.
3. Dixon G, Christov G. Infective endocarditis in children. Curr Opin Infect Dis 2017;30:257-267.
4. Gewitz M, Taubert KA. Infective endocarditis and prevention. In: Allen HD, Shaddy RE, Penny DJ, Feltes TF, Cetta F, eds. Moss & Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents, Including the Fetus and Young Adult, 9th ed. Philadelphia: Elsevier. 2016: 1441-1455.
5. Richey R, Wray D, Stokes T; Guideline Development Group. Prophylaxis against infective en- docarditis: summary of NICE guidance. BMJ 2008;336:770-771.

h- Kardiyomyopatiler

Prof. Dr. Ayşe İnci Yıldırım

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Koşuyolu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ventrikülün sistolik ve/veya diastolik disfonksiyonuna yol açan her türlü miyokard hastalığına kardiyomyopati (KMP) denilir. Patofizyolojilerine göre KMP'ler 5 sınıfta toplanabilir. Bunlar dilate KMP, hipertrofik KMP, restriktif KMP, aritmojenik sağ ventrikül KMP ve sınıflandırılmayan KMP'ler olarak tanımlanmıştır. Resim 1'de normal kalp ve KMP kalplerdeki sistol ve diastolikteki değişiklikler şematik olarak görülmektedir.



Resim 1. Normal kalp, dilate KMP, restriktif KMP ve hipertrofik KMP'nin sistol ve diastolik hareketlerin şematik görüntüsü (Park MK. Park's Pediatric Cardiology for practitioners. 5th 2008'den alınmıştır)

KMP: Kardiyomyopati

1. DİLATE KARDİOMİYOPATI

Giriş, Tanım ve Epidemiyoloji

Dilate KMP çocuklarda en sık görülen KMP olup, sol ventrikül ya da her iki ventrikül dilatasyonu ve bozulmuş kontraksiyonu ile karakterizedir. Çocukluk çağıının en sık görülen KMP'sidir. Hastada genellikle progresif kalp yetmezliği bulguları vardır. Önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Kalp transplantasyonu yapılan 1-10 yaş grubu çocukların çoğunun tanısının dilate KMP olup, yıllık insidansının 0.57/100.000 olduğu tahmin edilmektedir.

Etiyoloji

Dilate KMP nedenleri arasında ilk sırada idiyopatik nedenler (>%60), ikinci sırada ailesel nedenler yer almaktadır. Otozomal

dominant ve resesif, X bağlı geçişler (Duchen musküler distrofi) ve mitokondriyal kalıtım bildirilmiştir. Birçok açıklanamayan dilate KMP etiyolojisinde subklinik miyokardit olduğu düşünülmektedir. Viral (koksaki, adenovirüs), bakteriyel, fungal, protozoal ve riketsiyal enfeksiyonlarla ortaya çıkan miyokardit sonrasında dilate KMP gelişebilmektedir. Endokrin-metabolik nedenler arasında hiper ve hipotiroidi, diyabet, hipokalsemi, hipofosfatem, glikogen depo hastalıkları ve mukopolisakkaridoz gibi nedenler bulunmaktadır.

Dilate KMP'nin diğer nedenleri arasında kwashiorkor, beriberi, karnitin eksikliği, selenyum, bakır eksikliği gibi nutrisyonel hastalıklar ve demir depolanması yer alır. Kardiyotoksik ajanlardan doksorubisin grubu kanser ilaçları doz bağımlı olarak dilate KMP nedeni olabilir.

Patoloji ve Patofizyoloji

Ventriküllerde kontraksiyon kusuru sonucu kalp boşluklarında genişleme görülür. Ventriküler dilatasyon nedeni ile duvar kalınlaşması olmadan kalbin ağırlığı artar. Kontraksiyon kusuru ve kalp boşluklarındaki dilatasyon kan akımında yavaşlamaya neden olarak intrakardiyak trombüs oluşumunu tetikler. Endomiyokardiyal biyopsi (EMB) miyofibrillerde çeşitli derecede kayıplar, miyositlerde hipertrofi ve fibrozis görülür. Enflamatuvar hücreler sık görülmesine de nadiren enflamatuvar miyokardit olgu biyopsilerinde gösterilmiştir. Hücresel seviyedeki miyosit hasarı, hipertrofi, miyosit kaybı ve fibrozis sonucunda miyokardiyal kontraktilitede azalma görülür. Dilate KMP etiyolojisinden bağımsız olarak miyokardiyal fonksiyonlarda bozulma nörohormonal kompensatuvar mekanizmaların devreye girmesini sağlar. Başlangıçta kardiyak debiyi artırmaya yönelik olan bu mekanizmalar bir süre sonra patolojik yapılanmalara (kardiyak yeniden yapılanma) neden olur. Sonuçta ventriküllerde dilatasyon, fibrozis ve kardiyak disfonksiyonda ilerleme görülür. Bu patolojiye atriyal ventriküler aritmiler, mitral ve triküspit kapak yetersizlikleri, intrakaviter trombüs ve hipoperfüzyona bağlı organ hasarları eşlik edebilir.

Klinik

Hastaların çoğunda viral hastalık geçirme öyküsü mevcuttur. Yorgunluk, halsizlik, egzersiz dispnesi ve ortopne gibi kalp yetersizliği bulguları vardır. Fizik muayenede hasta taşikardik olup, palpasyonda periferik nabızlar zayıf olarak ele gelir. Akciğer konjesyonuna bağlı solunum seslerinde kabalaşma, boyunda venöz dolgunluk, hepatomegali saptanır. Apikal vuru

sola ve inferiyora kayar. S2 normal ya da pulmoner hipertansiyon varlığında P2 şiddetinde artma, S3'te belirginleşme tespit edilebilir. Triküspit ve mitral yetersizlik üfürümleri duyulabilir.

Tanı

Dilate KMP tanısında elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO), göğüs grafisi ve laboratuvar testlerden faydalanılır. EKG'de sinüzal taşikardi, sol ventrikül hipertrofisi, ST-T değişiklikleri, patolojik Q dalgası, T dalga anormallikleri, sağ ya da sol atriyal hipertrofi bulguları, atriyal ve ventriküler aritmi ve ileti sistemi bozuklukları görülebilir. EKO ile bozulmuş kardiyak fonksiyonlar gösterilir. Kalp yetersizliğine neden olan diğer doğumsal kalp hastalıkları EKO ile dışlanabilir.

Göğüs grafisinde kardiomegali görülebilir, pulmoner ödem eşlik edebilir. Konjesyon bulgularına ait görüntüler izlenebilir. Kalp yetersizliğinin en iyi göstergelerinden biri serum BNP seviyesi olup, tedaviye yanıt BNP değerleri ile takip edilebilir. Etiyolojiye yönelik olarak genetik testler, serum karnitin düzeyi, tiroid hormonları, geçirilmiş miyokardit açısından viral belirteçlerin araştırılması tanısız önem taşır.

Ayrırcı Tanı

Kalp yetersizliğine neden olan doğumsal kalp hastalıkları ile ayrırcı tanı yapılmalıdır.

Tedavi ve Prognoz

Kalp yetersizliği tedavisinde diüretikler (furosemid, spironolakton), digoksin ve angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitörleri (kaptopril, enalapril) kullanılabilir. Ağır kalp yetersizliği olan hastalara yoğun bakımda inotropik destek (dobutamin ve dopamin) verilebilir. Kronik kalp yetersizliği tedavisinde β -adrenerjik blokerler kullanılır. İntrakardiyak trombüs saptanması durumunda tedaviye heparin ve warfarin eklenebilir. Aritmi varlığında amiodaron veya diğer antiaritmik ajanlar verilir. Kardiyak fonksiyonlarda bozulma devam ettiği takdirde son tedavi seçeneği olarak yapay kalp destek cihazları ya da kalp nakli düşünülmelidir.

Hastalıklar ilerleyici olup, hastaların 2/3'si ağır kalp yetersizliğinden ilk 4 yılda kaybedilir. Zamanla %50 olguda atriyal ve ventriküler aritmiler gelişir. Ani ölüm aritmi ya da massif pulmoner emboli kaynaklı olabilir.

2. HİPERTROFİK KARDİYOMİYOPATİ

Giriş ve Tanım

Miyokardın primer hastalığı olup, ek bir kardiyak anomali ve sol ventrikül dilatasyonu olmaksızın ventrikül duvarlarında kalınlaşma vardır. Hipertrofik KMP adölesanlarda sık, bebek ve çocuklarda daha az görülmektedir. Hipertrofik KMP en çok görülen genetik hastalık olup, 1:500 oranında görülmektedir.

Hastaların yaklaşık %30-60'ında aile öyküsü pozitif olup kalıtsal ve otozomal dominant geçiş göstermektedir. Kardiyak sarkomer (11'den fazla gen), beta-kardiyak miyozin ağır zincir/hafif zincir, kardiyak aktin, troponin T ve I, alfa tropomyozin, miyozin bağlayan protein C gibi birçok gende mutasyon saptanmıştır.

Patogenez

Miyokardiyal hücrelerdeki dizilim düzensizdir. Disorganize miyositler hipertrofik ve hipertrofik olmayan bölgelerde olabilir. Miyokardiyal perfüzyon kusuru olabilir, karışık yapı sol ventrikülde aritmojenik odaklar ve aritmilere neden olabilir. Sol ventrikül hipertrofik olup kavite normal ya da küçük bulunabilir. Sol ventrikülde asimetrik septal hipertrofi sık olmakla birlikte, simetrik konsantrik hipertrofi ya da segmental hipertrofi, diffüz hipertrofi görülebilir. Miyokardiyal kontraktilite artmış, diastolik dolum bozulduğu için sol atriyal dilatasyon ve pulmoner venöz konjesyon görülebilir.

Klinik

Hipertrofik KMP herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Genellikle 25 yaş altında tanı konulmakla birlikte 13 yaşın altında semptom olmayabilir. Hastaların çoğu asemptomatik veya hafif semptomatiktir. Semptomatik hastalarda en sık dispne (%90), göğüs ağrısı (%75) ve daha az oranda çarpıntı mevcuttur. Presenkop/senkop çocuk ve gençlerde ani ölüm habercisi olduğu için bu yakınmalar önemsenmelidir. Ağır hipertrofi ve darlık olan hastalarda göğüs ağrısı, senkop, baş dönmesi, pulmoner venöz konjesyona bağlı efor dispnesi ve çabuk yorulma şikayetleri görülebilir. Aritmiye yatkınlık mevcut olup, ventriküler taşikardi (VT) ya da ventriküler fibrilasyon (VF) nedeni ile ani ölüm görülmektedir. Ani ölüm riski taşımaları nedeni ile hipertrofik KMP hastalarının yarışmalı spor yapmalarına izin verilmez. Fizik muayenede apikal vuru güçlü olup laterale kaydı saptanabilir. Sternum solunda sol ventrikül çıkış yolu darlığına bağlı sistolik üfürüm duyulabilir. Kardiyak debinin büyük kısmı (%80) darlığın çok az ya da hiç olmadığı erken sistolik fazda olduğu için üfürüm geç sistolde duyulur.

Tanı

EKO'de sol ventrikül duvar kalınlıklarının ölçümü ile tanı konulur. Hipertrofik KMP için erişkinlerde sol ventrikül duvar kalınlığı >15 mm ve sol ventrikül sistol sonu çapı <45 mm, çocuklarda z skorunun ≥ 2 olması tanı koydurucudur. Atletlerde sol ventrikül duvar kalınlığı <13 mm (sistol sonu çap >54 mm, 55-63 mm) olması ile kardiyak hipertrofi tanısı konulurken, hipertrofik KMP ile ayrırcı tanısı yapılabilir. EKG'de sol ventrikül hipertrofisi, ST-T değişiklikleri, ventriküler aritmiler (%75), ventriküler ekstra sistol, VT, VF, SVT (%25) ve atriyal fibrilasyon (AF) (%5-10) saptanabilir. Etiyolojiye yönelik olarak genetik testler yapılabilir. Miyokardiyal iskemi tanısı açısından troponin değerleri önemlidir.

Ayırıcı Tanı

Sol ventrikül çıkış yolu darlığı yapan doğumsal kalp hastalıkları, aort darlığı, koroner arter hastalıkları ve primer ritm hastalıkları ile ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Tedavi ve Prognoz

Semptomatik hastalarda beta-bloker ve kalsiyum kanal bloker tedavileri önerilir. Sol ventrikül çıkış yolu darlığı bulunan hastalara septal alkol ablasyonu ya da cerrahi miyektomi önerilmektedir. İşlemin mortalitesi %1-3 olup, sol dal bloğu, daha az oranda AV tam blok görülebilir. Ani ölüm riski taşıyan hastalara intrakardiyak defibrilatör özellikli piller takılabilir.

Hipertrofik KMP stabil seyredebilir ya da ilerleme gösterebilir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde hastalık çocukluk çağında başlar. Spor ya da ağır egzersiz sırasında ani ya da beklenmeyen ölüm görülebilir. On ile 35 yaş arası ani ölümün yıllık insidansı çocuklarda %4-6, yetişkinlerde %2-4 olup, ani ölümlerdeki en önemli neden VF'dir. EKG'de görülen kısa süreli VT atakları, ani ölüm riski taşıması açısından önemlidir. AF kalp yetersizliği ve inme nedeni olabilir. Bu nedenle önemsenmeli ve tedavisi yapılmalıdır.

3. RESTRIKTİF KARDİYOMİYOPATİ

Giriş ve Tanım

Çocuklarda daha az görülen KMP nedenidir, sıklığı yaklaşık %5'tir. İdiyopatik olabileceği gibi sistemik hastalıklarla (skleroderma, amiloidoz, sarkoidoz, hemakromatoz, mukopolisakkaridoz) birlikte de görülebilir. Radyoterapi sonrası ortaya çıkabilir.

Patoloji

Miyokardın farklı materyaller ile infiltrasyonu sonucunda restriktif KMP gelişir. Miyositlerde miyokardiyal fibrozis ve hipertrofi vardır. Bu nedenle ventrikül gevşeyemez, dolumu bozulmuştur, ancak kontraktilitesi korunmuştur.

Klinik

Hastalarda egzersiz intoleransı halsizlik, yorgunluk ve göğüs ağrısı gibi yakınmalar mevcuttur. Fizik muayenede juguler venöz dolgunluk, dinlemekle Gallop ritm, AV kapak yetersizliğine bağlı sistolik üfürüm saptanabilir.

Tanı

Göğüs grafisinde pulmoner venöz konjesyon, plevral efüzyon görülebilir. Miyokardiyal skar ve fibrotik alanlarının gösterilmesi için kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılır. EKG'de atriyal hipertrofi bulguları ile AF, SVT ve AV blok görülebilir. EKO'de atriyumlarda dilatasyon ve ventrikül çaplarının normal olması ile tanı konulur. Atriyum ve ventrikül basınç ölçümleri için kalp kateterizasyonu yapılabilir. EMB özgül tanıyı koymak için yapılırsa da tercih edilmemektedir.

Ayırıcı Tanı

Diğer KMP'ler ile karışabilir. Bu nedenle EKO, EKG, göğüs grafisi ile ayırıcı tanı yapılması gerekir.

Tedavi ve Prognoz

Sıklıkla destekleyici tedaviler önerilir. Konjestif kalp yetersizliği bulgusu varsa diüretik faydalı olabilir, ancak dikkatli verilmelidir. Digoksinin ventrikül kontraksiyon kusuru olmadığından tedavide yeri yoktur. ACE inhibitörlerine genellikle ihtiyaç duyulmaz. Kalsiyum kanal blokerleri diastolik kompliyansı artırmak için kullanılabilir. Antikoagülan (warfarin) ve antiplatelet (aspirin ve dipridamole) tedaviler trombüse yatkınlık nedeni ile kullanılmaktadır. Son tedavi seçeneği olan kalp transplantasyonu sistemik hastalığı olan hastalar için önerilmemektedir. Prognoz genellikle kötü olup hastalarda hızlı kötüleşme ve ani ölümler görülmektedir.

4. SAĞ VENTRİKÜL DİSPLAZİSİ

Giriş ve Tanım

Nadir görülen bir KMP'dir. Sağ ventrikül miyokardının parsiyel ya da total olarak adipoz ya da fibroz doku ile kaplanması ile karakterizedir. Sağ ventrikül etkilenmiş olmasına karşın sol ventrikül yapısı normaldir. Ailesel ve sporadik olgular bildirilmiştir. Hastalığın doğumsal ya da edinsel olduğu halen tartışmalıdır.

Klinik

Bebeklik ve çocukluk çağı ya da erişkin yaşta görülebilse de, genellikle 20 yaşından önce başlamaktadır. Çarpıntı ve senkop atakları ile bulgu verebilir, hatta ilk bulgu ani ölüm olabilir. Aritmiye yatkınlık mevcut olup, sık VT ve SVT atakları sonunda kardiyak disfonksiyon ve KMP gelişebilir. KMP sağ ventrikül ya da biventriküler olabilir. Hastalar kalp yetersizliği bulguları ya da çarpıntı ile başvurabilmektedir.

Tanı

Göğüs grafisinde kardiyomegali ve konjesyon bulguları vardır. EKG'de yüksek P dalgaları DII (atriyal dilatasyon bulgusu), sağ ventriküle ait potansiyellerde azalma, sağ prekordiyal derivasyonlarda ters T dalga, VES ve VT atakları görülebilir. V1'de görülen epsilon dalgaları aritmojenik sağ ventrikül displazisi için tanı koydurucudur (Resim 2). EKO ile kalp yapısı ve fonksiyonları değerlendirilir. Tanı kardiyak MRG'de sağ ventrikülden adipoz doku dansitesinin gösterilmesi ve EKO ile konulur.



Resim 2. Aritmojenik sağ ventrikül displazisinde EKG'de V1'de epsilon dalgası (kırmızı ok ucunda)

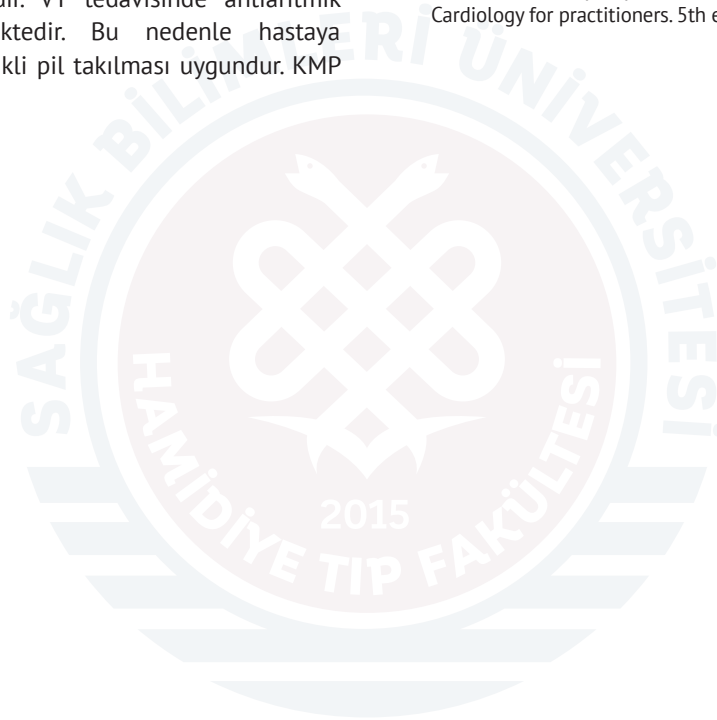
Tedavi ve Prognoz

Aritminin kontrol altına alınması hastalığın ilerlemesine engel olacağı için oldukça önemlidir. VT tedavisinde antiaritmik tedaviler yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle hastaya intrakardiyak defibrilatör özellikli pil takılması uygundur. KMP

gelişen hastalar kalp yetersizliği tedavisinden fayda görürler. Hastaların büyük bir bölümü 5 yaşından önce konjestif kalp yetersizliği ve uzun VT atakları nedeni ile kaybedilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Y Lin KY, Rossano JW. Dilated Cardiomyopathy. In Allen HD. Moss & Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents, Including the Fetus and Young Adult. 9th edn. Philadelphia, Wolters Kluwer. 2016;2356-2403.
2. Baron MJ. Hypertrophic Cardiomyopathy. In Allen HD. Moss & Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents, Including the Fetus and Young Adult. 9th edn. Philadelphia, Wolters Kluwer. 2016;2318-2355.
3. Denfield SW. Restrictive Cardiomyopathy. In Allen HD. Moss & Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents, Including the Fetus and Young Adult. 9th edn. Philadelphia, Wolters Kluwer. 2016;2441-2466.
4. Park MK. Primary Myocardial Disease. In Park MK. Park's Pediatric Cardiology for practitioners. 5th edn. St Louis Elsevier. 2008;509-538.



i- Perikarditler

Doç. Dr. Erkut Öztürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Bu derste perikarditten bahsedilecektir. Perikarditin tanımı, etiyojisi, tanısal testler ve tedavisi özetlenecektir.

Giriş ve Tanım

Kalbi ve kalpten çıkan damarları saran, visseral ve parietal olmak üzere çift katmandan oluşan keseye perikardiyum denilmektedir. Aynı zamanda bu iki katman arası olarak ifade edilen perikardiyal boşlukta erişkinde <20-30 mL (çocuklarda daha az) kayganlığı sağlayan sıvı bulunur. Bu bölgeyi ilgilendiren enflamasyon durumuna perikardit denilmektedir. Perikardı içeren hastalıklar kabaca birbirinin içine geçmiş perikarditler, perikardiyal efüzyon, kardiyak tamponad ve restriktif perikardit olarak dört başlıkta incelenmektedir. Perikarditler; akut (<6 haftadan kısa süreli), rekürrens, kronik (>3 aydan daha uzun süreli) perikardit olarak ayrılmaktadır.

Etiyoloji

Etiyolojisinde enfeksiyöz (viral: HIV, Coxsackie A ve B, influenza, EBV, adeno-virüsler, echovirüsler, varicella, hepatit B, kabakulak, kızamık bakteriyel: sifiliz, tüberküloz, septisemi (stafilokok, meningokok, streptokok, pnömokok, gonokok ve diğer etkenler), fungal: histoplazmozis, aspergillozis, parazitik: ekinokok, amebiazis, toxoplazmozis, mikoplazmik: riketsiyal: spiroketal), kollagen doku hastalıkları (romatizmal ateş, romatoid artrit, SLE, skleroderma, ankilozan spondilit) hipersensitivite reaksiyonları, ilaçlar (procainamide, hidralazin, isoniazid, penisilin, metisergit, minoksidil, phenytoin, kromolin, daunorubisin, dantrolen), post perikardiyotomi sendromu, neoplaziler (mezotelyoma, sarkom), renal yetmezlik, miksödem, radyasyon, travma ve idiyopatik gibi birçok faktör yer almaktadır.

Viral perikarditler olguların %16-60'ını oluşturmakla birlikte perikarditlerin büyük çoğunluğu (%68) idiyopattır. Daha ölümcül seyreden bakteriyel perikardit primer enfeksiyonların erken tedavisi *H. influenzae* ve polivalan pnömokok aşılarının kullanıma girmesi nedeniyle giderek azalmaktadır. Ancak bakteriyel perikardit tanı ve tedavideki gecikmeler, malnütrisyon ve kalabalık yaşam koşulları nedeniyle gelişmekte olan ülkelerde hala sık görülebilmektedir.

Klinik Bulgular

Olgularda tipik klinik semptomlar göğüs ağrısı, çarpıntı ve nefes darlığıdır. Ayrıca altta yatan nedene bağlı olarak ateş ve

miyalji gözlenebilir. Göğüs ağrısı genellikle prekordiyal veya substernal göğüs ağrısı şeklindedir. Sıkıştırıcı tarzda, şiddetli veya künt vasıftadır. Sırt üstü yatınca, nefes almayla, öksürme ve hareket ile ağrının şiddeti artar. Hasta dik oturmayı ve öne eğilmeyi genellikle tercih eder. Küçük çocuklarda tipik ağrı semptomları görülmeyebilir. Tamponad veya pulmoner hastalık varlığında solunum sıkıntısı gözlenebilir. Hızlı biriken sıvı varlığında, hepatik distansiyona bağlı olarak nadir olarak karın ağrısı görülebilir.

Fizik Muayene

Fizik muayenede sürtünme sesi (frotman) duyulabilir. Duyulması tanı için patognomiktir. Bu ses enflame olan perikard yapraklarının birbirine sürtünmesinden kaynaklanır. Yüksek frekanslı, kaşınma veya zımparalama benzeri sestir. Tüm kardiyak siklus boyunca duyulur; aralıklı olabilir. Sol sternal kenar veya apekte en iyi duyulur. Kalbin göğüs duvarına en yakın olduğu pozisyonlarda (öne eğilince, diz çökünce ve/veya inspiyumda) en yüksek şiddete ulaşır. Duyulmaması perikarditi ekarte ettirmez; özellikle fazla perikardiyal efüzyonlarda duyulmayabilir. Taşikardi, fazla miktarda efüzyon ve tamponadta kalp seslerinin derinden gelmesi, non-spesifik ateş, nabız basıncında daralma görülebilir. Bu hastalarda en korkulan durum kalp tamponadıdır. Kalp tamponadı perikard boşluğunun tam olarak dolması sonucu kalbi sıkıştırması olarak tanımlanmaktadır. Bu durum perikardiyal sıvı volümünde ani artış ya da potansiyel perikard distansiyonunun üstüne çıkan tedrici artış sonucunda gelişebilir. Kalp tamponadı atriyal ve ventriküler doluşu kısıtlayarak kardiyak outputu azaltır. Vücut kalp hızı ve ejeksiyon fraksiyonunu artırarak kardiyak output sürdürür. Bu mekanizmalar yetersiz kalırsa; kan basıncını idame ettirmek için sistemik vasküler rezistans artar. Nabız basıncı daralır, sistemik perfüzyon azalır. Ayrıca koroner perfüzyon basıncı düşerek miyokard fonksiyonu bozulur. En sonunda kardiyak output azalır ve hipotansiyon gelişmektedir. Kalp tamponadında fizik muayenede Beck triadı (hipotansiyon, kalp seslerinin derinden gelmesi ve Juguler venöz dolgunluk (yüksek santral venöz basınç nedeniyle), taşikardi, takipne, nabız basıncında daralma ve pulsus paradoksus (inspiyumda kan basıncının >10 mmHg düşmesi) görülebilir.

Tanı

Akut perikardit tanısı klinik olarak göğüs ağrısı (>%85-90) perikardiyal sürtünme sesi (<%33) EKG değişiklikleri (<%60) ve perikardiyal efüzyon (<%60) kriterlerinden en az ikisinin varlığında konulabilmektedir.

Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemleri

Enflamasyon belirteçleri olarak lökosit, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği destekleyici bulgulardır ve hastalık aktivitesinin ve tedavinin etkinliğinin izleminde yararlı olabilir. Miyokarditin eşlik ettiği hastalarda CK-MB ve troponin T yükselebilir.

Göğüs grafisinde kalp gölgesi üçgen sürahi şeklinde büyümüş olabilir. Normal kardiyak boyut perikarditi veya perikardiyal efüzyonu ekarte ettirmez. Kardiyotorasik oran; ancak >200 mL perikardiyal efüzyonda büyür. Bakteriyel pnömoni, tüberküloz, neoplastik hastalık varlığında perikarditin nedeni hakkında fikir verebilir. Kronik perikarditte perikardiyal kalsifikasyonlar görülebilir.

EKG değişiklikleri; epikardın direkt enflamasyonu sonucu veya perikardiyal sıvının epikarda basısına sekonder ortaya çıkabilir. Başlıca değişiklikler ST segment elevasyonu, tüm derivasyonlarda düşük voltaj (kronik perikardit veya fazla sıvı varlığında) elektriksel alternans (QRS amplitüdünün siklik varyasyonu; fazla sıvı varlığında kalbin pandüler hareketine bağlı) saptanabilir.

EKG bulguları dört evreden geçer. Evre 1: Saatler-günler içinde devam eder. Lateral derivasyonlarda (I, II, AVF, V4-V6) ST segment elevasyonu (subepikardiyal miyokardite bağlı) şeklindedir. ST elevasyonu/t dalga amplitüdü >0,25 olması perikarditi belirler; akut miyokard infarktüsünden ayırt etmeye yardımcı olur. AVR ve V1 de resiprokal ST depresyonu ve Atriyal doku enflame ise PR depresyonu görülebilir. Daha sonra haftalar içinde evre 2: ST segmenti izoelektrik hatta gelir T dalga amplitüdü azalır PR segmenti daha deprese olur. Evre 3: ST segmenti normal kalır Lateral derivasyonlarda T dalgası inversiyonu ve Evre 4: EKG de normalleşme bazı T dalgası değişiklikleri sebat edebilir.

EKO tanıda oldukça yardımcıdır. Çoğunlukla kalp etrafında EKO'suz bir alan olarak görülür. Fibrinöz iplikçikler görülebilir. Erişkinde >25 mL efüzyon varsa, hem sistolde hem de diyastolde görülür Daha fazla sıvı varlığında, kalp perikard boşluğu içinde salınım hareketi yapar.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG akut perikarditten ziyade restriktif perikarditten şüphelenildiğinde faydalı olabilir. MRG ile aktif perikardiyal enflamasyonu ve restriksiyonun hemodinamik bulgularını gösterilebilir. BT: Kalsifikasyonu ve perikardiyal kalınlaşmayı gösterebilir.

Tedavi ve Prognoz

Tanısal ve tedavi amaçlı olarak perikardiyosentez yapılabilir. Perikardiyosentez klinik olarak tamponadı olan (düşük kardiyak output, hipotansiyon veya pulsus paradoksus >10 mmHg), bakteriyel perikarditten şüphelenilen, immün yetmezliği olan hastalarda düşünülmelidir. Tamponad olgularında acil perikardiyosentez hayat kurtarıcı özelliğindedir. Pürülan perikardiyal sıvı drene edilemeyecek kadar yoğun olabilir; bu durumda cerrahi drenaj gerekebilir. Aritmiler, miyokard perforasyonu, koroner arter veya venlerin laserasyonu, hemoperikardiyum, tamponad, pnömotoraks aort veya internal mammarian arterin yaralanması, hepatik laserasyon ve ölüm perikardiyosentez işleminin potansiyel riskleridir. Alınan örnekten sıvının niteliği (Transuda, eksuda), hücre sayısı, tipi, sitolojik inceleme, protein, LDH, şeker, trigliserid, ADA (tüberküloz) ve kültür değerlendirme yapılmalıdır. Tamponad durumunda acil intravenöz sıvı verilmelidir (diyastolik doluş basıncını geçici olarak artırmak ve stabilizasyonu sağlamak için). Vazodilatatörler ve diüretikler gibi sistemik kan basıncını düşüren ilaçlardan kaçınılmalıdır.

Spesifik Perikarditler

Spesifik perikardit etiyolojileri viral, bakteriyel, tüberküloz ve postperikardiyektomi sonrası perikardittir.

Viral Perikardit

Viral perikardit çocukluk çağı perikarditin en yaygın formudur. En sık etkenler Echovirüsler ve Coxsackie virüslerdir. ÜSYE ya da GIS enfeksiyonundan 10-14 gün sonra ortaya çıkmaktadır. Klinik: Prekordiyal göğüs ağrısı, ateş ve sürtünme sesi şeklindedir. Bazı hastalarda karın ağrısı gözlenebilir. Olguların genel durumu bakteriyel perikarditli hastalardan daha az toksiktir. Eşlik eden miyokardit varsa hastanın kliniği daha ağır olabilir. Tamponad nadirdir, ancak hastalar yakından izlenmelidir. Perikardiyal sıvı seröz veya serosanginöz olabilir ve örneklem lenfosit hakimiyeti gösterir; ancak perikarditin erken döneminde nötrofiller daha yaygındır. Viral kültürler perikardiyal sıvı, nazofarinks veya gaitadan alınabilir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) çalışmaları spesifik viral etkeni belirlemede yardımcı olabilir. Tedavi semptomatiktir. Yatak istirahati (semptomlar düzelinceye ve CRP normalleşinceye kadar) oral non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAIDs) (ibuprofen, indometazin) Steroid: NSAIDs etkisiz kalırsa, ancak bakteriyel etkenler ekarte edildikten sonra düşünülebilir. Tam iyileşme genellikle 6 haftadan önce görülür. Relaps hastaların az bir kısmında görülür ve NSAIDs veya steroidlerin verilmesi ile düzelir. Nadiren geç komplikasyon olarak restriktif perikardit gelişir.

Bakteriyel Perikardit

Bakteriyel perikardit daha nadir görülmesine rağmen ciddi, yaşamı tehdit eden bir hastalıktır. Genellikle 2 yaşın altındaki

çocuklarda görülür Klinik olarak ateş, prekordiyal göğüs ağrısı, sürtünme sesi, kalp seslerinin derinden gelmesi şeklinde klasik semptomlar vardır. Olgular bazen düşük kardiyak output ve şokla da gelebilir. Dispne, takipne ve taşikardi eşlik eden diğer semptomlardır. Hematojen yol (septik artrit, osteomyelit, menenjit veya yumuşak doku enfeksiyonu varlığında) ve direkt temas yolu (akciğer-özellikle *S. aureus*, *H. influenza* ve *S. pneumoniae* etken ise) en sık yayılım kaynaklarıdır. Tanı perikardiyal sıvıda nötrofil hakimiyeti ve kültürlerde etken mikroorganizmanın gösterilmesi ile konulur. Örnek alınmadan önce antibiyotik (AB) verilmişse; lateks aglutinasyon testi (perikardiyal sıvı, serum veya idrarda) yardımcı olabilir. *S. aureus*: Olguların yaklaşık yarısından sorumlu olan en sık izole edilen bakteridir. Ayrıca postoperatif bakteriyel perikarditlerin (kardiyak operasyondan sonraki 3 ay içinde) en sık sebebidir. Akciğer apsesi, abdominal enfeksiyon veya künt göğüs travması olan çocuklarda anaerobik bakteriler akla gelmelidir. Tedavide geniş spektrumlu AB uygulanmalıdır. Başlangıç tedavisi İ.V. penisilinaza dirençli penisilinler (nafsilin, oksasilin) veya vankomisin (metisiline dirençli *S. aureus* için risk altında olan hastalarda) + 3. kuşak sefalosporin (İ.V.) (seftriakson, sefotaksim) + immün yetmezliği olan hastalarda aminoglikozid eklenebilir şeklindedir. Tedavi daha sonra kültür ve antibiyogram sonuçları alındığında spesifik tedavi düzenlenir İ.V.AB'lere 3-4 hafta devam edilmelidir. Ancak AB'ler çoğunlukla tek başına yeterli değildir. Olgulara perikardiyal boşluğa drenaj yapılması gerekebilir. Uygun tedavi ile mortalite < %10'dur. Kötü prognoz için risk faktörleri: Gecikmiş tanı, erken cerrahi girişimin uygulanmaması, yetersiz drenaj, miyokardiyal tutulum varlığı, tamponad, septisemi, küçük yaş ve stafilokoksik hastalıktır. Konstriktif perikardit geç bir komplikasyon olarak ortaya çıkabilir (özellikle *S. aureus*, *Haemophilus influenzae* veya *Streptococcus pneumoniae* enfeksiyonlarından sonra siktir).

Tüberküloz Perikardit

Tüberküloz perikardit esas olarak gelişmekte olan ülkelerde görülür miliyer tüberküloza sekonder direkt yayılım, perikarda lenfatik yayılımla ve pulmoner infiltrasyon olmadan hematojen yayılımla gelişebilir. Klinik başlangıç sinsidir. Kilo kaybı, halsizlik, düşük dereceli ateş, gece terlemesi, dispne ve göğüs ağrısı görülebilir. Çoğunlukla PPD testi pozitifdir. Perikardiyal sıvı; serosanginöz veya hemorajiktir ve lenfosit hakimiyeti mevcuttur. Floresan boyama ile aside rezistan basiller (< %50) gösterilebilir. Perikardiyal biyopsi ile histolojik confirmasyon yapılabilir. Adenozin deaminaz düzeyi >50 U/L olması diagnostiktir. Mikobakterium kültürlerinde üreme (6 haftaya kadar uzayabilir) saptanabilir. Pulmoner tüberküloz tanısı için PCR tekniklerinin de duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir. Tedavi multi-ilaç tedavisi esastır (ilaç rezistansı riski nedeniyle). En az 2 aylık rifampisin, izoniazid, pirazinamid ve etambutol rejimi sonrasında 4 ay süreyle izoniazid ve rifampisin tedavisi oldukça etkindir 1-2

ay süreyle steroid tedavisi verilmesi enflamasyonu azaltabilir ve perikardiyal sıvının rezorpsiyonunu artırabilir. Tüberküloz perikardit, konstriktif perikarditin önde gelen nedenlerinden biridir.

Postperikardiyotomi Sendromu

Postperikardiyotomi sendromu intrakardiyak veya perikardiyal cerrahiden en az 1 hafta sonra gelişir. Cerrahi sonrası hastaların yaklaşık %30'unda görülür. Tipik olarak tek bir epizod halinde görülür, ancak haftalar-yıllar sonra tekrarlayabilir. Sebebi muhtemelen otoimmün reaksiyondur. Perikardiyal ve plevral enflamasyon olduğundan dolayı sıklıkla plöritik göğüs ağrısı mevcuttur. İritabilite, halsizlik, iştahsızlık ve artralji görülebilir.

Fizik muayenede: Sürtünme sesi ve taşikardi, sıvı retansiyonu bulguları (kilo artışı ve hepatik konjesyon) görülebilir. Tamponad çoğunlukla nadirdir. En sık atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt ve Fallot tetralojisi ameliyatlarından sonra görülür. Kardiyak transplantasyon yapılan çocukların %50 kadarında gelişir. Künt kardiyak travma, pacemaker elektrodu yerleştirilmesi ve Dressler sendromunda da (postmiyokardiyal infarkt sendromu) gelişebilir. Non-spesifik enflamasyon belirteçleri olan ESH, CRP ve lökosit sayısı yüksekliği olabilir. EKO'da maksimum miktara tipik olarak postoperatif 10. güne doğru ulaşan bir perikardiyal efüzyon saptanabilmektedir. Tipik olarak benign ve kendiliğinden sınırlanan bir durumdur. Sıvı retansiyonu için diüretikler ve NSAIDs denenebilir. Semptomatik efüzyonlarda perikardiyosentez gerekebilir.

Rekürrent perikardit: Akut bir perikardit epizodundan sonra ve 4-6 hafta süren semptomsuz bir intervalden sonra perikarditin tekrar etmesidir. İlk ataktan sonra rekürrens oranı %15-30 arasında değişmektedir. İnfeksiyöz, otoimmün, oto-enflamatuvar mekanizmalar süreçte etkilidir.

Kronik perikardit: Kronik perikardit >3 ay süren, tipik olarak kalp yetersizliği veya sistemik enflamatuvar hastalıkla birlikte olan semptomlardan oluşur. Semptomatik hastalarda standart medikal ve cerrahi tedavi uygulanır.

Konstriktif Perikardit: Konstriktif perikardit kalınlaşmış ve fibrotik perikard ile karakterizedir. Bu durum ventrikül doluşunu kısıtlar. Kalsifikasyon, hastaların %25'inde oluşur. Ventriküler sistolik fonksiyon genellikle normal kalır. Ventriküllerin diyastolik genişlemesi kısıtlanır. Pulmoner kapiller wedge basıncı ve CVP artmıştır (yüksek doluş basıncı nedeniyle). Egzersiz intoleransı, dispne, yorgunluk, kilo artışı ve senkop görülebilir. Fizik muayenede hepatomegali, splenomegali, juguler venöz dolgunluk, ödem ve asit, oskültasyonda perikardiyal knock duyulabilir (ventriküler doluşun aniden kesilmesine bağlı ortaya çıkar). Göğüs radyogramı: Normal veya yüzde %25 olguda perikardiyal kalsifikasyon şeklindedir. EKG non-spesifiktir, düşük QRS voltajı, anormal ST segmenti ve T dalgası görülebilir. BT ve MRG: Perikardın kalınlaşması ve/veya kalsifikasyonu saptanabilir. Kesin tedavisi total perikardiyektomidir. Özellikle tedavi şekli

farklı olan anormal diyastolik fonksiyon ve korunmuş sistolik fonksiyonlarla karakterize olduğundan dolayı restriktif KMP'den ayırt edilmelidir. Restriktif KMP amiloidoz, hemokromatozis, endomiyokardiyal fibroelastozis ve eozinofilik KMP gibi infiltratif süreçlere bağlıdır. Tedavisi kalp transplantasyonudur.

Anahtar Noktalar

- Perikardiyal efüzyon çocukluk çağında nadir değildir.
- Primer olarak özellikle viral kökenli akut perikarditler sık ... nedenlerinden biridir.
- Maligniteler, kollajen doku hastalıkları, kronik böbrek ... yetmezliği, Down sendromlu çocuklar perikardiyal efüzyon ... gelişimi açısından yüksek risk gruplarındadır.
- EKO perikardiyal efüzyonu göstermede altın standart olan ... görüntüleme yöntemidir.
- Perikardiyal efüzyonu olan hastalarda primer nedene ... yönelik incelemeler sürerken hastanın hemodinamisi ... değerlendirilmelidir.

- Tamponad gelişimi açısından klinik ve EKO olarak aralıklı ... değerlendirilmelidir.
- Tamponad tanısı alan hastalarda perikardiyosentez ... yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, 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). The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal. 2015;36:2921-2964.
2. Imazio M, Gaita F. Diagnosis and treatment of pericarditis. Heart. 2015;101:1159-1168.
3. Shakti D, Hehn R, Gauvreau K, Sundel RP, Newburger JW. Idiopathic pericarditis and pericardial effusion in children: contemporary epidemiology and management. J Am Heart Assoc. 2014;3:e001483.



j- Miyokarditler

Prof. Dr. İbrahim Cansaran Tanıdır

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Giriş ve Tanım

Miyokardit; klinik, histolojik, immünojenik veya immünohistokimyasal ölçütler ile tanı koyulan kalp kası iltihabı/enflamasyonudur. Tanı kriterleri yıllar içinde evrimleşmekle birlikte halen klinisyenler için zorluk olmaya devam etmektedir. Miyokarditin gerçek sıklığı subklinik olguların olması ve bazılarının da ancak ölüm sonrası tanı alabilmesi nedeni ile tam olarak bilinmemektedir. Ancak otopsi çalışmalarında genel popülasyonda insidansının %0,05-0,1 arasında olduğu ve adolesan ve çocuklarda da %0,6-1,8 olduğu saptanmıştır. Hastalık bimodal dağılım (infant döneminde ve orta ergenlik döneminde pik yapar) göstermektedir. Non-travmatik çocuk

ölümlerinde sıklığının %27'ye çıktığı bildirilmektedir. Cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde hastaneye yatışlarda erkeklerin daha fazla olduğu görülse de mortalite ve morbiditenin kızlarda daha sık olduğu bildirilmiştir. Hastalık dilate KMP'nin en sık nedenidir.

Etiyoloji

Etiyolojisinde enfeksiyöz, immün aracılıklı ve toksik nedenler ön planda gelmektedir (Tablo 1). Enfeksiyöz nedenlerden Coxsackievirus, Echovirus eskiden en sık suçlanan ajanlar iken günümüzde Parvovirüs B19 ve HHV 6 gelişmiş ülkelerde ön plana geçmiştir.

Tablo 1. Miyokardit etiyojisi

Enfeksiyöz	İmmün aracılıklı	Toksik
<p>Viral</p> <p>Adenoviruses Enteroviruses Coxsackievirus A and B Echoviruses Parvovirus B19 Influenza A and B viruses Respiratory syncytial virus Varicella virus Herpes viruses Human herpes virus 6 Epstein-Barr virus Cytomegalovirus Human immunodeficiency virus Hepatitis B and C viruses</p>	<p>Otoantijen</p> <p>Sistemik lupus eritematozus Churg-Strauss sendromu (eozinofilik granülomatosis) Hipereozinofilik sendrom Enflamatuvar barsak hastalığı Kollajen-vasküler hastalıklar Wegner granülomatozu Takayasu arteriti Dermatomiyozit Sarkoidoz Çölyak hastalığı Kawasaki hastalığı Romatoid artirit</p>	<p>Aminofilin Antrasiklinler Kloramfenikol Siklofosfamid Doksorubisin Zidovudin Metisergit Fenitoin Trastuzumab İmmün inhibitörler Kokain Etanol Arsenik Karbonmonoksit Bakır Demir Kurşun Radyoterapi Tirotoksikoz IL-2 Etanol Ağır metal Akrep sokması Yılan sokması Elektrik çarpması</p>
<p>Bakteriyel</p> <p><i>Chlamydia</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus A</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Corynebacterium diphtheria</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i></p>	<p>Hipersensitivite</p> <p>Sulfonamide Sefalosforin Diüretik Trisiklik antidepresan</p>	

Tablo 1. Devamı

Enfeksiyöz		İmmün aracıklı		Toksik
Fungal	<i>Candida</i> <i>Actinomyces</i> <i>Aspergillus</i> <i>Cryptococcus</i> <i>Histoplasma</i> <i>Blastomyces</i> <i>Nocardia</i>			
Protozoal	<i>Trypanosoma cruzi</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Babesia</i>			
Paraziter	<i>Schistosoma</i> <i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Trichinella spiralis</i> <i>Ascaris</i>			
Rickettsial	<i>Coxiella burnetii</i> <i>Rickettsia prowazekii</i> <i>Rickettsia rickettsii</i>			
Spirochetel	<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Leptospira</i> <i>Treponema pallidum</i>			

Patofizyoloji

Viral ajan veya enflamatuvar ajan ile karşılaşıldıktan sonra 3 fazlı cevap gerçekleşir.

1. Faz: Bir-dört gün kadar sürer. Hücre hasarı ve nekroz gelişir. Bu sırada viral temizlenme gerçekleşir. Sistemik immün cevap gerçekleşir.

2. Faz: Bir-dört hafta kadar sürer: Direkt T-hücre aracılı hücre hasarı, sitokin aracılı hücre hasarı ve çapraz reaktif otoantikolar ile oluşur.

3. Faz: Aylar-yıllar sürer: Hastalığa/enflamasyona konağın verdiği cevaba göre (enflamasyonun ve viral ajanın yok edilmesi veya devamlılığına göre) hastalık ya iyileşebilir, enflamatuvar KMP, viral kalp hastalığı veya dilate KMP gelişebilir.

Klinik Bulgular

Miyokarditin bulguları asemptomatikten, generalize hastalık, akut kardiyojenik şok ve ani ölüme kadar değişkenlik gösterir. Hastalarda 1-2 hafta öncesinde solunum yolu veya gastrointesinal hastalık öyküsü vardır.

Ateş, miyalji, keyifsizlik, döküntü, solunum sıkıntısı, karın ağrısı, iştahsızlık, kusma, göğüs ağrısı, dispne, egzersiz intoleransı, senkop, takipne, taşikardi, her türlü aritmi, daha ağır hastalarda düşük kardiyak debi, hipotansiyon, bozulmuş perfüzyon, zayıf nabızlar, asidoz malign aritmiler, şok ve ölüm görülebilir. Perikarditle birlikte olduğunda frotman duyulabilir.

Klinik fenotipleri ise 4 grupta toplayabiliriz:

a) Dilate KMP tipi: Tanıdan birkaç hafta önce bir enfeksiyon öyküsü vardır. Sol ventrikül dilate olmuştur ve EF/KF (sistolik disfonksiyon) düşük saptanır.

b) Fulminan miyokardit tipi: Tanıdan 2-4 hafta önce bir enfeksiyon öyküsü vardır. Ani gelişen bir kalp yetmezliği kliniği vardır. Şok, multiorgan yetmezliği, önemli sol ventrikül disfonksiyonu görülür.

c) Akut koroner sendrom tipi: Göğüs ağrısı, dispne ve kardiyak markerlerde yükselme ile seyredir. Kardiyak sistolik fonksiyonlarda hafif düşme vardır. Sol ventrikül genişliği normal aralıklardadır. Özellikle Parvovirus B19 miyokardiyal endotelial hücreleri hedef aldığı için akut koroner sendrom tipinde daha çok saptanır.

d) Ani kardiyak ölüm: Ani kardiyak ölüm saptanan infant hastaların %9 kadarında miyokardit bulguları saptanmıştır.

Tanı

Tanının koyulabilmesi için öncelikle hastalıktan şüphelenmek gerekmektedir. Mevcut klinik bulguların saptandığı tüm hastalarda aklımızın kenarında miyokardit tanısı olmalıdır.

Laboratuvar ve Tanı Yöntemleri

Tam kan sayımı, karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, tiroit testleri, sedimantasyon hızı, CRP, CPK izoenzimleri, kardiyak troponin 2 veya T ve brain natriüretik faktör seviyesi (BNP). Pedyatrik hastalarda nedeni bilinmeyen kardiyak disfonksiyon saptandığında troponin T için cut-off değeri level of 0,052-0,088 ng/mL üzerinde olması miyokardit lehine saptanmıştır. Troponin yüksekliğinin yanında BNP yüksekliğinin olması tanıyı daha da destekler. Ancak BNP yüksek troponin düşük olan ve miyokardit geçiren hastalarda klinik gidişin daha kötü olduğu bildirilmiştir.

Hastalık yapacak viral ve bakteriyel ajanlar için PCR/antikorlar ve kültürlerin gönderilmesi tanıda yardımcı olacaktır. Burada troponin ve BNP veya NT pro-BNP düzeylerinin yaşa göre değiştiğine özellikle dikkat edilmesi gerekir. Bu değerlerin yüksek çıkması durumunda hastanın yaşına göre yüksek olup olmadığının kontrolü önemlidir.

EKG: Elektrokardiyografik değişiklikler spesifik değildir, sinüs taşikardisi, atriyal ve ventriküler aritmiler, kalp bloğu, azalmış QRS voltajları, ve spesifik olmayan ST-T değişiklikleri genellikle akut iskemi bulgularıdır. %90 kadar hastada anormallikler saptanırken, %50 kadar hastada aritmiler görülebilir. Normal EKG miyokardit tanısını dışlamaz!

Akciğer grafisi: Ağır olgularda göğüs grafilerinde; kardiomegali, pulmoner vaskülarite artışı, pulmoner ödem veya plevral efüzyonlar olabilir.

EKO: Ventrikülün sistolik fonksiyonu azalmış, kalp boşluklarında genişleme, mitral kapak yetersizliği ve bazen perikardiyal efüzyon görülebilir. Sol ventrikül kas kalındığında azalma, duvar hareket kusurları saptanabilir. Sistolik fonksiyonların bozulmadığı hastalarda diastolik fonksiyonların takibi önemlidir.

MRG: Biyopsiden sonra en önemli tetkiktir. Bu nedenle non-invaziv gold standart tetkik olarak görülmektedir. Tecrübeli bir radyoloji uzmanı kardiyak MRG ile miyokardit tanısı koyabilir. Eğer MRG bulguları miyokardit ile uyumlu değil ancak klinik olarak miyokardit var ise MRG bulguları daha ortaya çıkmamış olabilir. Bu durumda 1-2 hafta sonra tekrar MRG çekilerek değerlendirilme önerilir. T1-T2 sekansı, bölgesel veya global extracellular volume artışı, bölgesel geç gadolinyum tutulumu (LGE) hastalıktan şüphelenilmesi ifade eder (Lake Louise Criterias, 2018).

EMB: Altın standart tanı yöntemidir. Ancak girişimsel bir yöntem olması ve komplikasyonlar nedeni ile çocuklarda yapılması biraz daha arka plana atılmıştır. Yapıldığında enflamatuvar hücre infiltratları veya miyozit hasarı belirlenebilir ve PCR ile viral analiz yapılabilir. Deneyimli kişiler tarafından depo hastalığı, mitokondriyal hastalık gibi farklı KMP şüphesi olanlarda yapılmalıdır. Dezavantajları arasında yamasal tutulum olanlarda alınan materyalin tanı koydurmaya yetmemesi, tanı koyulması için fazla miktarda örnek alınmasıdır. Bu nedenle Amerikan Kalp Cemiyeti rutin tanıda çocuklarda EMB önermemektedir.

Tablo 2. Miyokarditte tanı

Klinik bulgular
Akut göğüs ağrısı
Yeni başlayan (0-3 ay) veya kötüleşen kalp yetmezliği bulguları (istirahatte veya egzersizde dispne ve/veya sol ve/veya sağ kalp yetmezliği belirtileri olsun veya olmasın yorgunluk)
Subaküt/kronik (>3 ay) veya kötüleşen kalp yetmezliği bulguları (istirahatte veya egzersizde dispne ve/veya sol ve/veya sağ kalp yetmezliği belirtileri olsun veya olmasın yorgunluk)
Çarpıntı, aritmik semptomlar, senkop, atlatılmış kardiyak arrest
Açıklanamayan kardiyojenik şok
Tanısal kriterler
EKG/Holter/Efor testi anormallikleri 1-3. derece atriyoventriküler blok veya dal bloğu, ST/T dalga değişikliği (ST elevasyonu veya ST elevasyonu olmayan, T dalgası inversiyonu), sinüs arresti, ventriküler taşikardi veya fibrilasyon ve asistol, atriyal fibrilasyon, azalmış R dalgası yüksekliği, intraventriküler iletim gecikmesi (geniş QRS kompleksi), anormal Q dalgaları, düşük voltaj, sık prematüre atımlar, supraventriküler taşikardi
Artmış kardiyak troponinler (TnT veya TnI)
EKO/anjio/MRG'de yapısal veya fonksiyonel anormallikler Yeni, başka türlü açıklanamayan sol ventrikül ve/veya RV yapısı ve işlev anormalliği (asemptomatik deneklerde rastlantısal bulgular da dahil): Bölgesel ventriküler duvar hareketi anormallikleri (ventriküler dilatasyon olsun veya olmasın) veya global sistolik veya diastolik fonksiyon anormalliği (artmış duvar kalınlığı olsun veya olmasın), veya Kalp içinde trombüs ve/veya perikardiyal efüzyon
MRG'de ödem ve/veya LGE
Klinik şüpheli miyokardit: ≥ 1 klinik ve ≥ 1 farklı alt başlılardaki tanısal kriter varlığında düşünülür. Ancak hastalarda; 1. Koroner arter hastalığı olmamalıdır. 2. Sendromu açıklayabilecek bilinen önceden var olan kardiyovasküler hastalık veya kalp dışı nedenlerin (örneğin; kapak hastalığı, doğuştan kalp hastalığı, hipertiroidi gibi hastalıkların -metne bakınız-) olmaması gerekir. Şüpheli hastalık kriterlerindeki kriter sayısı arttıkça artar. Hasta asemptomatik ise ≥ 2 tanı kriterleri karşılanmalıdır.

Tedavi

Miyokardit için primer tedavi destekleyicidir. Akut miyokardite eşlik eden ventrikül disfonksiyonu ve ritim bozukluğu varsa yoğunbakımda izleminin yapılması uygundur. Tedavi başlıkları;

1. Egzersiz kısıtlaması

- Akut miyokardit sonrası minimum 6 ay egzersiz kısıtlaması önerilir.
- Egzersiz bu esnada kontrendikedir.

2. Konvansiyonel KKY tedavi (medikal, mekanik -ECMO-VAD)

- Digoksin: ÖNERİLMİYOR!
- NSAİD ilaçlar: ÖNERİLMİYOR! Hastalarda parasetamol tercih edilmez.
- Stabil KKY olan hastalarda:
 - Diüretikler
 - ACE inh
 - Aldosteron antagonistleri
 - Anjiyotensin reseptör blokerleri
 - +/- Beta-blokerler (carvedilol, dikkatli kullanılmalı)
- Stabil olmayan KKY olan hastalarda:
 - İnotropik ajanlar
 - Entübasyon ve mekanik ventilatör desteği
 - Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO)
 - Ventricular assist device (VAD)

3. Antiaritmik tedavi (amiodarone, ICD, ECMO ...)

4. İmmün modülatör,immünoşüpressif ve antiviral tedavilerdir.

- Antiviral tedaviler: Biyopsi sonucunda spesifik bir etken saptandı ve sol ventrikül disfonksiyonu var ise verilmesi önerilir.
- Coxsackievirus: Ribavirin and interferon-alfa (IFN- α), pleconaril
- Enterovirus: İnterferon-beta (IFN- β), IFN- α , pleconaril
- Adenovirus: IFN- β , cidofovir
- CMV: Ganciclovir, valganciclovir, cidofovir
- HHV6: Ganciclovir veya valganciclovir
- HSV: Asiklovir
- Severe acute respiratory syndrome-Coronavirus-2: remdesivir

b. İmmün modülatör, immünoşüpressif tedaviler

- IVIG
- Steroid
- Steroid + cyclosporine veya azathioprine
- Diğer: TLR-4 antagonistleri, antibody removal (IgG3), anti CD3 antikorları

5. Kalp nakli

Miyokarditli hastalarda immünmodülasyon tartışmalıdır. Akut veya fulminan miyokarditte intravenöz immünglobulin denenebilir; steroidlerin kalp fonksiyonlarını iyileştirebildiği söylene de çocuklarda kullanımları konusunda veriler yeterince ikna edici değildir. İmmünoşüpresyon alan desteği kesilen hastalarda relapslar bildirilmiştir. Miyokardit için spesifik antiviral tedavi rutin öneren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak miyokardiyal biyopside sorumlu ajan saptanması durumunda enfeksiyon hastalıkları ile beraber hasta konsulte edilerek tedavi başlanabilir.

Doğal seyir: Tüm olguların yaklaşık 2/3'ünde (yaklaşık %61-65) tam düzleme izlenir. Ani ölüm %5-10 sıklığında görülür. Ciddi LV etkilenmesi olan hastalarda (EF <%35): %25 düzleme, %50 kronik dilate KMP, %25 transplantasyon-ölüm görülmektedir.

KAYNAKLAR

- M Law Y, K Lal A, Chen S, Čiháková D, T Cooper Jr L, Deshpande S, Godown J, Grosse-Wortmann L, D Robinson J, A Towbin J, American Heart Association Pediatric Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young and Stroke Council. Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021;144:e123-e135.
- Moss & Adams' Heart Disease in infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult 10th Edition, by Robert E. Shaddy (Author), Robert E. Shaddy MD (Editor), Daniel J Penny (Editor), Timothy F. Feltes MD (Editor), Frank Cetta MD FACC FASE (Editor), Seema Mital (Editor). 2022, Wolters Kluwer. 55. Bölüm Myocarditis, yazarlar Kathleen E. Simpson, Shafkat Anwar, Charles E. Canter. ISBN-13: 978-1975116606 ISBN-10: 1975116607
- L P Caforio A, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, B Felix S, Fu M, Heliö T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, M Pinto Y, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, M Elliott P, European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease. Eur Heart J. 2013;34:2636-2648, 2648a-2648d.



BÖLÜM 9

SOLUNUM YOLU HASTALIKLARI



SOLUNUM YOLU HASTALIKLARI

a- Üst Solunum Yolu Hastalıkları

Prof. Dr. Seda Geylani Güleç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Üst solunum yolları; burun, paranazal sinüsler, orta kulak, nazofarenks, orofarenks, larenks ile adenoid ve tonsillalardan meydana gelmektedir. Bu bölgedeki enfeksiyon etkeni çoğunlukla virüslerdir. Ancak viral etkenlerin neden olduğu enfeksiyonlar kişinin günlük aktivitelerinde kısıtlanmaya, iş ve okul devamsızlıklarına neden olmaktadır. Soğuk algınlığında AB tedavinin yeri olmamasına karşın özellikle ateşin yükseldiği ve öksürüğün bulunduğu durumlarda hekimler AB yazma hastalarsa AB isteme eğilimindedir.

Viral ÜSVE

Virüslerin neden olduğu "hafif" seyirli bir hastalıktır. En sık görülen akut solunum yolu enfeksiyonudur. Çocuklar yılda genellikle 3-8 kez, erişkinler 2-5 defa soğuk algınlığı geçirebilir. Kreş ve okula giden çocuklarda özellikle kreşin ilk yıllarında daha sık görülür. Kötü havalandırma, güneş ışınlarının az oluşu, toplu yaşam gibi faktörler soğuk algınlığı gelişmesini kolaylaştırır. Soğuk havanın viral ÜSVE nedeni mi olduğu tartışmalı bir konudur.

Sıklıkla damlacık yolu (influenza bulaşında sık), ellerle bulaş, kirli ellerle direkt temas ya da kontamine yüzeylere el teması, küçük aerosoller (RSV bulaşında önemli) gibi farklı yollarla bulaşmaktadır. İnkübasyon süresi sıklıkla 24-72 saat olup, en sık belirtiler burun akıntısı (sıklıkla kalın, opak ya da renkli bir akıntı), boğaz ağrısı, öksürük (geç başlar), ateş, baş ağrısı, kırgınlık hissi ve burunda kızarıklık, hassasiyet ve kabuklanmayı içermektedir.

Küçük çocuklarda ateş, huzursuzluk ve hapşırma şeklinde başlar, sonra burun akıntısı, daha sonra da genellikle burun tıkanıklığı olur. Küçük bebekler burun solunumu yaptıkları için burun tıkanıklığı nedeniyle beslenmeleri zorlaşır, hatta solunum sıkıntısı ortaya çıkabilir. Sıklıkla 3-7 gün içinde iyileşme görülür, nadiren iki haftaya (influenza olabilir) kadar uzayabilir. Çocuklarda ateş birkaç saatte kaybolabilir ya da üç gün kadar da sürebilir. Eğer üç günden sonra ateşin tekrar ortaya çıktığı durumlarda otitis media gibi komplikasyonlar araştırılmalıdır.

Tedavide AB'lerin yeri yoktur ve ikincil bakteri enfeksiyonlarını önleme amaçlı kullanılmaz. Semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Ateşli dönemde yatak istirahati önerilir, parasetamol verilir. Ancak Reye sendromu riski nedeniyle asetilsalisilat kullanılmamalıdır.

Ödem çözücüler ve öksürük şurupları semptomları hafifletebilse de, hastalığı önlemez, tedavi etmez, hastalık süresini kısaltmaz. Korunmada gripli kişilerden yaklaşık 2 m uzak durulmalı, gripli kişiyle temas mümkün olduğunca kısa tutulmalı, hasta kişi maske takmalı, ellerini yıkamalıdır. Yüksek risk grubunda olan kişiler gripli hasta ile temastan kaçınmalı eğer bu mümkün değilse maske kullanmalıdır.

İmmünyetmezlikli olgular; akciğer, kalp ve metabolik hastalığı (diabetes mellitus, obezite gibi) olanlar, 65 yaş üzeri ve 5 yaş altı (özellikle <2 yaş çocuklar) hastalar, 19 yaşından genç olup uzun süreli aspirin kullanan kişiler ile gebeler takip edilmelidir.

Tonsillofarenjit

Değişik mikroorganizmaların yol açtığı, akut enflamasyonla seyreden, farinks ve tonsillaları etkileyen üst solunum yolu hastalığıdır. Toplu yaşam yerlerinde (kışla, okul, kreş) ve sosyo-ekonomik düzeyi düşük toplumlarda sıktır. Sıklıkla kış ve ilkbahar aylarında görülür. Etken erişkinlerde %90 çocuklarda %60-75 oranında viraldir. Viral olmayan olguların hemen hepsinde etken A grubu beta-hemolitik streptokok (AGBHS) olup, en sık 5-15 yaşındaki çocuklarda görülmektedir. İki yaş altında maternal antikorların koruması ve AGBHS'nin mukozaya yapışmasında yetersizlik nedeniyle nadirdir ve etken virüslerdir. Bulaş yoluna bakıldığında; AGBHS'lar sıklıkla hava yolu ve yakın temasla ya da deri lezyonlarından bulaşmaktadır. C ve G grubu beta-hemolitik streptokoklar, besin kaynaklı farenjit salgınlarına neden olabilmektedir. İnkübasyon süresi 2-4 gündür. Klinikte ani başlayan ateş, yutkunma ile boğaz ağrısı, bulantı, kusma ve baş ağrısı başlıca semptomlardır. Fizik muayenede; faringeal eritem, tonsillalarda hipertrofi ve pürülan eksuda görülür. Ön servikal lenf nodları büyümüş ve hassastır. Yumuşak damakta peteşiler görülebilir. Tanıda aşağıda gösterilen Modifiye Centor kriterleri kullanılır. Skorlara göre AGBHS riski Tablo 1'de gösterilmiştir. Tanıda hızlı tanı testleri kullanılır ve testlerin duyarlılığı %76-87, özgüllüğü, %92-100'dür. Duyarlılığı düşük olduğu için kültürün yerini alamaz. Test pozitif ise AGBHS tonsillofarenjit kabul edilerek tedavi verilir. Yetişkinlerde AGBHS tonsillit olasılığı ve buna bağlı sekeller seyrek olduğu için negatif hızlı tanı testi AGBHS'u ekarte etmek için yeterlidir.

Tedavide AB tedavisi önerilir. AGBHS tonsilla ve boğaz enfeksiyonu tedavisinde ilk seçenek AB penisilinlerdir. Öncelikle,

Tablo 1. AGBHS tanı kriterleri ve yaklaşım boğaz ağrısı ile gelen hastada

Ateş öyküsü (>38 °C)		1 puan
Ağrılı ve hassas ön servikal lenfadenopati		1 puan
Tonsillalar üzerinde eksuda/hiperemi bulunması		1 puan
Burun tıkanıklığı/akıntısı, hapşırma, ses değişikliği, öksürük, konjonktivit bulunmaması		1 puan
Yaş		
3-14		1 puan
Skor	AGBHS riski	Yaklaşım
0	%1-2,5	Semptomatik tedavi verilir.
1 %5-10		
2	%11-17	Boğaz kültürü veya hızlı antijen testi sonucuna göre AB tedavi başlanır.
3 %28-35		
4	%51-53	Ampirik AB tedavi başlanır. Boğaz kültürü veya hızlı antijen testi negatif çıkarsa tedaviyi sonlandırılır. Tanı-boğaz kültürü AGBHS tonsillit tanısında altın standart boğaz kültürüdür. Duyarlılık: %90-95'tir. Sürüntü her iki tonsilla yüzeyi ile farinksten alınmalıdır. Ağızdaki diğer bölgelere işlem öncesi ve sonrası dokunulmaktan kaçınılmalıdır.

Tablo 2. AGBHS tedavisinde kullanılan antibiyotikler ve dozları

İlaç	Günlük doz-çocuk	Günlük doz-yetişkin
Penisilin V	50-100 iu mg kg	500 mg x 3-4
Benzatin penisilin	600.000 ünite	1.200.000 ünite
Amoksisilin	20-45 mg/kg (maksimum 1 gr)	250-500 mg x 3
Eritromisin	40 mg/kg (2-4 dozda) (maksimum 1 gr)	500 mg x 2-4
Klindamisin		20 mg/kg (3 dozda) (maksimum 1,8 gr)

10 gün süreli ağızdan penisilinle tedavi yeğlenmelidir. Ağızdan tedaviye uyum sorunu, hastada ya da ailesinde romatizmal kalp hastalığı varsa kas içine tek doz benzetin penisilin verilmelidir. Penisilin alerjisi varsa eritromisin başlanmalıdır. Tablo 2'de AGBHS tedavisinde kullanılabilir AB'ler gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Nelson textbook of pediatrics Edition: 21st, 2019.
2. Red Book 2018-2021 Report of the Committee on Infectious Diseases 31. edition

b- Çocuklarda Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları

Doç. Dr. Meltem Erol

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başçılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonları bronşiyolit ve pnömoni olarak tanımlanmaktadır.

BRONŞİYOLİT

Giriş ve Tanım

Bronşiyolit bronşiyollerin enflamasyonuna bağlı bulguların geliştiği bir alt solunum yolu enfeksiyonudur.

Epidemiyoloji

Sıklıkla 2 yaşından küçüklerde sonbahar ve kış aylarında görülen bir tablo olup 2 aydan küçük bebeklerde hastaneye yatış gerektirecek ciddiyette olabilir. Hastalığın ciddiyetini prematürelilik, 12 haftalıktan küçük yaş, kronik akciğer hastalığı, hava yollarında anatomik bozukluk, konjenital kalp hastalığı, immün yetmezlik, nörolojik hastalık, sigara, kalabalık ortam gibi çevresel faktörler etkileyebilir.

Etiyoloji ve Patogenez

Çeşitli virüsler bronşiyolite yol açabilir. En sık etken respiratuvar sinsisyal virüs, ayrıca rinovirüs parainfluenza virüs, metapneumo virüs, influenza virüs, adenovirüs, koronavirüs ve bocavirüs nadiren de *Mycoplasma pneumoniae* ve *Bordetella pertussis* etken olarak görülmektedir. Hastalığın seyri sırasında akut enflamasyon, küçük hava yolları çeperinde bulunan epitel hücrelerinde ödem ve nekroz, artmış mukus yapımı ve bronkospazm vardır.

Patoloji

Enfeksiyon başlangıcından 18-24 saat sonra gelişen terminal bronşiyolepitel hücrelerinde enflamasyon, nekrozu, siliyer disfonksiyon ve peribronşiyoler lenfositik infiltrasyon mevcuttur. Küçük bebeklerde zaten dar olan terminal bronşiyol lümeni enflamasyon ve mukus birikimi ile daha da daralır.

Klinik

Sıklıkla iki yaş altı çocuklarda, düşük seviyede ateş (genellikle 38,3 °C'nin altındadır), öksürük, hışıltı (wheezing), hızlı solunum, artmış solunum çabası, subkostal-interkostal çekilmeler gibi solunum sıkıntısına ait klinik bulgular gözlenir. Öncesinde sıklıkla, iki üç gün süren burun akıntısı/tıkanıklığı gibi üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları mevcuttur. Ekspiriyumda

uzama, ince veya kaba raller vardır. Hipoksemi, konjunktivit, farenjit, otit görülebilir. Ağır hastalarda solunum zorluğunun bulguları olarak çekilmeler, burun kanadı solunumu, inleme, siyanoz, periferik dolaşımda bozulma oluşur. Hava yolu çok daraldığında solunum sesleri ve hışıltı duyulmaz hale gelebilir. Süreç genellikle kendi kendini sınırlar ancak hastanın yaşına, altta yatan hastalık olup olmamasına ve etkene göre hastalığın süresi değişir. Dehidratasyon ve sekonder bakteriyel enfeksiyon gibi komplikasyonlar yanında solunum yetmezliği, apne nedeniyle mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç duyulabilir.

Radyoloji

Rutin olarak akciğer grafisi çekilmesine gerek yoktur; ayırıcı tanı gerekiyorsa veya komplikasyon düşünülüyorsa çekilir. Genellikle havalanma artışı ve peribronşiyal kalınlaşma ve yama tarzı atelektaziler vardır.

Laboratuvar Bulguları

Virolojik çalışmalarla etken belirlenebilir. Nazofarengeal sekresyonlarda ELİSA, immüno Floresan veya polimeraz zincir reaksiyonu yöntemleriyle antijenin gösterilmesi ile mümkündür.

Ayırıcı Tanı

Hastanın yaşı, öykü ve fizik muayene bulguları tanı koydurmaya yeterlidir. Ayırıcı tanıda;

Tekrarlayan, virüs ilişkili hışıltı atakları,

Astım,

Yabancı cisim aspirasyonu,

Aspirasyon pnömonisi,

Kronik akciğer/konjenital kalp hastalıkları,

Kalp yetmezliği,

Vasküler halka yer alır.

Tedavi ve Prognoz

Hastalığın ciddiyeti açısından hastalar mutlaka aralıklı değerlendirilmelidir. Klinik bulgular saatler içinde değişken olup hasta toksik görünümüne gelebilir. Sıvı alımı, beslenme, idrar çıkışına bakarak hidrasyon değerlendirilmeli, siyanoz, huzursuzluk ve uykuya eğilim açısından izlem yapılmalıdır. Genel olarak destekleyici tedavi uygulanır. Burnun aspirasyonu, oksijenle solunum desteği yararlıdır. İn hale bronkodilatatörler (salbutamol, epinefrin) ve sistemik steroidler rutin

kullanılmamalıdır; hipertonsalin kullanımı faydalı olabilir. Altta yatan hastalığı olanlarda belli koşullarda ribavirin önerilmektedir. Öncesinde sağlıklı olan bebeklerde prognoz iyi olup hastalık komplikasyonsuz iyileşmektedir.

PNÖMONİ

Giriş ve Tanım

Pnömoni akciğerin parankiminin akut enfeksiyonudur. Akciğer dokusunun normal olduğu durumlardaki enfeksiyona primer; kistikfibrozis, bronşektazi, immotilsilia, yabancı cisim aspirasyonu gibi akciğer dokusunun patolojik olduğu durumlardaki enfeksiyona sekonder pnömoni denmektedir. Toplumdan edinilmiş pnömoni hastane dışından (toplumdan) kazanılan bir etkenle akciğer parankiminin akut enflamasyonudur.

Epidemiyoloji

Pnömoni dünya genelinde belirgin morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Hastalık insidansı 5 yaşından küçük çocuklarda en yüksektir.

Etiyoloji ve Patogenez

Pnömoni patojenlerinin en iyi tanı yöntemleriyle bile ancak 3/4'ü belirlenebilmiş durumdadır. Beş yaşından küçüklerde virüsler daha yüksek sıklıkta görülürken (sütçocuklarında en az %50) 5 yaş üstünde atipik bakteriler etken daha sık rastlanır (Tablo 1). Bakteriler arasında en sık etken *Streptococcus pneumoniae*'dir. Tüberküloz gelişmekte olan ülkelerde bütün pnömonili hastalarda akla gelmelidir.

Patoloji

Pnömonide alveoller enfeksiyon etkenini içeren ödem sıvısı, konjesyon, dökülenepitel hücreleri, eritrosit infiltrasyonu ile (kırmızı hepatizasyon) doludur. Ardından fibrin birikimi ve makrofaj aktivitesi ile eritrositlerin dejenerasyonu ve lökosit infiltrasyonu alveolleri doldurur (beyaz hepatizasyon).

Klinik

Pnömoni semptomları genellikle özgün değildir; klinik durum sorumlu olan patojene, konağın özelliklerine ve hastalığın şiddetine bağlı değişkendir (Tablo 2). Yüksek ateş, öksürük, düşkünlük, halsizlik, iştahsızlık vardır. Karın ağrısı olabilir. Özellikle küçük çocuklarda ve bebeklerde belirti ve bulgular sinsi olabilir. Bakteriyel enfeksiyonu olanlarda klinik daha ağır seyretektedir. Akciğerin tutulumu nedeniyle takipne, siyanoz, solunum güçlüğü, yan ağrısı ve interkostal/suprasternal çekilmeler mevcuttur. Uzamış ateş, öksürük ve solunum bulguları birlikteliği (takipne, solunum sıkıntısı) pnömoniyi düşündürür. DSÖ kılavuzuna göre takipne ve retraksiyon alt solunum yolu enfeksiyonunun en iyi iki belirleyicisidir.

Radyoloji

Pnömonide radyolojik bulgular pnömoninin etkenine göre değişkenlik gösterir (Tablo 2). Rutin akciğer grafisi, hafif olgularda gerekli değildir. Radyografik tetkikler ayaktan tedavi edilebilecek kadar iyi olanlara gerekli değildir. Tedaviye yanıt alınmayan durumlarda, belirgin hipoksi ve solunum yetmezliği varlığında, hasta üç yaşında küçükse, akut odağı belli olmayan ateş >39 °C ve beyaz küre >20,000/mm³ ise, hastada komplikasyon düşünülüyorsa, hastane yatışı gerekiyorsa, tekrarlayan pnömoni varlığında, bağışıklık kusuru olanlarda, solunum yetmezliği yapan diğer hastalıkların dışlanması gerektiğinde akciğer grafisi çekirilmelidir.

Beklenen iyileşme seyrinde kontrolü gerekli değildir. Göğüs kafesi ultrasonografisi ve bilgisayarlı tomografi, parapnömonik efüzyon, nekrotizan pnömoni veya akciğer apsesi gibi komplike durumlarda çekilmelidir.

Laboratuvar Bulguları

Pnömoniyeye yol açan etkenlerin ortaya konması için invaziv testler önerilmemektedir. Ayaktan takip ve tedavi edilenlere

Tablo 1. Yaşa göre pnömoni etkenleri

Yaş	Bakteri	Atipik bakteri	Virüs
<3 hafta	Grup B streptokoklar Gram-negatif enterik basiller <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Treponema pallidum</i>		Sitomegalovirüs Herpes simpleks virüs
3 hafta-3 ay	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Bordetella pertussis</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>	RSV PIV, influenza, hMPV, adenovirüs, rinovirüs
3 ay-5 yaş	<i>S. pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> tip b <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	RSV, PIV, influenza, hMPV, adenovirüs, rinovirüs
>5 yaş	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>	<i>M. pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	İnfluenza ve diğer solunum yolu virüsleri

Tablo 2. Pnömoni etiyojisine yönelik klinik ve radyolojik ipuçları

Etiyoloji	Klinik özellikler	Radyografik özellikler
Bakteriler	Her yaşta Ani başlangıç Hasta görünüm Üşüme, titreme Orta-ağır solunum sıkıntısı Fokal oskultasyon bulguları Lokal göğüs ağrısı Lökosit sayısı $\geq 15000/\text{microL}$ Akut faz reaktanları yüksek	Alveoler infiltrasyon Segmental konsolidasyon Lobler konsolidasyon «Yuvarlak» pnömoni Komplikasyonlar: Plevral efüzyon/ampiyem Akciğer absesi Nekrotizan pnömoni Pnömotosel
Viral	Genellikle <5 yaş çocuklar Kademeli başlangıç Üst solunum yolu belirtileri Düşkün olmayan görünüm Yaygın bilateral dinleme bulguları Hışıltı	İnterstiyel infiltrasyon
Bebeklerde afebril pnömoni	Genellikle 2 hafta-4 ay arası bebekler Sinsi başlangıç Burun akıntısı Kesik kesik, güçlü öksürük Tam kan sayımında eozinofili	Hiperinflasyona eşlik eden interstiyel infiltrasyon
Atipik bakteriler (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Chlamydia pneumoniae</i>)	Her yaşta (en sık ≥ 5 yaşta) Halsizlik, kas ağrısı, baş ağrısı, döküntü, konjonktivit, fotofobi, boğaz ağrısını izleyen ani başlangıç Giderek kötüleşen kuru öksürük Hışıltı Akciğer dışı organ/sistem tutulumu (Steven-Johnson sendromu, hemolitik anemi, hepatit gibi)	İnterstiyel infiltrasyonlar
<i>M. tuberculosis</i>	Her yaşta Kronik öksürük Diğer sistemleri de içeren belirti ve bulgular Temas öyküsü	Mediastinal veya hiler LAP

rutin tam kan sayımı önerilmez. Akut faz belirteçlerinin ölçümü, klinik ve radyolojik belirti ve bulguların üzerine çok az katkı sağlar. Eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein veya diğer akut faz belirteçleri toplumdan edinilmiş pnömoninin etkeninin viral mi, bakteriyel mi olduğunun ayırımında faydalı değildir. Pulse oksimetre ve kan gazı ölçümü hipoksemi düşünüldüğünde ve ciddi pnömonide yararlıdır. Hastaneye yatırılanlardan kan kültürü, süt çocuğu ve küçük çocuklarda nazofaringeal aspirat örneği alınıp, RSV ve diğer virüsler için PZR yapılabilir. Plevral efüzyon varlığında tanı amaçlı plevral aspirasyon yapılabilir.

Pnömonide Hastaneye Yatış Endikasyonları

Yaşı 3 ayın altındaysa, apne, toksik görünüm, inleme, hızlı solunum varsa, oksijen satürasyonu %92'nin altındaysa ve yetersiz besleniyorsa, dehidratasyon bulguları varsa yatış önerilir.

Ayrıca tekrarlayan pnömoni, ilerleyici yakınma ve bulgular, hızlı radyolojik kötüleşme, ampiyem, ek hastalıklar (astım, kronik akciğer, doğumsal kalp, nöromusküler hastalıklar, diyabet), uyumsuz aile (sosyal endikasyon) varlığı da yatış endikasyonudur.

Ağır solunum sıkıntısı, bilinç bulanıklığı, hipotansiyon, şok, tükenmeye bağlı solunum ve nabız hızı yüksekliği, tekrarlayan apne, yavaş ve düzensiz solunum yoğun bakıma yatış endikasyonudur.

Pnömonili çocuklarda yatış endikasyonları:

- Toksik görünüm (ateş > 39 °C, taşikardi, kapiller dolun zamanı >2 saniye, dehidratasyon ve solunum sıkıntısı)
- Şuur değişiklikleri
- Solunum sıkıntısı: çekilmeler (interkostal subkostal, suprasternal), burun kanadı solunumu, vb.
- Oksijen satürasyonunun oda havasında %92'den az olması
- Apne veya takipne (0-2 ay >60/dakika; 2-12 ay >50/dakika; 1-5 yaş >40/dakika; >5 yaş >30/dakika)
- Süt çocuğunun beslenememesi veya büyük çocukta dehidratasyon bulgusunun olması
- Plevral efüzyon
- Yaş faktörleri (2 aydan küçük, 3 yaş altı lobler pnömoni, 5 yaş altı birden fazla lob tutulumu)

- Kronik hastalığa sahip olanlar; akciğer (astım dahil), kalp, böbrek hastalıkları, diabetes mellitus, anemi (orak hücreli anemi dahil), kanserler, nörometabolik hastalıklar, genetik sendromlar vb.
- İmmün baskılanmış konak
- Etken (metisiline dirençli *S. aureus*) veya bakteri/virüs ko-enfeksiyonu gibi)
- Ayaktan tedavi sırasında kötüleşme
- Ailenin gerekli tedavi ve desteği veremeyeceği durumlar

Ayırıcı Tanı

Göğüs radyografisinde akciğerde infiltrasyonların olduğu ve ateş, öksürük, takipne ve nefes darlığı olan bir çocukta pnömoni öncelikle akla gelmelidir. Ayrıca yabancı cisim aspirasyonu, astım, gastroözofageal reflü, kistik fibroz, konjestif kalp yetmezliği, sistemik vaskülit ve bronşiyolit obliterans da ayırıcı tanıda yer alır.

Pnömonili hastanın izlemi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi:

1. Tedaviye klinik yanıt 48 saat sonra değerlendirilir.

- Ates, 2-4 günde düşer.
- Beyaz küre ilk haftada normale gelir.
- Oskültasyon bulguları ilk haftada düzelmeyebilir.
- Öksürük etiyojolojiye bağlı olarak birkaç haftadan 4 aya kadar sürebilir.
- Klinik düzelmeden sonra radyolojik bulguların düzelmesi 3 aya kadar uzayabilir.

2. Tedaviye klinik yanıt var ise, tedaviye devam edilir.

3. Tedaviye 48 saatte klinik yanıt yok ise;

- Uygun olmayan ya da uygun dozda kullanılmayan antibiyotik
- Dirençli mikroorganizmalar
- Tedavi uyumsuzluğu
- Komplikasyon gelişimi
- Kistik fibroz, bağışıklık yetmezliği, yabancı cisim aspirasyonu, sekestre lob gibi altta yatabilecek diğer hastalıklar/durumlar düşünülmelidir.

Tedavi ve Prognoz

Viral ve bakteriyel pnömoni ayırımını kesin olarak yapabilecek güvenilir klinik, radyolojik veya akut faz belirteçleri gibi mikrobiyolojik incelemeler dışı laboratuvar belirteçleri olmadığı için başlangıç tedavisi genellikle empirik olarak düzenlenir (Tablo 3). Antibiyoterapi süresi komplikasyon olmadığında 7-10 gün, stafilokok pnömonili ve komplike olgularda ise 2-3 haftadır. Pnömoni tedavisi temelde semptomatik ve destekleyicidir. Mukolitik/antitussif ilaçlar kullanılmamalıdır. Ağır solunum sıkıntısı, bilinç bulanıklığı ve şok gibi durumlarda hasta yoğun bakım ünitesinde izlenmelidir. Nekrotizan pnömoni ve akciğer apsesinde antibiyotik tedavisi yeterli olup drenaj genellikle gereksizdir.

Beslenme sürdürülmesi, kalori gereksiminin karşılanması, malnütrisyonu olan pnömonili çocuklarda çinko desteği ağır pnömonilerde iyileşmeyi hızlandırmakta, hipoksi süresini kısaltmakta ve mortaliteyi azaltmaktadır.

Tablo 3. Ayaktan ve yatan pnömonili hastada empirik antibiyotik tedavisi

	Bakteri pnömonisi	Atipik pnömoni	İnfluenza pnömonisi Orta ve şiddetli
Ayaktan hasta			
<5 yaş	Amoksisillin: 90 mg/kg/gün, 2 dozda (maks 4 gr/gün) Amoksisillin klavulanat 90 mg/kg/gün	Azitromisin (10 mg/kg/gün 1. gün, 5 mg/kg/gün 2-5 gün) Klaritromisin 15 mg/kg/gün 2 dozda Eritromisin 40 mg/kg/gün 4 dozda	Oseltamivir
≥5 yaş	Amoksisillin : 90 mg/kg/gün, 2 dozda (maks 4 gr/gün) Amoksisillin klavulanat 90 mg/kg/gün ± Makrolid	Azitromisin Klaritromisin Eritromisin Doksisisiklin (>7 yaş)	Oseltamivir Zanamivir (>7 yaş)
Yatan hasta			
Tam açılı, pnömokok direnci düşük	Ampisilin veya penisillin G, Alternatif: Seftriakson veya sefotaksim MRSA varsa klindamisin veya vankomisin ekle	Azitromisin+ beta laktam antibiyotik Alternatif klaritromisin / Eritromisin Doksosisiklin>7 yaş, Levofloksasiklin	Oseltamivir Zanamivir (>7 yaş)
Tam açılı değil, pnömokok, pensilin direnci yüksek	Seftriakson veya sefotaksim Alternatif levofloksasin MRSA varsa klindamisin veya vankomisin ekle	Azitromisin+ beta laktam antibiyotik Alternatif klaritromisin / Eritromisin Doksosisiklin >7 yaş, Levofloksasiklin	Oseltamivir Zanamivir (>7 yaş)

PNÖMONİNİN KOMPLİKASYONLARI

Plevralefüzyon
Ampiyem
Pnömotoraks
Nekrotizan pnömoni
Apse
Bronşektazi
Pnömatosel
Septisemi
Uzak enfeksiyon

PLEVRAL EFÜZYON VE AMPİYEM

Giriş ve Tanım

- Çocuklarda eksüdatif plevral olayların en sık nedeni pnömonilerdir.
- Parapnömonik efüzyon; pnömoniye bağlı plevrada sıvı
- Ampiyem; püy içeren sıvıdır.

Epidemiyoloji

Dünyada aşılama ile pnömoni sıklığı azalmakta buna karşın parapnömonik efüzyon ve amp iyem gibi komplikasyonlarda ise artış gözlenmektedir. Ağır seyirli olguların çoğu 2 yaşından küçüktür. Kış ve ilkbahar aylarında daha fazla gelişir.

Etiyoloji ve Patogenez

Pnömoniye neden olan bakteri, virüs ve mantarlar parapnömonik efüzyona da yol açabilir; en sık bakteriyel sebepler *S. pneumoniae* ve *S. aureus*'tur.

Patoloji

Transüda özelliğindeki plevral efüzyonda plevral aralıkta pürülan olmayan sıvı mevcuttur. Pürülan efüzyon denildiğinde sıvı hücre içerir (eksüdatif) ve genellikle enfeksiyona bağlıdır. Ampiyem biyokimyasal ve mikrobiyolojik verilere göre drenaj

gerektiren pürülan bir oluşumdur. Komplike amp iyemde yoğun tedavi gerektiren lokülasyonlar ve kalın kabuk oluşumu mevcuttur (Tablo 5).

Klinik

Pnömoniye bağlı plörit ve enflamatuvar olay başladıktan sonra 3 klasik evre gözlenir: 1. Akut eksüdatif evre (pürülan efüzyon), 2. Geçici fibropürülan evre (ampiyem) 3. Kronik organize evre (komplike amp iyem). Hastada pnömoninin klinik bulgular kötüleşir ve dispne ağırlaşır. Plevral sürtünme sesi duyulabilir, ancak sıvı fazla miktarda olduğunda veya hasta küçük ise duyulmayabilir.

Klinik Bulgular

- Plevral ağrı, seyrek olarak karın ağrısı
- Ampiyem ilerledikçe klinik kötüleşme, dispnede artış
- Muayenede göğüs genişlemesinde tek taraflı azalma, perküsyonda matite, solunum seslerinde azalma veya kaybolma, skolyoz
- Pnömoni için uygun tedaviye rağmen 48 saatte ateş düşmemesi

Radyoloji

Plevral efüzyonda grafide kostodiafragmatik açıda kapanma, sıvı gölgesi görülür (Tablo 5). Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi parankim ve plevra kaynaklı lezyonların ayırt edilmesinde daha güvenilirdir.

Laboratuvar Bulguları

Tam kan sayımında anemi, lökositoz ve trombositoz görülebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein değerleri viral-bakteriyel ayrımı için yetersizdir. Plevral sıvıdan hücre sayısı, formül, kültür ve Gram-boyama yapılmalıdır (Tablo 4).

Ayırıcı Tanı

Tüberküloz, ösofagus rüptürü, pulmonerin farkt, Wegener granülomatozu, sistemik lupus eritamatozus, kalp yetersizliği, nefrotik sendrom, malignite düşünülmelidir.

Tablo 4. Plevral efüzyon ve amp iyemin özellikleri

Özellik	Transüda	Transüda	Ampiyem	Komplike amp iyem
Görünüm	Seröz	İnce eksüda	Bulanık	Yoğun püy
Lökosit (/mm ³)	1000	5300	25,500	55,000
Parçalı	%50	>%90	>%95	>%95
Protein (sıvı/serum)	<0,5	>0,5	>0,5	>0,5
LDH (sıvı/serum)	<0,6	>0,6	>0,6	>0,6
LDH (IU/L)		>200	>200	>1000
Şeker (mg/dL)	>60	<60	<60	<40
pH	7,4-7,5	7,35-7,45	7,2-7,35	<7,2
Görüntüleme	Sıvı	Sıvı	Sıvı	Lokülasyon, kalın duvar, skolyoz

Tedavi ve Prognoz

Pnömonide uygulanan antibiyotik tedavisi yanında sıvının çeşitli cerrahi yöntemlerle boşaltılması gerekebilir. Uygun müdahale ile çocuklarda prognoz genellikle iyidir.

Küçük efüzyonlarda antibiyotik tedavisine devam edilerek izlenir. Pürülan, solunum sıkıntısı yapan efüzyonlarda tüp drenaj ile boşaltılır. Tedavi süresi hastaya göre yaklaşık olarak 2-4 haftadır. Tüp çektikten sonra 12-24 saat stabilse taburcu edilebilir.

Taburculuk Kriterleri

Aktif ve iştah düzelmiş, 12-24 saattir ateşsiz, oksijen saturasyonu >%90, bilinç normal, evde tedavisine devam edebilecek durumdaysa ve tüp çektikten sonra 12-24 saat stabilse taburcu edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Eroğlu M, Salman N. Alt solunum yolu enfeksiyonları. İçinde: Somer A, Salman N, Yalçın I (editörler). Çocuk enfeksiyon hastalıkları. 1. baskı. İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz Tic Ltd Şti; 2018:99-124.
2. Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 21th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020.
3. Long SS, Prober CG, Fischer M, eds. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.
4. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011;53:e25-76.
5. Kocabaş E, Doğru-Ersöz D, Karakoç F, Tanır G, Cengiz AB, Gür D, ve ark. Türk Toraks Derneği çocukluklarda toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşa raporu. Toraks Dergisi. 2009;10(Ek sayı 3):S1-24.



c- Kistik Fibrozis

Doç. Dr. Gamze Özgürhan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Kistik fibrozis (KF); çocuklarda ve yetişkinlerde görülebilen otozomal resesif geçişli çoklu sistem bozukluğudur. Beyaz ırkta en sık yaşamı sınırlayan kalıtsal hastalıktır. Kronik sinopulmoner enfeksiyonlara ve ekzokrin pankreas yetmezliğine yol açar. En sık ölüm nedeni son dönem akciğer hastalığıdır.

Etiyoloji

Kromozom 7 üzerinde bulunan bir gendeki genetik mutasyondan kaynaklanır. Kistik fibrozis transmembran iletkenlik düzenleyici proteini (KFTR); solunum yollarının epitel hücrelerinde, gastrointestinal sistemde (pankreas ve safra sistemi dahil), ter bezlerinde ve genitoüriner sistemde eksprese edilir. KFTR, klor kanalı olarak işlev görür. Patofizyolojik olarak klor salgısı bozulmuştur, yoğun sodyum emilimi ve epitel içinden suyun sodyumla birlikte hareket etmesi hava yolu yüzeyinin dehidre kalmasına yol açar.

İki binden fazla farklı genetik mutasyon vardır. Bu mutasyonların sonucu olarak klor sekresyonu azalır. En yaygın mutasyon aminoasit 508'de (delta F508) tek bir fenilalanin kalıntısının silinmesidir. Kuzey Avrupa popülasyonunda siktir. Delta F508 mutasyonu dünya çapındaki tüm olguların üçte ikisinde bulunur. Sonuçta epitel yüzeylerinde daha kalın mukus salgıları oluşur ve ekzokrin dokulardan da daha viskoz salgılar ve mukus tıkaçları oluşur. Klinik belirtilerle ilişkili olan mutasyonlar 6 ana sınıfa ayrılır. Sınıf 1-3 mutasyonları şiddetli mutasyonlar olarak kabul edilir.

Epidemiyoloji

KF sıklığı toplumlar arasında değişkenlik göstermektedir. En sık Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'daki beyaz ırkta görülür (1/2000-1/2500). Afrika kökenli Amerikalılarda 1/7.000'e kadar düşmektedir. Türk toplumundaki sıklığı kesin olarak bilinmemekle beraber Yunanistan, İsrail gibi ülkelerde sırasıyla 1/4.000 ve 1/5.000'dir.

Patogenez

Mukus salgılarında su eksikliği, ter ve diğer seröz salgılarda yüksek tuz içeriği ve solunum yolunda kronik enfeksiyonla sonuçlanır. Mukus salgıları en küçük bronşiyollerden itibaren hava yollarını tıkar. Pankreas ve biliyer kanallarda (ve vas deferenslerde) protein içerikli salgılar kurur ve tıkanmaya yol açar. En sık etkilenen organlar; sinüsler, akciğerler, pankreas,

biliyer ve hepatik sistem, bağırsaklar, ter bezleridir. Sonuç olarak mukus salgısı temizlenemez.

Kistik Fibrozisin Akciğer Tutulumu

Hava yollarında kronik enfeksiyon vardır. Solunan bakteriler hemen temizlenmez. Bu da kalıcı enfeksiyona ve hava yolu duvarlarında enflamatuvar yanıt gelişmesine yol açar. Kronik bronşiyolit ve bronşit akciğerin ilk belirtileridir. Aylar veya yıllar sonra, hava yolu duvarlarında yapısal değişiklikler ve bronşektaziye neden olur. Hava yollarında *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Burkholderia cepacia* kompleksi enfeksiyonu sık görülür.

Kistik Fibroziste Sinüslerin Tutulumu

Kronik rinosinüzit, kronik post-nazal akıntı, nazal polip ve paranazal sinüslerin panopasifikasyonu olabilir. Kronik rinosinüzit gelişebilir, sinüs ostiumunu tıkayan salgıların viskozitesi artar ve sinüs sekresyon klirensi bozulur. Siliyer disfonksiyon, enflamatuvar mediatörlerin artışı ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi patojenlerle bakteriyel kolonizasyon meydana gelebilir.

Kistik fibrozisin solunum komplikasyonları

- Kronik bronşit, bronşiyolit, pnömoni, bronşektazi, atipik astım
- Atelektazi
- Hemoptizi
- Pnömotoraks
- Burunda polipler
- Sinüzit
- Reaktif hava yolu hastalığı
- Bronşların mukoid tıkanması
- Alerjik bronkopulmoner aspergilloz
- P. aeruginosa ile kolonizasyon
- Kor pulmonale
- Solunum yetmezliği

Kistik Fibroziste Pankreas Tutulumu

Pankreas genellikle küçük, bazen kistikdir. Pankreas kanalları yoğun salgılarla tıkanmış, pankreas salgılarında bikarbonat azalmıştır, viskozite artmıştır. Bağırsak kimusu bağırsaklarda enzimatik olarak işlenmez; yağlı dışkı, kolik karın ağrısı ve

gıdalardan alınan besinlerin yetersiz emilimi (malabsorpsiyon) ile sonuçlanır.

Pankreas enzimleri pankreasın kendi kendini sindirmesine yol açar, tekrarlayan pankreatit ve endokrin pankreas yetmezliği ile birlikte Tip 1 diyabet ortaya çıkabilir.

Kistik Fibroziste Karaciğer Tutulumu

Safra kanalları salgılarla tıkanır, safra taşı oluşabilir. Fokal biliyer siroz, periportal fibroz, obstrüktif siroz ve post-hepatik hiperbilirubinemi ortaya çıkabilir. Hepatik portal ven basınçlarının artması sonucu portal hipertansiyon olabilir, özefagus varis kanaması, splenomegali ve hipersplenizm gelişebilir.

Kistik Fibroziste Bağırsak Tutulumu

Doğumda mekonyum ileusu ile karşımıza çıkabilir. Bağırsak içeriğinin sıvı kaybı, kabızlık, mekanik bağırsak tıkanması ile sonuçlanarak ileri yaş çocuklarda fekal impaksiyon ve invajinasyona eğilim yaratır.

Kistik Fibrozisin Gastrointestinal Komplikasyonları

- Mekonyum ileusu, mekonyum tıkaçı, mekonyum peritoniti (yenidoğan)
- Distal intestinal obstrüksiyon sendromu (neonatal olmayan obstrüksiyon)
- Rektal prolapsus
- Volvulus, invajinasyon
- Fibrozan kolonopati (darlıklar)
- Apandisit, bağırsak atrezisi
- Pankreatit
- Biliyer siroz (portal hipertansiyon)
- Yenidoğan tıkanma sarılığı
- Hepatik steatoz, kolelitiazis
- Gastroözofageal reflü
- Kasık fıtığı
- Büyüme geriliği (malabsorpsiyon)
- Vitamin eksikliği durumları (A, D, E, K vitaminleri)
- İnsülin eksikliği, semptomatik hiperglisemi, diyabet

Kistik Fibroziste Ter Bezleri Tutulumu

Normalde, ter bezleri klorürü hücre dışı boşluktan hücre içi boşluğa taşır. Böylece sodyum ve su ter bezi dokularından vücuda geri emilir. Klorür kanalının klorürü yeniden emememesi, deri yüzeyinde sodyum kaybına ve ardından sıvı kaybına yol açar. Kistik fibrozis ile görülen patognomonik tuzlu deriye neden olur. Uzun süreli veya sıcak ortamlarda hiponatremik dehidratasyona yol açabilir.

Kistik fibroziste diğer organ tutulumları

- Kas-iskelet à kifoskolyoz, osteopeni/osteoporoz, artropati
 - Hematolojik à demir eksikliği anemisi, kronik hastalık anemisi
 - Nefrojenik à nefrolitiazis, nefrokalsinoz, hiperoksalüri, hipositratüri
 - Dermatolojik à “tuzlu ter”, çomak parmak, siyanoz
 - Malabsorpsiyon à çinko eksikliğine bağlı akrodermatitis enteropatika, yağ asidi eksikliğine bağlı pullu dermatit
- Erkeklerde vas deferens olmaması nedeniyle infertilite, kızlarda yoğunlaşmış servikal mukus nedeniyle doğurganlıkta azalma gözlemlenir.

Kistik fibrozisin diğer komplikasyonları

- Gecikmiş ergenlik
- Ödem-hipoproteinemi
- Dehidrasyon-ısı düzensizliği
- Hipertrofik osteoartropati-artrit
- Çomak parmak
- Amiloidoz
- Şeker hastalığı
- Akuajenik palmoplantar keratoderma (derinin kırıışması) olarak sıralanabilir.

Kistik fibroziste yaşa göre klinik seyir

KF yenidoğan taraması ile teşhis edilen bebekler genellikle solunum açısından asemptomatiktir. Çoğu bebek yaşamın 1. ayında *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza* ve *Pseudomonas aeruginosa* ile enfekte olur. Süt çocuklarında akciğerlerde karakteristik hava hapsi görülür. Küçük çocuklarda en erken semptom genellikle viral bir solunum yolu enfeksiyonu ile başlayabilen ancak daha sonra antibiyotiklerle tedavi edilmediği takdirde devam eden öksürüktür. Akciğer hastalığının ilerleme hızı, morbidite ve mortalitenin başlıca belirleyicisidir. Akciğer transplantasyonu gerçekleştirilmezse zaman içinde kor pulmonale, solunum yetmezliği ve ölüm ortaya çıkar.

Kistik Fibroziste Ayırıcı Tanı

Astım, bronşiyolit, bronşektazi, Çölyak hastalığı, malnütrisyon sendromları, pediatrik aspergilloz, primer siliyer diskinezi ve sinüzit düşünülmelidir.

Kistik Fibroziste Tanı

KF olgularının büyük kısmında tanı, terde klor konsantrasyonunun ölçümü ile konulur. Ter testi sonucunun iki kez ≥ 60 mEq/L bulunması ve tipik kronik obstrüktif pulmoner hastalık, ekzokrin pankreas yetmezliği ve aile öyküsünden bir veya daha fazlasının bu duruma eşlik etmesi ile KF tanısı konulur. KF tanısında tek bir ter testi yüksekliği tanı koymada yeterli olmaz; bütün yüksek (>60 mEq/L) ve sınırda ter testi sonuçları (40-60 mEq/L) mutlaka

en az iki kez farklı zamanlarda tekrar edilmelidir. Periferik ödem, hipoproteinemi, yetersiz miktarda ter toplanması durumlarında ter testi negatif sonuçlanabilir. Malnütrisyon, hipotiroidi, hipoparatroidi, glikojen depo hastalığı, adrenal yetmezlik, G6PD eksikliği, ektodermal displazi ve nefrojenik diabetes insipidus gibi durumlarda ise ter testi yalancı pozitif olabilir. KF tanısında iki KF mutasyonunun gösterilmesi tanı için özgül olsa da, her zaman duyarlı olmayabilir çünkü günümüzde 2.000'den fazla KF mutasyon çeşidi gösterilmiştir ve bunların tümünün taranması mümkün değildir. Kistik fibrozis yenidoğan tarama programı 01.01.2015 tarihi ile ülkemizde başladı. Topuk kanından alınan örneklerde immünoreaktif tripsinojen ölçümü yapılmaktadır.

Kistik Fibroziste Tedavi ve Prognoz

KF'li hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli bir kısmından solunum sistemi sorumludur. Bu hastalarda son derece karmaşık bir akciğer hastalığı vardır; bu nedenle hastalığın ve komplikasyonların tedavisi bu konuda uzman doktorlar tarafından ve birçok disiplin işbirliği ile yapılmalıdır. Tedavi; hastalığın şiddeti, akciğer tutulumunun derecesi, komplikasyonların tipi ve hastanın uyumuna göre her hasta için ayrı olarak planlanmalıdır.

KF hastalarında tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ilerleyici akciğer hastalığının patogeneğinde çok önemlidir. Bu nedenle AB'ler solunum sistemi tedavisinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. KF hastaları tipik olarak *P. aeruginosa*, *S. aureus* gibi mikroorganizmalarla kolonize ve enfekte olmaktadır. KF'de AB'ler kolonizasyonun gösterildiği hastalarda koruyucu amaç ile ya da alevlenmeleri olan hastalarda oral, inhaler ya da intravenöz olarak kullanılır. Alerjik bronkopulmoner aspergillozis, *Aspergillus fumigatus*'a karşı hipersensitivite nedeniyle oluşan ve KF hastalarının yaklaşık %10'unda görülen kompleks bir hastalıktır. Tedavi edilmediğinde, özellikle KF hastalarında akciğer fonksiyonlarında daha hızlı bir bozulmaya

neden olur. Tedavide anti-enflamatuvar etkilerinden dolayı sistemik kortikosteroidler kullanılmaktadır. KF'li hastalarda mukosilyer klirensi artırmak üzere, viskositeyi azaltmaya yönelik rekombinan DNA az (pulmozim-polimorf nüveli lökosit lizisi ile oluşan ekstraselüler DNA'yı parçalar) kullanılan tedaviler arasındadır. KF'li hastaların solunum yollarında yoğun ve nötrofil kaynaklı bir enflamasyon olduğu bilinmektedir. Bu kronik nötrofilik enflamasyon zamanla akciğer fonksiyonlarında ilerleyici hasara yol açar. Bunun yanında KF hastalarının yaklaşık yarısında bronşiyal hipereaktivite vardır. KF'de bu hiper reaktivitenin atopi yerine kronik enflamasyona sekonder olduğu bilinmektedir. Bu hastalardaki enflamasyonun tedavisi için oral, inhale steroidler, NSAIDs diğer tedavi seçenekleridir. Bu hastalarda hava yollarının temizlenmesine yönelik; göğüs fizyoterapisi ve pozitif ekspiratuvar basınç uygulanması akciğer fonksiyonlarını iyileştirebilir. Bu hastaların beslenmelerinin düzenlenmesi, ekzokrin pankreas yetmezliği için günlük 500-2.500/kg lipaz verilmesi tedavinin önemli bir ayağıdır. Hastaların beslenmesi yüksek kalorili, yağ içeriği normal diyet olarak düzenlenmeli ve diyetle tuz ilavesi yapılmalıdır. Akciğer-kalp transplantasyonu son dönem akciğer hastalığı olan KF hastalarında bir seçenektir. Gen tedavisi bu hastalarda son yıllarda gündeme gelen bir diğer tedavi seçeneğidir.

Hastalığın en önemli komplikasyonu akciğer hasarına bağlıdır ve mortalitenin %90'ından akciğer tutulumu sorumludur. Solunum sistemi tedavisinin erken ve etkin olarak yapılması hastaların hayat kalitesini artırmakta ve yaşam süresini uzatmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. Lancet. 2003;361:681-689.
2. Doull J. Recent advances in cystic fibrosis. Arch Dis Child. 2001;85:62-66.
3. Savant AP, McColley SA. Cystic fibrosis year in review 2016. Pediatr Pulmonol. 2017;52:1092-1102.



BÖLÜM 10

SİNDİRİM SİSTEMİ HASTALIKLARI



SİNDİRİM SİSTEMİ HASTALIKLARI

a- İştahsızlık

Prof. Dr. Coşkun Çeltik

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ VE TANIM

İştah, bireyin aç olduğu anda kendine sunulan besinleri yemek için büyük bir istek duymasidir. İştahsızlık ise yaşamsal fonksiyonların yürütülmesine ek olarak, özellikle çocuklarda yeterli büyüme ve gelişmenin sağlanması için, büyüklükte ise günlük fonksiyonların karşılanması için alması gereken temel gıdaları bile değişik sebeplerden dolayı ret etmesidir. Yemek yedikten sonra gelişen tokluk durumunda da olağan olarak iştah kesilir. Bu durum iştahsızlık olarak değerlendirilmemelidir. İştahsızlık; anlamsal olarak gerçek veya yalancı olmak üzere ikiye ayrılır.

Gerçek iştahsızlıkta birey hiçbir şey yiyip içmek istemez ve belli bir sürede beslenme bozukluğuna bağlı kilo kaybı ve büyüme çağındaki çocuklarda büyüme geriliği gelişir.

Yalancı iştahsızlıkta birey veya yakınları tarafından iştahsızlık durumu tanımlanır, ancak kişi belli öğünlerde veya aralarda kendine yetecek kadar gıda alabildiği için kilo kaybı ve/veya büyüme geriliği gelişmez.

Gerçek iştahsızlık organik (sistemik hastalıklara bağlı) veya psikiyatrik bir hastalığa bağlı olabildiği gibi, özellikle çocukluk çağındaki çoğu kez beslenme hatalarına bağlı olarak da gelişebilir. Organik nedenli iştahsızlıkta altta yatan ve vücudu katabolizmaya sokan ciddi hastalıklar tanımlanırken, psikiyatrik nedenli iştahsızlıklarda kişinin yeme isteğini baskılayan ruhsal hastalıklar tanımlanır.

EPİDEMİYOLOJİ

İştahsızlık, genelde sık görülen bir semptomdur. Bununla birlikte çocuklarda daha çok tanımlanır. Aile hekimi ve çocuk polikliniklerine iştahsızlık nedeniyle başvurma oranı %20-35 olarak bildirilir.

PATOGENEZ VE ETİYOLOJİ

İştahı beyindeki iştah merkezi kontrol eder. Gastrointestinal sistem içinde yer alan, mide ve bağırsaklar dahil tüm sindirim sistemi, karaciğer ve pankreas organlarının iştah üzerinde rolü büyüktür. Ayrıca salınan bazı biyokimyasal maddeler de rol

oynar. Tablo 1’de iştah mekanizması üzerine olumlu ve olumsuz etkili olan faktörler gösterilmiştir.

Etiyolojik faktörler çocuklar ve erişkinlerde farklıdır. Çocuklarda beslenme hatalarına bağlı iştahsızlık daha sık görülürken, erişkinde organik ve psikolojik sebepli iştahsızlık daha sıktır.

Tanı Sırasında Düşünülmesi Gereken Bozukluklar

Beslenme hataları: Beslenme sırasında yapılan hataları ve kötü beslenmeyi tanımlar. Beslenme sırasında yapılan hatalar daha çok çocuklarla ilgili iken, kötü beslenme her yaş grubunu ilgilendirir. Özellikle çocuklarda ve adölesan yaş grubunda iştahsızlığın gelişiminde beslenme hataları ve kötü beslenme (hurda gıdalar ve abur cuburla beslenme) en sık saptanan neden olduğu için çok önemlidir. Beslenme hataları çoğu kez çocuğun kendisiyle ilgili değildir ve genellikle besleyen kişiyle, çevresel veya besinsel faktörlerle ilgilidir. Örneğin; çocukluk çağındaki besleyen kişinin yanlış davranışları, yemek sırasında zorlayıcı veya şiddet uygulayıcı bir tutum göstermesi, uygunsuz aletlerle beslenmesi bakıcıyla ilgili beslenme hatalarıdır. Çevresel faktörler arasında sevgiden ve sofrada adabından yoksun ortamda beslenme, ortamda dikkat dağıtıcı nesnelerin (televizyon, oyuncak, gürültülü aletler, vb.) bulunması gibi olumsuz koşullar sayılabilir. Besinsel faktörler arasında ise sunulan besinin tadının ve kokusunun kötü olması, yutmayı zorlaştıracak şekilde katı gıda veya tam tersine bulamaç gibi püre gıdaların kullanılması gibi besinlerle ilgili olumsuzluklar yer alır.

Çocuğun kendisiyle ilgili beslenme hataları daha nadirdir. Çocukta kaşık korkusunun gelişmiş olması, mikserli gıdalara alışıksız olma ve gıda neofobisi (yeni tanışılan gıdaya karşı tepki gösterme) çocukla ilgili beslenme hataları olsa da bunlar bile çocuğun doğru bir süreçte beslenmemesi sonucunda gelişen dolaylı yoldan çocuğu ilgilendiren beslenme hatalarıdır.

Çocuğun beslenmeye hazır olması açısından belli bir sürecin geçmesi gereklidir. Çocuğun nöromotor gelişimini tamamladığı altıncı aydan önce beslenmeye başlanması, nöromotor olarak baş tutma ve oturma fonksiyonlarının geri olması, dil itme refleksinin kaybolmamış olması beslenme bozukluğu ve iştahsızlık yaratan önemli sorunlardır.

Çocukluk ve adölesan çağıdaki beslenme hatalarından kaynaklanan alışkanlıklar erişkin dönemdeki beslenme

Tablo 1. İştah üzerinde etkili olan faktörler

Olumlu etki	Olumsuz etki
<ul style="list-style-type: none"> • Midenin boşalması, • Grelin (açlık hormonu), • İnsülinin hipoglisemik etkisi, • Antiserotonin ve antidopaminerjik etki, • Alfa adrenerjik reseptörlerin uyarılması, • İştahı artıran bazı peptitler 	<ul style="list-style-type: none"> • Midenin dolu olması, • Kolesistokinin, • Leptin (tokluk hormonu), • Bazı yağ medyatörleri [adiponektin, rezistin, tümör nekroz faktör (TNF)-alfa], • Serotonin, katabolaminler, • Beta adrenerjik ve dopaminerjik reseptörlerin uyarılması, • Melanositstimulan hormon, pro-opiomelanocortin ve glukagon benzeri peptitler

davranışlarını da doğrudan etkilediği için çok önemlidir. Erişkin çağıdaki kötü beslenme alışkanlıklarının çoğu çocukluk ve adolesan çağıdaki kazanılan bozuk beslenme sonucunda geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca erişkinlerde sigara ve alkol kullanımı da iştahsızlığı tetikleyebilir.

Kötü beslenmeye örnek olarak temel gıdalar olan et, süt, yumurta, tahıl, sebze ve meyvelerin düzenli ve yeterince tüketilmemesi, bunların yerine yüksek kalorili hurda gıdalar adı verilen sağlığa zararlı gıdaların kullanılması verilebilir. Hurda gıdalar denildiğinde karbonhidrat ve yağ içeriği yüksek olan, katkı maddesi içeren paketli veya hazır market gıda ürünleri (hamburger, cips, kola, çikolata, bisküvi, vs.) anlaşılır.

Protein enerji malnütrisyonu: Beslenmede protein ve/veya karbonhidrat içerikli besinlerin yetersiz alınması sonucunda tartı kaybı ve yetersiz tartı alımının gelişmesidir. Bu grupta vitaminlerin (özellikle B grubu vitaminler) ve minerallerin (özellikle demir ve çinko) yetersiz alınması sonucunda da iştahsızlık gelişebilir. Demir eksikliği anemisi süt çocuğu dönemindeki organik iştahsızlık sebeplerinin başında gelir. Yapılan çalışmalarda demir eksikliğinin grelin hormonunda azlık ile ilişkili olduğu, demir verilmesiyle grelin hormonunun tekrar arttığı ve iştahın açıldığı saptanmıştır.

Gastrointestinal sistem hastalıkları: Enfeksiyonların neden olduğu gastroenteritler, peptik hastalıklar, gastroenteropatiler, malabsorbsiyon hastalıkları, gıda reaksiyonları, fonksiyonel bağırsak hastalıkları ve anatomik darlıklar gibi hastalıkların iştah merkezini olumsuz etkilemeleri sonucu iştahsızlık gelişir. Ayrıca özellikle çocuklarda parazitozların da iştahsızlık ve zayıflamaya yol açtığı gösterilmiştir.

Kronik ve/veya sistemik hastalıklar: Kanseler, kronik enfeksiyonlar, organlarda yetmezliğe yol açan kronik hastalıklar, oral alımı bozan nöromusküler hastalıklar, metabolik hastalıklar bu grupta yer alır. Bu tür hastalıklarda sitokin denilen bazı iştah kesen katabolizan maddelerin (özellikle TNF-alfa) salgılanması, yutma güçlüğü veya kanda biriken maddelere bağlı bulantı gelişmesi sonucunda iştahsızlık gelişir.

İlaçlar: İştah merkezini olumsuz etkileyerek iştah kesen (anoreksijenik) ilaçların kullanımı sonucunda iştahsızlık gelişir.

Ruhsal ve mental nedenler: Yeme bozuklukları, depresyon ve ağır mental gerilik sonucu yemek işlevinin ret edilmesi

sonucunda iştahsızlık gelişir. Küçük yaşlarda tanımlanan infantil anoreksiya ile daha büyük çocuklarda ve erişkinde tanımlanan anoreksiya nervroza hastalıkları ağır psikolojik sorunlarda gelişen iştahsızlıkla ilişkili durumlardır.

Diğer: Nörolojik, musküler veya metabolik bozukluğa yol açan hastalıklar (çiğnemeyi ve yutmayı bozan nöromotor hastalıklar, oral yolun uzun süre kullanılmaması, diabetes mellitus, doğumsal metabolik bozukluklar gibi).

PATOLOJİ

Gerçek iştahsızlık sorununda, vücut fonksiyonlarının yerine getirilmesi için gereken temel enerji ve besinsel ihtiyaçların karşılanamaması söz konusudur. Bunun sonucu olarak günlük aktivite ve ilerleyen zamanlarda organ fonksiyonları da bozulur. Ayrıca organik sebepli yani hastalıklara bağlı gelişen iştahsızlıkta etkilenmiş olan organ veya sisteme ait patolojik bozukluklar da ortaya çıkar.

KLİNİK BULGULAR VE TANI

Tanıda her hastalıkta olduğu gibi anamnez ve fizik muayene çok önemlidir. Ağız ve diş muayenesi atlanmamalıdır. İştahsızlığın gerçek olup olmadığı değerlendirilir. Diğer yandan kişinin beslenme durumunun değerlendirilmesi gereklidir.

Anamnez ile beslenmenin nasıl, ne kadar, ne sıklıkta yapıldığı, hangi gıdaların alındığı, beslenme ortamı ve altta yatan bir hastalığın olup olmadığı sorgulanır. Anamnezde tüm şikayetlerle ilgili bilgiler ayrıntılı olarak kaydedilmeli ve hem hafta içi hem de hafta sonu günlerini kapsayan en az üç günlük diyet listesi alınmalıdır.

Fizik muayeneyle kronik hastalık bulguları ve malnütrisyon durumu araştırılır. Çocuklarda büyüme çizelgesi, erişkinde son üç aydaki vücut ağırlık değerleri kaydedilir. Antropometrik ölçümlerin yapılması ve takibi çok önemlidir.

İştahsızlık saptanan hastaların asıl şikayeti yeme reddidir. Ayrıca enerji azlığı semptomları olarak zayıflık, halsizlik ve ketonemiyle ilişkili olarak kusma ve karın ağrısı eşlik edebilir. Eğer sıvı alımı da bozulmuş ise dehidratasyon bulguları gelişebilir. Dehidratasyona bağlı ağız mukozasında kuruma, idrar çıkışında azalma ve ağır olgularda şok tablosu bile gelişebilir.

Ayrıca etiolojide rol oynayan organik sebepli hastalıklara ait ek şikayetler ve klinik bulgular görülebilir.

Gastrointestinal sistem hastalıklarında tanıya göre ateş, karın ağrısı, kusma, ishal, kabızlık, zayıflama, yutma güçlüğü, göğüste yanma hissi, geğirme gibi semptomlar gözlenebilir. Enfeksiyonun eşlik ettiği hastalıklarda ateş tipik bir bulgudur. Karın ağrısı genel bir semptom olmakla birlikte mide hastalıklarında epigastrik bölgede ağrı, bağırsakları ilgilendiren hastalıklarda ise göbek etrafındaki ağrılar daha tipiktir. Karında gaz birikiminin fazla olduğu durumlarda aralıklı gelen kolik şeklindeki ağrılar (intestinal kolik) olabilir. Gıda reaksiyonlarında veya alerjilerinde kanlı/mukuslu dışkılama, ishal veya kabızlık gözlenebilir. Gastroözofageal reflü hastalığında yemekten sonra kusma, göğüste yanma hissi, ağza acı su gelmesi ve geğirme şeklindeki semptomlar sık saptanır. Büyüme geriliği, malabsorbsiyon gibi emilim bozukluğuyla giden hastalıklarda veya gıda alımını engelleyen durumlarda besin maddelerinin eksikliği sonucu gelişen ve çocuklara özgü önemli bir bulgudur. Besin maddelerinin emiliminde veya alımında bir bozukluk olmayan fonksiyonel bağırsak hastalıkları gibi organik bir patoloji saptanamayan durumlarda ise büyüme geriliği beklenmez.

Kanser ve kronik enfeksiyöz hastalıklar gibi katabolizan hastalıklarda kanda sitokin tarzında iştah kesici maddeler salınabildiği için şiddetli bir iştahsızlık söz konusudur. Buna ikincil olarak etkilediği organları ilgilendiren semptomlar ve genel olarak zayıflama, halsizlik, karın ağrısı ve kusma görülebilir.

Organ yetmezliklerinde etkilenen organa göre semptomlar ortaya çıkar, bunun yanı sıra benzer olarak enerji açığı semptomları da ortaya çıkar.

İlaçlar da iştah merkezini olumsuz olarak etkileyerek iştahın kesilmesiyle birlikte zayıflama ve enerji açığı semptomları birlikte olabilir.

Ruhsal ve mental hastalıklar hem çocuklarda hem de büyüklerde iştahsızlığa yol açabilir. Bu hastalıklarda depresyon benzeri içe kapanma, uyku hali, yemeği ret etme ve zayıflama gibi semptomlar görülebilir. Anoreksiya nevroza hastalarında hastanın kendini şişman görmesi, yemeği içmeyi kesip giderek kusturmaları tipik semptomlardır. Ağır mental gerilik bulunan hastalarda ise kendileri yemek yiyemedikleri için beslenme bozukluğu ve iştahsızlığa ek olarak buna bağlı ikincil enerji açığı semptomları gelişebilir.

Beslenme hatalarına bağlı iştahsızlıkta zorlamaya bağlı kusma ve besin reddine bağlı zayıflama ve çocuklara özgü büyüme geriliği gelişebilir. Beslenme ortamı uygunsuz ise beslenme sırasında huzursuzluk ve hırçınlık semptomları belirgindir. Besleyen kişiyle çocuk arasında adeta bir savaş hali dikkat çeker. Malnütrisyon durumunun kendisi de bir beslenme bozukluğu

olmasıyla birlikte malnütrisyonun sonucunda gelişen vitamin ve mineral eksikliği de iştahsızlığın şiddetlenmesinde rol oynayabilir. Dolayısıyla enerji açığı semptomlarının yanı sıra eksik olan vitamin ve mineral eksikliği bulguları da ortaya çıkabilir. Malnütrisyonlu hastalarda protein eksikliği varsa ödem semptomu da görülebilir.

Nörolojik, musküler veya metabolik hastalıklara bağlı iştahsızlıkta temel semptomlar, altta yatan hastalığın tipine göre değişiklik gösterir. Genel olarak bu hastalarda gıda alımı ve/veya yutma bozukluğuna bağlı enerji açığı semptomları ortaya çıkabilir.

Fizik muayene bulguları iştahsızlık saptanan hastalarda özgül değildir. Organik sebepli iştahsızlıkta veya olayın kronikleştiği durumlarda saptanır.

Gastrointestinal sistem hastalıklarında en sık rastlanan fizik muayene bulguları olarak epigastrik hassasiyet, karın şişliği, bağırsakseslerinde artış saptanabilir. Kronik emilim bozukluğuyla giden hastalıklarda albümin düşüklüğüne bağlı ödem, kapiller iskemiye bağlı çomak parmak gelişebilir. Büyüme geriliği olan çocuklarda yaşa göre tartı ve/veya boy ölçümleri, relatif tartı (boya göre tartı) değerleri ve erişkinlerde vücut kitle indeksi geridir. Anemi gelişen hastalarda solukluk, malabsorbsiyon gelişen hastalarda batın distansiyonu saptanabilir.

Kanser, kronik enfeksiyon ve kronik organ yetmezliklerinde kaşeksi tipik bir bulgudur. Ayrıca etkilenen organa özgü fizik muayene anormallikleri saptanabilir.

Kalp ve solunum yetmezliklerinde solunum sıkıntısı ve siyanoz gibi semptomlar, karaciğer sirozunda sarılık, asit ve ödem, böbrek yetmezliğinde üremi bulguları, ödem ve idrar akım değişiklikleri görülebilir.

Beslenme hatalarına bağlı oluşan iştahsızlıklarda kronikleşmediği sürece patolojik fizik muayene bulguları pek gözlenmez, ancak yeme bozukluğunun üç aydan uzun sürmesi durumunda kilo kaybı ve çocuklara özgü büyüme gelişme geriliği, vitamin ve mineral eksikliği bulguları gözlenir.

RADYOLOJİ

Genel olarak akciğer ve batın grafileri ve batın ultrasonografi öncelikle istenebilir. Ayrıca kardiyak patoloji düşünülüyorsa elektrokardiyografi ve ekokardiyografi ile bulgular gözlenir. Bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntülemesi de kitlesel lezyonların tanısında önemlidir. Kanser ve yer kaplayıcı lezyonlarda direkt grafiler ve ultrasonografinin yanı sıra bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntülemesi patolojinin hangi organa ait olduğu ve komplikasyonları hakkında önemli bulgular verir.

Bazı durumlarda iştahsızlığa eşlik eden süreğen karın ağrısı, kusma, zayıflama, ishal gibi gastrointestinal belirtiler varsa endoskopi de yapılması gerekir. Üst ve/veya alt endoskopilerde anatomik bozukluklar, gastrit, gastroözofageal reflü hastalığı,

özofajit, alerjik gastroenteropatiler, malabsorbsiyon hastalıklarına ait bulgular ortaya çıkartılabilir.

LABORATUVAR

Laboratuvar tetkikleri genellikle organik nedenli iştahsızlığın araştırılması amacıyla istenir. Öncelikle rutin tetkiklerin istenmesi gerekir. İştahsızlık ile gelen bir hastada rutin tetkikler olarak tam kan sayımı, elektrolitler, üre, kreatinin, serum transaminazları, amilaz, lipaz, basit gaita ve idrar incelemeleridir. Bu tetkikler ile iştahsızlığa sebep olabilecek demir eksikliği anemisi, kronik hastalıklar, parazitozlar, idrar yolu enfeksiyonları gibi birçok hastalık kolayca taranabilir.

İleri tetkikler arasında tam dışkı analizi (pH, redükten madde, sindirim profili, yağ, vb.), dışkıda amip, giardia, helicobakter pylori gibi mikrop antijenleri, gıda alerjilerini araştırmak için total IgE ve gıdaya özgü spesifik-IgE testleri, Çölyak hastalığı ve gluten duyarlılığı için seroloji (anti-gliadin, anti-transglutaminaz, anti-endomisyum, vs), hipervitaminöz ve vitamin eksikliğinin veya toksisitesinin araştırılması amacıyla B12 ve folat düzeyleri ile vitamin A, D düzeyleri, demir eksikliği açısından demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin istenebilir. Kistik fibroz hastalığının araştırılması için ter testi, tüberküloz araştırılması için PPD testi istenebilir.

Gastroenterolojik hastalıklardan karbonhidrat emilim bozukluğuyla giden malabsorbsiyon hastalıklarında gaitada düşük pH ve redükten madde pozitifliği; yağ emilim bozukluğuyla giden malabsorbsiyon hastalıklarında dışkıda yağ atılımı ve steatokrit yüksekliği; protein emilim bozukluğu ile giden hastalıklarda ise dışkıda alfa-1 antripsin düzeyinin yüksekliği dikkat çekici bulgulardır. Ekzokrin pankreas hastalıklarında yağ ve protein sindirim bozukluklarındaki bulgular ile dışkı kimotripsin ve pankreatikelestat değerleri düşük çıkar. Kistikfibrozis hastalığında ter testinin yüksek olması önemli bir bulgudur. Çölyak hastalığında ve/veya gluten duyarlılığında anti-gliadin, doku transglutaminaz ve/veya anti-endomisyum antikorları pozitif saptanır.

Kanser ve diğer kronik hastalıklarda gastroenterolojik tutulum varsa gaitada gizli kan veya hemoglobin pozitifliği gözlenebilir. Uzun süreli açlıkta kandaki lipidlerin yıkımına bağlı ketonemi bulguları gelişebilir. Ayrıca tutulan sistemlere ait laboratuvar bulguları saptanabilir.

İlaçlarla ilgili iştahsızlıkta sebep olan bazı ilaç ve/veya metabolitlerinin düzeyi kan ve idrarda ölçülebilir.

Beslenme hataları ve/veya ruhsal hastalıklara bağlı iştahsızlıkta özgül laboratuvar testleri yoktur. Psikolog eşliğinde davranış testleri ile tanı konulur.

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanı daha çok iştahsızlık sebebinin ortaya çıkartılması için yapılır. Anamnez ve fizik muayene bulguları yanı sıra bazı olgularda görüntüleme ve laboratuvar tetkikleri istenebilir. Bununla birlikte laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri her zaman yardımcı olarak kullanılmalı, anamnez ve fizik muayene olmaksızın sadece bu sonuçlara göre kesin tanı konulmamalıdır.

TEDAVİ VE PROGNOZ

İştahsızlık saptanan olgularda öncelikle bazı beslenme hataları ve kötü beslenme alışkanlıklarının düzeltilmesi gerekir. Daha sonra sebeplere göre tedavi yaklaşımları uygulanabilir. Genel olarak düzenli fiziksel aktivite ve enerji harcamaya yönelik işlemlerin iştahı olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir.

Sağlıklı bireylerde multivitamin ve mineral desteğinin iştahı artırdığını gösteren kesin bir çalışma yoktur. Üstelik gereksiz yere verilmelerinin kan düzeylerinde artışa ve toksik etkilere yol açabildiği gösterilmiştir. Ancak 3 aydan uzun süredir beslenme bozukluğu varsa vitamin ve mineral eksikliği gelişmiş olabilir. Bu tür hastalarda vitamin ve mineral desteği verilmesi ile iştah düzelebilir. Özellikle eksikliği olan bireylerde B grubu vitaminlerin, demir ve çinkonun iştah üzerinde olumlu etkiler sağladığı bildirilmiştir.

İştahsızlığın bir aydan uzun sürdüğü durumlarda, süreğen gastrointestinal belirtiler eşlik ediyorsa, büyüme gelişme geriliği varlığında veya son 3 ayda %10'dan fazla tartı kaybı durumunda hasta bir üst kuruma sevk edilmeli, iç hastalıkları ve/veya gastroenteroloji uzmanları tarafından değerlendirilmelidir. Genelde çocuklarda sebep sıklıkla beslenme hataları olduğu için prognoz iyidir. Bununla birlikte uzun süren kronik iştahsızlıkta psikolojik sorunlar ve organik bozukluklar eklenebilir, sonuçta etkilenen patolojiye bağlı prognoz kötüleşebilir. Diğer yandan erişkinlerde de etiyolojik olarak organik sebepler ve psikojenik sorunlar daha fazla olduğu için erken aşamada çözülemediği takdirde prognoz kötü olur.

KAYNAKLAR

1. Sleisengerand Fortran's. Gastrointestinaland Liver Disease. 10 th Edition, eds: Mark Feldman Lawrence Friedman Lawrence Brandt. Elsevier; 2015:207-220.
2. Deemer SE, Plaisance EP, Martins C. Impact of ketosis on appetiteregulation-a review. Nutr Res. 2020;77:1-11.
3. Treasure J, Duarte TA, Schmidt U. Eating disorders. Lancet. 2020;14:395:899-911.
4. Mairs R, Nicholls D. Assessment and treatment of eating disorders in children and adolescents. Arch Dis Child. 2016;101:1168-1175.
5. Bryant-Waugh R. Feeding and Eating Disorders in Children. Psychiatr Clin North Am. 2019;42:157-167.

b- Çocuklarda Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi Beslenme Yetersizliği ve Malnütrisyon

Doç. Dr. Nelgin Gerenli

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tanım: Mal: kötü, bozuk.

Malnütrisyon: Kötü/bozuk beslenme, Nutrisyon: Beslenme.

Malnütrisyon

- Beden şekli
- Ağırlığı
- Kompozisyonu
- Beden fonksiyonlarında

olumsuzluk yaratacak derecede enerji, protein veya diğer besin öğelerinin alımında, yetersizlik veya fazlalık olmasıdır.

- Büyümenin izlenmesi pediatri pratiğinde tüm fizik muayenelerin temel taşıdır.
- Büyümede duraklama bazı hastalıkların ilk belirtisi olabilir.
- Büyümedeki bozukluklar klinik yaklaşımı belirlemede çok önemlidir.

Nütrisyon durumunu değerlendirmenin amaçları:

- Duraklama durumunda beslenme desteğinin tam zamanında devreye sokulmasını sağlar.
- Sonuç olarak morbidite/mortalite azalır.

En önemlisi:

Değerlendirme kesitsel olmamalı, sürekli olmalıdır.

Önemi: Mortalite: ölüm oranı malnütrisyonun ağırlığı ile yakın ilişkilidir.

Morbidite: Morbidite malnütrisyonun ağırlığı ile yakın ilişkili, ağır malnütrisyonunda morbidite oranları artar.

Malnütre hastalar:

- Enfeksiyon hastalıklarına daha sık yakalanırlar.
 - Mental ve psikomotor gelişimde yavaşlama/gerileme olur.
 - Büyümede duraklama ve genetik potansiyele ulaşamazlar.
 - Bazı besin öğelerinin eksikliğine bağlı: Körlük, ekstremitte deformiteleri... gibi patolojiler gözlenebilir.
 - Erişkin dönemde ortaya çıkan bazı hastalıkların riskini artırır.
- Malnütrisyon hastanede yatan hastalar daha sorunlu seyreder. Bu nedenle polikliniğe gelen veya hastaneye yatırılan her hastada malnütrisyon araştırılmalıdır.

Her çocukta:

- Malnütrisyon var mı?
- Zayıflık veya obezite durumu var mı?
- Yeterli büyüme ve gelişme sağlanmış mı?
- Malnütrisyon klinik ve laboratuvar bulguları var mı?
- Vitamin veya mineral eksikliği belirtileri var mı?
- Beslenme şekli ve beslenme ortamı nasıl? sorgulanmalıdır.

Malnütrisyon ile gelen hastada;

- Öykü
- Fizik muayene
- Antropometrik ölçümler
- Sistemlerin muayenesi
- Laboratuvar
- Özgeçmiş ve soygeçmiş sorgulanır
- Doğum kilosu, gastasyonel yaşı
- Anne ve baba boyu
- Geçirdiği veya halen var olan hastalıklar
- Kullandığı ilaçlar
- Sosyal öykü
- Diyet öyküsü
- Prenatal ve neonatal öykü (DDA?)
- Emzirme, mama, diğer besinler
- Memeden kesme dönemi ve büyüme bilgileri
- Diyet: miktar? içerik?
- Akut ve kronik hastalık geçirdi mi?
- Alerji
- Kronik ilaç kullanımı?
- Aile (ebeveynlerin boyu, kardeşlerin büyümesi)
- Sosyo-ekonomik durum detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır.

Malnütrisyon özellikle sosyoekonomik açıdan düşük aile çocuklarında sıktır. Ayrıca eşlik eden kronik hastalıklar da malnütrisyon yapması açısından önemlidir. Örneğin beslenmeyi bozan ağız ve sindirim yolu anomalisi olanlar, oral beslenmenin mümkün olmadığı nöro-musküler hastalıklar, emilim bozukluğu (malabsorpsiyonu) olan hastalar, kronik böbrek, kalp ve akciğer hastalıkları ciddi büyüme ve gelişme geriliğine sebep olabilir.

Malnütrisyon nedenlerini kabaca organik ve non-organik nedenler şeklinde ayırabiliriz.

Organik Nedenler:

Kronik ve akut hastalıklar:

- Kanser %5-80
- Nörolojik hastalıklar %4-66
- Kritik hasta %0-100
- Solunum yolu hastalıkları %5-60
- GİS/karaciğer hastalıkları %3-100
- Renal hastalıklar %10-72
- HIV/AIDS %8-98

Intra-uterin Büyüme Geriliği: Bu çocuklar anne karnında büyüme geriliği gelişen ve doğduktan sonra da kilo alma ve büyüme potansiyelleri düşük çocuklardır. Doğumdaki kiloları gastasyonel yaşa göre <-2 SD veya miadında doğmuş olanlar için 2500 gramın altındadır. Dikkatli izlem gereklidir. Uygun izlem olmazsa bu olgularda yanlışlıkla büyümediği ve kilo almadığı kanısı gelişebilir. Bu çocuklara genelde nutrisyonel destek vermek gereksizdir. Bazı olgularda büyüme hormonu kullanılabilir.

Fizik Muayene

Genel sistemik muayene ile malnütrisyon bulguları ve kronik hastalık bulguları araştırılır. İlk etapta antropometrik ölçümler alınmalıdır. Bunlar;

- Ağırlık
- Boy
- Baş çevresi
- Orta kol çevresi (OKÇ)
- Göğüs çevresi

Deri altı yağ dokusu ölçümü (subskapüler, suprailiyak, triseps, biceps) şeklinde olmalıdır. Belli çizelgelere işlenerek çocuğun malnütre olup olmadığına karar verilmelidir. Bu çizelgelerden ön önemlilerinden birisi büyüme eğrileridir (persantil eğrileri).

Persantil eğrileri: Normal çocukların izlenmesi ve aralıklı ölçümleriyle elde edilmiş standart büyüme eğrileri ile elde edilmişlerdir.

- Zaman içinde vücutta oluşan hacim değişiklikleri (büyüme) en sağlıklı olarak büyüme eğrileri ile gösterilebilir.
- Bu eğrilerde çocuğun belirli yaşta sahip olması gereken ölçümlerin dağılımını ve alt ve üst sınırlarını gösterir.
- 3 p ($<-2SD$) ve 97 p ($>+2 SD$) değerler patolojik kabul edilir.

Diğer bir kıyaslama yöntemi de çocuğun normalden ne kadar uzak veya normale ne kadar yakın olduğunu gösteren Z-skoru [standart sapma skoru, (SDS) medyan değerden sapma derecesidir (standart deviasyon skoru, Z-skoru)].

Formülü: (ölçülen değer -yaş/cins için medyan değer)/

Yaş/cins için standart sapma şeklindedir.

VKİ (BMI)= ağırlık (kg)/boy (m)²

- Yaygın olarak "şişmanlık" indeksi olarak kullanılır
- Standartın $<5\%$ Malnütrisyon
- Standartın $5-15\%$ Malnütrisyon riski
- Standartın $85-95\%$ Aşırı kilolu
- Standartın $>95\%$ Obezite olarak değerlendirilir.
- Bunları yaptıktan sonra sıra malnütrisyon derecesinin belirlenmesine gelir. Malnütrisyon derecesi özellikle bu durumun akut bir durum mu, yoksa süregelen mi ayırımını yapmak açısından çok önemlidir. Ayrıca çocukta malnütrisyon ile birlikte ödem varsa o da eşlik eden ciddi protein alım eksikliğinin de işareti olabilir (Kwashiorkor/Marasmus). Persantil değerlerinin $<3p$ ($<-2 SD$) olması

PROTEİN-ENERJİ MALNÜTRİSYONU (PEM) GÖSTERGELERİ

- Akut PEM için son 3 ayda normal tartısının en az 10% 'unu kaybetmesi
- Yaşa göre ölçüm değerlerinin belli yüzdelerin altına düşmesi
- Triseps veya skapula deri kıvrımı kalınlığının standart persentilin altında olması PEM olarak değerlendirilir.
- Kol çevresinin 1-6 yaş arası $12,5$ cm'den küçük olması orta PEM, $<0,25$ olması ağır PEM'i gösterir.

- Rölatif tartının 90% altında olması

Relatif tartı (%)	Beslenme durumu
<70	Ağır beslenme bozukluğu
70-80	Orta beslenme bozukluğu
80-90	Hafif beslenme bozukluğu
90-110	Normal

Rölatif tartı ölçümü (Boya göre tartı)

PEM ile karışan durumlar:

- Prematürelilik (2 yaşına kadar düzeltilmiş yaşa göre persantil değerlerine bakılmalı)
 - İntrauterin gelişme geriliği
 - Büyüme geriliği ile giden genetik sendromlar (Down sendromu, Turner, vs.)
 - İskelet deformiteleri ve displazileri: Osteogenesis imperfekta, akondroplazi, vs.
 - Endokrin hastalıklar: Büyüme hormon eksikliği, hipotiroidi, genetik boy kısalıkları ve konstütisyonel büyüme gerilikleri.
- PEM dışındaki düşük tartıyla giden diğer durumların çoğunda relatif tartı değeri 80% üzerindedir.

BÜYÜMEDE DURAKLAMA

Tanımı: İki yaştan küçük çocuklarda 1 ay süre ile yetersiz büyüme/ağırlık kazanımı iki yaştan küçük çocuklarda 2 yaş grupta 3 ay süreyle ağırlık kazanımı olmaması veya ağırlık kaybı olarak tanımlanır. Diğer bir tanım da boy uzama hızında <4 yaş grubunda 0,5-1 SD/yıl ve >4 yaş grubunda 0,25 SD/yıl azalma olarak tanımlanabilir. Erken/orta puberte döneminde, bir önceki yıla göre boy uzama hızında >2 cm azalma olması duraklama olarak tanımlanır.

AĞIR MALNÜTRİSYON

Komplike olmayan malnütrisyon: Eşlik eden komorbiditesi yok.

Komplike olan malnütrisyon: Ateş, enfeksiyon, solunum distressi, kalp yetmezliği, elektrolit dengesizliği: Hipofosfatemi, hipokalemi olması.

Tedavi: Az ve sık besleme, gündüz ve gece 2-4 saatte bir besleme, kusma varsa miktar ve sıklık azaltılmalı, oral almak istemeyen bebeklerde nazogastrik yol tercih edilmeli, yavaş yavaş öğün sayısı azaltılırken miktar artırılmalı.

Yaşa ve kiloya uygun beslenme ihtiyaçları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Hafif-Orta Malnütrisyon	Ağır Malnütrisyon	Kalori
<1 yaş 110-120 kcal/gün		
>1 yaş 1000+(yaş x100)		
Başlangıç 80 kcal/gün		
1. hafta 100 kcal/gün		
Sonrasında 100-180 kcal/gün kadar artırır.		
Protein		
<1 yaş 1,5 gr/gün		
>1 yaş 1 gr/gün	Başlangıç 0,7 gr/gün	
Sonrasında 2-3 gr/gün kadar artırır.		

YENİDEN BESLENME SENDROMU (REFEEDİNG SENDROMU)

Yenide beslenme ile enerji kaynağı yağdan tekrar karbohidratlara kayar. İnsülinin anabolik etkisi ile P, Mg, K hücre içine kayar. Serum fosforunun düşmesiyle birlikte güçsüzlük, Rabdomiyoliz, nötrofil disfonksiyonu, Kardiyopulmoner yetmezlik (aritmler), Nöbetler, bilinç değişiklikleri, ani ölüm görülür.

Tedavi: fosfor, magnezyum düzeylerinin izlemi ve yerine koyma.

Rehabilitasyon evresi: İştahı iyi, uyarılara cevabı var, etrafı ile ilgili, yaşına uygun olarak oturuyor, emekliyor, yürüyor, vücut ısısı normal, ödem yok, 5 g/kg/gün kilo alımı var.

Sonuç

Polikliniğe gelen her hasta malnütrisyon açısından değerlendirilmeli, hastanede yatan hastalar yatış sırasında mutlaka değerlendirilmeli, gereken tedavi hastanın yaş ve cinsiyetine göre planlanmalı, özellikle ağır malnütrisyonu veya eşlik eden kronik hastalığı olan çocuklar yakın izleme alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Iwaniec D. Failure to thrive: definition, prevalence, manifestation, and effect, in children who fail to thrive a Practice Guide; 1. Ed, John Wiley & Sons Ltd; 2004.
2. Management of Severe Malnutrition: A manual for physicians and other senior health workers. World Health Organization Geneva; 1999.
3. Krise M. Hendricks, RD. Nutritional assessment: Anthropometrics and growth. pp 8-52. Manuel of Pediatric Nutrition.
4. Katoch OR. Determinants of malnutrition among children: A systematic review. Nutrition. 2022;96:111565.
5. Dipasquale V, Cucinotta U, Romano C. Acute malnutrition in children: Pathophysiology, clinical effects and treatment. Nutrients. 2020;12:2413.
6. Larson-Nath C, Goday P. Malnutrition in children with chronic disease. Nutr Clin Pract. 2019;34:349-358.
7. Incidence of Refeeding Syndrome in Critically Ill Children With Nutritional Support Stéphanie Blanc, Tajnja Vasileva, Lyvonne N. Tume, Florent Baudin, Carole Chessel Ford, Corinne Chaparro Jotterand, Frederic V. Valla.

c- Gastro Özofageal Reflü ve Gastro Özofageal Reflü Hastalığı

Doç. Dr. Nelgin Gerenli

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tanımlar

- **Regürjitasyon:** Mide içeriğinin çaba göstermeden ağza veya buruna gelmesi veya bu yollarla dışarıya çıkması olarak tanımlanmaktadır.
- **Kusma:** Reflü olan mide içeriğinin ağızdan atılmasıdır.
- **Gastro özofageal reflü:** Mide içeriğinin özofagusa geri kaçmasıdır. Gastroözofageal reflü (GÖR) ise daha genel bir tanımlama olup mide içeriğinin özofagusa doğru kendiliğinden hareketi anlamına gelmektedir.
- **Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH),** mide içeriğinin regürjitasyonunun komplikasyonlara, doku hasarına veya enflamasyona neden olduğu durum olarak adlandırılır.

Bebeklerde regürjitasyon ve GÖR: Doğumdan hemen sonraki dönemde dahi ortaya çıkabilir, dördüncü ayda pik yapar, altıncı aydan sonra giderek azalır ve 12-15. aya doğru son bulur. İlk dört aylıktaki sağlıklı bebeklerin %50-67'sinde günde en az bir kez regürjitasyon görülebilirken, altıncı ayda regürjitasyon sıklığı %25'e düşmektedir.

Regürjitasyonun tanınması, doktora gereksiz başvuru sayısını ve GÖRH için gereksiz tetkik ve tedavilerin önüne geçebilmektedir. Bebeklik dönemi regürjitasyonunun organik hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılmasında yol gösterici olan uyarıcı belirti ve bulgular Tablo 1'de verilmiştir.

Uyarıcı belirtiler uyarıcı bulgular:

Hematemez
Kanlı dışkılama
Beslenme reddi
Beslenme-yutma güçlükleri
Yaşamın ilk üç haftasında başlaması
Bir yaştan sonra devam etmesi
Safralı kusma
Büyüme geriliği, nörolojik gelişim geriliği
Dışkıda gizli kan varlığı
İleri derece karın gerginliği
Ateş, dehidratasyon bulguları
Özofajit
Tıkayıcı apne, reaktif hava yolu hastalığı
Akciğer aspirasyonu

Regürjitasyon yenidoğan döneminde başlamışsa ve yaşamın ilk bir yılından sonra da devam ederek, safralı kusma, dehidratasyon ya da diğer komplikasyonlara neden oluyorsa öncelikle sindirim sisteminin anatomik bozuklukları akla getirilmelidir.

Tedavi: Bebeklerde GÖR ve regürjitasyon doğal seyrinde kendiliğinden düzeler. Bu nedenle, tedavinin hedefi, gelişebilecek komplikasyonları önlemek, anne-babanın endişelerini etkili bir şekilde gidermek ve yakınmaların hafifletilmesini sağlamaktır. Bebeklik regürjitasyonu tedavisinde ilk etapta yakınmaları gidermek için beslenmenin düzenlenmesi ve pozisyonel tedaviler gelmektedir. Beslenme sıklığı, miktarı ve kıvamında yapılacak düzenlemeler genelde rahatlama sağlar. Anne sütü veya formül sütün kıvam artırıcıların eklenmesiyle artırılabilir ya da bebek anne sütü alamıyorsa standart formül süt yerine antiregürjitasyon (AR) formül süt kullanılabilir. Bebeğin beslenme sonrası sol yan veya yüzüstü pozisyonda yatırılması regürjitasyon sıklığını azaltsa da her iki pozisyonda ani ölüm riski artmaktadır. Bu nedenle bebeğin sadece sıkı gözetim altında olduğunda bu pozisyonlarda yatırılması önerilmektedir. Dirençli veya tekrarlayan regürjitasyonu veya GÖR de özellikle atopik dermatit, hışıltı gibi diğer sistem bulguları da varsa besin alerjisi akla gelmelidir.

Çocuk ve ergenlerde GÖR ve GÖRH:

Çocuk ve ergenlerde gör ve GÖRH nedenleri:

- 1. Alt özofageal sfinkter (AÖS) kökenli nedenler:** AÖS gevşekliği, gastroözofageal açığı kaybı, etkisi azalmış krural diyafragma,
 - 2. Özofagus kökenli nedenler:** Peristaltik bozukluk, asit klirens süresi uzaması, salgı fonksiyonunda azalma, reflü içeriğinin özelliği, özofagus doku direnci,
 - 3. Sekonder reflü:** Hiatal herni, gastrik çıkış obstrüksiyonu, pilor spazmı, nörolojik bozukluklar.
- Özofagus kökenli nedenler:** Peristaltik bozukluk, asit klirens süresi uzaması, salgı fonksiyonunda azalma, reflü içeriğinin özelliği. Özofagus doku direnci: Epitel bütünlüğü, mukoza ve lümen bikarbonat salgılanması, tükürük salgısı, yeterli kanlanma.
- Sekonder reflü:** Hiatal herni, gastrik çıkış obstrüksiyonu, pilor spazmı, nörolojik bozukluklar
- GÖR ve GÖRH olan çocukta tıbbi öykü:** Beslenme öyküsü: beslenme tipi, miktarı, pozisyonu, beslenme sırasındaki

davranışlar (boğulur gibi olma, öksürme, erken doyma, reddetme), kusmanın özellikleri (sıklık, miktar, hematemez, ateş, diyare, letarjinin eşlik edip etmemesi, fıskırır tarzda kusma).

Çocuklarda en sık semptom kusma ve regürjitasyondur. Bu semptom genellikle beslenme sonrasında, yatar pozisyonda daha sık olur. Ayrıca disfaji (yutma güçlüğü), odinofaji (yutarken ağrı oluşması), boğazda yanma hissi, geçirme, göğüste yanma hissi, epigastrik ve retrosternal ağrı. Yemek sonrası şişkinlik ve çabuk doyma hissi,

Yemeyi reddetme, salivasyon (ağızda salya artışı) halitozis: Ağız kokusu, ağırlık kaybı ve büyüme geriliği.

Ekstra ösofageal semptom ve bulgular (atipik)

1. Kulak burun boğaz semptomları:

Ses kısıklığı, bazen globus histerikus, larenjit, larinkste kontakt ülser ve subglottik stenoz, kronik boğaz enfeksiyonu, stridor

2. Respiratuvar semptomlar:

- Yeni doğan/süt çocuğu: Apne/bradikardi, wheezing, bronşiolit, rekürent pnömoni, irritabilite, stridor
 - Büyük çocuk: Wheezing/astma, kronik öksürük, rekürren pnömoni, astma, göğüs ağrısı
3. Dental erozyon, çürük

Tanı:

1. Özofageal manometri: Özofagus motilite bozukluklarının saptanmasında ve pH monitorizasyonu öncesinde alt özofageal sfinkterin yerinin belirlenmesinde kullanılabilir.
2. Özofageal pH monitorizasyonu
3. Elektriksel empedans (en değerli non-invazif yöntem)
4. Endoskopik ve histopatolojik değerlendirme: hematemez, kilo kaybı, dışkıda gizli kan ve ampirik tedaviye yanıt vermeme ve alarm semptom ve bulguların varlığında yapılmalıdır. Endoskopi ve alınan doku örnekleri reflü varlığını göstermez ancak, özofagus hasarını göstermede en etkin yöntemdir. GÖRH semptomları mukozal hasar ile doğru orantılı değildir, genç hastalarda semptom var ise fazladan tetkike gerek yoktur ve ilk etapta tedaviye cevap değerlendirilir.

Tedavi: 1. Konservatif tedavi

- Bebeklerde: Pozisyon (yüz üstü, baş yukarıda yatırma), yiyeceklerin kıvamının koyulaştırılması, az ve sık beslenme.
 - Çocuklarda: Beslenmenin düzenlenmesi çikolata ve gazlı içeceklerden kaçınma, az yağlı, yüksek proteinli yiyecekler yatmadan yaklaşık 3 saat önce yemek yenmemesi, fazla kilonun verilmesi, bol giysiler seçilmesi
2. Farmakolojik tedavi prokinetik ilaçlar (cisaprid, domperidon, eritromisin), proton pompa inhibitörleri (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol), antasit ve bariyer tedavisi (alginat, sukralfat)

3. GÖRH'de cerrahi tedavi indikasyonları: Nörolojik tutulumu olan ve medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalar, hiatal herni ile birlikte olan tedaviye yanıtız GÖRH, ağır barrett özofagus olguları, mediakal tedaviye karşın tekrarlayan ekstra özofageal reflü bulgu varlığı.

Peptik hastalıklar: gastrit ve duodenit

Tanım:

1. Gastrit: Gastrik mukozadaki mikroskobik enflamasyon.

2. Doudenit: Lamina propriada, epitel ve kriplerde enflamatuvar hücrelerin bulunması.

Gastrik ve duodenal peptik hastalıklar patofizyoloji, bikarbonat-mukozal bariyerin kaybı artmış asit sekresyon (duodenal hastalık oluşumunda önemli) *H. pylori* enfeksiyonu, mukozal enflamasyonu artıran faktörler (ilaçlar, stres).

Peptik Ülser Hastalığı

Peptik ülser (PÜ) hastalığı çocuklarda da sık görülen, gerçek insidansı bilinmeyen bir hastalıktır. Hastaneye yatışların %0,4'ü PÜ hastalığına bağlıdır, çocuklarda endoskopi yapılan hastalarda PÜ sıklığı %15-30 arası bulunmuştur, erkeklerde ve adölesanlarda daha siktir.

Tanımı:

PÜ: Gastrik veya duodenal mukozadaki defekti olarak tanımlanabilir.

Semptom verebilir veya asemptomatik olabilir. Bazen de direk komplikasyonlar ile gelebilir. *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkili olabilir, peptik ülseri olan hastaların %20-70'inde *H. pylori* enfeksiyonu vardır

Klinik bulgular:

- Küçük çocuklarda semptomlar non-spesifiktir olabilir.
- Büyük çocuklar da daha çok dispepsi, epigastrik ağrı, yanma, gece ağrı ile uyanma, bulantı, kusma gibi spesifik semptomların yanında iştahsızlık gibi non-spesifik semptomlar da olabilir.

Ülser komplikasyonları:

- Kanama
- Gastrik outlet obstrüksiyonu
- Penetrasyon ve fistülizasyon
- Perforasyon

Peptik hastalıklarda tanı:

- Barium X-ray seriler: Eskiden kullanılırdı, çocuklarda kullanılmamakta
- Üst GİS endoskopisi: En güvenilir ve duyarlı testtir, biyopsi alınabilir mide, bulbus ve duodenumda ödem, hiperemi, nodülarite, erozyonlar ülserler: Yumuşak, yuvarlak, düzgün sınırlı lezyonlar tabanı genelde beyaz eksüda ile örtülüdür.

Histoloji (biyopsi), Altın standarttır, biyopsi alınan bölge, biyopsi sayısı ve büyüklüğü, kullanılan boyama tekniği, patoloğun deneyimi, en az 2 antral biyopsi alınmalı (yamalı dağılım olb.), mid-antrum ve küçük kurvatur en iyi biyopsi bölgeleri (Elitzur Y, et al. Hum Pathol. 2002), nodüler gastrit daha yoğun hp kolonizasyonu ve şiddetli gastrit ile birlikte, kronik enflamasyon yoksa hp ekarte edilebilir.

Histoloji (biyopsi): Altın standarttır, biyopsi alınan bölge, biyopsi sayısı ve büyüklüğü, kullanılan boyama tekniği, patoloğun deneyimi, en az 2 antral biyopsi alınmalı (yamalı dağılım olb.), mid-antrum ve küçük kurvatur en iyi biyopsi bölgeleri, hp kolonizasyonu

- Kronik enflamasyon yoksa hp ekarte edilebilir.

Tedavi:

1. H2-reseptör blokörleri, proton pompa inhibitörleri, antiasitler, tabaka oluşturan ilaçlar.
2. *H. pylori* enfeksiyonu tedavisi: Önerilen tedavi üçlü tedavidir (ppi, amoksisillin, klaritromisin veya metronidazol), probiyotikler de ilave edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Poddar U. Gastroesophageal reflux disease (GERD) in children. Paediatr Int Child Health. 2019;39:7-12.
2. Czinn SJ, Blanchard S. Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants : when and how to treat. Paediatr Drugs. 2013;15:19-27.
3. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66:516-554.
4. Assa A, Borrelli O, Broekaert I, Saccomani MD, Dolinsek J, Martin-de-Carpi J, et al. Gastrointestinal Committee of ESPGHAN. Helicobacter pylori-negative chronic gastritis in children: a systematic review. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2022;74:956-967.
5. Wolf EM, Plieschnegger W, Geppert M, Wigglinghaus B, Höss GM, Eherer A, et al. Changing prevalence patterns in endoscopic and histological diagnosis of gastritis? Data from a cross-sectional Central European multicentre study. Dig Liver Dis. 2014;46:412-418.
6. Alper A, Rojas-Velasquez D, Pashankar DS. Duodenitis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;63:e209-e210.
7. Alper A, Hardee S, Rojas-Velasquez D, Escalera S, Morotti RA, Pashankar DS. Prevalence and clinical, endoscopic, and pathological features of duodenitis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62:314-316.

d- Gastrointestinal Kanama

Prof. Dr. Coşkun Çeltik

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Giriş

Çocuklarda gastrointestinal kanama, yaş gruplarına göre farklı sebeplerle meydana gelen ve bazı durumlarda kanamanın şiddetine ve süresine bağlı olarak hayatı tehlikeye sokabilen önemli bir durumdur.

Çocuklarda bazen gerçek bir kanama olmasa bile yanıtıcı olarak gastrointestinal sistem (GİS) kanaması izlenimi oluşabilir. Bu durum süt emme sırasında meme çatlaklarına bağlı anne kanının yutulması veya yenilen bazı gıdaların sindirilmesi sırasında uğradığı değişimine bağlı olarak kanama izlenimi oluşabilir. Ayrıca çocuklarda sık kullanılan demir preparatlarının dışkıyı siyaha boyanması sonucunda da yanılma olabilir. Tablo 1'de yalancı kanama sebepleri gösterilmiştir. Her hastada kanamanın gerçek kanama olup olmadığı araştırılmalı ve uygun hastalık yönetiminin yerinde ve zamanında yapılması ve durumun aciliyetinin belirlenmesi için alarm bulgularının dikkatle gözlenmesi gereklidir.

Gastrointestinal kanamaların kaynaklandığı yer, tanısız yaklaşım ve klinik yönetim açısından önemlidir. Kanamanın yeri anatomik olarak sindirim sistemindeki Treitz ligamentine göre belirlenir. Treitz ligamenti dördüncü duodenum kısmına denk gelen duodenum kısmını yukarıya asar, bu ligamentin bitim noktasından itibaren jejunum başlar. Bu ligamentin üstünde kalan bölümde sırasıyla yer alan ağız, özofagus, mide, duodenum kısımları üst sindirim sistemini oluştururken; bu ligamentin altında kalan jejunum, ileum, kolon ve anüs alt sindirim sistemini oluşturur. Treitz ligamentinin üstünde kalan bölgeden

kaynaklanan kanamalar üst sindirim sistemi kanamaları; Treitz ligamentinin altındaki bölgelerden kaynaklanan kanamalar ise alt sindirim sistemi kanamaları olarak adlandırılır (Şekil 1) (1-5). Başka bir sınıflamaya göre ağızdan ampulla wateri'ye kadar olan bölgedeki kanamalar üst, ampulla wateri ile ilioçekal valv arası kanamalar orta, ilioçekal valv altındaki bölgeden olan kanamalar ise alt GİS kanamaları olarak tanımlanır.

Tanımlar

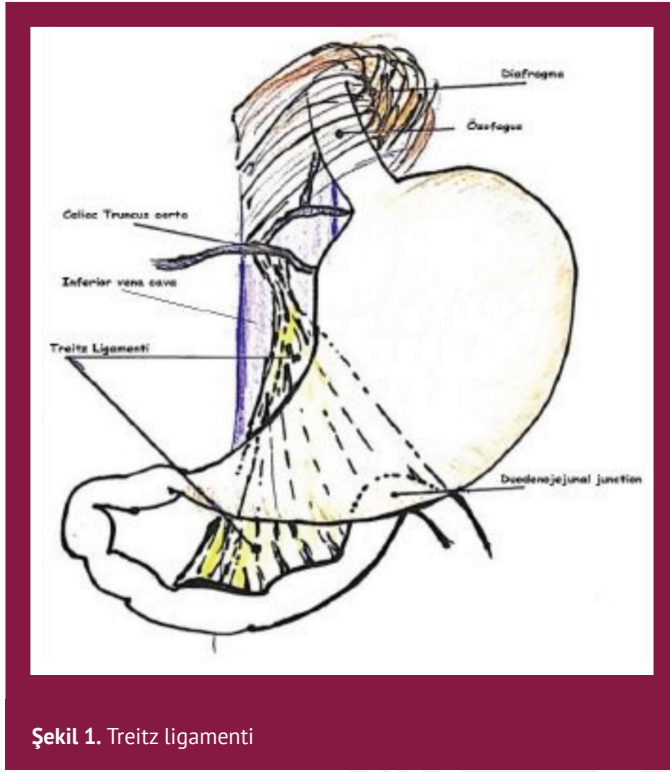
GİS kanamasıyla ilgili terimler, hematemez, hematokezya ve melenadır. Hematemez, kısaca kanlı kusmaya verilen isimdir ve kusmuk içeriğininin taze kırmızı kanlı olması anlamında kullanılır. Hematokezya, kanlı dışkılamaya verilen isimdir ve dışkı içeriğinde taze kan görülmesi anlamında kullanılır. Melena ise GİS kanamalarında oluşan cıvık ve siyah gaita anlamına gelir. Bazı durumlarda gözle görülmeyen hafif kanama olabilir ve özel gaita testleriyle dışkıdaki kan veya hemoglobin ölçülebilir. Bu durum gaitada gizli kan pozitifliği şeklinde ifade edilir. Gaitada gizli kan pozitifliği yanıtıcı nedenler dışlandığında, süreklilik gösterdiği takdirde kanamayı gösteren önemli bir laboratuvar bulgusudur ve kanamanın kaynağının mutlaka araştırılması gerekir.

Tanı ve Klinik Bulgular

Tanı ve takipte öykü, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme teknikleri önemlidir. Öyküde kanamanın rengi, şekli, süresi, yeri ve miktarı önemlidir. Ayrıca hastanın yaşı, gastrointestinal

Tablo 1. Sindirim sistemi kanaması olan hastalarda yanıtıcı nedenler

Eksojen kan yutulması	<ul style="list-style-type: none"> Anne kanı Epistaksis Ağız içi yaralar
Kan benzeri görünüm	<ul style="list-style-type: none"> Kahve ve çikolata Kırmızı şuruplar Kırmızı jelatin Domates Şeftali Pancar Demir preparatları Bazı ilaçların kullanımı: Demir, bizmut, amoksisillin, seftinir, rifampisin, aktif kömür, vs.
Başka sistem kanamaları	<ul style="list-style-type: none"> Akciğer lezyonlarında hemoptizi Menometroraji Üriner sistem enfeksiyonları ve kanamaları (<i>Serratia marcescens</i> enfeksiyonlarında kırmızı pigment oluşur) Ürolitiasis



belirtiler, enfeksiyon ve kronik hastalık bulguları, kanama ve pıhtılaşma bozuklukları, yabancı cisim ve kostik madde alımı araştırılır. Altta yatan kronik bir hastalığın olması, kanama ve pıhtılaşma bozukluğunun bulunması prognoz açısından önemlidir. Ailesinde peptik hastalık öyküsünün bulunması peptik ülser kanaması açısından, kronik karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyon bulgularının olması özofagus varis kanaması ve portal gastropati açısından önemlidir. Ek olarak vaskülit tanısının olması, steroid ve non-steroid anti-enflamatuvar ilaç kullanımını da üst gastrointestinal kanamalar açısından uyarıcı olabilir.

Fizik muayenede direkt kanamayla ilişkili veya eşlik eden hastalıklarla ilişkili bulgular saptanabilir. Bilinç durumunu, deri rengi, nabız tipi ve kalp atım hızı bir GİS kanamasını gösteren önemli belirteçlerdir. Akut kanamalarda durumun şiddetine bağlı olarak genel durum ve vital bulgularda bozulma, bilinç değişiklikleri, solukluk, taşikardi, hipotansiyon ve hipovolemik şok bulguları gelişebilir. Peptik hastalıklarda epigastrik hassasiyet saptanabilir, kronik ishal ile ilişkili olarak barsak seslerinde artma, batın distansiyonu gibi bulgular saptanabilir. Kronik karaciğer hastalıklarında sarılık, çomak parmak, palmar eritem, spider anjiyom, telenjektazi, deride belirgin kollateral damarların gözlenmesi, caput medusa belirtisi, hepatomegali ve sol karaciğer lobunun palpe edilebilir olması sirozla ilişkili bulgular olarak saptanabilir. Üst GİS kanaması olan bir hastada splenomegalinin saptanması çoğu kez portal hipertansiyonla ilişkili bir bulgudur ve özofagus varis kanamalarını düşündürür.

Enflamatuvar barsak hastalıkları ilişkili kanamalarda aftöz stomatit, anal fissür, fistül, deri bulguları, kemik ve eklem bulguları eşlik edebilir.

Hematemez ve melena genellikle üst GİS'den kaynaklanan kanamalarda gelişirken, alt sindirim sisteminden kaynaklanan kanamalarda daha çok hematokezya gelişir. Bununla birlikte istisnai olarak çok şiddetli üst GİS kanamalarında motilitenin hızlanmasına bağlı hematokezya şeklinde taze kanama gözlenebilirken, alt sindirim sistemi kanaması olan sağ kolon kanamalarında ise pasajın engellenmesi veya yavaşlaması durumunda kanın sindirilip renk değiştirmesi sonucunda siyah renkli dışkılama ve hatta melena gözlenebilir.

Melena, miktarı yaklaşık 100 mL'yi aşan kanamalara özgü bir bulgudur ve genelde volüm kaybıyla birlikte olduğu için şiddetli bir üst sindirim sistemi kanamasının gösteresidir, bu nedenle melenanın gözlenmesi önemli bir bulgudur ve acil müdahale edilmesi gerekir.

Anal fissür ve hemoroid kanaması gibi çok şiddetli olmayan kanamalarda genel durum ve vital bulgular bozulmaz ve anemi gelişmezken, varis, ülser, polip, ağır kolit olgularında kanama miktarı fazla olabilir ve genel durum bozukluğu, taşikardi ve anemi dikkat çeker.

Anal fissür kanamasında ağırlı dışkılama ile dışkıda çizik tarzında kanama ve silerken tuvalet kağıdına kan bulaşması belirtileri tipiktir. Hemoroid kanamasında defakasyon sonrasında damla tarzında veya gaitayla karışık taze kanama görülebilir, bazen ağrı da saptanabilir. İnvajinasyon kanamasında vişne çürüğü renginde kırmızı kanama, kolit kanamasında ise dizanteri şeklinde kanlı mukuslu bir dışkılama tipiktir.

Etiyoloji yaşa ve kanayan sindirim sistemi yerine göre değişkenlik gösterir. Üst sindirim sistemi kanamalarında peptik hastalık kanamaları en sık sebeplerden biri iken, alt sindirim sistemi kanamalarında anal fissür, hemoroidler, alerjik veya enflamatuvar kolitler ve polipler en sık sebepler arasında yer alır. Tablo 2 ve 3'te yaşa göre üst ve alt sindirim sistemi kanamaları sebepleri gösterilmiştir.

Çocuklardaki sindirim sistemi kanamalarında bazen altta yatan diğer patolojiler kanamanın şiddetini artırabilir. Bu nedenle koagülopati sebepleri (özellikle hemofililer, karaciğer hastalıkları, malabsorpsiyon ilaç kullanımı), portal hipertansiyon, mukozal ve vasküler lezyonlar mutlaka araştırılmalıdır. Ayrıca eşlik eden bazı sendromlarda sindirim sistemi kanamalarının daha sık gelişmesi nedeniyle bu hastalıkların seyri sırasında GİS kanamaları açısından dikkatli olunması gereklidir. Tablo 4'te GİS kanamalarına eşlik eden patolojiler gösterilmiştir.

Çocukluk çağında her GİS kanaması önemlidir. Bununla birlikte %15'i bulmayan bir kan kaybında herhangi bir dinamik değişiklik saptanmayabilir, ancak durum ilerledikçe hastanın durumu bozulur. İlk açığa çıkan belirtiler taşikardi ve halsizliktir. Solukluk ve kusma da eşlik edebilir.

Tablo 2. Çocuklarda yaş gruplarına göre üst sindirim sistemi kanamalarında etiyoloji

Yenidoğan	Süt çocuğu	Çocuk ve adölesanlar
<ul style="list-style-type: none"> • Yutulmuş anne kanı • Hemorajik gastrit • Vitamin K yetersizliğine bağlı kanama • Stres ülseri veya gastrit • Koagülopati (sepsis) • Travma (örn; NG tüpü) • Vasküler anomaliler • İnek sütü protein intoleransı • Koagülopati (konj. faktör eksiklikleri) 	<ul style="list-style-type: none"> • Stres ülseri • Hemorajik gastrit • Mallory-Weiss yırtıkları (kusmaya bağlı) • Peptik hastalığa bağlı gastrit veya ülser • Özofajit • Vasküler anomaliler • Gastrointestinal duplikasyonlar • Özofageal veya gastrik varisler • Duodenal veya gastrik bant • Barsak obstrüksiyonları • İlaçlar 	<ul style="list-style-type: none"> • Peptik hastalığa bağlı gastrit veya ülser • Mallory-Weiss yırtıkları (kusmaya bağlı) • Özofageal veya gastrik varisler • Stres ülseri • Yabancı cisim • Kostik madde alımı • Vaskülitler • İlaçlar • Dieulafoy lezyonu • Hemobilia

Tablo 3. Çocuklarda yaş gruplarına göre alt sindirim sistemi kanamalarında etiyoloji

Yenidoğan (0-1 ay)	Süt çocuğu (1 ay-2 y)	Okul öncesi (2-5 y)	Çocuk ve adölesan (>5 y)
<ul style="list-style-type: none"> • Anorektal fissür • Alerjik kolit • Yutulmuş anne kanı • Nekrotizan enterokolit • Malrotasyon ve volvulus • Vitamin K yetersizliğine bağlı kanama • Koagülopati (sepsis) • Hirschsprung hastalığı • Enfeksiyöz kolit • Travma • Vasküler anomaliler • Koagülopati (konj. faktör eksiklikleri) 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfeksiyöz kolit • Anorektal fissür • Alerjik kolit • İnvajinasyon • Koagülopati • Hirschsprung hastalığı • Limfonodüler hiperplazi • Vasküler anomaliler • İntestinal duplikasyonlar • Meckel divertikülü 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfeksiyöz kolit • Anorektal fissür • İnvajinasyon • Meckel divertikülü • Enflamatuvar barsak hastalıkları • Juvenil polip • Henoch scheinlein Purpurası • Hemolitik üremik sendrom 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfeksiyöz kolit • Anorektal fissür • Juvenil polip • Enflamatuvar barsak hastalığı • Meckel divertikülü • Hemolitik üremik sendrom • Henoch-Scheinlein purpurası • Soliter rektal ülser • Tümörler • Adenomatöz polip • Vasküler anomaliler

Tablo 4. Gastrointestinal kanamalara eşlik eden sendromlar ve durumlar

- Henoch-Schönlein purpurası ve diğer vaskülitler
- Hemolitik üremik sendrom
- Oslter Weber rendu
- Sistemik mastositoz
- Klippel Trenaunay sendromu
- Turner sendromu
- Blue rubber bleb nevus
- Diffüz neonatal hemanjiyom
- Selektif IgA eksikliği
- Hipogamaglobülinemi
- Meckel divertikülü
- Besin alerjileri
- Cerrahi patolojiler (intusepsiyon gibi)

Gastrointestinal kanamalarda en sık kullanılan görüntüleme yöntemi endoskopidir, üst endoskopi ile özofagus, mide ve duodenum değerlendirilirken, alt endoskopi yani kolonoskopi ile terminal ileum ile ileoçekal valv altında kalan kolon kısımları değerlendirilebilir. Bununla birlikte orta sindirim sistemi kanamalarını değerlendirmek için klasik endoskopi yeterli değildir, dolayısıyla bu bölgelerin değerlendirilmesi için çift balonlu enteroskopi, manyetik rezonans (MR) enteroskopi, kapsül enteroskopi ve/veya sintigrafik yöntemler kullanılabilir.

Üst gastrointestinal kanama saptanan her hastada, genel durum stabil olduktan sonra üst endoskopi yapılarak kanamanın sebebi araştırılmalıdır. Üst GİS endoskopisinin normal saptandığı durumlarda diğer kanama sebepleri araştırılır. Özellikle bu olgularda küçük yaşlarda saptanabilen Meckel divertikülü mutlaka sintigrafik yöntemler ile araştırılmalıdır. Ayrıca üst GİS kanamalarının akciğer kaynaklı hemoptizi şeklindeki kanamalar ile üst GİS'deki enfeksiyöz veya travmatik yaralanmalar sonucu yutulan kanın oluşturduğu yalancı GİS kanamaları ile karışabileceği unutulmamalıdır. Bazı çocuklarda kanama bozuklukları özellikle trombosit fonksiyon bozukluğu ve nasofaringeal fibrom gibi durumlarda da gastrointestinal sisteme kan bulaşabilir. Bu durumlarda kanama testleri ile lateral nazofaringeal görüntülemeler ve kulak burun boğaz muayeneleri ayırıcı tanıda yardımcı olur.

Bazı durumlarda özellikle emzirilen bebeklerde annedeki meme başı çatlağından sızan kan bebek tarafından yutulabilir ve melena gözlenebilir. Ancak bu durumda bebek sağlıklı ve huzurludur, hiçbir fizik muayene bulgusu saptanmaz. Bu durum APT testi yapılarak netleştirilebilir. APT testinde kanlı mayi sodyum hidroksitle karıştırılır. Bebeğin kanında oksidan maddelere dayanıklı HbF düzeyi yüksektir ve dolayısıyla sodyum hidroksit ile renk değişikliği saptanmaz veya pembe renk oluşur.

HbA içeriği yüksek olan anne kanı ise oksitlenerek kahverengi-sarı renk alır.

Çocuklarda üst GİS kanamaları kadar, alt GİS kanamaları da önemlidir. Bu tür olguların dikkatlice değerlendirilerek, fazla miktarda rektal kanama olması, kanamanın tekrarlaması, kronik ishal, karın ağrısı, zayıflama gibi bulgularla seyretmesi durumunda alt sindirim sistemi endoskopisi (kolonoskopi) ilk planda yapılması gerekir. Ancak endoskopi ile değerlendirilemeyen bölgelerin değerlendirilmesi için uygun olgularda kapsül endoskopi ve/veya MR enterografi yöntemleri tanı için kullanılabilir. Sebebi anlaşılamayan kanamalarda kanamanın devam ettiği durumlarda kanama anındaki eritrosit sintigrafileri ve MR anjiyografi de kullanılabilir. Çözülemeyen bazı durumlarda çocuk cerrahi ekibiyle konsülte edilerek laparoskopi bile gerekebilir.

Klinik Değerlendirme ve İzlem

GİS kanaması olan her hasta yakından takip edilmeli, sık aralıklarla klinik ve laboratuvar açısından değerlendirilmelidir. Klinik bulgular açısından genel durum ve vital bulguların takip edilmesi ve kaydedilmesi çok önemlidir. Laboratuvar testleri arasında her hastada yapılması gereken rutin tetkikler; kan grubu, hemogram, üre, kreatinin, serum transaminazları, idrar analizi, protrombin zamanı (PT) ve parsiyel tromboplastin zamanıdır (APTT). Bu testler arasında hemoglobin (Hb) ve/veya hematokrit (Hct) değerleri ilk gelişte bakıldıktan sonra ilk 8 saat süreyle hastanın vital bulgularına göre sık aralıklarla, stabil durum sağlandıktan sonra ise 4-6 saatte bir takip edilmelidir. İlk 4-6 saatlik dönemde kompensatuvar mekanizmayla gelişen hemokonsantrasyon nedeniyle kan değerlerinin düşmeyebileceği unutulmamalıdır.

Serum üre (veya BUN) değerinin izole yükselmesi, yani kreatinin değeri normal iken yüksek saptanması üst sindirim sistemi kanaması açısından önemli bir göstergedir. Buradaki üre yüksekliği sindirim kanalındaki kanamanın sindirilerek protein bileşenlerinin kanda amonyak ve üreye dönüşmesinden kaynaklanır.

Ayrıca erişkinlerde ve çocuklarda kanamanın şiddetiyle ilişkili olarak geliştirilen bazı skorlama sistemleri de hastalığın takibinde ve tedavi kararında yol gösterici olarak kullanılabilir. Çocuklarda kullanılan Sheffield skorlama sistemine göre Hb değeri, kalp tepe atım hızı, kan basıncı değerleri, melena ve senkop durumunun olması kanamanın şiddet riski ve endoskopik tedavilere yön verme konusunda belirleyicidir (Tablo 5).

Hastanın acil stabilizasyonu sağlandıktan sonra beslenmesinin kesilmesi, nazogastrik sonda ile gastrik içeriğin drenajı ve gözlenmesi önemlidir. Bazen duodenum seviyeli kanamalarda geçici pilor spazmına bağlı nasogastrik sondadan kan gelmeyebilir, bu nedenle nazogastrik sondanın en az 24 saat midede tutulması önerilir. Bazı durumlarda nazogastrik mide lavajı gerekebilir. Mide lavajı için oda ısısındaki serum fizyolojik kullanılabilir (süt çocuğu için 30-50 mL, büyük çocuk için 100-200 mL). Midenin soğuk serum fizyolojikle yıkanması sanılanın aksine kanamayı artırır, doku perfüzyonunu bozar ve ülserleşmeyi hızlandırır. Dışkı pasajı gecikmiş hastalarda rektal lavman yapılabilir, bu sayede aynı zamanda melena varlığı gözlenebilir. Hasta stabilize olduktan sonra endoskopi de yapılır. Şiddetli GİS kanamalarında hastanın kalp ve solunum fonksiyonlarının monitörizasyonu, idrar çıkışının takibi ve en az iki damar yolunun açılarak ara yoğun bakım odasında izlenmesi gerekir.

Tedavi

GİS kanamalarının acil tedavisinde hayati fonksiyonların devamı için hastanın stabilize edilmesi, şok ve akut böbrek yetmezliğini önleyici tedbirlerin alınması, beslenmenin kesilmesi, birden fazla damar yolu açılıp İV sıvı verilmesi, akut kanamalarda Hb seviyesinin 8 gr/dL (Hct: %25) altında eritrosit süspansiyonu verilmesi çok önemlidir.

Tedavinin şekli üst GİS kanamalarda varis ve varis dışı kanama olup olmamasına göre değişiklik gösterir. Alt GİS kanamalarında ise altta yatan primer hastalığa göre tedavi yapılması esastır.

Üst GİS kanamalarında kanamayı artırıcı veya ana sebebi olan bir durum *Helicobacter pylori* (HP) (gastritidir, bu nedenle

Tablo 5. Üst gastrointestinal kanamalarda Sheffield skorlama sistemi

Öykü	• Kronik hastalık varlığı	1
	• Melena	1
	• Bol kanlı kusma	1
Fizik muayene	• Kalp atım hızının yaşa göre >20/dak üzeri olması	1
	• Kapiller dolum zamanının uzaması	4
Laboratuvar tedavi	• Hemoglobin düşmesi	3
	• İV bolus ihtiyacı	3
	• Tranfüzyon ihtiyacı (< Hb 8 g/dL)	6
	• Diğer volüm artırıcı ihtiyacı	4
Maksimum skor: 24 Yüksek risk/endoskopi ihtiyacı >8 puan		

HP enfeksiyonunun tedavi edilmesinin kanamanın kontrolü açısından daha etkili olacağı bildirilmiştir.

Özofagus varis kanamalarında vazokonstriktör ajanlar (ocreotide, somatostatin gibi), varis dışı peptik hastalık kanamalarında ise proton pompa inhibitörleri (PPI) öncelikle başlanır. Bununla birlikte eğer portal gastropati durumu eşlik ediyorsa ek olarak PPI ilaçların verilmesi endikedir. Önceki yıllarda özofagus varis kanamalarında kanamayı varislere bası uygulayarak durdurmak için Sengstaken Blakemore tüpü (çocuklar için 16 F) kullanılmışsa da günümüze vazokonstriktör ilaçların başarısı sayesinde çoğu kez bu uygulamaya gerek kalmamaktadır.

Varis dışı peptik hastalık kanamalarında PPI ilaçları (omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole gibi), mukoza koruyucu ilaçlar (sucralfate gibi) sıklıkla kullanılır. Bununla birlikte durdurulamayan peptik hastalık kanamalarında da vazokonstriktif ilaçların etkili olabileceği gösterilmiştir. Tranexamic asid kullanımı (10-30 mg/kg yükleme dozu sonrasında, 5-10 mg/kg/saat idame doz, İV infüzyon) konusunda kesin bir kanıt olmamakla beraber özellikle koagülasyon bozukluğu olan hastalarda etkili olabileceği bildirilmiştir.

Tablo 6'da gastrointestinal kanamalarda sıklıkla kullanılan ilaçlar verilmiştir.

Özofagus varis kanamalarında uzun süreli kanamanın önlenmesi için skleroterapi ve/veya bant ligasyon tedavileri de uygulanır. Eş zamanlı olarak hastaların yumuşak gıdalarla beslenmesi

ve profilaktik olarak propranolol kullanılması önemlidir. Propranolol portal hipertansiyonun komplikasyonlarını önleyen bir ilaç olmakla birlikte bradikardi, hipotansiyon ve hiperglisemi yapıcı etkileri takip edilmelidir. Bununla birlikte akut kanama durumunda bu ilacın kullanımı hemodinamik kompensasyonu engelleyici etkileri nedeniyle durdurulmalıdır.

Özofagus varisi veya varis dışı peptik ülser kanamalarında medikal tedavi yöntemleri çoğu kez kanamayı durdurmada başarılıdır. Bununla birlikte medikal yöntemlerle durdurulamayan kanamalarda ileri endoskopik tedavi yöntemleri kullanılabilir. İleri endoskopi tekniklerinde varis veya mukozal lezyonlardaki kanamalara mukozaya adrenalin ve/veya sklerozan ilaç enjeksiyonu, ankafert, klips, argon plazma termal koagülasyon uygulamalar tercih edilebilir. Bazı olgularda invaziv radyolojik yöntemler arasında yer alan portal hipertansiyona bağlı kanamalar için transvenöz intrahepatik portosistemik şant ve/veya mukozal kanamalar için damar embolizasyonu veya coin konulması yöntemleri de kullanılabilir. Bazı durumlarda son çare olarak cerrahi yöntemlerle de müdahale gerekebilir. Cerrahi yöntemler arasında varislere yönelik portosistemik şant ve/veya Suigura operasyonu (özofagogartik damarların devaskülürizasyonu) kullanılabilirken, mukozal veya damar malformasyonuna bağlı kanamalarda laparoskopik veya laparotomik yöntemlerle ekzisyonel cerrahi girişimler uygulanır. Alt GİS kanamalarında polip varsa kolonoskopi sırasında

Tablo 6. Gastrointestinal kanamalarda kullanılan ilaçlar

a. Gastrik asidi baskılayıcı tedavi	
H2-receptor antagonist	
• Ranitidine*	• Oral: 4-8 mg/kg/gün, PO, iki dozda (maksimum günlük doz: 300 mg) • Parenteral: 3-6 mg/kg/gün, İV, 6 saat arayla (maksimum günlük doz: 300 mg)
Proton pompa inhibitörleri	
• Omeprazole/esomeprazole	• Omeprazol 0,5-1,0 mg/kg/gün tek dozda, 40 mg/1,73 m ² veya 2 mg/kg/gün (en çok 80 mg/gün) • Esomeprazol 15-40 kg arası çocuklarda 20 mg, ≥40 kg olanlarda 40 mg
• Pantoprazole	• <40 kg olanlar için 0,5-1 mg/kg/gün IV tek dozda, • >40 kg olanlarda ise 1-2 mg/kg; 20-40 mg tek doz • ≥40 kg çocuklar için; PO 40 mg/gün, 1-2 mg/kg • İV infüzyon (sınırlı bilgi): 0,8-1,6 mg/kg/gün (maksimum doz: 80 mg)
b. Sitoprotektif amaçlı ilaçlar	
• Sucralfate	• 40-80 mg/kg/gün PO (4 dozda)
c. Vazokonstriktif ilaçlar	
• Octreotide	Sürekli İV infüzyon (pediyatrik veri sınırlıdır) • 1-2 µg/kg IV bolus (maksimum: 100 µg) • Bolusu takiben, 1-5 µg/kg/saat (maksimum 50 µg) sürekli infüzyon • Kanama kontrol altına alınır alınmaz her 12 saatte bir %50 azaltılır, total dozun %25'ine ulaşınca kesilebilir.
• Somatostatin	Sürekli İV infüzyon (pediyatrik veri sınırlıdır) • 3,5 µg/kg (en çok 250 µg) IV. 5 dakikada yükleme dozu ve sonrasında 3,5 µg/kg saat (en çok 250 µg/saat) idame verilir. • Kanama devam ediyorsa bolus 1 saat içinde 3 kez tekrarlanabilir. • Endoskopik değerlendirmede kanama devam ediyorsa doz 12 mg/güne (=500 µg/saat) artırılabilir.

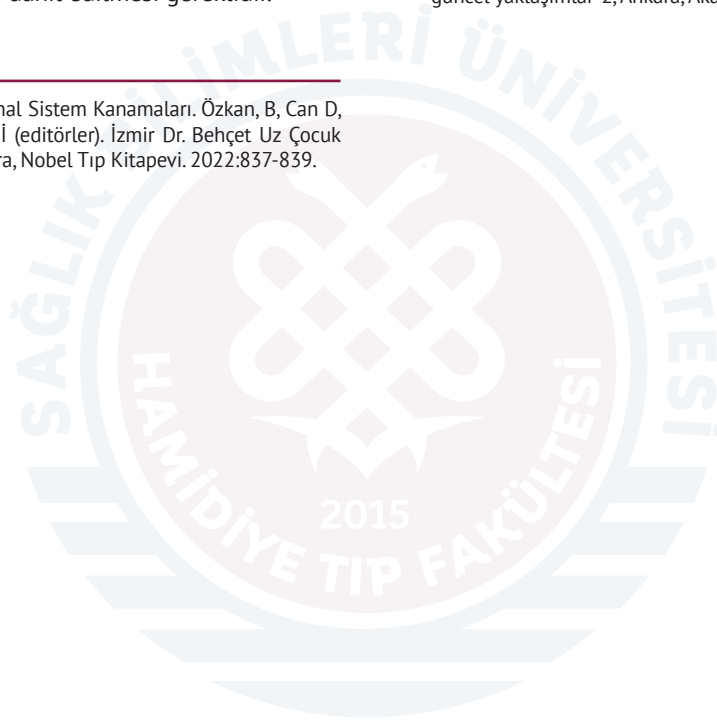
*Ranitidine ilacı içerdiği kanserojenik bir madde nedeniyle çoğu ülkede kullanımdan kaldırılmıştır.

polipektomi yapılması hem tanı hem de tedavi yöntemidir. Ek olarak alınan her polipin patolojik olarak incelenmesi erken malignite teşhisi açısından önemli bilgiler verir. Eğer kanamanın sebebi kolit ise o zaman alerjik veya enflamatuvar sebepler araştırılarak hastalığa yönelik tedaviler uygulanır. Ayrıca anal fissür veya hemoroid kanamalarında kabızlığı önleyici, barsak hareketlerini ve disbiyozisi düzeltici tedaviler ile probiyotik kullanımı faydalıdır.

Sonuç olarak gastrointestinal kanama çocuklarda önemszenmesi ve dikkatli takip edilmesi gerek bir durumdur, öncelikle pediatri ve gastroenteroloji uzmanları ile değerlendirilmesi, bazı durumlarda multidisipliner bir yaklaşımla radyoloji, nükleer tıp, göğüs hastalıkları uzmanı, kulak burun boğaz uzmanı ve çocuk cerrahisi uzmanlarının da ekibe dahil edilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Çeltik C. Çocuklarda Gastrointestinal Sistem Kanamaları. Özkan, B, Can D, Meşe T, Ünalp A, Ağın H, Devrim İ (editörler). İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Pediatri (1. Baskı). Ankara, Nobel Tıp Kitapevi. 2022:837-839.
2. Hızal G, Özen H. Gastrointestinal sistem kanamaları. Özen H, Yücel A, Gürakan F, Saltık Temizel İN, Demir H (editörler). Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme (4. Baskı). Ankara, Nobel Tıp Kitapevi. 2020:145-161.
3. Çakır M, Özen H. Gastrointestinal sistem kanamalarına yaklaşım rehberi. Türk Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği. 2019.
4. Çeltik C, Gökçe S, Dereci S. Çocuk gastroenteroloji ve hepatolojide kullanılan ilaçlar rehberi. Türk Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği. 2021.
5. Shan B, Mamula P, Friedlander J. Gastrointestinal hemorrhage. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M, (eds). Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease (5th edition). Philadelphia, Elsevier. 2016:144-154.
6. Sökücü S, Durmaz Ö, Saner G. Gastrointestinal sistem kanamaları. Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). Pediatri Cilt 1, Nobel Tıp, İstanbul. 2010:909-912.
7. Doğan D, İnan Erdoğan I, Gerenli G. Çocuklarda alt gastrointestinal kanamalarına yaklaşım. Barutçu A, Çiftçi AÇ, Şahin AB (editörler). Pediatriye güncel yaklaşımlar-2, Ankara, Akademisyen Yayınevi. 2020:209-221.



e- Kronik İshal Ve Malabsorbsiyon Sendromları

Prof. Dr. Ayşe Merve Usta

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Gastroenteroloji Birimi, İstanbul, Türkiye

Sindirim ve emilim işlemlerinin sağlıklı gerçekleşebilmesi için bağırsak uzunluğunun normal, bağırsak motilitesinin normal mukozada yer alan enzimlerin, transport sistemlerinin, pankreatik ve biliyer salgıların yeterli olması gerekir. Emilim sonrası süreçte besinlerin kan ve lenfatiklere taşınması normal olmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü ishali günde üç veya daha fazla gevşek veya sulu dışkı olarak tanımlar. Akut ishal iki haftanın altında ishal devam eden, persistan ishal 2-4 hafta arasındaki ishaller kronik ishal ise 4 haftadan uzun süren ishaller için kullanılır.

Kronik ishal dışkının karakteristiğine göre;

- Sulu
- Yağlı
- Kanlı/mukuslu
- Protein kaybı ile karakterli
- Sindirilmemiş besinler içeren ishal olarak sınıflandırılabilir.

Patofizyolojik mekanizmaya göre de;

- Sekretuar ishal
- Ozmotik ishal
- Enflamatuvar ishal
- Fonksiyonel ishal olarak ayrılabilir.

Sekretuar ishal: Net iyon sekresyonu (klor veya bikarbonat) veya sodyum emiliminin bozulmasıdır. cAMP gibi araçlarla gerçekleşen iyon sekresyonu ve sodyum emilim bozukluğu; enterotoksinler (kolera, ETEC gibi enfeksiyonlar), enflamatuvar mediyatörler veya endokrin tümörlerce (VIPOMA) salınan peptid hormonlar aracılığı ile oluşabilir. Bağırsak lümeninde emilemeyen safra tuzları ve yağ asitlerinin bulunması da sekretuar ishal nedenidir. Safra asit malabsorpsiyonu primer/sekonder (bakteriyel aşırı çoğalma-bakterilerin safra tuzlarını dekonjuge etmesine ikincil), konjenital klor ve sodyum kaybettiren ishal, konjenital safra asit malabsorpsiyon olguları, bazı mukozal spesifik transport moleküllerinin yokluğu, sekretuar ishal oluşturan konjenital ishal nedenleridir. Beslenmeden bağımsızdır; ağızdan beslenme kesildiğinde de ishalin devam etmesi karakteristik özelliğidir. Ağır sıvı kaybı ve buna bağlı dehidratasyon, kan gazı ve elektrolit bozuklukları hemen daima görülen klinik ve laboratuvar bulgularıdır. Konjenital olgularda, gebelikte polihidramniyoz

öyküsü ve yaşamın ilk günlerinde başlayan sulu ishal, şiddetli dehidratasyon ve kilo kaybı gibi bulgular uyarıcıdır. Konjenital klor kaybettiren ishal hipokloremi ve metabolik alkaloz ile karakterizedir ve olgular yanlılıkla Bartter sendromu tanısı alabilir. Konjenital sodyum kaybettiren ishale hiponatremi ve metabolik asidoz dikkat çekicidir. Konjenital elektrolit kaybı ile oluşan ishallerde dışkı idrarla karışabilecek kadar suludur ve bu nedenle sıvı kaybının dışkı ile olduğu zor anlaşılabilir. Klor kaybettiren ishale dışkı kloru >90 mEq/L, sodyum kaybettiren ishale ise dışkı sodyumu >145 mEq/L'dir.

Ozmotik ishal: Sindirilmeyen veya emilemeyen besin öğelerinin bağırsak lümeninde kalarak ozmotik yük oluşturması ve buna ikincil olarak su ve elektrolitlerin lümenine geçişi ile ozmotik ishal oluşur. Ozmotik yükü emilmeyen besinler ve besinler dışında, dışarıdan alınan sorbitol, mannitol, magnezyum, sülfat, fosfat ve ozmotik laksatifler de oluşturabilir. En iyi bilinen ve en tipik örneği konjenital veya edinsel karbonhidrat malabsorpsiyonlarıdır.

Konjenital karbonhidrat malabsorpsiyonları (konjenital laktaz eksikliği, sukraz-izomaltaz eksikliği, glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu) oldukça nadirdir. Doğumdan itibaren sulu ishal, dehidratasyon, elektrolit ve kan gazı bozuklukları ile karakterizedir. Sekonder laktaz eksikliği ise laktaz enzim aktivitesinin yaşla azalması veya çeşitli hastalıklarla enterosit hasarlanmasına bağlı gelişebilir ve daha sık görülür. Karbonhidrat malabsorpsiyonu olan bir olguda dışkı sulu, kötü kokulu, köpüklü ve asidiktir. Bebeklerde iyileşmesi güç bez dermatiti sık görülen bir bulgudur. Ağızdan beslenme kesildiğinde genellikle 24 saat içinde ishal kesilir. Karbonhidrat malabsorpsiyonunda dışkıda redüktan madde pozitif ve şeker kromatografisi ile emilmeyen şekerler belirlenebilir. Özellikle konjenital olgularda eksik olan disakkaridazlar bağırsak biyopsi örneklerinde ölçülebilirse de bu pratikte ulaşılabilir bir tanı yöntemi değildir. Diyet ve formüla değişiklikleri ile klinik düzelmeye tanıya yardımcıdır. Özel formüla denemelerine (karbonhidratsız veya fruktoz bazlı) yanıt alınamıyorsa çoklu mekanizma ile malabsorpsiyona neden olan hastalıklar düşünülmeli ve ince bağırsağın histopatolojik incelemesi planlanmalıdır. Spesifik mutasyonların gösterilmesi özellikle konjenital olgularda faydalıdır.

Dışkı	Ozmotik	Sekretuar
Ozmotik gap	>135 mosm/kg	<50 mosm/kg
Cl	<35	>40
Na	<70	>70
Ozmotik fark: $290 - 2X[(Na \text{ mmol/L}) + (K \text{ mmol/L})]$		

Yağlı ishal (steatore): Diyetle alınan yağın %7'sinden fazlasının dışkı ile kaybı steatore olarak tanımlanır. Steatore için en kesin tanı 72 saatlik dışkıda yağ miktarının ölçümüdür. "Asit steatokrit" yöntemi ile tek bir dışkı örneğinde yağ atılımının saptanması pratikte daha sık kullanılan yöntemdir. Klinik olarak çocukta bol miktarda, yağlı, açık renkte ve kötü kokulu dışkılama mevcuttur. Fekal elastaz tayini ile pankreatik yetmezlik ile diğer yağ malabsorpsiyonu nedenleri ayırt edilebilir. Yüksek hacimli ishalede fekal elastazın düşük çıkabileceği de unutulmamalıdır. Kistik fibrozis tanısı için ter testi yapılır. Lipit anormallikleri ya da ödem ile birlikte hipoalbuminemi varlığında endoskopik biyopsi ile ince bağırsak mukozası değerlendirilmelidir. Lipit yüklü enterositlerin varlığı şilomikron retansiyon hastalığı, abetalipoproteinemi ve intestinal lenfanjiyektaziye düşündürür. Protein kaybı ile karakterize ishal, gastrointestinal kanaldan protein kaybı ile karakterizedir. Protein kaybı proteinden zengin lenf sıvısının sızması ya da mukozal yüzeyin hasarlanmasına bağlı olarak mukozal geçirgenliğin artışı sonucu oluşur.

Primer intestinal lenfanjiyektazi: İnce bağırsakta mukoza, submukoza veya subserozada lenfatik kanalların konjenital dilatasyonu sonucu oluşan protein ve yağ malabsorpsiyonu tablosudur. Ödem, hipoproteinemi, albümin düşüklüğü yağda eriyen vitamin eksikliği ve immünoglobulin kaybı ile karakterizedir.

Sekonder intestinal lenfanjiyektazi: Mukozal hasar oluşumuna bağlı gelişir. Ek olarak sekonder intestinal lenfanjiyektaziye neden olan hastalığın klinik ve laboratuvar bulguları da saptanır.

Enflamatuvar ya da kanlı ishal: Sulu ya da yarı katı dışkıyla karışık makroskopik kırmızı kan ve/veya mukus vardır. Kolit vardır. Günlük dışkı miktarı fazla değildir ancak sıklığı fazladır. Kramp şeklinde karın ağrısı olur. Enflamasyon nedeniyle bağırsak geçirgenliği artar ve dışkıyla protein kaybı olur. Enfeksiyonlar, enflamatuvar bağırsak hastalıkları (EBH), besin alerjileri ve bebeklik döneminde EBH benzeri bulgular gösteren bazı monogenik hastalıklar enflamatuvar ishal yapar.

Fonksiyonel ishal: Roma 4 kriterlerine göre;

- Günlük 4 veya daha fazla sayıda cıvık ağrısız dışkılama
 - Semptomların 4 haftadan uzun sürmesi
 - Başlangıç yaşının 6-60 ay arasında olması
 - Yeterli enerji alımı durumunda büyüme geriliğinin olmamasıdır.
- Kronik ishalleri hastanın değerlendirilmesinde hastanın yaşı ve yaş grubuna göre daha sık gözlenen nedenlerin akıldan bulundurulması gereklidir. Ayırıcı tanı yaparken; öyküde

çocuğun yaşı/ishalin başladığı yaş, kilo alamama veya kaybı var mı not edilmeli, beslenme özellikleri (ishal ile özel bir besin ilişkisi), dışkının özelliği, eşlik eden diğer yakınmalar mutlaka sorulmalıdır. Öyküde ishale başlangıç zamanı, şekli, yaşı, besinlerle ilişkisi, dışkının görünümü, kokusu, şekli; ince bağırsak tipi ishal: Dışkı bol miktardadır. Kalın bağırsak tipi ishal: Dışkılama sık, dışkı az ve mukusludur. Ayrıca eşlik eden bulgulardan; ateş, artrit, eritema nodozum, uveit, episklerit, ishale neden olabilecek immün yetersizlik, sık enfeksiyon geçirme, geçirilmiş cerrahi, akraba evliliği, ailede benzer öykü kardeş ölümü sorgulanmalıdır. Fizik bakıda; genel ve sistemik muayene yapılır. Genel durum, vital fonksiyonlar, büyüme ve tartı alımı, motor gelişim ve puberte değerlendirilir. Malnutrisyon varsa tipi ve derecesi belirlenir. Ayrıntılı bir fizik bakı sonrası laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden faydalanılır. Tetkikler aşama aşama istenir.

Birinci basamak testler; dışkı makroskopik ve mikroskopik incelemesi; hücre, parazit, parazit yumurtaları, dışkı biyokimyasal analizleri; pH, gizli kan, redüktan madde, nişasta, yağ, dışkıda mikrobiyolojik testler, dışkı kültürü, virüs ve bakteri testleri, kan sayımı ve temel biyokimyasal testler; C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, elektrolitler, kolesterol, trigliserit, albümin, üre ve kreatinin. Karaciğer hastalığı bulguları varsa bilirubinler, serum transaminazları ve kolestatik enzimleri (alkalen fosfataz, gama-glutamil transferaz vs.), pıhtılaşma testleri PZ, aPTZ, INR alınır. İkinci basamak testler; ter testi, dışkıda yağ miktarının ölçümü, hipoproteinemi varsa dışkı alfa-1-antitripsin, dışkı elektrolitlerinin ve osmolaritesinin ölçülmesi, dışkıda kimotripsin, pankreatik-elastaz ölçümü, immünoglobulinler, immünite testleri, doku transglutaminaz IgA, antiendomisyum IgA (IgA eksikliği varsa doku transglutaminaz IgG), inek sütüne spesifik IgE (RAST), gıda alerji testleri (*in vitro-in vivo*), D-Ksiloz testi (incebağırsak üst bölümündeki emilim bozukluğunu tanımlar), laktoz, fruktoz uyarı testler, solukta hidrojen testi, serum çinko, demir, folat, B12 ve A, D, E, K vitamin düzeyleri, dışkı kalprotektin (enflamatuvar ishali gösterir), plazma ve idrar safra asiti ve tuzlarının ölçümü üçüncü basamak testler, endoskopi (üst-alt) ve bağırsak biyopsileri, mukozal enzim düzeyi çalışmaları, karın ultrasonografisi, baryumlu pasaj grafileri, dördüncü basamak testler hormonal testlerdir. Hastadan laboratuvar testleri ve görüntülemelerin planlanması hastanın öykü ve fizik muayene bulgularına göre değişir.

Tedavide amaç, normal büyüme ve gelişmeyi sağlayacak düzeyde besin öğelerinin verilmesi, eksik olan vitamin ve minerallerin karşılanmasıdır. Çocuğun ishale bağlı sıvı kaybının fazla olması durumunda sıvı replasmanı gerekir. Tanı ve ayırıcı tanıda bulunan nedene uygun tedavi yapılmalıdır.

Sonuç olarak kronik ishal iyi huylu olabildiği gibi şiddetli ve yaşamı tehdit edebilen geniş yelpazededir. Her yaşta görülebilir. Ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene tanı ve tedavide önemlidir.

Alarm semptom ve bulguları ek tetkikler ve uygun tedaviye başlanmasında yardımcıdır.

KAYNAKLAR

1. Dalgıç B, Saltık Temizel İN, Kansu A. Kronik ishallerde çocukta tanınması yaklaşımı rehberi. 2019. Erişim adresi: https://pedgastro.org/doc/rehber/Tanimsal%20Yaklasim%20Rehberi_BASKI.pdf
2. Saltık Temizel İN. Kronik ishal. Ozen H, Yüce A, Gürakan F, Saltık Temizel İN, Demir H, eds. Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme. İstanbul, Akademi Yayınevi; 2016:63-70.
3. Kelly D, Bremner R, Hartley J, Flynn D. The infant with chronic diarrhoea. In Practical Approach to Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. First ed., John Wiley & Sons, Ltd. 2014:40-46.
4. Martin GM, Thiagarajah JR. Overview of the causes of chronic diarrhea in children in resource-abundant settings. In: UpToDate, UK Li B, Hoppin AG, eds. UpToDate, Waltham, MA. Last Accessed Date: 01.03.2023.



f- Gastroenterolojik Aciller

Prof. Dr. Ayşe Merve Usta

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Korozif Madde Alımı

Çocuklarda kazara, ergenlerde intihar amaçlı içilebilmektedir. Çoğunlukla 5 yaş altı çocuklar özellikle erkek çocuklarda sık gözlenmektedir.

Korozif Maddeler

Alkali maddeler temizlik maddeleri (NaOH), drenaj açıcılar, ağartıcılar (%36,6), tuvalet temizleyicileri, fırın temizleyici (%23), saç açıcılar (Ca ve lityum hidroksit) ve deterjanlar. Asidik maddeler; Tuvalet temizleyicileri (sülfürik, hidroklorik, pas önleyici bileşikler (hidroklorik, oksalik, hidroflorik), yüzme havuzu temizleyicileri (hidroflorik), akü sıvısı (sülfürik) Standart sıvı ev deterjanları, fosfatlar ve ağartıcılar, 9 ila 11 arasında değişen pH değerlerine sahiptir ve çok miktarda alınmadıkları sürece nadiren ciddi yaralanmalara neden olurlar. Konsantre çamaşır veya bulaşık makinesi formları, özellikle de tek kullanımlık paketler ("kapsüller", "jel paketleri" veya "kapsüller") giderek daha fazla bulunmakta ve birçok olgu raporunda belgelendiği üzere zaman zaman özofagus yaralanmasına ve hava yolunun tehlikeye girmesine neden olmaktadır. Saç ağartıcı gibi kozmetik ürünler yaygın olarak yutulmaktadır, özofagus hasarının nedenlerinden. Siğil giderici ilaçlar, salisilik asit içeren siğil veya nasır gidericiler özofagus yaralanmasına ve yara izine neden olmuştur; kolloid süspansiyon viskozdur, bu da muhtemelen mukoza ile teması uzatarak yaralanmaya katkıda bulunur. Diğer ev ürünleri; yaygın asitli ev ürünleri arasında klozet temizleyicileri, akü sıvıları ve yüzme havuzlarında kullanılan (hidroklorik) asit bulunur. Ev tipi çamaşır suları nispeten yaygın olarak yutulur, pH %5,4 özofagus hasarına neden olma eğiliminde ancak genellikle çok içilmedikçe ciddi hasara neden olmaz. Endüstriyel güçteki ağartıcılar veya diğer ülkelerden gelen ev tipi ağartıcılar, daha yüksek sodyum hipoklorit konsantrasyonu nedeniyle daha korozif etkilidir. Özofagusa yerleşen düğme piller, kısmen alkali madde sızıntısı nedeniyle özofagus ve çevresindeki kritik yapılarda hızla korozif etkiye neden olur. Asit kostik maddeler pH<7, keskin koku/ rahatsız edici tat, koagülasyon nekrozu, özofageal hasar daha az, midede antrumda hasar; antral ülser, pilor çıkış yolunda obstrüksiyon olabilir. Alkali maddeler, pH>7 pH 11-12 ciddi hasar

oluşur. Tatsız/kokusuz-büyük miktarlarda alınabilir. Likefaksiyon nekrozu; mukozanın erken parçalanmasına yol açarak derin penetrasyona ve hatta perforasyona izin verir. Konsantrasyon ve mukoza temas süresi-hasarı etkiler. Özofageal hasar sık, midede de hasar olabilir. Gastrointestinal sistemdeki (GİS) hasarın şiddeti; yutulan madde, pH, yutulan miktar, yutulan madde türü (sıvı, jel veya katı), konsantrasyon, doku temas süresidir. Yutulan madde türü önemlidir; toz veya kristalize partikül yuttuysa orofarenks, farenks bölgesi ve üst özofagusu mukozaya yapışabilir ve artan temas süresi-daha fazla yaralanma olabilir. Sıvı ajanlar, özofagustan geçerek mide ve ince bağırsağa ulaşır, daha kapsamlı yaralanma olabilir.

Klinik bulgular değişkendir; Hava yoluna kaçtıysa ses kısıklığı, stridor, dispne olabilir. Dudaklarda ve oral mukozada eritem ve/veya ülserasyon gibi görünür ağız lezyonları olabilir. Ancak olmaması özofagusta yanık olmadığını göstermez. Disfaji, odinofaji, salya akması, beslenme reddi, bulantı, kusma, karın ağrısı olabilir. Perforasyon varsa retro-sternal veya sırt ağrısı, lokalize abdominal hassasiyet, rebound, rijidite, psoas işareti, obturator işareti veya masif hematemez olabilir. Ateş, takipne, taşikardi, solunum sıkıntısı, göğüs ağrısı, sinirlilik, karın ağrısı ve şişkinlik olması özofagus ve/veya mide perforasyonlarını düşündürür.

Yaklaşım ve yönetim; iyi bir öykü almak önemli. Ne zaman almış, yutulan madde miktarı, yutulan maddenin tam türü ve markası belirlenmeli ve pH değeri, malzeme güvenlik bilgilerini almak gerekir. Ayrıntılı bir fizik bakı ile hastanın klinik durumu stabillenmelidir. Stridor, ses kısıklığı, burun genişlemesi, retraksiyonlar ve hırıltılı solunumun varlığı veya yokluğu dahil olmak üzere solunum tehlikesi açısından yakından değerlendirilmelidir. Salya akması, gıda reddi veya disfaji şikayetleri orofaringeal veya özofageal yaralanmayı düşündürür. Dudaklar ve orofarenks yanık açısından incelenmelidir. Solunum semptomları olan her hastada akciğer grafisi çekilmesi uygundur. Perforasyon belirtileri arasında pnömomediastinum, mediastinal genişleme, boyunda subkütan amfizem, plevral efüzyonlar, hidropnömotoraks veya subdiaframatik hava bulunur. Semptomatik olan, oral yanıkları olan veya özofagus hasarı riski yüksek bir madde aldığı bilinen tüm hastalara üst endoskopi yapılmalıdır. İdeal olarak yutulduktan sonraki 24 saat içinde yapılmalıdır. Hemodinamik olarak stabil olmayan,

ciddi solunum sıkıntısı olan veya görüntülemeye perforasyon kanıtı olan veya ciddi orofarengal veya glottik ödem ve nekroz gösteren hastalarda endoskopi kontrendikedir. Endoskopi yapıldıktan sonra Zargar sınıflamasına göre evrelendirilip tedavi planı ona göre yapılır. Tedavide oral alımı kesilmelidir, intravenöz sıvı başlanmalıdır. Hasta kusturulmamalıdır. Başka besin verilmemelidir. Aktif kömür verilmemelidir. İntravenöz proton pompa inhibitörü verilir. Peritonit mediastinit perforasyon bulguları varsa intravenöz antibiyotik verilebilir. Endoskopi sonucuna göre tedaviye devam edilir. İzlemde evre 2b ve üstü olgularda darlık gelişimi açısından izlemek gerekir. Üç hafta sonra ÖMD istenebilir.

Üst GİS Kanaması

Treitz ligamentinin proksimalinden kaynaklanan kanama üst GİS kanamadır. Sık olarak hematemez (kırmızı renkli veya kahve telvesi şeklinde kusma) ve/veya melena (siyah katran gibi dışkı) şeklinde bulgu verir.

Yaşlara Göre Üst GİS Kanama Nedenleri

Yenidoğan-Süt çocukları-Çocuk ya da ergen
Yutulmuş anne kanı-Stres gastriti veya ülser-Mallory-Weiss yırtığı (kusma ile birlikte)
K vitamini eksikliği-Asit peptik hastalık-Asit peptik hastalık
Stres Gastriti/ülser-Mallory-Weiss yırtığı (kusma ile birlikte)-
Gastrik veya özofageal varisler
Özofajit-Özofajit-Özofajit
Travma (NG tüp)-Vasküler anormallikler-Yabancı cisim
Vasküler anormallikler-Gastrointestinal duplikasyonlar-Kostik madde alımı
Gastrointestinal duplikasyonlar-Gastrik veya özofageal varisler-
Vaskülitler (örn, Henoch-Schoenlein purpurası)
Koagülopati-Duodenal veya gastric webler-Crohn's hastalığı
Süt proteini intoleransı-Bağırsak tıkanıklığı-Bağırsak tıkanıklığı
Konjenital koagülasyon faktör eksiklikleri-Dieulafoy lezyonu
Kanamanın üst GİS'ten mi olduğu, yoksa kanamayı taklit eden madde olup olmadığı belirlenmelidir. Öykü alınıp ayrıntılı bir fizik bakıdan sonra ilk olarak hemodinamik stabilize sağlanmalıdır. Açıklanamayan üst GİS kanaması olanlarda nazogastrik sonda ile aktif kanamanın olup olmadığı teyit edilir. Nazogastrik sonda ile oda sıcaklığında salin veya su ile lavaj yapılır. Tanısal değerlendirilme yapılmalı hasta stabilize olduktan sonra kanamanın yerini tespit etmek için ve gerekirse tedavi etmek için üst GİS endoskopi yapılmalıdır. Tam kan sayımı, koagülasyon testleri, biyokimyasal testler; karaciğer işlev testleri, BUN, kreatinin, amilaz, lipaz alınabilir. BUN artışı renal yetmezlik yoksa üst GİS kanamayı destekleyebilir. Üst GİS endoskopi sonrası kanama yeri tespit edilir. Asit baskılayıcı

ajanlar; proton pompa inhibitörleri, gerekirse vazoaktif ajanlar kullanılır.

Alt GİS Kanama

Treitz ligamentinin distalinden kaynaklanan ince bağırsak ve kolondaki kanamaları tanımlar. Hematokezya, rektal açık kırmızı kanamayı ifade eder. Genelde anüs ve kolon kaynaklıdır. Nadiren hematokezya üst GİS kanamada da görülebilir (masif kanamada veya hızlı intestinal transit zamanına bağlı).
Alt GİS kanama nedenleri yaşlara göre değişir.

Yaşlara Göre Alt GİS Kanama Nedenleri

Yenidoğan-Süt çocuğu/oyun çocuğu-Okul öncesi dönem-Okul çocuğu/ergen
Yutulmuş anne kanı-Anal fissürler-Anal fissürler-Anal fissürler
Anorektal fissürler-İnek sütü proteini ilişkili proktokolit-İntusepsiyon-IgAV (HSP)
Nekrotizan enterokolit-İntusepsiyon-Meckel divertikülü-Meckel divertikülü
Malrotasyon+midgut volvulus-Enfeksiyöz kolit-Enfeksiyöz kolit-
Enfeksiyöz kolit
Hirschsprung hastalığı ve enterokoliti-Meckel divertikülü-
Hemolitik-üremik sendrom (HÜS)-Jüvenil polip
Koagülopati-Lenfonodüler hiperplazi-İmmünoglobulin A vaskülit (Henoch-Schönlein purpura)-Hemoroidler (özellikle ergenlerde)
Devam eden üst GİS kanama-Gastrointestinal duplikasyon kisti-
Jüvenil polip-Enflamatuvar bağırsak hastalığı
Vasküler malformasyonlar-Koagülopati-Çok erken başlangıçlı enflamatuvar bağırsak hastalığı-Soliter rektal ülser (SRÜS)
Gastrik veya duodenal ülser-Eosinofilik gastrointestinal hastalık (EGİH)-Soliter rektal ülser sendromu (SRUS)
Gastrointestinal duplikasyon kisti-İnfanıl enflamatuvar bağırsak hastalığı
Kanamanın alt GİS'ten mi gerçekten kan mı olduğu sorgulanır. Kana benzer maddelerle ayırt edilmelidir. Tanısal yaklaşımda çocuk hemodinamik stabil mi; taşikardi, ortostatik hipotansiyon, periferik dolaşım bozukluğu ve/veya şuur bulanıklığı gibi bulgular varsa şok açısından acilde yönetilmelidir. Ateş varsa enfeksiyon için predispozisyon varsa sepsis akla gelmeli. Laboratuvar testleri; tam kan sayımı, rutin biyokimya, koagülasyon testleri, kan grubu cross match yapılmalıdır. Öyküde kanamanın süresi ve kanamanın miktarı, dışkının kıvamı yoğunluğu ek belirtiler sorgulanmalıdır. Çocuk iyi görünüyorsa tüm yaş gruplarında anal fissür, besin proteini ilişkili proktokolit, jüvenil polip, meckel divertikülü akla gelebilir. İshal ve karın ağrısı varsa koliti düşün. Ateş varsa enfeksiyöz kolit, ağırlık kaybı, gecikmiş puberte varsa enflamatuvar bağırsak hastalığı, GİS dışı kanama

öyküsünde kanama diyatezi, altta yatan hastalık varlığı yakın zamanda burun kanaması, ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Fizik bakıda ilk basamak hemodinamik stabilitenin sağlanmasıdır. Olası kanama yerini bulmak için; anal bölge inspeksiyonu, diğer fizik bakının ayrıntılı yapılması gerekir. Laboratuvar tetkiklerinde; tam kan sayımı, hasta görünümlü çocuklarda belli bir hastalığı düşündürülen çocuklarda daha ayrıntılı laboratuvar tetkiki; CRP, ESR, dışkı testleri, albumin, fekal kalprotektin/laktoferrin, parazit, C. difficile...GİS dışı sebepler düşünülüyorsa koagülasyon testleri, HÜS şüphesi? böbrek fonksiyon testleri istenebilir. Görüntüleme yöntemlerinden hastanın klinik durumuna göre ayakta direkt batin grafisi, ultrasonografi, eritrosit işaretli sintigrafi, anjiyografi; BT/MR anjiyografi, endoskopik işlemler; kolonoskopi, üst GİS endoskopi, veya kapsül endoskopi kullanılabilir.

Sonuç olarak, kanamanın alt GİS'ten olduğu tanımlanmalı, önce çocuğun hemodinamik stabilitesi değerlendirildikten sonra iyi

bir öykü, ayrıntılı fizik bakı ve gerekli laboratuvar yardımı ile yaşa ve klinik ortaya çıkışa göre nedenler düşünölmeli ve ilgili bölümlerle bağlantı kurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fishman DS. Caustic esophageal injury in children In: UpToDate, Jensen C, Hoppin AG (Eds.), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on September 13, 2022).
2. Çakır M, Özen H. Çocuklarda gastrointestinal sistem kanamaları yaklaşım rehberi. 2019 <https://www.pedgastro.org/doc/rehber/GIS%20Kanama%20Rehberi.pdf>
3. Villa X. Approach to upper gastrointestinal bleeding in children. In UpToDate, Heyman MB, Teach SJ, Hoppin AG (Eds.), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 26, 2023).
4. Teach SJ, Heyman MB. Lower gastrointestinal bleeding in children: causes and diagnostic approach. In: UpToDate Patel M, Kay M, (Eds.). Waltham, Mass.: UpToDate 2019.



g- Karaciğer Yetmezliği ve Hepatik Ensefalopati

Prof. Dr. Nafiye Urgancı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tarihçe

1877'de Piacenza yakınlarındaki Grossolengo'da bulunan koyun karaciğer modeline göre MÖ 3. yüzyıl inanışlarında karaciğerin, geleceğini haber veren bir harita olarak kullanılmıştır. Milattan önce 2000 yıllarda Babililer, MÖ. 1000 yıllarda ise Çinliler karaciğerin ruhla ilgili olduğunu bildirirken ilk defa İyonlar karaciğer hastalığıyla nörolojik problemi ilişkilendirilmişler. Hipokrat, köpek gibi havlayan, zapt edilemeyen ve söyledikleri anlaşılamayan, hepatitli bir hastadan bahsetmiş, İbni Baytar ise karaciğer hastalıklarında gül suyu ve meyveleri deneyerek iyileştirmeye çalışmışlar.

AKY ile ensefalopatinin günümüzdeki anlamına en yakın tanımı ilk defa 1949'da Adams ve Foley tarafından tarif etmişlerdir.

AKY-Tanım

Kronik KC hastalığına ait bir gösterge bulunmayan akut başlayan bir KC hastalığı, KC hücrelerinin masif nekrozu, KC işlevlerinin ani ve şiddetli bozulması, biyokimyasal ve/veya klinik bulgular, HE +/- ile oluşan bir sendromdur. Çocuklarda akut karaciğer yetmezliği, karaciğerde belirgin bir pıhtılaşma bozukluğu ve hepatik ensefalopati ile karakterize, hızla gelişen sentetik karaciğer fonksiyon bozukluğudur. Akut karaciğer yetmezliğinin tanısı için karaciğer hastalığı öyküsü olmaması şarttır. protrombin zaman içinde artış yanı sıra, daha az 26 hafta uzanan hepatik ensefalopati herhangi bir aşamasında ile bağlantılı olarak pıhtılaşma faktörü ve Faktör V konsantrasyonunun azaltılmasıdır.

Özellikleri

Karaciğer fonksiyonlarının bozulması, sarılık, ensefalopati, koagülopati, protrombin zamanının >20 sn/INR >2 (K vit. yanıtı), veya protrombin zamanının (15-20 sn) ya da INR'nin 1,5-2'den fazla olması ile birlikte ensefalopatinin olmasıdır.

Karaciğer Yetersizliğinin Sınıflaması

Karaciğer hastalığının başlangıç zamanına göre;

A- Akut karaciğer yetersizliği:

Karaciğer fonksiyonlarının saatler ve günler içinde bozulması.

B- Kronik karaciğer yetersizliği:

Siroz zemininde ve presipitan faktörlerin etkisiyle ensefalopatinin progresyonu sonucu ortaya çıkar.

Karaciğer hastalığının ortaya çıkış süresine göre sınıflama;

Hiperakut (<7 gün), uygun koşullarda iyileşme yüksek,

Akut (7-21 gün), her an KC nakline gidebilir.

Subaküt (>21 gün), Kr KC yetersizliği gibi seyredir.

Tablo 1'de karaciğer hastalığının ortaya çıkış süresine göre sınıflaması gösterilmektedir.

Sıklık

ABD 2.000-2.500/yıl yeni olgu olup AKY tüm ölümlerin %0,1'ini oluşturmaktadır. KC hastalığına bağlı ölümlerin %6'sını oluşturmaktadır.

Çocuklarda erişkinlere göre daha sık olup AKY'de KC nakili çocuklarda bu oran %11-15 iken erişkinlerde %5-7 oranında görülmektedir, ülkemizdeki olgu sayısı hakkında net bir veri bulunmamaktadır.

AKY-Etiyoloji

Coğrafik dağılım ve yaşa göre farklılık göstermektedir. ABD'de %35 neden aşırı doz acetaminophen alımı iken %50 viral nedenler etkindir. İngiltere'de en sık neden %66 aşırı doz acetaminophen kullanımı ile %30 HBV enfeksiyonu sonrası gelişmektedir. Gelişmekte olan ülkelerden Hindistan'da AKY en sık HEV enfeksiyonu iken ülkemizde yapılan çalışmalarda HAV (%35?) sorumludur. Etiyolojiye yönelik nedenler; enfeksiyöz

Tablo 1. Karaciğer hastalığının ortaya çıkış süresine göre AKY sınıflama

	Hiperakut	Akut	Subaküt
Hepatik ensefalopati	Evet	Evet	Evet
Sarılığın süresi	0-7	8-28	29-72
Serebral ödem	Genel	Genel	Sık değil
Protrombin zamanı	Uzun	Uzun	Uzunluk en az
Bilirubin	En az yüksek	Yüksek	Yüksek
Prognoz	Orta	Zayıf	Zayıf

(HBV, HAV, HEV, HSV, EBV, VZV iken süt çocuklarında adenovirüs, koksaki, CMV), otoimmün hepatit, non-A-G hepatit, toksik nedenler (amanita phalloides, asetoaminofen, halotan, inh, rifampisin, valproat, karbazepam vs.), başlıca metabolik nedenler Wilson başta olmak üzere fruktozemi, galaktozemi, tirozinemi, mitokondriyal hastalıklar, neonatal hemokromatoz, familial eritrofagositik lenfositosis olup iskemik nedenlerden Buddchiari, cerrahi şok, iskemik hepatittir (Tablo 2).

Karaciğer regenerasyonunu etkileyen faktörler; hücre yıkım olayının fazla olması, hepatit virüsüne karşı immün yanıtın fazla olması, etiyolojik neden ve oluşum hızıdır.

Patogenez

AKY, hepatositlerin tek başına veya kombine halde sitotoksik ve sitopatik hasarı sonucu ortaya çıkmaktadır. Sitotoksisite HAV gibi virüsler, ilaçlar veya onların metabolitleri ya da çevresel toksinler tarafından direkt hasar şeklinde oluşturulabilmektedir. Bunun aksine sitopatik hasar, HBV enfeksiyonu ve idiyosenkratik ilaç reaksiyonunda olduğu gibi immünolojik mekanizmayla da indirekt olarak oluşmaktadır. AKY'de iki histolojik patern görülmektedir. En sık görüleni masif hepasellüler nekroz olup, tipik olarak viral enfeksiyon ve ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Histolojik incelemede normal hepatik çatının kaybıyla birlikte veya tek başına nekrotik hepatosit tabakaları gözlenmektedir; bazı olgularda rejenerasyon odakları görülebilmektedir. Karaciğer dokusunda yaygın nötrofil infiltrasyonu; immünolojik mekanizmayla oluşan olgularda ise lenfosit ve plazma hücreleri gözlenebilmektedir. Eozinofiller genellikle idiyosenkratik ilaç reaksiyonu sonucu gelişen olgularda saptanmaktadır (2). Diğer histolojik patern ise mikroveziküler yağlanmadır. Bu tablo Reye sendromu, valproik asit ve tetrasiklin toksisitesi esnasında gelişebilmektedir. Mikroveziküler yağlanma, mitokondriyal yağ asidi ve amonyak metabolizmasının bozulması sonucu hepatositlerde yağ birikimi nedeniyle ortaya çıkmaktadır.

Klinik

Erken dönemde AKY'de klinik bulgular nonspesifiktir. Sarılık, koagülopati (INR >2), serum aminotransferaz yüksekliğinin

derecesi ve iyileşme hızı prognoz için bir gösterge değildir. Aminotransferazların düzelmesi ile birlikte bilirubin ve PT/INR değerlerinin bozulması karaciğer yetmezliği için önemli bir sinyaldir. Hipoglisem, ansefalopati, beyin ödemi, ani ciddi hepatosit kaybı, multiorgan yetmezliği ve komplikasyonlarına bağlı ölüm görülebilir. AKY'de uyarıcı bulgular; sarılığın hızla artması, karaciğer enzimlerinde ani düşüş ve karaciğer boyutlarında ani küçülme, amonyak artışı, laktik asidoz, protrombin zamanının uzaması (>50 sn, INR >2), albüminde ve fibrinojende azalmadır.

Laboratuvar Bulgular

Transaminazlar genellikle yüksek (NX 10), hiperbilirubinemi (>15-20 mg/dL), anomyak, laktik asidoz PT, PTT uzar, Faktör V, VII azalır, kan şekeri, albümin azalır. Böbrek fonksiyon bozukluğu, (üre, kreatinin) metabolik asidoz.

AKY'nin Gelişimini Belirleyen İşaretler

Yaşın <10 veya >40 yaş üzerinde, sarılığın >7 günden fazla, protrombin zamanının >50 sn/INR >2, pıhtılaşma faktöründen 5 ve 7'de azalma, serum bilirubin değerinin >18-20 mg/dL albümin, fibrinojenin giderek düşmesi, hiperventilasyon, hipoglisemi, BUN, NH₃ artışı KC enzimlerinde azalma ile birlikte karaciğerde ani küçülme ve bilirubin artışıdır.

Komplikasyonları; hepatik ansefalopati, intrakraniyal basınç artışı, beyin ödemi, koagülopati, enfeksiyon, hipoglisemi, hemodinamik değişiklikler, elektrolit ve asit-baz dengesindeki değişiklikler, pulmoner komplikasyonlar, böbrek yetersizliği, akut pankreatit ve adrenal yetersizliktir.

AKY'deki tehlikeli komplikasyonları; hepatik ansefalopati, intrakraniyal basınç artışı, serebellar herniyasyon, beyin ödemi olup beyin ödemi EN SIK ÖLÜM nedenidir.

1- Hepatik ansefalopati ve beyin ödemi patogenezi; Önceden herhangi bir nörolojik sorunu olmayan hastalarda AKY tablosu gelişiminde ortaya çıkan nöropsikiyatrik bir durumdur. Hafif bilişsel durgunluktan ağır komaya kadar değişebilen bu tablonun hasta prognozu açısından erken tanımlanması çok önemlidir. Patogenezi multifaktöriyel olup başlıca hipotezler; beyinde amonyak birikimi, merkaptanlar ve kısa zincirli yağ

Tablo 2. AKY nedenlerinin yaşlara göre dağılımı tabloda görülmektedir

Yenidoğan	Süt çocuğu	Oyun çocuğu	Ergen
HSV, enterovirüs, coxsackie, CMV	HAV, HBV, CMV EBV	HAV, HBV, CMV, EBV	HAV, HBV, EBV
Galaktozemi, tirozinemi, fruktozemi, hemokromatoz	Tirozinemi, mitokondriyal hastalıklar, FAO	FAO, Wilson	FAO, Wilson
-	OİH, hemofagositoz	OİH, hemofagositoz	OİH, gebeliğin yağlı KC
-	Asetominifen, valproate	Asetominifen, valproate INH, RMP	Asetominifen, valproate, bitkiseller, ekstazi
Konjenital kalp hastalıkları	Kardiyomiyopati	Budd-Chiari	Budd-Chiari

asitleri gibi nörotoksik maddelerin amonyakla sinerjistik etkisi, hatalı nörotransmitter teori, inhibitör nörotransmitter GABA, ve benzodiazepinlerin rolü, Beyinde biriken manganezin toksik etkisidir. Hepatik ensefalopatinin patogeneğinde diğeri bir neden olan nitrojen metabolizmasının bir yan ürünü olan ve glutaminaz enzimi ile kolonda ve ince barsaklarda oluşan amonyakta önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle hiperamonemi kontrol edilmelidir. Glutaminaz enzimi intestinal bakteriler aracılığı ile glutaminden amonyak ve glutamat oluşturur. Beyindeki astrositler amonyağın hızlı artışına duyarlıdır. Astrositlerde amonyak glutamine detoksifiye edilir, hücre içi osmotik etkili glutaminin konsantrasyonu arttıkça hücre içi ozmolarite artarak astrositlerin şişmesine ve beyin ödemeine neden olur. Amonyak beyin ödeminden sorumlu tutulduğundan, amonyak oluşumunun azaltılması için protein alımını kısıtlaması, oral yolla antibiyotikler (neomisin, metronidazol, kinolonlar, rifaksimim veya ampisilin) verilmesi ve oral/lavman şeklinde 1-2 mL/kg/gün, 2-4 dozda laktuloz tedavisi önerilir. Hastanın günde 2-3 kez dışkılama sağlanarak dışkı yükü azaltılır. Ayrıca, laktuloz asit ortam sağlayarak barsakta oluşmuş olan amonyağın barsaktan emilemeyen amonyum tuzlarına dönüşmesini sağlar. Rifaksimim intestinal mikrobiyomu değiştirir, amonyak üretimini azaltır.

Hepatik Ansefalopati Klinik Bulguları

2- Erken bulgular; baş ağrısı, delirium, uyuklama, davranış bozukluğu, asteriks (flapping tremor), fetör hepatikus, geç bulgular, spastisite, deserebre rijidite (kollarda hiperpronasyon, bacaklarda ekstansiyon), dolaşım yetmezliği, Pupilla refleksinde bozulma, EEG yavaşlaması.

Ansefalopatiyi artıran etmenler; gastrointestinal kanama, hipovolemi, hipoglisemi, üremi, enfeksiyon, kabızlık, sedatif ve anestezipler, yüksek protein alımıdır.

Ansefalopati tanı kriterleri; ilerleyen sarılık, performasyon bozukluğu, rijidite, deserebre postür, hafif klonus ve/veya fokal nöbetler, göz bulguları; ışık refleksinde azalma, anizokori, papil ödemi fötor hepatikus, EEG'de yavaşlamış dalgalar ve BT beyin ödeminde %30-60 yardımcıdır.

Koagülopati-hemoraji; K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinden (Faktör 2,5,7,9 ve 10) azalır, koagülopati protein C, S ve anti-trombin III faktörlerin az üretilmesine bağlı da oluşabilir. Faktör V <%30; akut hepatik yetmezlik göstergesidir. Vitamin K malabsorpsiyonu, Faktör VIII düzeyindeki azalma sonrası DİC gelişimi olabilir. Fibrinolitik sistemin inhibitör proteinlerin sentezi de bozulurken, trombosit sayısı tüketimin artmasına ve üretimin bozulmasına bağlı olarak hızla düşer.

GİS Kanama

Özefagus ve midedeki erozyonlardan, gastrointestinal kanamalar gözlenir.

Hipoglisemi; enerji ihtiyacı %60 artmıştır. KC'de insülin yıkımı azalır, plazma insülin düzeyi artar ve karaciğerin glikojen deposu azalır, hipoglisemi gelişir.

Enfeksiyon; Kompleman eksikliği, Opsonin aktivitesinde azalma, nötrofil fonksiyonlarında bozukluk nedeni ile Gram-negatif, -pozitif bakteriler ve fungal enfeksiyonlar sıktır. Bakteriyel enfeksiyonlar endotoksemi ile makrofajları aktive ederek tümör nekroz faktör (TNF)- α , interlökin (IL)-1, IL-6 salınması septisemiye neden olur.

Böbrek yetersizliği; nedeni multifaktöriyeldir. Dehidratasyon, asetaminofenin direkt toksisitesi, hipotansiyon, sepsis, dissemine intravasküler koagülopati gibi nedenlere bağlı böbrek fonksiyon bozuklukları görülebilir. Prerenal azotemi, akut tübüler nekroz, renal iskemi, hepatorenal sendrom renal arterlerde vazokonstriksiyon ve renal prostaglandinlerin sekresyonunda azalma sonucu oluşur. Ayrıca sepsis, endotoksemi, kanama, hipotansiyon da böbrek hasarına neden olabilir.

Pulmoner komplikasyonlar; Sepsis, kanama aspirasyon pnömonisi, atelektazi, intrapulmoner arteryo-venöz şantlar sonucu solunum güçlüğüne neden olabilir.

Tedavi

Tedavinin amacı; iyileşme sürecine veya karaciğer nakline kadar hastaya gereken destek tedavi sağlamak, komplikasyonları önlemek, hastayı nakile hazırlamaktır. Hastanın AKY etiyojisi araştırılarak karaciğerin kendini onarımı için gerekli olan vücut içi metabolik dengenin sağlanmasına ve idamesine çaba gösterilir. Evre 3-4 ansefalopati hastalar yoğun bakım koşullarında sessiz, uyarılardan uzak koşullarda izlenmeli [vital bulgular (TA, KTA, gereğinde intrakranial basınç)] kontrol edilmeli. Santral venöz katater, idrar sondası (aldığı çıkardığı sıvı) takılmalı, gerektiğinde nazogastrik sonda takılarak mide boşaltılır, kanama durumu araştırılır, Baş ve gövde 30° yükseltilmeli ve maske ile oksijen verilmeli, her 3-6 saatte bir kan şekeri kontrolü yapılmalı, sedadiften kaçınılmalıdır. Yenidoğanlarda Herpes simpleks virüse (HSV) ikincil olsun olmasın, nedeni bilinmeyen her neonatal AKY olgusunda asiklovir verilmesi önerilmiştir. Diğer yaş gruplarında ise ancak HSV enfeksiyonu araştırılıp, saptanıncaya asiklovir tedavisi önerilir. Kortikosteroidlerin AKY tedavisinde kullanımı tartışmalıdır ancak kullanımının yararlı olduğu belli başlı alanlar vardır. Bunlardan ilki olan otoimmün hepatite ikincil AKY tedavisinde kortikosteroid tedavisi çok yararlıdır. Otoimmün dev hücreli hepatit + Coomb's (+) hemolitik anemi olup fulminan gidişli olgularda da kortikosteroid tedavisi kullanılır. Asetaminofen zehirlenmesinde, intravenöz N-asetilsistein tedavisinin yararı tartışılmaz. Asetaminofen dışı diğer AKY'de N-asetilsistein verilmesi, hasta sağkalımını artırmaya da hafif HE evresindeki erişkin olgularda yararlı olmuştur (4). Özellikle hipoksik-iskemik nedenlere bağlı AKY tedavisinde N-asetilsisteinin antioksidan, anti-enflamatuvar, mikro dolaşımı düzenleyici, damar genişletici ve hücre

yenilenmesini artırıcı etkileri vardır. Çocuklarda intravenöz N-asetilsisteinin, asetaminofen dışı AKY'de 1 yıllık sağkalıma etkisi gösterilememiş, iki yaş altındaki olgularda ise sağkalımı olumsuz etkilediği belirtilmiştir (5). İntravenöz N-asetilsisteinin verildiğinde, 5 günden uzun süre verilmemesi, çünkü immün sistemi fonksiyon kaybına uğramış hastaya artık yarar değil zarar vereceği, sepsis olasılığını artıracığı bildirilmiştir. Koagülopatinin kanamaya neden olması veya hastaya bir girişim yapılacaksa taze donmuş plazma ve trombosit verilerek düzeltilmesi önerilir. Çok ağır koagülopatiyi düzeltmek için taze donmuş plazma verilmesinin kanamadan korunmada çok da etkili olmadığı ve sıvı yüklenmesine neden olduğu, beyin ödemi gelişmesi yönünden tehlike oluşturduğu tezi savunulmaktadır. Ancak bazı merkezlerde INR >7 ise kanama olsun olmasın taze donmuş plazma verilmektedir. Volüm yüklenmesinin istenmediği durumlarda koagülopatiyi düzeltmek için fibrinojenden zengin kriyopresipitat, rekombinan Faktör VIIa ve diğer pıhtılaşma faktörleri de verilebilir ve vitamin K mutlaka yapılır. Trombosit sayısının düşüklüğü, kanamaya eğilimi koagülopatiden daha çok etkiler. Trombosit sayısı 50.000/mm³ altına inmeden trombosit verilmesi gerekmez, kanamalı olgularda 70.000/mm³ düzeyinde getirilmeye çalışılır. Ancak trombosit sayısı yeterli olsa da fonksiyonlarının bozuk olabileceği unutulmamalıdır. Sepsisin önlenmesi için geniş spektrumlu antibiyotik ve antifungal ve mide koruyucu tedavilerin verilmesi (ranitidin

1-2 mg/kg ve sukralfat 2-4 gr/gün) uygundur. Amonyak oluşumunu önlemek için laktuloz (günde 1-2 cc/kg/gün - 2-4 kez kaka yapmalı) verilmelidir. Karaciğerin kendini onarmasına fırsat vermek, destek olmak ve zaman kazandırmak adına "köprüleme tedavileri" olarak adlandırılan plazmaferes, devamlı renal replasman tedavisi olan venö-venöz hemodiyalizasyon (CVVHD), molekular adsorbing recirculation system (MARS) gibi tedaviler uygulanır; geç kalınmış ya da hızlı kötüleşen olgularda karaciğer nakli hazırlık çalışmaları eş zamanlı olarak yürütülür.

KAYNAKLAR

1. Weissenborn K. Hepatic encephalopathy: Definition, clinical grading and diagnostic principles. *Drugs*. 2019;79(Suppl 1):5-9.
2. Narkewicz mR, Dell ollo D, Karpen SJ, Murray KF, Schwarz K, Yazigi M, et al. Pattern of diagnostic evaluation for the causes of pediatric acute liver failure: an opportunity for quality improvement. *J Pediatr*. 2009;155:801-806.e1
3. Dhawan A. Etiology and prognosis of acute liver failure in children. *liver Transpl*. 2008;14(Suppl 2):s80-84. 4. lee Wm, Hynan ls, Rossaro l, Fontana RJ, stravitz RT, larson Am, et al. intravenous nacetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology*. 2009;137:856-864.
4. Chapin CA, Horslen SP, Squires JE, Lin H, Blondet N, Mohammad S, et al. corticosteroid therapy for indeterminate pediatric acute liver failure and aplastic anemia with acute hepatitis. *J Pediatr*. 2019;208:23-299.
5. Özçay F. Çocuklarda akut karaciğer hastalığı/yetmezliği izlem ve medikal tedavi. Dalgıç B, editör. *Çocuklarda Karaciğer Hastalıklarının Tanı ve Tedavisi*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.29-38.

h- Kronik Karaciğer Hastalıkları

Prof. Dr. Nafiye Urgancı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Çocuklarda kronik karaciğer hastalıklarının nedenleri çocukluk yaş gruplarında değişkenlik gösterir. Bazı hastalıklar özellikle süt çocuklarında bazıları ise sadece oyun çocukluğundan sonra görülür. Bilyer atrezi ve neonatal hepatit sadece yenidoğan-infantlarda görülürken, Wilson hastalığı adölesan dönemin hastalığıdır. Çocukluk çağında görülen başlıca kronik karaciğer hastalıkları;

Enfeksiyöz (kronik hepatit B, kronik hepatit B+D, kronik hepatit C),

Otoimmün (otoimmün hepatit, sklerozan kolanjit, primer biliyer siroz, vb),

Metabolik (alfa 1-antitripsin eksikliği, galaktozemi, glikojen depo hastalığı, tirozinemi, Gaucher hastalığı, Wilson hastalığı, hemokromatozis, vb),

Anatomik (koledok kisti, biliyer atrezi, vb) nedenlerdir,

Hemodinamik-vasküler nedenler (Budd-Chiari sendromu, vb),

Diğer nedenler (non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, konjenital hepatik fibrozis, idiyopatik).

Yenidoğan kolestazının erken dönemde anlaşılıp, sebep olan hastalığın ortaya çıkartılması hem metabolik veya enfeksiyöz durumların tedavi edilmesi, hem de safra yolu atrezisi (SYA) olan hastaların cerrahi zamanında verilmesi çok önemlidir. Çalışmada

SYA tanılı çocukların ilk 60 gün cerrahi verilmesi ile 90. günden sonra verilmesi arasında safra akımının sağlanması açısından anlamlı farklar saptanmıştır. Dolayısı ile iki haftayı geçmiş sarılığı olan tüm yenidoğanlarda bilirubin total, direkt, indirekt olarak bakılmalıdır; total bilirubin %20'si direkt bilirubin ise karaciğer ile ilgili bozukluklar irdelenmelidir. Yenidoğan ve süt çocuklarında aşağıda sayılan birçok nedenlerden dolayı fizyolojik olarak kolestaza eğilim vardır: 1) Artmış serum safra asit düzeyi olması, 2) Safra asitlerinin kanaliküler ve bazolateral taşınma sisteminde farklılıklar, 3) Safra asitlerinin karaciğere alımında azalma. Zamanında doğmuş sağlıklı bir yenidoğan safra asit metabolizması ve transportu açısından yeterince olgun değildir. Fizyolojik kolestaz prematür, düşük doğum kilolu veya hastalıklı yenidoğan bebeklerde daha da belirgindir. Bu durumda sarılık 3-4 aya kadar uzayabilir. Ancak safra asit metabolizması ve transport sistemlerinin giderek olgulaşması ile süreç tamamlanır ve bebek tamamen normale döner. Metabolik-genetik hastalıklar sıklıkla süt çocukluğu döneminde ortaya çıkmakla birlikte, genetik ekspresyona bağlı olarak, erişkinler dahil, her yaş grubunda görülebilir. Yaşamın ilk 15 gününü aşan tüm direkt hiperbilirubinemili (kolestaz) bebeklerde öncelikli dışlanması gereken hastalıklar ekstrahepatik biliyer atrezi, galaktozemi, tirozinemi ve konjenital hipotiroididir (Tablo 1).

Tablo 1. İlerleyici ailevi intrahepatik kolestazın tipleri ve ayırıcı tanısı

Hastalık	Byler hastalığı	SPGP/BSEP eksikliği	MDR3 eksikliği
PFIC tipi	PFIC 1	PFIC 2	PFIC 3
Defektif transport gen	ATP8B1	ABCB11	ABCB4
Kromozomal lokalizasyon	18q21-q22	2q24	7q21
Doku dağılımı	İncebarsak-karaciğer	Karaciğer	Karaciğer
Transport ettiği substrat	Aminofosfolipidler(?)	Safra asitleri	Fosfolipidler
Alanin aminotransferaz	+	++	++
Bilirubin düzeyleri	++ → Normal → +++	+ → +++	+ → +++
Kolestrol ve GGT düzeyleri	normal	normal	++
Serum safra asit düzeyleri	+++	+++	++
Histolojik bulgular	İntrakaliküler kolestaz; azalmış kanaliküler GGT	Dev hücre transformasyonu	Duktular proliferasyon portal fibrozis/siroz
Özgül tanı testleri	Elektron mikroskopi	Biliyer safra asitleri	Lipoprotein X, Biliyer fosfolipidler
Tedavi	Parsiyel biliyer diversiyon; ileal bypass	Karaciğer nakli; biliyer diversiyon?	Karaciğer nakli

BSEP: Safra asit eksport pompası; SPGP="sister of P glycoprotein".

Biliyer atrezi: Biliyer atrezi (BA) sadece yenidoğan dönemine özgü bir hastalıktır. Başka hiçbir yaş grubunda görülmez. Neonatal kolestazın ülkemizde ve tüm dünyadaki en sık nedeni, çocukluk çağı karaciğer nakillerinin de birincil endikasyonu olan ekstrahepatik biliyer atrezidir. BA yenidoğan döneminde görülen kolestatik sarılığın en önemli nedenlerinden biridir. Safra yolları atrezisi 1:8.000-15.000 sıklığında görülür. Enflamatuvar, toksik, enfeksiyöz ve immünolojik bir süreçle ilgili olarak safra kanal epitelini harap eden tıkaçıcı bir kolanjiyopati sonucu gelişmektedir. Doğumsal bir anomali ya da edinsel bir bozukluğa bağlı oluşabileceği de bilinmektedir. İntrauterin hayatta başlayıp, doğumdan sonrada devam eden ekstrahepatik safra yollarının ilerleyici sklerozan enflamasyonu ile karakterlidir. Tanıda gecikme giderek intrahepatik safra yollarının da obliterasyonuna, sekonder biliyer siroza, tablonun hızla kötüleşmesine ve karaciğer naklinin erkenden, bir yaş altında yapılmasına neden olacaktır. BA'nın iki formu mevcuttur. Sık olarak karşılaşılan formu perinatal veya kazanılmış form olup hastaların %65-95'inde görülür ve diğer konjenital anomaliler eşlik etmez. Bu hastalar ilk 1-2 hafta normal iken 2-4. haftalarında uzamış sarılık ve akolik gaita çıkarma yakınması ile başvururlar. Hastaların %10-35'inde ise fetal veya embriyoner form görülür. Hastalığın bu şeklinde doğum ağırlığı düşük olabilir ve konjenital anomaliler eşlik eder. Biliyer atrezinin tanısı ve ayırıcı tanısı zor olabilir. Erken tanı tedavinin erken yapılmasında çok önemlidir. Safra yolları atrezisinde klinik olarak sarılık ve karaciğer büyüklüğü vardır. Sarılık yaşamın ilk günlerinden itibaren olabileceği gibi yaşamın 2-3. haftasında da ortaya çıkabilir. Genellikle zamanında doğan bebeklerde görülür, karaciğer büyük, sert, dışkı beyaz renklidir, idrar bezi boyayacak kadar koyu renktedir. Splenomegali olabilir. Laboratuvar bulgularında konjüge bilirübin, alkali fosfataz, gamaglutamil transferaz ve transaminazlar yüksektir. Kolestatik enzimlerinin yüksekliği diğer kolestatiklerden ayırt ettirici değildir. Görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi, hepatobiliyer sintigrafi, MRCP ve eksploratuvar laparotomi tanıya yardımcı olmaktadır. Hepatobiliyer sintigrafide 24 saat içinde bağırsağa geçiş olmaması hastalığı destekler. Tanıda karaciğerin histopatolojik incelemesi önemlidir. Safra kanalı lümenini tıkayan safra tıkaçlarının yanı sıra portal traktüste proliferen olan safra yollarının varlığı dikkati çeker. Portal traktüste nötrofil infiltrasyonu ile giden enflamatuvar süreç ve ödem mevcuttur. Hastalık ilerledikçe portal ve periportal alanlarda fibrozis ve hepatositlerde dejenerasyon ortaya çıkar. Safra yolu atrezisi (SYA) olan hastaların cerrahi tedaviye zamanında verilmelidir. Cerrahi girişim kararı verildiğinde ilk yapılacak işlem laparoskopik kolanjiyogram olup safra yollarının açık olduğunun gösterilmesi halinde karaciğerden biyopsi alınarak işlem sonlandırılır. Bulgular biliyer atrezi ile uyumlu ise portoenterostomi (Kasai) yapılır. Kasai yapılan hastaların yaklaşık %60-75'inde hepatik fibrozis gelişir ve

karaciğer nakli gerekebilir. SYA tanılı çocukların ilk 60 gün cerrahiye verilmesi ile 90. günden sonra verilmesi arasında safra akımının sağlanması açısından anlamlıdır. İki haftayı geçen sarılığı olan tüm yenidoğanlarda bilirübin total, direkt, indirekt olarak bakılmalıdır; total bilirübünün %20'si direkt bilirübin ise karaciğer ile ilgili bozukluklar irdelenmelidir.

İlerleyici Ailesel İntrahepatik Kolestatik

PFIC tip 1; familial intrahepatik kolestatik-1 (FIC-1) 1 ilk kez Byler ailesinde tanımlandığı için Byler hastalığı da denilmektedir. familial intrahepatik kolestatik-1'de (FIC-1) kromozom 18'de ATP8B1 geninde ki, defekten dolayı aminofosfolipidlerin membran dağılımında ve safra asitlerinin safraya atılımı dolaylı olarak bozulmaktadır. Taşıyıcı sistemleri ATP bağımlı olarak çalışır. Taşınamayan toksik maddeler karaciğerde birikip karaciğer hücre hasarına yol açar Otozomal resesif, heterojen seyirlidir. Sıklığı 50-100.000'de bir olup çocukluk kolestatiklerinin %10-15'inden ve çocukluk çağı karaciğer nakillerinin %10-15'inden sorumludur. Klinik olarak sarılık, kaşıntı, büyüme-gelişme geriliği, tekrar eden burun kanamaları, yağda eriyen vitaminlerin eksikliklerine bağlı belirtiler görülebilir. Pankreatik yetersizlik ve buna bağlı yağ emilim bozukluğu, ishal gelişebilir. Karaciğer yetersizliği geliştikçe portal hipertansiyona bağlı komplikasyonlar ve belirtiler de ortaya çıkar. Serum GGT ve kolesterol seviyeleri düşük veya normal, karaciğer enzimleri yüksektir.

PFIC tip 2; Adenozin trifosfata bağlı safra asit taşıyıcısı, BSEP genindeki (2q24) ABCB11 mutasyondan dolayı gelişmektedir. Bu gene "sister of P glycoprotein" de, (SPGP) denilmektedir. Bu genin safra asitlerinin hepatosit kanaliküler membranını geçerek safra içine taşınmasından sorumludur. Her iki tipte de kolestatik erken başlar ve hastalarda sarılık ve kaşıntı siktir. Karaciğer biyopsilerinde fibrozisle birlikte ciddi kolestatik vardır. Karaciğer nakli yapılmazsa birinci veya ikinci on yılda hepatik yetmezlikten dolayı ölüm kaçınılmazdır. PFIC tip 1 ve tip 2'de serum gamaglutamiltransferaz (GGT) aktivitesi düşük veya normaldir.

PFIC tip 3; MDR3 genindeki (7q21) genetik defektin bu tip PFIC'ye neden olabileceği sanılmaktadır. MDR-3 genindeki ABCB4 mutasyonuna bağlı gelişen ilerleyici ailevi karaciğer içi kolestatik-3'te (PFIC-3) kanaliküler fosfolipit taşınması bozulmuştur. Fosfolipit azlığı safranin litojenik olmasına ve deterjan etkisi göstermesine neden olup safra epitelinde hasar oluşturur. Bunun sonucunda safra kanalcıklarında çoğalma, portal fibrozis ve erken dönemde karaciğer hasarı gelişir. PFIC'nin bu tipi yüksek serum GGT düzeyleri ve ekstrahepatik ve intrahepatik safra yolları korunmuş olmasına rağmen duktular proliferasyon, portal fibrozis görülür. Genellikle yaşamın daha geç dönemlerinde ortaya çıkar ve portal hipertansiyon, gastrointestinal sistem kanama, sonuçta karaciğer yetmezliği için yüksek risk taşır. Hafif kaşıntı, serum primer safra asitlerinin

orta derecede yükselmesi ve safrada primer safra asitlerinin normal konsantrasyonda olması ile karakterizedir. Bu hastalarda kolanjiyogram ile intra ve ekstrahepatik safra yollarının normal olduğu saptanır. Serum GGT ve kolestrol seviyeleri yüksektir. Tedavide ürsodeoksikolik asit hem endojen safra asitlerinin hepatositten atılımını sağlar hem de barsaktan geri emilmesini engelleyerek bunların karaciğere toksik etkilerini azaltmış olur. Kısmi eksternal biliyer diversiyon cerrahisi PFIC-1 ve PFIC2'de siroz gelişmeden önce uygulanabilirse hem kaşıntı gibi klinik bulgularda hem de karaciğerin histopatolojik bulgularında düzelleme sağlayabilmektedir. Ursodeoksikolik asit ve parsiyel eksternal biliyer diversiyon tedavilerine rağmen karaciğer yetersizliği gelişen hastalarda karaciğer nakli uygulanmalıdır (Tablo 2).

Alagille sendromu: Karaciğer biyopsisinde 10 portal alandan altısında safra duktusu görülmemesi durumuna safra duktuslarının azlığı denir. Bu sendromik olabilir veya olmayabilir otozomal baskın bir hastalıktır. Sıklığı 1:70.000'dir. Yirminci kromozomda mikrolezyona bağlıdır. Jagged 1 geni sorumludur. Bu gen gelişimin erken aşamasında hücre farklılaşmasında "transmembraner Notch" almacını bağlayan proteini kodlar. Jagged 1 gen mutasyonu %90'dan fazla hastada saptanabilir. Alagille sendromu tanısı koyulup Jagged 1 gen mutasyonu saptanamayan hastalarda NOTCH2 gen mutasyonu saptanmıştır. Hastalarda tipik bir yüz şekli (geniş alın, gözlerin ayrık, çökük ve derinde lokalizasyonu, küçük ve sivri alt çene vardır. Ayrıca karaciğer dışı bulgular; kelebek vertebra, posterior embriyotokson, kalpte anomaliler, özellikle periferik pulmoner arter stenozu, iskelet bozuklukları vardır. Bu hastalarda yüksek kolesterol düzeyine bağlı olarak ksantomlar gelişebilir. Safra asitleri artışı kaşıntı ve malnütrisyona kendini gösterir.

Alfa 1 anti-tripsin eksikliği; karaciğer hücresi endoplazmik retikulumda anormal Alfa 1 antitripsin birikmesi sonrası otozomal çekinik geçiş gösteren, 14q31-32 gen lokusunda kodlu "serpin 1" diye adlandırılan genin hasarına bağlı oluşan hastalıktır. Alfa 1 antitripsin proteolitik enzim (nötrofil elastaz) inhibitörüdür, hepatositlerde yapılır. Bu enzimlerin proteolitik aktiviteleri inhibe edilmezse karaciğer ve akciğer hasarı oluşturur. Bu proteaz inhibitör (Pİ) sisteminin 75 farklı aleli mevcuttur. Normal fenotip MM'dir. Pİ ZZ karaciğer ve akciğer hastalıkları ile birlikte. Karaciğer hastalıkları ile birlikte olan tipleri MS, MZ ve SZ'dir (19).

Sıklığı 1/1.600-1/1.800'dür. Hastalığın patojenezi bilinmemektedir. Yenidoğan döneminde neonatal kolestaz şeklinde ortaya çıkabilir ve sıklıkla doğumu takiben birkaç hafta içinde bulgu verir. Akolik gaita ve koyu idrar görülebilir. Biyokimyasal olarak konjuge bilirubin düzeyleri yükselirken aminotransferazlarda hafif yükselme olur. Sarılık genelde 2-4. aylarda kaybolur. Siroza ilerleyen olgularda geç çocukluk döneminde portal hipertansiyon gelişebilir. Bebeklerin çoğunda kilo alımı yavaşlar ve huzursuzluk olur. Karaciğer büyüklüğü

ve daha az sıklıkla dalak büyüklüğü vardır. Hastaların %5'i yaşamın 2-6. haftalarında ortaya çıkan ciddi kanama atağı ile tanı alır. PiZZ fenotipi ve karaciğer hastalığı arasındaki ilişki nedeniyle, açıklanamayan karaciğer hastalığı durumunda her yaş döneminde bu hastalık araştırılmalıdır. Ayrıca PiMZ ve PiSZ taşıyan bireylerde de karaciğer hasar bulgularının bulunabileceği unutulmamalıdır.

Tanı; serum α 1-AT düzeyi ve fenotipin gösterilmesi ile tanı konulur. α 1-AT düzeyi 100 mg/dL'nin altında olduğu durumlarda fenotiplendirme yapılmalıdır. Karaciğer biyopsisinde neonatal hepatite benzer bulgular saptanırken dev hücre formasyonu çok belirgin değildir. On ikinci haftadan sonra diastaz rezistan PAS (+) globuller, periportal alan çevresinde görülür.

Alfa-1- antitripsin eksikliğinin özgül tedavisi yoktur. Siroz olgularında karaciğer nakli gereklidir. Günümüzde tedavi amacıyla gen çalışmaları, intrahepatik polimerizasyonun baskılanması, hepatik sekresyonun artırılması, nötrofil elastazın küçük moleküllerle inhibisyonu ve α 1-AT serum yarılanma ömrünü uzatmak için pegilasyon çalışmaları devam etmektedir. Galaktozemi; metabolik hastalıklardan karbonhidrat metabolizması ile ilgili galaktozemi, erken tanı konması gereken bir hastalıktır. Galaktoz metabolizması bozukluğudur, otozomal çekinik geçişlidir; üç tipi vardır; galaktokinaz, epimeraz ve galaktoz 1 fosfat üridil transferaz enzimlerinin eksikliğine bağlı olarak gelişebilir. Sıklığı 1:10.000-60.000 arasında değişmektedir. Galaktoz 1 fosfat üridil transferaz eksikliğinde karaciğerde akut ve kronik toksik olaylar gelişir. Homozigot yenidoğanlarda anne sütünü aldıktan iki hafta içinde belirtiler ortaya çıkar. Sarılık, kusma, hipoglisemi, konvülsiyon, katarakt, karaciğer büyüklüğü, siroz, kanama diyatezi, renal Fanconi, zeka geriliği, hipergonadotropik hipogonadizm hastalığının bulgularıdır. Bu hastalarda Gram-negatif sepsisler görülebilir, *E. coli* enfeksiyonu galaktozemili yenidoğanlarda siktir. Hastalığın tedavisi yaşam boyu galaktoz içermeyen diyetdir. Anne sütünü ile beslenme kontrendikasyondur.

Tirozinemi; Aminoasit metabolizma bozukluğundan olan kalıtsal tirozinemi tip 1'de tirozin katabolizmasının son enzimi olan fumaril asetoasetoat hidrolaz enzimini kodlayan gende mutasyon vardır. Doğumdan itibaren başlayan karaciğer tutulumu olabilir ve erken dönemde hepatoselüler karsinom gelişebilir. İdrarda ve serumda süksinilaseton ve delta aminolevülinik asit, serumda fenilalanin, tirozin ve metiyonin düzeyleri artmıştır. Tirozinemi tanılı bebekler yaşamın ilk günlerinden itibaren proteinden (fenilalanin ve tirozinden) kısıtlı diyet ile beslenmelidir. Aksi takdirde sirozdan hepatoselüler kansere değişen komplikasyonlar gelişebilir. Tirozinemide NTBC (2 nitro-4- trifluoromethylbenzoil 1-3 cyclohexanedione) tedavisi 2 mg/kg/gün son 10 yıldır yapılmaktadır ve oldukça iyi yanıtlar alınmaktadır. Tedaviye rağmen karaciğer yetersizliği gelişmesi durumunda veya hepatoselüler karsinom geliştiğinde karaciğer nakli yapılmaktadır.

Otoimmün Hepatit

Çocukluk çağı otoimmün karaciğer hastalıkları (1) Otoimmün hepatit, (2) Otoimmün sklerozan kolanjit ve (3) Karaciğer nakli sonrası *de novo* otoimmün hepatit olmak üzere 3 farklı klinikte incelenmektedir. Burada sadece otoimmün hepatite yer verilecektir.

Otoimmün hepatit nedeni bilinmeyen, hepasite karşı gelişen otoimmün kökenli, sinsi, ilerletici, histolojik olarak periportal hepatitle seyreden kronik, nekroenflamatuvar bir karaciğer hastalığıdır. Kızlarda erkeklerden ve ergenlik döneminde daha sıktır. Tanı ve tedavisi geçiken olgular karaciğer nakline kadar ilerleyebildiğinden erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir.

Sıklığı; Avrupa'da prevelans; 2-17/100.000, Kuzey Amerika'da; 0,1-1,9/100.000 iken genel olarak dünyadaki insidansı 1,9/100.000/yıldır çocuklarda otoimmün hepatit tip 1'deki sıklığı 0,4-3/100.000 iken tip 2'nin sıklığı bilinmemektedir.

Etiyoloji; Halen OİH etiyojisinin patogenezi tam olarak açıklanmamıştır. Patogenezi multifaktöriyeldir. Kızamık, EBV, hepatit A, B, D ve C virüslerinin ve anaerobik bakterilerin artması sonrası oluşan disbiyozisin hastalıkta tetikleyici rolü olduğu ileri sürülmüş fakat kanıtlanamamıştır.

Patogenezi: Genetik yatkınlığın asıl faktör olabileceği ve HLA, DR3 ve DR4 genlerinin genetik yatkınlıktan sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. OİH'li hastalarda CD8 ekspres eden T-lenfosit sayısının daha düşük olduğu ve karaciğer hücre membran antijenlerine karşı immün yanıtı baskılayan T-lenfosit alt gruplarının sayıca daha az oldukları gösterilmiştir. Son yıllarda ileri sürülen görüş, organizmanın kendi antijenik peptidi ile CD4+ T-lenfositleri arasındaki etkileşime bağlanmaktadır. Fizyolojik olarak TH1 ve TH2 lenfositler birbirlerine karşıt olarak çalışırlar. Kontrol mekanizmaları otoantijen tanıma mekanizmalarını düzenler. Ancak bu mekanizmalar çalışmadığında otoimmün saldırı oluşur. IL-2 tarafından uyarılan sitotoksik lenfositler, kompleman aktivasyonu ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin aktivasyonu ya da hepatosit yüzeyindeki karaciğere spesifik antijenlere antikor yanıtı gibi değişik mekanizmalarla karaciğer hücre hasarı oluşabilir. İki Alt grubu vardır.

Tip 1 otoimmün hepatit: En sık görülen OİH tipidir. Kızlarda ve 10 yaşından sonra daha sık görülür. Karakteristik bulguları düz kas antikorları (SMA) ve/veya antinükleer antikorlar (ANA) (erişkinlerde $\leq 1:80$, çocuklarda $>1:20$ titrede) pozitifliği, hipergammaglobulinemi ve kortikosteroide iyi yanıt vermesidir. OİH-1'de hastaların %65-93'ünde serumda perinükleer nötrofilik sitoplazmik antikorlarda (pANCA) bulunur HLA DR3, DR4 veya A1-B8-DR3 fenotipi olan kişilerde daha sıktır. Hastaların %40'ında otoimmün tiroidit, Graves, sinovit, romatoid artrit, ülseratif kolit daha sık olmak üzere; Çölyak hastalığı, dermatitis herpetiformis, eritema nodosum, glomerulonefrit, hemolitik anemi, tip 1 diabetes mellitus, lökositoklastik vaskülit, myastenia gravis,

perikardit, periferik nöropati, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus (SLE), ürtiker, vitiligo gibi otoimmün hastalıklar birlikte görülebilir.

Tip 2 otoimmün hepatit: İki-on dört yaş arası çocuklarda rastlanır. Karaciğer-böbrek mikrozomal antikor tip 1 (anti-LKM-1) pozitifliği ile karakterizedir. HLA B14 ve HLA DR3 olan bireyler genetik olarak daha yatkındır. Klinik bulgular akut başlar ve akut karaciğer yetmezliği daha sık görülür.

Diğer bir otoimmün hepatit tipi anti-SLA/LP (solübl karaciğer antijen ve karaciğer pankreas antijene karşı antikor) pozitifliği dışında diğer tüm otoantikorların negatif olduğu OİH tipidir.

Klinik Bulgular

Klinik bulgular değişken olup her türlü karaciğer hastalıklarının taklit edebilir. Çocuklar asemptomatik (%25); Akut hepatit (%40-50), akut karaciğer yetmezlik klinik bulguları ile başvurabilir. Halsizlik, bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı, sarılık, ateş, kaşıntı klinik bulgular arasındadır. Bazı olgular yorgunluk, tekrarlayan sarılık, iştahsızlık, baş ağrısı, amenore, kilo kaybı, %10, SM, portal hipertansiyon bulguları, asit, varis kanaması gibi kronik bulgular ile de başvurabilmektedir. Bazen rastlantısal saptanan yüksek aminotransferaz yüksekliği tek bulgu olabilir.

Tanı

Biyokimyasal (serum transaminaz düzeyleri normalin 1,5 ile 50 katı kadar yüksek, albümin düşük, PT uzamış, serum immünoglobulin (özellikle IgG) düzeyleri artmıştır. İmmünolojik (ANA, SMA, LKM-1, anti-LC1) ve histopatolojik incelemeler tanıda önemlidir.

Çocuklarda Otoimmün Hepatit Tanısında Kullanılan Kriterler:

Otoantikor pozitifliği

ANA ve/veya ASMA ($\geq 1/20$) = Tip 1 OİH

Anti-LKM1 ($\geq 1/10$) = Tip 2 OİH

Anti-LC1 (karaciğer sitozolik antijenine karşı antikor tip 1) = Tip 2 OİH

Anti-SLA = Tüm OİH tiplerinde artmış IgG düzeyi

Karaciğer biyopsi bulguları viral hepatit ve Wilson hastalığının dışlanması

Kolanjiyogram sonucunun normal olması

Tedavi

Tedavide tekli prednisolone veya azathioprine ya da iki ilaç kombine olarak kullanılabilir. Prednisolone 2 mg/kg/G (en fazla 60 mg/G) başlanmalı ve 2 haftada bir 5-10 mg azaltarak devam edilmelidir. Haftada bir transaminaz kontrolü önerilmektedir. Transaminaz düzeyleri normale gelince mümkün olan en küçük dozda (genellikle 5 mg/G) devam edilmesi önerilmektedir. Eğer 6-8 hafta içinde enzimlerde bir düzelme izlenmezse 0,5 mg/

kg/G azathioprine eklenir ve toksisite gözlenmezse 2 mg/kg/G dozuna çıkarılır.

Tedavi yetersizliğinde alternatif tedaviler; Siklosporin, mycophenolate mofetil, UDKA, budesonide, anti-TNF (infliximab), rituximab olabilir tedavi tanıdan itibaren 3 yıldan önce ve puberte öncesinde kesilmemelidir. Tip 2 ÖİH'de tedavi süresi daha uzun olmalıdır. Otoimmün hepatitin tekrarlama (%25) olasılığı nedeni ile immünosupresif tedavi yaşam boyu düşük dozda devam edilmelidir.

Wilson Hastalığı

Wilson hastalığı bakır metabolizmasının otozomal resessif bir hastalığıdır. İlk kez 1912'de Wilson tarafından asemptomatik siroza eşlik eden santral sinir sisteminin (SSS) dejeneratif hastalığı olarak tanımlanmıştır. Wilson hastalığından, kromozom 13'te yer alan, ATP7B'deki gen mutasyonu sorumludur. Gen sıklığı toplumlarda %0,3-0,7 arasında değişmektedir. Bakır taşıyıcı protein olan ATP7B'de, 300'den fazla mutasyon saptanmıştır. En sık görülen mutasyon His 1069 Glu, daha az sıklıkta 2874 del C ve Arg 778 Lösün'dir. Seruloplazmin daha önce Wilson hastalığının patogeneğinde suçlanmış olmakla birlikte; 3. kromozomda kodlanan bu proteinin hücre içi demir transportunda rolü olduğu, ayrıca Wilson hastalarının %5-25'inde normal düzeyde olduğu bilinmektedir. Karaciğer başta olmak üzere tüm parankimal organlarda bakır birikir.

Epidemiyoloji

Dünya genelinde hastalığın prevalansı 1/30.000 iken taşıyıcı sıklığı 1/90'dır. Wilson hastalığı bir çocukluk çağı hastalığı olmakla birlikte tanısı erişkin döneme kadar gecikebilmektedir.

Klinik

Klinik tablo değişkendir, nadiren 5 yaşından önce bulgu verir, çocukluktan orta yaşa dek kendini gösterebilir. İlk tanıda olgular hepatik, nörolojik, psikiyatrik, hematolojik ve daha sıklıkla göz, böbrek, kalp veya pankreas tutulumu ile başvurabilir. Hepatik tutulum; Wilson'da karaciğer hastalığı bulguları değişiklikler gösterir; akut kendini sınırlayan, tamamen iyileşebilen, viral hepatiti düşündüren bulgular ile görülebilir. Özellikle çocuk yaş grubunda ilk başvuruda hasta sarılık, hipoalbuminemi, koagülasyon bozukluğu, asit, hepatik ansefalopatiye eşlik eden hemoliz bulgularıyla fulminant hepatik yetmezlik tablosunda olabilir. Nörolojik bulgular tipik olarak yaşamın 3. dekatında başlamakta ve KF halkası eşlik etmektedir, ancak 6 yaş gibi erken başlayan olgular da bildirilmiştir. Nörolojik tutulumda klinik bulgular; okul başarısızında azalma, davranış, koordinasyon (yazı yazma, giyinme bozulu) bozuklukları, Koreiform hareketler, tremor, ataksi, dizartri ve konvülsiyondur. Duyu sistemi daima korunmuştur.

Psikiyatrik bulgular: Okul başarısı düşüklüğü, anksiyete, depresyon, kompulsiv davranış bozuklukları, fobiler, agresif çıkışlar, nöroz, şizofreni veya psikozdur.

Göz bulguları: Kayser-Fleischer halkası bakırın, korneanın üst tarafında descement membranda birikimi sonucu oluşur. Üst kısımda gelişmeye başladığından direkt inspeksiyonda (saat 10-02 pozisyonunda), altın-kahverengi bir band halinde, limbusun yakınında görülür. Kesin tanı için yarık lamba muayenesi gerekir. Kayser fleischer halkası diğer kronik kolestatik hepatitlerde de görülebilir. Karaciğer tutulumu olan WH'da %44-62 oranında görülürken nörolojik hastalığı olanlarda %90-95 oranında, asemptomatik kardeşlerde %10 oranında bulunabilir. Tedavi alan hastalarda üç-beş yıl içinde tamamen kaybolur.

Diğer sistem bulguları: Bakırın toksik etkisi ile tübüler hasar oluşur. Proksimal renal tübüler disfonksiyon sonucunda proteinüri, glukozüri, fosfatüri, ürikozüri, jeneralize aminoasidüri, hiperkalsiüri, mikroalbuminüri, mikroskobik hematüri görülür ve böbrek taşı oluşumu kolaylaşır. Karaciğerden ani bakır salınımına ikincil intravasküler hemoliz sıklıdır. Bu nedenle coombs negatif hemolitik anemili tüm çocuklarda ve adölesanlarda WH akılda tutulmalıdır.

Tanı: Tek başına tanı koydurucu bir test yoktur. Bu nedenle fizik muayenede tesadüfen saptanan hepatomegali, transaminaz yüksekliği ve akrabalık evliliği olan çocuklar özellikle Wilson yönünden araştırılmalıdır. İlk test serum seruloplazmin ölçümüdür; hepatik bulguları olan hastaların %75'inde düzey düşük iken %15'inde normaldir. Yirmi dört saatlik idrarda, kuru karaciğer dokusunda bakır düzeyi altın standarttır. Serum veya plazma bakırının düşük olması beklenmesine rağmen değişiklikler gösterebilir, bu nedenle tanıda tek başına güvenli değildir. Karaciğer enzimlerinden AST'nin ALT'ye göre belirgin yükselmesi veya alkalin fosfataz düzeyi normalken hiperbilirubinemi saptanması Wilson hastalığı için uyarıcı olmalıdır. Transaminaz değerler, hastalığın ağırlığı hakkında bilgi vermemekle birlikte tanıda önemlidir. Atipik durumlarda genetik analiz de gerekebilir. Kayser-Fleischer halkasının görülmesi tanıyı desteklerken görülmemesi reddettirmez. Kraniyal MR'de bazal ganglionlarda lezyonlar, ventriküler dilatasyon, yaygın atrofi veya thalamus lezyonları saptanabilir. Karaciğer biyopsinin histopatolojik incelemesinde tanıda yardımcıdır.

Tedavi

Tedavide amaç, bakırın vücuttaki birikimini azaltmaktır. Bu nedenle bakırın barsaktan emilimini azaltmak ve idrarla atılımını artırmak suretiyle dokuları aşırı bakırdan ve toksisitesinden korumak mümkün olur. Wilson hastalığında tedavi yaşam boyudur. Bakırdan fakir diyet yanı sıra medikal tedavi esastır. Bakır şelasyon tedavisi D-penisilamin, bakırı bağlayarak idrarla atılımını sağlar. Tedaviye düşük dozda başlanarak giderek artırılır. Nörolojik wilsonlarda Trientin alternatif olarak kullanılabilir. Çinko tuzlarından Çinko asetat, intestinal epitelde bakırı bağlayan ve absorpsiyonu önleyen metallothionein sentezini indükler. Bakır enterosit sitozolünde enzime bağlanarak lümene

atılır. Diğer tedaviler tetrathiomolybdate, antioksidanlar ve fulminan karaciğer yetersizliğinde karaciğer naklidir.

Aile taraması: Hastalarının birinci dereceden akrabaları mutlaka WH yönünden taranmalıdır. Öykü, fizik muayene, göz muayenesi ve laboratuvar incelemeleri (karaciğer fonksiyon testleri, serum seruloplazmini ve 24 saatlik idrarda bakır atılımı) yapılmalıdır. Eğer tüm testler normalse WH olası değildir. Eğer bu testlerden birinde anormallik saptanırsa penisilamin yükleme testi, histopatolojik inceleme ve dokuda bakır miktarı ölçümü yapılmalıdır.

Kronik Hepatit B

Dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin hepatit B virüsü (HBV) ile karşılaşmış olduğu, yaklaşık 400 milyon kişinin ise kronik hepatit B (KHB) olduğu bilinmektedir. İnaktif HBV taşıyıcılığının seyri enfeksiyonun alındığı yaşa bağlı olarak değişmektedir. HBV'nin alındığı döneme göre akut hepatit B'den (AHB) KHB'ye ilerleme olasılığı, perinatal dönemde yaklaşık %90, 1-5 yaş arasında %20-50, erişkin yaşta ise %5 olarak bildirilmiştir. Bulaşma yolu parenteral, vertikal ve horizontal olmakla beraber sıklığı ülkeden ülkeye değişmektedir. Risk grupları, sık kan nakli yapılanlar, hemodiyaliz hastaları, sağlık personeli, uyuşturucu bağımlıları, dövme yaptırınlar, kulak deldirenler, inaktif HBV taşıyıcı annelerin çocukları, seks işçileri, zihinsel engelliler, bakımevinde yaşayanlar, ailesinde inaktif HBV taşıyıcısı olanlar ve mahkumlardır. Ülkemizde 1998'de yenidoğan aşı takvimine giren HBV aşılama hızları 2002'de %77, 2009'da %94, 2010 ve 2011'de %96, son olarakta 2012'de %97 düzeyine çıkmıştır. HBV enfeksiyonunun doğal seyri oldukça değişken olup, klinik olarak iyi ortaya konmakla birlikte, hastalığın patogenezindeki mekanizmalar çok iyi anlaşılammıştır. HBV sitopatik bir virüs olmayıp, karaciğer hasarını oluşturduğu immün yanıt aracılığıyla yapmaktadır. KHB birbirini izleyen dört farklı dönem içerisinde gelişir (Şekil 1).

İmmün Tolerans Dönem: HBV enfeksiyonunun bu dönemi, sıklıkla enfeksiyonu doğumda ya da erken çocukluk çağında

alan olgularda görülür. Ancak nadiren geç çocukluk ve erişkinlik çağında da görülebilir (54). Bu dönemde immün sistem gelişimini tamamlamadığından HBV ile enfekte hepatositlere karşı yeterli immün yanıt verilemez ve virüs çoğalmasını sürdürür. Bu dönemdeki hastalarda virüsün replikasyonu sürdüğünden, HBeAg pozitif; HBV DNA düzeyi de yüksektir. Özellikle enfeksiyonu bebekte edinen hastalarda görülen bu immün yanıt azlığı çeşitli mekanizmalara bağlanmıştır. Bunlardan biri de HBeAg'nin, "anti-core" immün yanıtına tampon oluşturup, tuzak görevi yapmasıdır. Ancak yetersiz immün yanıt nedeniyle hepatosit hasarı olmadığından karaciğerde nekroenflamasyon gelişmez ve bu nedenle transaminaz değerleri normal düzeydedir (55). Hastalar bu dönemde asemptomatiktir ve genellikle bir rastlantı sonucu fark edilir. Bulaştırıcılığın yüksek olduğu bu dönem, enfeksiyonun çocukluk çağında alındığı olgularda bu süre 15-20 yıl sürer; serokonversiyon sıklıkla puberte çağında gerçekleşir.

İmmün Klirens Dönemi (İmmün Aktif Dönem): İmmün sistemin aktivite göstermeye başladığı bu dönemde HBV antijenlerine karşı gelişen immün yanıtı bağlı olarak hepatoselüler hasar oluşmaya başlar (57). Bu dönemdeki hastalarda HBeAg pozitifliği sürerken, serum HBV DNA ve ALT düzeyleri dalgalı bir seyir gösterir. Karaciğerde aktif enflamasyon ve kronik hepatit bulgularının olduğu bu dönem HBeAg-pozitif KHB olarak da ifade edilebilir (46,47). Hastalar bu dönemde sıklıkla asemptomatiktir. Bu nedenle alevlenmelerin sıklığı ve bu dönemin uzun sürmesi, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom (HSK) görülme riskini artırmaktadır.

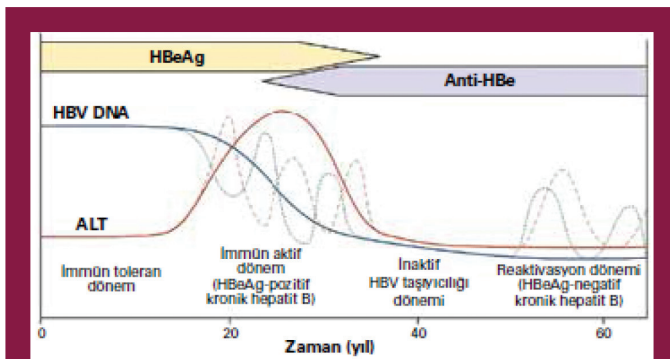
İnaktif Hepatit B Virüsü

Taşıyıcılığı dönemi: İmmün yanıt döneminin sona ermesiyle başlayan bu immün temizlenme döneminde, transaminaz değerleri normal düzeyde, virüs replikasyonu düşük hızda ve karaciğerde nekroenflamatuvar aktivite hafif düzeydedir. Olgular HBeAg-negatif ve anti-HBe-pozitif; HBV DNA düzeyi çok düşüktür. Klinik iyi seyirlidir.

Reaktivasyon dönemi: Bu dönem HBeAg-negatif ve anti-HBe-pozitif olgularda viral replikasyonun tetiklenmesiyle başlar. Karaciğerde süren nekroenflamasyona bağlı olarak ALT düzeyi ve HBV DNA düzeyi yüksektir.

Tanı: Biyokimyasal testlerden ALT, AST, alkalin fosfataz, γ-glutamil transpeptidaz, bilirübin, albümin, PT kullanılmaktadır. Serolojik testler, HBsAg, hepatit B kor antijeni (HBeAg), anti-HBe IgM ve anti-HBe IgG, anti-HBs, HBeAg ve anti-HBe'dir. Moleküler testlerden HBV DNA ve genotip tayinidir. Genotip tayini rutin olarak yapılmamakla birlikte, ülkemizde genotip D en sık olanıdır.

Histopatolojik değerlendirme; karaciğer biyopsisi, KHB tanısının kesinleştirilmesinde, tedavi öncesi nekroenflamatuvar aktiviteyle fibrozun belirlenmesinde ve siroz tanısının doğrulanmasında gerekli bir yöntemdir.



Şekil 2. Kronik hepatit B virüsü enfeksiyonunun doğal seyri (Kaynak 47'den uyarlanmıştır.)

Tablo 1. Çocuklarda kronik karaciğer hastalığına yol açan hastalıklar (2)

Biliyer obstrüksiyon
Biliyer atrezi
Koledokal kistler
Safra yolu darlıkları
İlerleyici familial intrahepatik kolestaz (PFIC)
Alagille sendromu
PFIC1
PFIC2
PFIC3
Safra asidi sentez defektleri
Hepatotropik viral enfeksiyonlar
Hepatit B ve D
Hepatit C
Hepatit E
Kalıtımsal genetik-metabolik hastalıklar
Alfa 1 antitripsin eksikliği
Galaktozemi
Fruktozemi
Tirozinemi Tip 1
Wilson hastalığı
Mitokondrial hepatopatiler
Geç kütanöz porfiri
Kistik fibrozis
Hematokromatozis
Wolman Hastalığı
Niemann-Pick Hastalığı
Gaucher hastalığı
Glikojen depo hastalığı Tip 3 ve 4
İlaçlar ve toksinler
Total parenteral nütrisyon (TPN)
İzoniazid
Metotreksat
Vitamin A intoksikasyonu
Otoimmün hastalıklar
Otoimmün hepatit
Primer sklerozan kolanjit
Vasküler nedenler
Budd-Chiari Sendromu
Venooklüziv hastalıklar
Konjenital kardiyopati
Konjestif kalp yetmezliği
Konstrüktif perikardit
Diğer nedenler
Yağlı karaciğer hastalığı
Neonatal hepatit
Zellweger sendromu

Tedavi

Tedavide amaç hastalığın siroz ve karaciğer yetersizliği gibi komplikasyonları ilerlemesini, alevleri önlenerek hastanın yaşam kalitesini ve süresini artırmaktır. Tedavi başlama kriterleri; HBs Ag, HBe Ag, HBV DNA'nın 6 aydan uzun süredir pozitif olması, HBV DNA >100.000 kolon/mL, ALT'nin yüksek olması (2xN), Histolojik aktivite indeksinin >4 ve/veya fibrozisin varlığıdır. Tedavide; interferon alfa/beta (konvansiyonel), pegile interferon, nükleosid analogları lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin, tenofovir yer almaktadır.

Kronik Hepatit C

Flaviviridae ailesinden, 40-50 nm, zarflı, tek sarmallı RNA virüsün genetik yapısı oldukça heterojen bir virüstür. Altı genotipi vardır. Ülkemizde tip 1b en yaygın olan genotiptir. Dünya genelinde HCV enfeksiyonunun prevalansı değişkenlik gösterir. Erişkinlerdeki sıklığı %2 iken çocuklarda %0,3 olup Avrupa'da %0,5-2 arasında bildirilmektedir. Ülkemizde HCV enfeksiyonunun sıklığı ile net bir veri bulunmamakla birlikte çalışmalarda anti-HCV pozitiflik oranı %0,4-2,1 arasında bulunurken, kan donörlerinde bu oran %0,19-0,68 olarak belirtilmektedir.

Bulaş yolları; kontamine kan/kan ürünleri, aletler (iğne, hemodiyaliz makinesi), cinsel yol, anneden bebeğe dikey bulaştır. Hepatit C virüsü enfeksiyonunun doğal seyri; HCV enfeksiyonu yavaş seyirli sinsi bir hastalıktır. HCV ile oluşan akut ve kronik enfeksiyonlarda karaciğer hasarından sorumlu mekanizma halen net olarak anlaşılamamış ve hastalığın doğal seyri de tam olarak çözülememiştir. Doğal bağışıklık sistemi, enfeksiyonun başlangıç evresindeki kontrolü ve sonraki adaptif immün yanıtın aktivasyonu için son derece önemlidir. Viral iyileşme şiddetli ve yaygın hücrel immün yanıtla ilişkilidir. HCV enfeksiyonu %80 kronikleşmektedir. Bu yüksek kronikleşme oranı, HCV'nin hızlı mutasyona eğilimi ve genetik çeşitlilik sonucu immün sistemden kaçmasına bağlanmaktadır. HCV enfeksiyonunun doğal seyrini konağa ve virüse ait birçok değişken etkilemektedir. Erkek cinsiyet, viral yükün yüksek olması, HCV genotip 1b enfeksiyonu, karaciğerin demir içeriğinin yüksek olması, hepatosteatoz ve fibrozun varlığı belirtilmektedir. Vireminin altı aydan uzun sürmesi, HCV enfeksiyonunun kronikleşmesi olarak tanımlanır. HCV enfeksiyonunda akut formdan kronikleşmeye geçiş genellikle subklinik olarak gerçekleşir. Transaminazlarda dalgalanma semptomlardan bağımsızdır.

Tanı

Anti-HCV: Enzim immünoessey (EIA) yöntemiyle anti-HCV antikorlarının saptanması, HCV enfeksiyonu tanısında en sık kullanılan serolojik yöntemdir. Ülkemizde HCV prevalansı düşük olduğu için rutin HCV taramasına gerek yoktur. Anti-HCV sadece risk gruplarında araştırılabilir. HCV RNA; HCV enfeksiyonunun tanısında kullanılan en duyarlı yöntemdir ve altın standart olarak kabul edilmektedir. HCV ile temastan 1-2 hafta sonra

Tablo 2. Progressif familial intrahepatik kolestaz alt tiplerinin klinik ve laboratuvar özellikleri (13)

	PFIC-1	PFIC-2	PFIC-3
Başlangıç yaşı	İnfanıl dönem	Yenidoğan-erken infanıl dönem	Geç infanıl-erken adölesan dönem
Kromozom	18q21-q22	2q24	7q21
Genetik defekt	ATP8B1	ABCB11	ABCB4
Etyoloji	FIC1 eksikliği	BSEP eksikliği	MDR3 eksikliği
Kaşıntı	Ciddi	Çok ciddi	Orta
Ekstrahepatik bulgular	Var	Yok	Yok
Kolesterol	Yüksek	Yüksek	Normal
ALT	Hafif artmış	Orta derecede artmış	Hafif artmış
GGT	Normal	Normal	Artmış
AFP	Normal	Artmış	Normal
Serum safra asitleri	Artmış ++	Artmış +++	Artmış ++
Son dönem karaciğer hastalığı	İlk dekat	Hızlı birkaç yıl	İlk ya da 2. dekat

PFIC: Progressif familial intrahepatik kolestaz. ALT: Alanin aminotransferaz. AFP: Alfa-fetoprotein. GGT: Gamma glutamil transferaz.

pozitifleşmektedir. HCV RNA değerlerinde dalgalanmalar olabileceği akılda tutulmalıdır. HCV RNA negatif olarak saptansa bile vireminin dışlanması için testlerin birkaç kez yinelenmesi gerekmektedir.

Viral genotip tayini: KHC tanısı almış hastalarda tedavi seçeneklerinin ve süresinin belirlenmesi için tedavi öncesinde mutlaka HCV genotip tayini yapılmalıdır.

Tedavi

HCV tedavide amaç; Kalıcı viral yanıt elde edilmesi, siroza ilerlemenin durdurulması, bulaşın önlenmesi, komplikasyonların önlenmesi (HCC) ve karaciğer nakil gereksiniminin azaltılması ve önlenmesidir. HCV RNA pozitif, serum ALT değerleri yüksek, karaciğer biyopsisinde kronik hepatit saptanan hastalara eğer kontrendikasyon yoksa tedavi önerilmelidir. Tedavide konvansiyonel INF-alfa, pegiled interferon, ribavirin ile son yıllarda direkt etkili antiviraller önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- McLin VA, Balistreri WF. Approach to neonatal cholestasis. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BJ, Sanderson IR (eds), Pediatric Gastrointestinal Disease, fourth edition, BC Decker Inc, Ontario, 2004:1079-1093.

- Moyer V, Freese DK, Whittington PF, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004;39:115-128.
- De Bruyne R, Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Winckel M. Clinical practice neonatal cholestasis. Eur J Pediatr. 2011;170:279-284.
- Alvarez F. Autoimmune hepatitis in children. J Pediatr (Rio J). 2019;95:382-384.
- Pathak S, Kamat D. Autoimmune Hepatitis in Children. Pediatr Ann 2018;47:e81-e86.
- McLin VA, Balistreri WF. Approach to neonatal cholestasis. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BJ, Sanderson IR (eds), Pediatric Gastrointestinal Disease, fourth edition, BC Decker Inc, Ontario, 2004:1079-1093.
- Rosencrantz R, Schilsky M. Wilson disease: pathogenesis and clinical considerations in diagnosis and treatment. Semin Liver Dis. 2011;31:245-259.
- Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, Siberry G, Chang MH, Thorne C, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4:466-476.
- Indolfi G, Hierro L, Dezsöfi A, Jahnel J, Debray D, Hadzic N, et al. Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66:505-515.

i- Süt Çocuğu Kolestazı

Prof. Dr. Ayşe Merve Usta

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Safra oluşumunu veya akımını engelleyen patolojik duruma kolestaz denir. Safra ile atılması gereken maddelerin vücutta birikmesine neden olan her koşulu içerir.

Neonatal kolestaz, yaşamın ilk üç ayında ortaya çıkan ya da saptanan kolestaza denir. Direkt bilirubin değerinin 1 mg/dL'nin üzerinde bulunması (total bilirubin <5 mg/dL) veya total bilirubin değerinin %20'sinden fazlasını direkt bilirubin olması (total bilirubin <5 mg/dL) kolestaz olarak tanımlanır.

Yenidoğan ve süt çocuğu kolestazının sıklığı 1:2.500'dür.

Etiyoloji/Patogenez

- Primer kolestaz
- İntrahepatik nedenler
- Ekstrahepatik nedenler
- Sekonder kolestaz

Tablo 1. Kolestaz nedenleri

Tıkaçıcı nedenler Ekstrahepatik biliyer atrezi Koledok kisti Yoğunlaşmış safra/mukus tıkaçı Safra taşı/safra çamuru Tümör/kitle (ekstrinsik/intrinsik) Neonatal sklerozan kolanjit Safra kanallarının spontan perforasyonu
Enfeksiyöz nedenler Viral; Adenovirüs, CMV, ECHO virüs, enterovirüs, HSV, HIV, parvovirüs B19, rubella Bakteriyel; üriner sistem enfeksiyonları, sepsis, sifilis Protozoal; toxoplazma
Genetik/metabolik nedenler
Kalıtsal kolestatik hastalıklar Alagille sendromu Alfa 1 antitripsin eksikliği ARC sendromu Kistik fibrozis Progresif familial intrahepatik kolestaz (tip 1-5) MYO5B gen mutasyonları NISCH sendromu Dubin-Johnson sendromu
Karbonhidrat metabolizma bozuklukları Galaktozemi Fruktozemi Glikojen depo hastalığı tip 4
Aminoasit metabolizma bozuklukları Tirozinemi tip 1

Tablo 1. Devamı

Lipid metabolizma bozuklukları Wolman Nieman pick tip C Gaucher tip 2
Safra asit sentez bozuklukları Safra asit sentez defekteri (tip1-6) Serebrotendinöz ksantomatozis Amidasyon defektleri Zellweger spektrum bozuklukları Smith-Lemli-opitz sendromu
Mitekondiyal hastalıklar
Üre siklüs defektleri Sitrin eksikliği (tip 2)
Konjenital glikolizasyon defektleri Fosfomannozmutaz 2 eksikliği Fosfoglukomutaz 1 eksikliği Mannozfosfat izomeraz eksikliği
Alloimmün nedenler Gestasyonel alloimmün karaciğer hastalığı
Toksik nedenler İntestinal yetmezlik ilişkili karaciğer hastalığı (TPN)
Diğer nedenler İdiyopatik neonatal hepatit Non-sendromik interlobuler safra yolu azlığı Şok/hipoperfüzyon İntestinal tıkanıklık Konjenital portosistemik şant Hipotiroidi Hipopitüitarizm (septooptik displazi)

Yaklaşım ve Değerlendirme

Tedavi şansı olan gecikmelerin sekellere neden olabileceği acil tanı konulması gereken hastalıklar öncelikli olmalıdır.

Acil tanı gerektiren yenidoğan kolestazı nedenleri
Cerrahi olarak düzeltilebilen hastalıklar; ekstrahepatik biliyer atrezi, koledok kisti, safra yolları taşı, spontan rüptür vb
Sepsis ve tedavi edilebilecek bakteriyel viral enfeksiyonlar
Ürosepsis, piyelonefrit
Kalıtsal metabolik hastalıklar; galaktozemi, tirozinemi tip 1, herediter fruktoz intoleransı, safra asit sentezi bozuklukları
Hipotiroidi, hipopitüitarizm gibi endokrinolojik bozukluklar
Toksik nedenler, ilaçlar, total parenteral beslenme
Benign/malign tedavi edilebilen hastalıklar (hemafagositik lenfositosis)

İyi bir öykü ayrıntılı bir fizik bakıyla tanı konusunda önemli ipuçları elde ederiz. Dışkı renginin değerlendirilmesi; akolik kakanın tanınması önemlidir. Hastanın genel durumu, antropometrik ölçümleri; ağırlık/boy/baş çevresi, deri rengi, ayrıntılı sistem muayeneleri; karaciğer dalak büyüklüğü, asit varlığı, nörolojik değerlendirme göz muayenesi değerlendirilmelidir.

Laboratuvar testleri olarak ilk incelemeler; serum bilirubin analizi, AST, ALT, ALP, GGT, 5' nükleotidaz, INR,PT, aPTT, koagülasyon faktörleri, albümin, glukoz, amonyak, kolesterol tam kan sayımı/periferik yayma, ürinal analiz ve bakteriyel kültürlerdir (kan + idrar). İleri incelemeler düşünülen spesifik nedene göre olmalıdır. Tablo 2'de örnekler verilmektedir.

İdrarda indirgen madde	Galaktozemi
Serum safra asitleri	Kolestazda artar Safra asit sentez bozukluklarında düşüktür.
Alfa-1 antitripsin düzeyi	Düşük düzeylerde alfa-1 antitripsin eksikliği, akut faz reaktanı olduğu için normal düzeyler hastalığı ekarte ettirmeyebilir.
Proteaz inhibitör fenotip (PI tip)	PiZZ homozigot PiSZ heterozigot karaciğer hastalığı ile ilişkilidir.
TSH, T4	Konjenital hipotiroidi (primer veya santral).
İdrar safra asitleri (FAB MS ile)	Safra asit metabolizma bozukluklarında (düşü GGT'li kolestaz).
Metabolik testler	Plasma amino asitleri, idrar organik asitleri, acil karnitin profili, amonyak, laktat:piruvat oranı.

Görüntüleme yöntemlerinden karın ultrasonografisi dört saat açlık sonucu yapılmalıdır. Triangular cord bulgusu = triangular veya band şeklinde periportal ekojenik dansite artışı, safra kesesinin görünütlenmesi gibi bir çok kolestaz nedeninde yararlıdır. Hepatobiliyer sintigrafi (HIDA scan) bilyer tıkanıklık konusunda destekleyici bilgi sağlar; ancak yanlış pozitif ve negatif sonuçları olabilir. Tek başına safra yolu atrezisinin tanısında yeterli değildir. Özetle, uzamış sarılığı iki haftayı geçen herhangi bir yenidoğan kolestazi açısından değerlendirilmelidir;

total bilirubin direkt bilirubin ölçümü yapılmalıdır. Konjuge hiperbilirubinemi =1,0 mg/dL (17,1micromol/L) (total bilirubin <5,0 mg/dL) veya totalin %20'sinden fazla ise (total bilirubin >5,0 mg/dL)

İlk basamak hızlı tanı ve tedavi edilebilen hastalıkların erken farkedilmesi olmalıdır.

Sonraki basamak biliyer atreziyi diğer neonatal kolestaz nedenlerinden ayırmaktır. Ek testler spesifik tanıların nedenine yönelik ve komplikasyonlara yönelik olmalıdır. Nedeni bilinmeyen kolestazlı bir infantın değerlendirilmesinde ultrason ve karaciğer biyopsisi daima gereklidir.

Sintigrafi ve duodonal aspirat rutin tavsiye edilmez ama yaralı olabilir. MRCP ve ERCP rutin tavsiye edilmez. Ancak bu konuda uzman merkezlerde uygulanabilir.

Sonuçta iki haftalıktan uzun süren sarılıkta konjuge hiperbilirubinemi var mı bakılmalı dışkı rengi mutlaka değerlendirilmeli, kolestaz saptanıyorsa çocuk gastroenteroloji konsültasyonu istenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Loomes KM, Erlichman J. Approach to evaluation of cholestasis in neonates and young infants. In: Abrams SA, Rand EB (Eds.) Up To Date. Waltham, Mass.: Up to Date 2021.
2. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, McLin VA, Molleston JP, Neimark E, Ng VL, Karpen SJ Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;64:154.
3. McLin VA, Balistereri WF. Approach to neonatal cholestasis. In: Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management, 4th ed, Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, et al (Eds), BC Decker, 2004. p.1079.
4. Lien TH, Chang MH, Wu JF, Chen HL, Lee HC, Chen AC, Tiao MM, Wu TC, Yang YJ, Lin CC, Lai MW, Hsu HY, Ni YH, Taiwan Infant Stool Color Card Study Group Effects of the infant stool color card screening program on 5-year outcome of biliary atresia in Taiwan. Hepatology. 2011;53:202. Epub 2010 Dec 7.
5. Hızarcıoğlu Gülşen H, Saltık Temizel İN. Yenidoğan kolestazına yaklaşım. Dalgıç B, editör. Çocuklarda Karaciğer Hastalıklarının Tanı ve Tedavisi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021.p.7-18.



BÖLÜM 11

NEFROLOĞİ



NEFROLOJİ

a- Nokturnal Enurezis

Prof. Dr. Hasan Dursun

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Giriş ve Tanım

Enürezis, çocuklarda mesane kontrolünün kazanılmış olması gerektiği yaşta istemsiz olarak yineleyen bir biçimde yatağa veya giysilere idrar kaçırmaya durumuna denilir. Enürezis, takvim yaşı 5'in üzerinde olan çocuklarda ardışık 3 ay süre ile haftada en az 2 kez sıklıkta görülen alt ıslatma olarak tanımlanmıştır. Beş yaşında çocuklarda yaklaşık %16 oranında görülen enürezisin sıklığı yaş arttıkça azalma eğilimindedir. Gündüz görülen alt ıslatma "diurnal enürezis", gece görülen alt ıslatma ise "nokturnal enürezis", hem gündüz hem de gece görüldüğünde ise "enürezis kontinum" olarak isimlendirilir.

Enürezis, ortaya çıkış zamanına bağlı olarak da "birincil" ya da "ikincil" olarak gruplandırılmaktadır. Erken çocukluktan itibaren mesane kontrolünün hiç kazanılmadığı olgular "birincil enürezis" olarak isimlendirilmektedir. Öncesinde mesane kontrolü kazanılmış ve alt ıslatma durumu sonradan ortaya çıkmışsa "ikincil enürezis"ten bahsedilebilir.

Nokturnal enürezis, eşlik eden işeme sıkıntılılarıyla birlikte olup olmamasına göre iki gruba ayrılır: Eğer çocuğun gündüz idrar kaçırmaya, aniden sıkışarak tuvalete gitmesi/tuvalete yetişemeden idrarını kaçırmaya, kesik kesik işemesi, işerken ıkmaya, devamlı kabızlık gibi birtakım şikayetleri ile birlikte gece idrar kaçırmaya var ise bu durum non-monosemptomatik nokturnal enürezis olarak adlandırılır. Eşlik eden diğer durumlar yok ve sadece gece idrar kaçırmaya ise monosemptomatik nokturnal enürezis (MEN) denir. Polisemptomatik nokturnal enürezis (komplike nokturnal enürezis) tablosunda nokturnal enürezis ile birlikte diurnal enürezis ve işeme disfonksiyonu semptomları vardır.

Epidemiyoloji

Prevalans çalışmalarında genel olarak 15'ler kuralı adı verilen bir tablo mevcuttur. Bu kurala göre 5 yaşındaki çocukların %15'i, 10 yaşındaki çocukların %5'i ve 15 yaşındaki çocukların ise %1'i altını ıslatır. Enürezisli çocukların %15'inde enkoprezis de vardır ve bu çocukların %15'inde gündüz semptomları vardır. Bu çocukların her yıl %15'i kuru hale gelir. Erkeklerde kızlara göre %50 daha fazla görülür. Avrupa'da yapılan çalışmalarda enürezis prevalansı 5 yaşında %9-19, 7 yaşında %7-22, 9 yaşında %5-13 ve 16 yaşında %2-1 oranında saptanmıştır. Amerika'da yapılan

bir çalışmada prevalans 5 yaşında %33, 8 yaşında %18, 11 yaşında %7 ve 17 yaşında %0,7 olarak belirlenmiştir. Erişkinlerde enürezis oranı %0,5-2,3 arasındadır.

Etiyoloji ve Patogenez

Nokturnal enürezisin altında yatan 3 temel fizyopatolojik mekanizma vardır:

Uyanma bozukluğu: Bu çocuklarda mesane doluluğunu algılayamama veya algılandığı halde uyanamama problemi vardır. Bu durumda çocuğun mesane boşaltımının gündüz vaktinde olduğu gibi ertelenebilmesinde problem olduğu ve bunun çocuğun gelişimiyle paralel olarak zamanla ortadan kalkabildiği varsayılmaktadır.

Gece mesane kapasitesinin düşük olması veya artmış detrusor aktivitesi: Gece idrar kaçıran çocuklarda uykudaki fonksiyonel mesane kapasitesinde bir azalma olabilir veya mesane kasının gece aşırı aktivitesi olabilir.

Gece idrar üretiminin fazla olması: Bunun sebebi gece yatmadan hemen önce alınan sıvı miktarının fazla olmasına bağlıdır veya çocuğun gelişimsel sürecindeki gecikmeye bağlı olarak idrarı yoğunlaştıran (konsantre eden) antidiüretik hormon (ADH) salınımı yetersizdir.

Patoloji

a. Maturasyon gecikmesi: Monosemptomatik enürezisli olgularının çoğu spontan olarak iyileşir. Bu gözlem, normal gelişim sürecinde gecikmenin rolü olduğunu düşündürür. Enüretik çocuklarda bazı çalışmalarda gecikmiş konuşma, motor gelişme ve yavaşlamış motor performans insidansı yüksek bulunmuştur. Bu çocuklarda santral sinir sistemi maturasyonundaki gecikmeyi kanıtlayan nörofizyolojik veriler de vardır.

b. Genetik: Patogenezde genetik önemli olup her iki ebeveynde varsa %75, bir ebeveynde varsa %45, ebeveynlerde yoksa %15 oranlarında enürezis mevcuttur. Ebeveynler, kardeşler ve yakın akrabalarda görülmesi; 2-6 kat artmış risk ile ilişkili olup, tek yumurta ikizlerinde %68, çift yumurta ikizlerinde %36 oranları bildirilmiştir. Otozomal dominant, polisemptomatik enürezisli 200 ailede 4 ayrı kromozomda mutasyon gösterilmiştir. [Krom 13'te 13q13 ve 13q14.2 (ENUR 1), krom 12'de 12q13

(ENUR 2), krom 22'de 22q11 (ENUR 3), krom 8'de 8q11 (ENUR x) ve 4,8,12,13 ile 22. kromozomlar-genetik heterojenite] saptanmıştır.

c. Fonksiyonel küçük kapasiteli mesane: Doğumda mesane hacmi ~60 mL'dir. Yılda yaklaşık 30 mL artar. MEN olan çocukların MEN olmayan yaş uygun kontrollerine göre daha küçük mesane kapasiteleri olduğu saptanmıştır. Azalmış mesane kapasites anatomik değil, fonksiyoneldir. Bu farkın olmadığını bildiren çalışmalar da vardır. Enürezisli çocukların gece işedikleri hacim, maksimum gündüz mesane kapasitesinden oldukça düşüktür ve uykuda idrar tutma yeteneği ile ilişkili bir sorun olabileceği düşünülmektedir.

d. Detrusor instabilitesi: Normal çocuklarda mesane kapasitesi uykunun işeme merkezine inhibitör etkisi nedeniyle geceleri daha fazladır. Primer MEN olan çocuklarda net bir ürodinamik anomali saptanmamıştır. Uyku sırasında yapılan ürodinamde enüretik çocuklarda enüretik epizodda mesane kontraksiyonlarında artış saptanmıştır. Detrusor kontraksiyonları ile beraber pelvik zemin aktivitesi artan çocuklarda altını ıslatma gerçekleşmemiş ve çocuk uyanıp işemiştir. Pelvik zemin aktivitesi artmayan çocuklarda ise altını ıslatma gerçekleşmiştir.

e. Nokturnal poliüri: ADH'nin diurnal ritminde bozulma olduğu düşünülmektedir.

f. Uyku bozuklukları: Ailelere göre genellikle enüretikler derin uykulu çocuklardır. Enüretik ataklar genellikle non-REM fazından uyanırken olsada, uykunun her fazında olabilmektedir. Enüretik çocuklar normal çocuklardan daha derin uyumamaktadır. Hafif uykuda, uyanırken bile ıslatma görülmesi derin uyku ve uyanmama enürezisi açıklamamaktadır.

g. Psikolojik: Enüretik çocuklar biyo-davranışsal açıdan henüz "çözülemedi" bir gruptur. Psikolojik sorunlar 4,3 kat artmıştır ve MEN'nin sağlıklı ilişkili yaşam ve uyku niteliğini etkilediği ve davranış sorunlarına neden olduğu bildirilmiştir. Stresin idrar kontrol olgunlaşmasına olumsuz etkisi; düşük sosyoekonomik düzeyli aile çocuklarında enürezis prevalansını artırmaktadır. Psikolojik sorunların enürezis nokturna oluşumunda rol aldığı düşünülmüş ancak kanıtlanamamıştır. Enürezisi kendiliğinden düzelen çocuklarda da yerine başka psikopatolojik semptomlar gelişmektedir. Üstelik pek çok problem enürezis ortadan kalkınca kaybolmaktadır.

Klinik

Monosemptomatik enürezis nokturnalı hastalarının fizik muayenesi genellikle normaldir. Ancak düzgün olmayan duruş, spinal deformiteler, asimetrik ve çekiç başparmak ile birlikte şekli bozulmuş ayaklar sakral nöropati bulgularıdır. Gizli spinal anomalilerin bulguları olan sakrum bölgesinde gamze, kıllanma, deri rengi değişiklikleri, lipom varlığı, asimetrik gluteal kıvrımlar fizik muayene ile saptanabilecek patolojilerdir. Abdominal palpasyonla konstipe olan çocuklarda sol alt kadranda gayta ile dolu inen kolon palpe edilebilir. Bu hastalara mutlaka rektal

tuşe yapılmalı; rektumda sert, şekilli dışkı varlığı, perineal duyu ve anal refleks değerlendirilmelidir. Dış genitalya her iki cinstede değerlendirilmelidir. Erkeklerde meatalstenoz ve kız çocuklarda ise labial yapışıklık atlanmamalıdır.

Radyoloji

Ürolojik görüntüleme (renal sonogram ve işeme sistoüretrogramı), önemli gündüz şikayetleri, daha önce değerlendirilmemiş bir idrar yolu enfeksiyonu öyküsü ve/veya yapısal ürolojik anormallik belirtileri ve semptomları olan çocuklar için ayrılmıştır. Ultrasonografi postvoidrezidüel hacim ve mesane duvar kalınlığının belirlenmesinde yardımcı olabilir. Kabızlığı olan çocuklarda abdominal radyografiler için endikasyonlar ayrı ayrı tartışılmaktadır. Dışkı retansiyonunun tedavisi çözülmüş enürezis ile ilişkilendirilmiştir. Nörolojik görüntüleme (genellikle omurganın manyetik rezonans görüntüleme), alt lumbosakral omurgada anormalliklere veya perine ve alt ekstremitelerin nörolojik muayenesinde anormalliklere sahip olduğu bildirilen çocuklarda endikedir.

Renal/ürolojik anormallik veya mesane aşırı aktivitesini düşündüren klinik veya radyografik bulguları olan çocuklar daha ileri değerlendirme için çocuk nefroloji veya üroloji uzmanlarına yönlendirilmelidir. Bu bulgular şunları içerir:

- Gündüz idrar kaçırma, aciliyet, tutma önlemleri, artmış (≥ 8 kez/gün) veya azalmış (≤ 3 kez/gün) işeme sıklığı (olası mesane disfonksiyonu)
- Zayıf akım, abdominal basınç kullanımı, sürekli inkontinans, birden fazla fazda işeme (olası nörojenik mesane veya anatomik anormallikler)
- Proteinüri, bulantı, kilo kaybı veya yorgunluk (olası böbrek hastalığı)
- Aşırı susama, gece içmeye ihtiyacı (olası polidipsi veya böbrek hastalığı)

Gece enürezisi olan çocuklar da bir enürezis uzmanına sevk edilebilir. Gece enürezisi, erken müdahale ve tedavi ile iyileştirilebilecek yetişkinliğe kalıcılık riskinin artmasıyla ilişkilidir. Gizli spinaldisrafizm (örneğin, alt lumbosakral omurganın anormallikleri) düşündürülen klinik veya radyografik bulguları olan çocuklar için çocuk nöroşirurjisine sevk gerekebilir. Adenotonsiller hipertrofi veya uykuda solunum bozukluğu kanıtı olan çocuklar uyku uzmanına yönlendirilebilir.

Laboratuvar Bulguları

Monosemptomatik enürezis nokturna tanılı çocuklarda gerekli test tam idrar tahlili olup, piyüri, glikozüri vehematüri araştırılır. Hematüri nefrolojik patolojileri, glikozüri ise diyabet olasılığını akla getirir. Piyüri saptanan çocuklarda kültür antibiyogram yapılarak etkene yönelik tedavi düzenlenmeli, gereğinde ileri tanısal yaklaşımlar planlanmalıdır. Bu hastalarda herhangi bir kan testi endikasyonu yoktur. Üst üriner sistem ultrasonografisi

rutin önerilmemekle beraber, birçok merkezde ultrasonografi ile mesane duvar kalınlığı ölçümü yapılabilmekte ve prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır. Mesane duvar kalınlığı artmış olanlara göre normal olanlarda prognoz daha iyidir. Ürodinamik incelemelerin tanıda yeri yoktur.

Ayırıcı Tanı

A- Monosemptomatik Enürezis

B- Non-monosemptomatik Enürezis

B1- Genito-üriner Nedenler

Üriner sistem enfeksiyonları: Akut piyelonefritte ateş, bulantı, kusma, idrar yaparken yanma, idrar renginde değişme ve genel enfeksiyon belirtileri mevcuttur ve enürezis tabloya eşlik edebilir. Hasta toksik görünümüdür. Uygun antibiyotik tedavisine iyi yanıt verir. Akut sistitte ise sık idrara çıkma, idrar yaparken yanma ve idrar renginde koyulaşma yakınmaları vardır. Hasta toksik görünümü değildir. Antibiyotik tedavisine hızla yanıt verir.

Mesane işlev bozuklukları ve üriner inkontinans: Yetersiz mesane kapasitesi varlığı sık idrara çıkma ve damla damla idrar kaçırmaya neden olabilir. Uygunsuz detrusor kası aktivitesi veya flask bir mesane idrar tutamamaya neden olur.

Genito-üriner sistem travmaları: Genito-üriner sistem organlarında yaralanma, travma olan olgularda bir çok üriner belirtinin yanı sıra alt ıslatma da görülebilir.

B2. Multisistem Hastalıklarına Bağlı Nedenler

Dışa atım bozuklukları (kabızlık ve enkoprezis): Kronik kabızlık dolaylı olarak mesane kapasitesini azalttığı için alt ıslatmaya neden olabilir. Kabızlığın düzelmesiyle, ek tedavi yaklaşımlarına gerek kalmadan, enürezisin düzelmesi tanıda yardımcıdır.

Uyku bozuklukları ve apnesi: Gece sık sık uyanma, horlama, sabah yorgun uyanma ve üst solunum yolu obstrüksiyonu belirtileri muhtemel bir uyku apnesi tanısını düşündürmelidir.

İlaç yan etkisi: Pek çok tıbbi ve psikiyatrik ilaçla alt ıslatma yan etkisi görülebilir. İlaçlara bağlı gelişen enürezis tedavinin başlanması ya da doz artışı sonucunda ortaya çıkabilir.

B3. Sinir sistemi ve Davranışsal Nedenler

İhmal-istismar: Yetersiz bakım ve ihmale uğrayan veya fiziksel ya da cinsel istismara uğrayan çocuklarda enürezis görülebilir. Çocuğun önceye göre durgun, mutsuz ya da öfkeli olması, kaygılar ve tuvalet alışkanlıklarında değişiklikler olması durumunda mutlaka istismar akla gelmelidir.

Epilepsi: Epilepsi tanılı çocuklarda alt ıslatma sadece epileptik nöbetler sırasında görülebilir.

Psikojen polidipsi: Psikojenik polidipsi fizyolojik uyarı olmadan çok fazla su içmeyle karakterize, nadir görülen klinik bir durumdur.

B4- Endokrin Nedenler

Diabetes mellitus: İdrar çıkışında artışla birlikte alt ıslatmaya da rastlanabilir. Alt ıslatma dışında; aşırı sıvı tüketimi, idrar çıkışında belirgin artış olması ve ilgili tanılara özgü klinik ve laboratuvar bulguları ayırıcı tanıda kolaylaştırıcaktır.

Diabetes insipitus: Yetersiz nokturnal ADH aktivitesi (diabetes insipitus) gece idrar miktarının oluşumunda bir artışa neden olabilir.

Hipertroidi: İdrar çıkışı ile ilgili bozukluklar ve enürezis gelişebilir.

Böbrek yetmezliği: Poliüri ve çok su içme saptanabilir.

B5- Psikiyatrik-sosyal Etkenler

Ailesel nedenler (boşanma, kardeş doğumu, olumsuz aile içi yaşantılar, göç): Boşanma ile ilgili çocuğun yetersiz/uygunsuz bilgilendirilmesi, yeni aile sisteminin oluşumunda zorluklar, ebeveynler arası çatışma ve şiddet bildirilir. Kardeş doğumu sonrasında enürezis görülen olgularda, öncesinde çocuğa yetersiz bilgi verilmesinin yanı sıra ailenin tutum ve kural dengesizlikleri göze çarpabilir. Aile içi şiddet, kalabalık aile, şehir mahalle veya ev değiştirme, savaş vs. nedeniyle göç yaşayan olgularda ikincil enürezis görülebilir.

Çevresel nedenler (okul ve akran sorunları, yanlış tuvalet eğitimi, katı ve uygunsuz cezalandırma): Kronik akran örselemesi, akademik olarak beklentinin altında kalma, sosyal becerilerde yetersizlik ve okula uyum zorluğu bildirebilir.

Erken ya da geç tuvalet eğitimi: Tuvalet eğitimine 1,5-2,5 yaşlar arasında başlanmalıdır. Bir buçuk yaş öncesi ve 2,5 yaş sonrası eğitime başlanan çocuklarda enürezis sıklığı artmaktadır.

Sert tutum ve uygunsuz cezalandırma: Çocuğa tuvalet eğitimi sırasında sert bir tutum veya cezalandırmalar yapılması olumsuz sonuçlar doğurmaktadır.

Tedavi ve Prognoz

Tüm yaş gruplarında, öncelikle doğru tuvalet alışkanlıkları ve akşam sıvı kısıtlaması üzerinde durulmalıdır. Küçük yaşta çocuklarda, çocuğun kuru olduğu günler için "güneş" ya da "gülen yüz" gibi sembollerle ödüllendirildiği davranış karneleri etkilidir ve tedavide sıklıkla yeterlidir.

İlköğretim dönemi ve ergenlikte enürezis tedavisi, genellikle ilaç tedavilerini de içerir. Olgunun klinik özelliklerine göre desmopressin tercih edilmelidir. Gece sık idrar çıkışı ve poliürinin belirgin olduğu olgularda desmopressin etkin olarak kullanılabilir.

Antikolinergik ilaçlar gündüz semptomlarına eşlik eden gece azalmış mesane kapasitesi ve artmış detrusor aktivitesi gözlenen desmopressine yanıtız olgularda etkili olabilmekte, özellikle gecede ikiden fazla kaçırmaya olanlara önerilmektedir. Prostaglandin sentez inhibitörleri idrar sodyumunu azaltarak, ADH etkisini artırarak etki göstermektedirler. Detrusor kasılmasını

azaltıcı ve mesane kapasitesini artırıcı özelliklerinden dolayı etkinlikleri konusunda yeterli çalışma olmadığı için henüz rutinde noktürnal enurezis için kullanılmamaktadır.

İkincil enurezis olgularında ise yukarıda anlatılan yöntemlerin yanı sıra, enurezisin temelinde rol oynayan ailesel ya da çevresel sorunlar belirlenmeli ve sorunlara çözüm üretilmelidir; aksi takdirde ilaç tedavisi başarısız olacaktır.

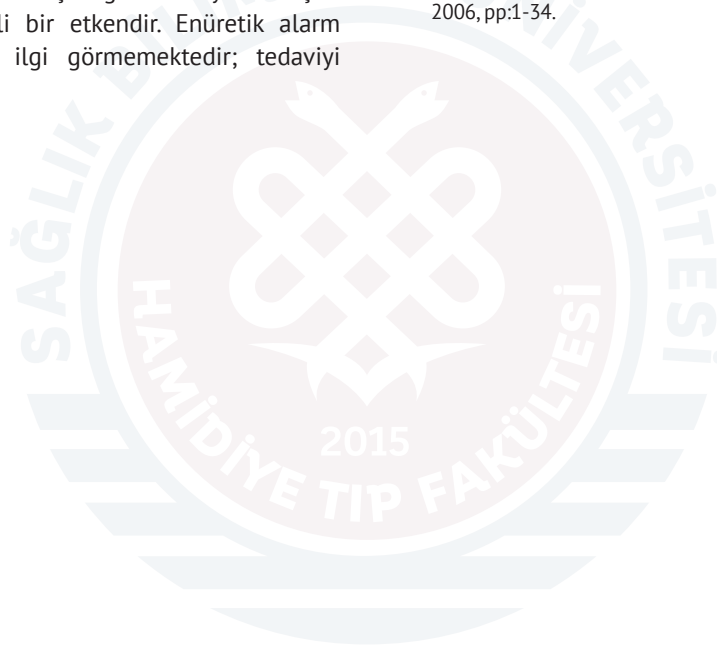
Enüretik alarm tedavisi etkisini merkezi sinir sistemindeki inhibitör mekanizmaların gelişimine katkı sağlayarak göstermektedir. Enüretik alarmın çalışma prensibi aslında oldukça basittir. Gece uykuda ıslatma başlar başlamaz alarm devreye girer ve çocuğun veya ebeveynlerin uyanmasını sağlar. Alarm devreye girdiğinde çocuğun uyandırılıp tuvalete gitmesinin sağlanması ve alarmı tekrar kurup yatması tedavide önemlidir. Bu sayede hasta bir süre sonra alarm devreye girmeden uyanmasını öğrenir. Bu tedavinin uygulanmasında ailenin ve özellikle çocuğun tam uyumu başarı şansının artırılmasında önemli bir etkidir. Enüretik alarm tedavisi ülkemizde yeterince ilgi görmemektedir; tedaviyi

birakma oranı farmakolojik tedavilerden daha yüksektir; bazı aileler alarm ile birlikte uyanmayı tolere edememektedir.

Enurezis ile ilişkili olabilecek bir tıbbi tanı ya da tanı şüphesi olduğu durumlarda, olgu yaşına uygun olarak ilgili branşlara sevk edilmelidir. Genito-üriner bir bozukluk şüphesinde çocuk cerrahisi veya ürolojiye, endokrinolojik ya da nefrolojik belirtiler saptandığında ise endokrinoloji veya nefroloji bölümlerine sevk edilmelidir. İstismara yönelik öykü ve belirtilerin varlığında ise, durum aile ile paylaşılmalı ve psikiyatri konsültasyonu yapılmalı ve gereken olgular hakkında adli bildirim yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Türkiye Enurezis Klavuzu, Eylül 2010, erişim adresi: <http://cocuknefroloji.org/klavuzlar>
2. Alexander von Gontard. Enurezis, Developmental disorders. Chapter 4. In: JM Rey, IACAPAP Textbook of Child and Adolescent Mental Health, Geneva, 2006, pp:1-34.



b- Çocuklarda Hipertansiyon

Prof. Dr. Hasan Dursun

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Giriş ve Tanım

Hipertansiyon (HT), sistolik veya diyastolik kan basıncının (KB), en az üç ayrı zamanda, yaş, cins ve boya göre ≥ 95 persentil olmasıdır. Çocuklarda KB yaş, cins ve boya göre geliştirilen persentiller kullanılarak değerlendirilir. Son olarak 2016'da Avrupa HT kılavuzu ve 2017'de Amerikan Pediatri Akademisi'nin (APA) kılavuzu yayınlanmıştır. Bu kılavuzlar baz alınarak çocuklarda KB değerlendirilir ve HT tanısı bu kılavuzdaki tanımlamalara göre konulmaktadır (Tablo 1). Bu kılavuzda yenidoğanlar ve ilk 1 yaş dışarıda bırakılmıştır. Çocuklar 1-13 yaş ve >13 yaş olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır.

HT'nin çocukluk ve ergenlikte başladığı zaman kardiyovasküler sistem (KVS) etkilenmesinin erken gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Hipertansif yetişkinlerde, çoklu randomize çalışmalar, antihipertansif tedavi ile KB'nin azaltılmasının kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azalttığını göstermiştir. Bu gözlemlere dayanarak, HT'li çocukları tanımlamak ve HT'yi başarıyla tedavi etmek, KVS'nin uzun dönem sonuçları üzerinde önemli bir etkiye sahip olmalıdır.

Beyaz önlük hipertansiyonu: Doktor ofisinde ölçülen tansiyon ≥ 95 P, normal hayatta < 90 P'dir. KVS hastalığı riski normotansiflerden yüksek, persistan HT'lilerden düşüktür. Bir kısmı HT'sif olabilir, takip edilmelidir. Yaşam içi kan basıncı izlemi ile (YİKBİ) ile tanı konulabilir.

Maskelenmiş hipertansiyon: Muayenede normal tansiyon, ancak YİKBİ ile yüksek, "ters beyaz önlük tansiyonu" veya "beyaz

önlük normotansiyonu" olarak da adlandırılır. Hedef organ hasarı riski yüksektir. Böbrek nakli hastalarında yüksek oranda görülür. Vücut kitle indeksi (VKİ) olanlarda, HT'li ebeveyn varsa, sol ventrikül hipertrofisi olanlarda prevalans yüksektir. Çocukluk çağı HT'si altta yatan bir nedenin tespit edilip edilemeyeceğine bağlı olarak iki kategoriye ayrılır. Birincil HT'de altta yatan bir neden yoktur, ikincil HT'de ise altta yatan bir neden vardır.

Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), 2017 APA kılavuzları tarafından tanımlanan 2001-2016 Ulusal Sağlık ve Beslenme Sınavı Araştırması'nda HT prevalansı (12 ila 19 yaş arası adölesanlarda) %7,7'den %4,2'ye düşmüştür. Bu düşüş tüm vücut ağırlığı kategorilerinde görülmüştür. Pediatrik HT için %4'lük bu oran, kırsal ve kentsel nüfus da dahil olmak üzere dünyanın birçok farklı ülkesinde ve bölgesinde yapılan çalışmaların sistematik bir gözden geçirilmesi ve meta-analizi ile elde edilmiştir. Bu çalışmada, 19 yaşına kadar olan bireylerde en az üç ayrı durumda yapılan KB ölçümlerine dayalı olarak HT'nin gerçek bir tanımı kullanılmıştır. Dikkat çeken, erkek olan ve aşırı kilolu veya obez olan bireylerin daha yüksek bir KB kategorisine (yani yüksek KB veya HT) girme oranları daha yüksektir.

Etiyoloji ve Patogenez

Erişkinlerde HT'nin %90'ı primer, %10'u sekonder iken, çocuklarda %15'i primer, %85'i sekonder HT'dir. Çocuklarda en sık nedenler; renal parankimal hastalık (%60-80), renovasküler hastalık (%10)

Tablo 1. KB evrelemesi (2017-APA)

KB evre	1-13 yaş arası çocuklar	>13 yaş
Normal KB	SKB ve DKB < 90 P	KB $< 120/80$ mmHg
Yüksek KB eski adı preHT	95 P $>$ SKB ve/veya DKB ≥ 90 P, veya 95 P $>$ KB $> 120/80$ mmHg (hangisi düşükse) (Hastanın KB $> 120/80$ mmHg ve bu değer hasta için < 90 P de olsa yüksek KB olarak sınıflandırılır)	SKB 120-129 mmHg arasında, ve DKB < 80 mmHg
Evre 1 HT	95 P + 12mmHg $>$ SKB ve/veya DKB ≥ 95 P veya KB 130/80 – 139/89 mmHg arasında (hangisi düşükse)	KB 130/80-139/89 mmHg
Evre 2 HT	SKB ve/veya DKB ≥ 95 P + 12 mmHg, veya KB $\geq 140/90$ mmHg (hangisi düşükse)	KB $\geq 140/90$ mmHg

KB: Kan basıncı, APA: Amerikan Pediatri Akademisi, HT: Hipertansiyon, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

ve aort koarktasyonu %2 sıklıktadır. Tablo 2'de çocuklarda sık görülen HT nedenleri yaş gruplarına göre gösterilmiştir.

Primer HT; çocuklarda HT'nin en yaygın nedenidir ve dışlama tanısıdır. Ailesinde HT öyküsü olan ve aşırı kilolu veya obez olan okul çağındaki çocuklarda ve ergenlerde daha olasıdır.

Sekonder HT; birkaç nedeni olup, özgül semptom ve bulgular belirli bir bozukluğa işaret edebilir. Polonya incelemesinde, HT'si sürekli olan 636 çocuğun 351'inde (%55) bilinen ikincil bir neden saptanmıştır. En yaygını böbrek hastalığı (%68) ve endokrin ile renovasküler hastalıklardır (sırasıyla %11 ve %10). Burada 15 yaşından küçük çocukların neredeyse tamamı (%98'i) ikincil bir nedene sahipken, ergenlerin %75'inin birincil HT saptanmıştır. Başka bir araştırmada HT'li 132 çocuğun 89'unda (%67) böbrek veya renovasküler hastalık, 30'unda (%23) primer HT ve 13'ünde (%10) böbrek dışı neden belirlenmiş olup, glomerülonefrit (GN) ve reflü nefropati, bu hastalarda HT'nun en sık görülen renal nedeni idi.

Böbrek parankim hastalıklarından çeşitli intrinsik böbrek bozuklukları HT ile ilişkilidir. HT hem kronik hem de akut GN bir bulgusu olabilir. Çocuklarda, akut GN'nin en yaygın şekli streptokok enfeksiyonundan sonra gelen poststreptokok GN'dir. Renal parankimalskar, akut piyelonefritin sekeli olabilir ve veziköüretal reflü ile ilişkili olabilir. Böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri ve hemolitik üremik sendromdan geri dönüşümsüz böbrek hasarı olan çocuklarda da görülür. Herhangi bir nedenden kaynaklanan kronik böbrek yetmezliği,

hacim genişlemesi nedeniyle HT ile ilişkili olabilir. Böbrek nakli yapılan çocuklar da böbreğin reddedilmesini önlemek için kullanılan ilaçlar da dahil olmak üzere çeşitli farklı mekanizmalar nedeniyle HT için yüksek risk altındadır. Polikistik böbrek hastalığında, Liddle sendromu, PHA2 veya Gordon sendromu, 11-beta-hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi gibi monojenik bozukluklarda HT görülebilir. Renovasküler hastalık ilişkili HT, renal kan akışındaki azalmaya bağlı olarak, renin, anjiyotensin ve aldosteronun plazma seviyelerinin artmasına neden olur. Renovasküler hastalığı olan çocuklar genellikle evre 2 HT'ye sahiptir. Çocuklarda renovasküler hastalığın nedenleri fibromusküler displazi, göbek arteri kateterizasyonu, renovasküler hastalığın diğer nedenleri olan nörofibromatozis, arterit, renal arter hipoplazisi ve midaortik sendromunu (proksimal abdominal aortun segmental daralması) içerir.

HT ile ilişkili endokrinolojik durumlar aşağıdakileri içerir. Katekolamin fazlalığı, kortikosteroid fazlalığı, ACTH'nin aşırı salgılanması nedeniyle Cushing sendromlu hastalarda kortikosteroid fazlalığı görülebilir. KAH'li hastalarda HT ile sonuçlanan mineralokortikoid fazlalığı görülebilir. Mineralokortikoid fazlalığına bağlı diğer nadir HT nedenleri arasında aldosteron salgılayan tümörler ve GRA'nın monojenik bozukluğu bulunur.

Kardiyak hastalıklardan aort koarktasyonu HT'nin birincil kardiyak nedenidir. Klasik bulgular üst ekstremitelerde HT, azalmış veya gecikmiş femoral nabızlar ve alt ekstremitelerde

Tablo 2. Çocuklarda HT nedenleri

Yenidoğan	6-12 yaş
Renal arter/ventrombozu,	Renal parankimal hastalık
Aort koarktasyonu	Renovasküler hastalık
Konjenital renal malformasyonlar	Esansiyel HT
Renal arter stenozu	Aort koarktasyonu
Bronkopulmoner displazi	Endokrin sebepler
<1 yaş	Adolesan
Aort koarktasyonu	Esansiyel HT
Renovasküler hastalık	Beyaz önlük HT'si
Renal parankimal hastalık	Böbrek parankim hastalıkları
1-6 yaş	Renovasküler hastalık
Renal parankimal hastalık	Endokrin sebepler
Renovasküler hastalıklar	Aort koarktasyonu
Aort koarktasyonu	
Wilms tümörü	
Nöroblastom	
Endokrin sebepler	
Esansiyel HT	
HT: Hipertansiyon	

düşük veya elde edilemez arteriyel KB'dir. Tanı ekokardiyografi ile doğrulanır.

İlaçlar ve toksinlerden glukokortikoidler, oral kontraseptifler, arsenik, siklosporin ve takrolimus gibi çeşitli ilaçlar ve toksinler kronik HT'ye neden olabilir.

Patoloji

Çocuklarda HT, hastanın VKİ, cinsiyet, etnik köken, aile öyküsü ve doğum öncesi ve yenidoğan faktörlerine göre değişebilir. Çeşitli çalışmalar HT ile obezite ve aşırı kilolu olma arasındaki ilişkiyi okul çağındaki çocuklarda göstermiştir. ABD ve Kanada'da HT ve preHT prevalansının erkeklerde kızlardan daha fazla olduğu görülmüştür. Çocuklarda veriler, azınlık etnik gruplarında HT riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. ABD Ulusal Sağlık Araştırması verilerine dayanan daha önce tartışılan raporda, çalışma sırasında yüksek KB (95. persentilden daha yüksek) prevalansı, sırasıyla, Meksikalı Amerikan, siyah ve beyaz çocuklarda 4.6, 4.2 ve 3.3 idi. Bununla birlikte, en yüksek HT oranı obez beyaz ergenlerde (%7,4) saptanmıştır.

Aile öyküsü önemli olup altta yatan etiyojisi olmayan primer HT'li tüm hastaların %70-80'inde ve hipertansif çocukların yaklaşık %50'sinde ailede HT öyküsü vardır. Primer HT'li hastalarda, yüksek KB'nin çoklu genlerin ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Genetik faktörlerin çeşitli popülasyonlarda KB'sindeki etkisinin yaklaşık %30'unu ve ailelerde HT'nin %60-70'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir.

Prenatal ve neonatal faktörlerin KB'nin yükselmesine katkıda bulunduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Birincil HT'nin gelişiminde düşük doğum ağırlığının (DA) rolünü gösteren veriler vardır. Emzirme; çocukluk çağındaki düşük KB ile ilişkili olabilir. Buna dair kanıtlar iki prospektif kohort çalışmasında gösterilmiştir.

Klinik

İlk muayenelerinde KB normal olan ve HT için herhangi bir risk faktörü olmayan çocuklarda KB ölçümü 3 yaşından itibaren başlar. Üç yaş üstü çocuklarda; yılda bir KB kontrolü yapılmalıdır. Obezite, diyabet, böbrek hastalığı gibi HT risk faktörü varlığında her kontrolde KB ölçülmelidir. Üç yaşın altındaki çocuklardan HT riski taşıyanların (prematürite, düşük DA, yenidoğan döneminde umbilikal kateterizasyon, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, renal patolojiler) her kontrolde KB ölçülmelidir.

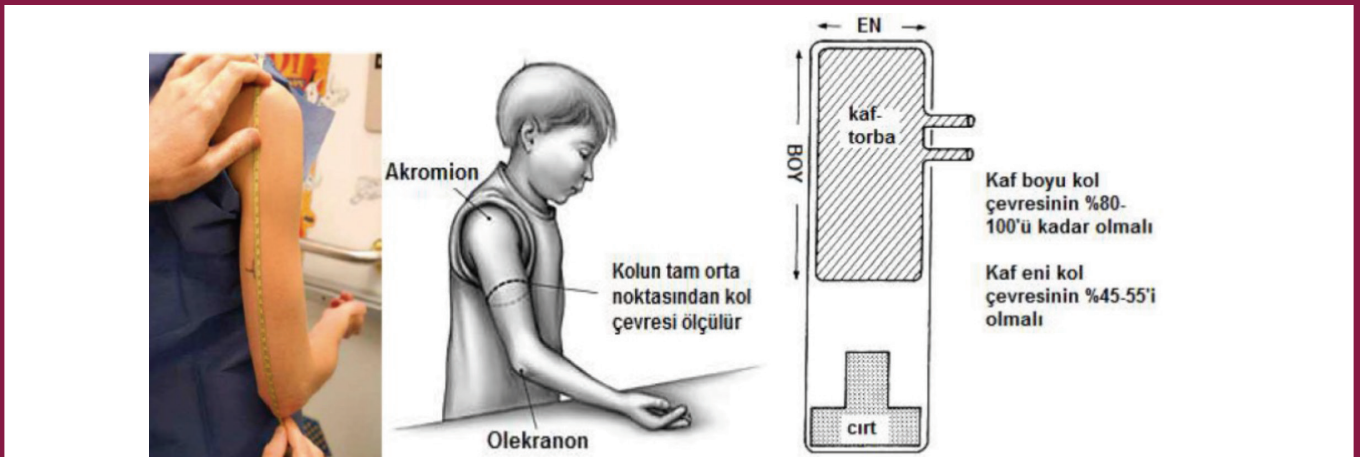
KB ölçümü; en az 5 dakika dinlenmiş olarak, oturur pozisyonda (yenidoğanlarda supin pozisyonunda), sağ üst koldan uygun manşonla ölçüm yapılır. Otomatik osilometrik cihazlarla KB ölçümü yüksek ise android cihazlarla kontrol edilmelidir (Şekil 1).

Radyoloji

Ultrasonografi (USG) ve Renal Doppler USG; böbrek boyutlarını, parankim yapısını, üriner sistemde dilatasyon olup olmadığını, böbrek üstü bezi veya batında başka bir kitle olup olmadığını gösterir. Doppler USG ise böbrek arter ve venlerinde ve intraabdominal büyük damarlarda emboli, tromboz veya stemoz olup olmadığını gösterir. Bilgisayarlı tomografi (BT); böbrekte kitle, taş ve anjiyografik formunda böbrek damarlarında daralma veya obstrüksiyon olup olmadığını gösterir. Manyetik rezonans (MR) anjiyografi de özellikle renal arter ve venleri, intraabdominal büyük arter ve venleri, abdominal bölgede kitle olup olmadığını gösterir.

Laboratuvar Bulguları

Tarama testleri olarak idrar analizi (proteinüri açısından), tam kan sayımı, elektrolitler, üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor ve ürik asit ve lipid paneline (trigliserid, kolesterol) bakılabilir. Ekokardiyografi



Şekil 1. Çocuklarda KB ölçüm tekniği

KB: Kan basıncı

ile sol ventrikül hipertrofisi ve aort koarktasyonu değerlendirilir. Hormon düzeylerine (serbest T4, tiroid stimulan hormon, renin ve aldosteron) gerekirse bakılmalıdır.

Özel testler olarak ise obezite varlığında açlık insülin ve glukozuna, renal patoloji varlığında 24 saatlik idrarda protein atılımı ve kreatinin klirensine, monogenik HT şüphesinde spot idrar sodyum, potasyum ile kan gazına, feokromasitoma kliniği varlığında 24 saatlik idrarda valin mandelik asit ve türevlerine, idrar metanefrinleri yüksekliğinde MIBG sintigrafisi, üriner USG'de anomali varlığında Dimerkaptosüksinik asit/mercaptoacetyltriglycine veya diethylene triamine penta acetate sintigrafisi, renal arter stenozundan şüphelenildiğinde kaptoprilli sintigrafisi, renal anjiyografi [dijital anjiyografi (DSA)] veya MR anjiyografi (DSA yerine daha azinvasiv) gerektiğinde yapılabilecek tetkiklerdir.

Ayırıcı Tanı

HT'de ayırıcı tanı yüksek KB'nin primer mi yoksa sekonder mi olduğunun bulunması gereklidir.

Tedavi ve Prognoz

HT tedavisinde hedef; erken ve geç dönemde kardiyovasküler hastalık ve hedef organ hasarı riskini azaltmak ya da önlemektir. Hedef organ hasarı olmayan primer HT için KB'yi cins, yaş ve boya göre 95 P altına düşürmek ve ≥13 yaş için 130/80 mmHg'nin altına düşürmektir. Kronik böbrek hastalığı, diabetes mellitus veya hedef organ hasarı olan HT için KB'yi 90 P altına, proteinüri de varsa 75 P altına düşürmektir. HT'de tedavi algoritması Şekil 2'de gösterilmiştir.

İlaç Dışı Tedavi (Yaşam Şekli Değiştirme)

Diyette tuz kısıtlı diyet (<2300 mg/gün), mineral (potasyum, magnezyum, folik asit, liften zengin), ansature yağ içeriği yüksek, satüre yağ içeriği düşük olmalı gıdalar olmalıdır. Taze sebze-meyve ve düşük yağlı mandıra ürünleri, tuz kısıtlı diyet

önerilebilir. Egzersizin HT ve kardiyovasküler risk faktörleri için yararlı olduğu düşünülmektedir. Ağırılık kaldırma dışında egzersizler önerilir. Kontrol altına alınmamış evre II HT'de yarışma sporları yasaklanır.

Hipertansiyonda İlaç Tedavisi

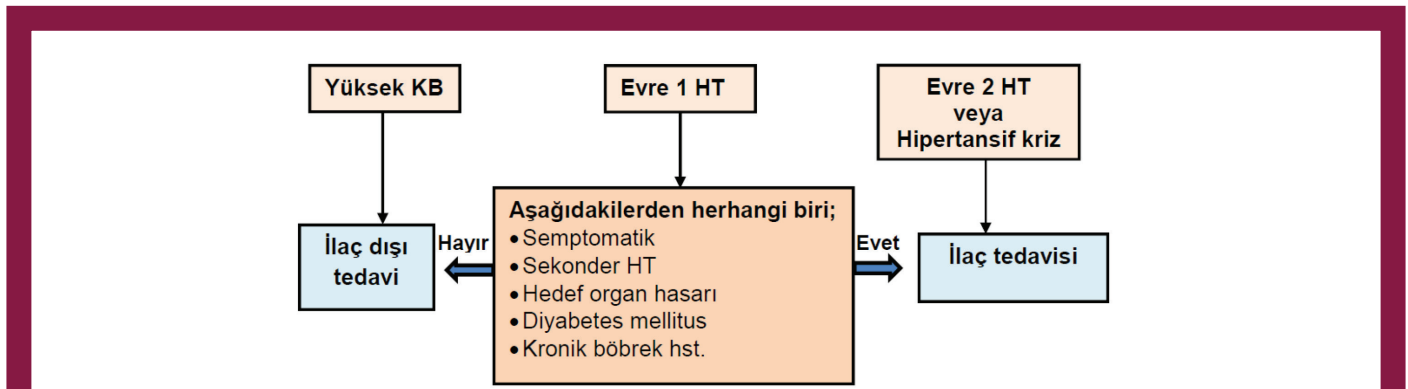
En yaygın kullanılan ilaçlar; anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri, vazodilatörler, diüretikler ve β-blokerlerdir. β-blokerler yan etkilerinden dolayı ilk seçenek olarak tercih edilmezler. Mümkünse tek ilaçla tedavi önerilir. Tek ilaçla, maksimum doza çıkılmasına rağmen KB kontrol altına alınamazsa ikinci ilaç eklenir. Genellikle ACEI + diüretik veya vazodilatör + diüretik (veya nadiren β-bloker) tercih edilir.

Hipertansif Kriz Yönetimi

Hipertansif emergency: Semptomatik şiddetli HT veya KB'de hızlı artışa ek olarak bir veya daha fazla hedef organ hasarı; nöbet veya ensefalopati, papil ödem ve retinal hemoraji veya eksuda, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği varsa düşünülmelidir.

Hipertansif urgency: Şiddetli HT veya KB'de hızlı artışa ek olarak hedef organ hasarı veya majör semptomları yoktur. HT'nin etiolojisinde altta yatan nedeni düşündüren bulgular ise hematüri, proteinüri ve ödem (GN'ler), ataksi, fokal nörolojik defisit, letarji, koma (intrakraniyal kitle veya intrakraniyal travma), femoral nabızlarda azalma ya da alt ekstremitelerde düşüklik (aort koarktasyonu), yüksek doz semptomimetik kullanımı (kokain, amfetamin), gebelik (eklampsisi), abdominal üfürümü (renovasküler hastalık) içermektedir.

Tanısal değerlendirmede; aşırı yüksek KB doğrulanmalı (ölçüm tekniği, kaf boyutu ve yeri uygun mu?), dört ekstremiteden KB ölçümü yapılmalı (özellikle bebek ve küçük çocuklarda), ve şiddetli HT'nin diğer sebepleri (primer kafa travması, intrakraniyal kitle, aort koarktasyonu, semptomimetik kullanımı) dışlanmalıdır. Bu olgularda tam kan sayımı, retikülosit sayısı, serum elektrolitleri (kalsiyum, üre, kreatinin) tanıda yardımcıdır. İdrar tetkiki olarak



Şekil 2. HT'de tedavi algoritması

KB: Kan basıncı, HT: Hipertansiyon

tam idrar analizi, idrar kültürü, gebelik testi (post menarş kızlarda), idrar ilaç taraması yapılabilir. Diğer tanısal testler olarak EKG, Tele-AC grafisi (kalp yetmezliği); ekokardiyografi, Kraniyal BT (travma ya da intrakraniyal kitle bulgusu varsa) yapılmalıdır.

Tedavide; hava yolu ve solunum değerlendirilmeli, gerekirse entübe edilmelidir. Damar yolu açıldıktan sonra KB ölçümü için mümkünse intraarteryel kateter takılmalı ya da osilometrik yöntemle sık KB ölçümü yapılmalıdır. Tedaviye geciktirmeden arteryel kanülden önce başlanmalıdır. Hipertansif emergency için IV tedavi tercih edilir ve ilk 8 saatte planlanan total KB düşüşünün %25'inden daha fazla KB düşürülmemelidir. Hipertansif urgency için klinik duruma göre IV ya da oral tedavi kullanılabilir. Antihipertansif etkisi hızlı olanlar tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Rees L, Brogan PA, Bockenauer D, Web NJA. Hypertension. In: Pediatric Nephrology. Oxford Specialist Handbooks in Pediatrics. Oxford University Press; 2012. p. 353-77.
2. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, editors. Hypertension. In: Pediatric Nephrology. 7th ed. Springer-Verlag; 2016. p. 1905-99.
3. Flynn J. Etiology, clinical features, and diagnosis of neonatal hypertension. UpToDate; 2014 [cited 2015 Mar 29]. Available from: www.uptodate.com.
4. Mattoo TK. Evaluation of hypertension in children and adolescents. UpToDate; 2017. Available from: www.uptodate.com.
5. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2017;140:e20171904.



c- Glomerulonefritler

Prof. Dr. Seda Geylani Güleç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Akut glomerulonefritler (GN); hematüri, proteinüri, ödem ve hipertansiyon ile karakterize olup, enflamasyon ilişkili glomerüller hasar nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Primer ve sekonder olmak üzere iki tipi mevcuttur. Primer GN, böbreğin primer hastalığı ile ilişkili olup, sekonder GN sistemik hastalığın bir bileşeni olabilir. Akut glomerulonefrit kendi kendini sınırlayabileceği gibi immünosupresif tedavi de gerekebilir. Tablo 1'de primer vesekonder GN nedenleri belirtilmiştir. Şekil 1'de ise akut glomerulonefritli çocuğa yaklaşım gösterilmiştir.

Akut Postenfeksiyöz Glomerulonefrit (APSGN)

Çocukluk çağında en yaygın görülen akut glomerulonefrittir. Patogeneizde A grubu beta hemolitik streptokok ile üst solunum yolu enfeksiyonundan 1-3 hafta, piyodermiden 3-5 hafta sonra ortaya çıkan alterne kompleman yol aktivasyonu, eksudatif ve proliferatif glomerulonefrit ile karakterize renal parankim bozukluğu suçlanmaktadır.

Klinik Bulgular

Makroskopik hematüri, arteriyel hipertansiyon, ve yaygın ödem (akut nefritik sendrom) klasik triadını oluşturur. Ancak klinik spektrum mikrohematüriden proteinüriye, ciddi böbrek yetmezliği, ensefalopati/hipertansiyona sekonder nöbete kadar değişken olabilir.

Laboratuvar

Tam idrar analizi, serum kreatinin ve elektrolitler, plazma C3 düzeyi değerlendirilir. Akut hastalık süresince C3 düşüktür. Bu hastalarda antistreptolizin O (ASO) bakılır ve yüksek ASO titresini geçirmiş streptokok enfeksiyonuna işaret eder. Böbrek

Primer GN	Sekonder GN
Membran özglomerulonefrit	Post-enfeksiyöz GN
Membranoproliferatif GN	HSP nefriti
IgA nefropati	SLE nefriti
Anti glomerül bazal membran hastalığı	Mikroskopik polianjitis
İdiyopatik kresentik GN	Wegener granuloatozu

GN: Glomerulonefritler, IgA: İmmüoglobulin A, HSP: Henoch-Shöenlein purpurası, SLE: Sistemik lupus eritematozus

biyopsisinde histolojik bulgular olarak ışık mikroskopide endokapiller proliferasyon, immünofloresan incelemede granüler C3 ve IgG birikimi (kapiller loop), electron mikroskopide ise tipik geniş subepitelyal hörgüçler görülebilir. Tablo 2'de akut poststreptokoksik glomerulonefrit (APSGN) ile C3 glomerulonefritin histopatolojik ayrımı gösterilmiştir. APSGN'de böbrek biyopsisi endikasyonları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tedavi

APSGN tedavisinde kan basıncı ve ödem kontrolü, semptomatik tedavi yapılır. Ciddi oligo-anüri, kontrol edilemeyen hiperkalemi ve hipervolemide nadiren diyaliz gerekli olabilir. Prognoz: Genellikle iyidir. SDBY vererekürrens oldukça nadirdir. APSGN tedavisi Tablo 4'te gösterilmiştir.

Düzelme ve Prognoz

APSGN'de ilk düzelmesi beklenen semptom oligüridir ve genelde diürez 3-5 günde başlar. Ardından yaklaşık bir hafta içinde serum üre, kreatinin düzeylerinin azaldığı, ödem ve hipertansiyonun düzeldiği görülür. Makroskopik hematüri 2-3 haftada kaybolur, Serum kompleman C3 düzeyi 6-8 hafta içinde artarak normale döner. ASO yüksekliği 6 aya kadar devam edebilir. Proteinürinin 3-6 ayda, mikroskopik hematürinin 1-2 yılda kaybolması beklenir.

	Işık mikroskopi	İmmünofloresan	Elektronmikroskopi
Postenfeksiyöz	Eksudatif, endokapiller proliferasyon	IgG, C3, kappa lambda	Subepitelyal hump, az sayıda subendotelyal birikim, az mezangiyal birikim, nadiren çift kontür
C3 glomerulonefrit	MPGN paterni, bazen mezangiyal proliferasyon ve sklerozan patern	Parlak C3, Ig'ler ve hafif zincirler yok	Büyük subendotelyal ve mezangiyal birikimler, az intramembranöz ve subepitelyal hump, sık çift kontür, Ig içeren birikimlerin daha açık boyanma

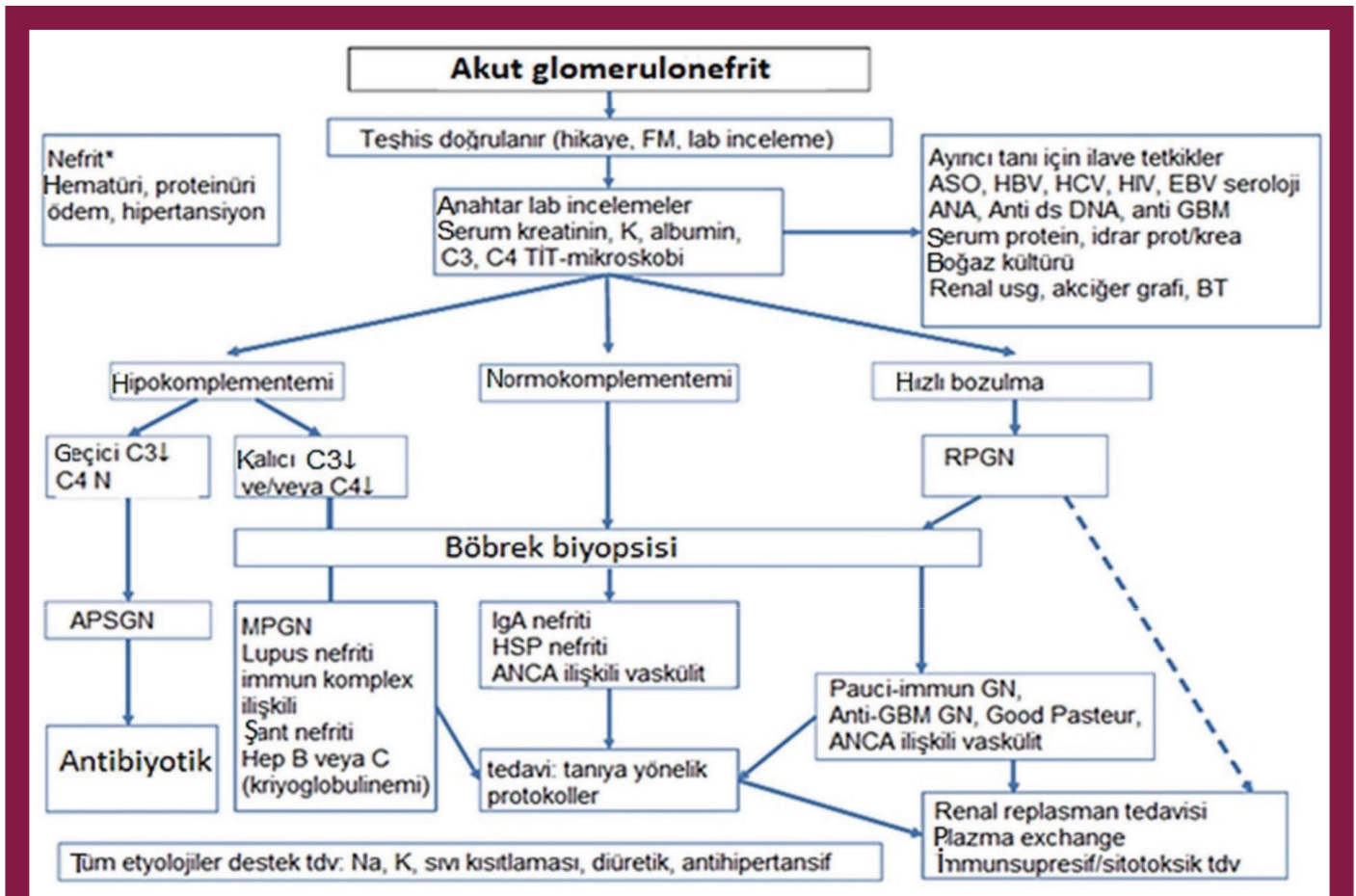
APSGN: Akut postenfeksiyöz glomerulonefrit

Tablo 3. APSGN'de böbrek biyopsisi endikasyonları

İlk başvuru biyopsi endikasyonları	İzlemde biyopsi endikasyonları
Tipik olmayan yaş; <2 yıl veya >12 yıl	Bulgularda beklenen düzelmenin olmaması;
Öncesinde böbrek hastalığı öyküsü	Oligüri/azotemi >2 hafta
Öncesinde enfeksiyon olmaması	GFR düşüklüğü >4-6 hafta
Enfeksiyonla eş zamanlı başlangıç	Uzamış HT (>2-3 hafta)
Kronik böbrek hastalığı bulguları olması	Makroskopik hematüri (>4 hafta)
Sistemik hastalık düşündürülen bulgular	C3 düşüklüğü >8-12 hafta
Anüri	Hafif/ortaproteinüri >6 ay
Nefrotik düzeyde proteinüri	
Böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma	
Normal serum kompleman C3 düzeyi	
APSGN: Akut postenfeksiyöz glomerülonefrit	

Tablo 4. APSGN tedavisi

Hipertansiyon ve sıvı yükü	<ul style="list-style-type: none"> • Su ve tuz kısıtlaması- furosemid • Antihipertansif ilaçlar
Pulmoner ödem	· Diüretik ve oksijen tedavisi
Hipertansif aciller	<ul style="list-style-type: none"> • Oral (nifedipin, minoksidil) • İv (nitroprussid, labetolol)
Hiperkalemi	<ul style="list-style-type: none"> • Diüretik, K kısıtlaması, sodyum polisteren sülfonat • İn hale bronkodilatör, iv Ca-HCO₃, insülin tedavi • Dirençli ise diyaliz
Diyaliz veya sürekli veno-venöz hemofiltrasyon	<ul style="list-style-type: none"> • Hayatı tehdit edici hiperkalemi, • Diüretik cevapsız hipervolemi • Persistan oligo-anüriilegiden RPGN
Antibiyotik	· Boğaz kültürü ve enfekte kişinin tedavisi
Glukokortikoid ve diğer immünosupresif	· Nadiren endikedir
APSGN: Akut postenfeksiyöz glomerülonefrit	



Şekil 1. Akut glomerulonefritli çocuğa yaklaşım

FM: FM: Aile hekimi ya da Akdeniz alevi ateşi hangisi emin değilim, ASO: Antistreptolizin O, HBV: Hepatit B virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü, EBV: Enfeksiyöz mononükleoz

KAYNAKLAR

1. Düşünsel R, Baştuğ F (ed). Glomerüler Hastalıklar. Çocuk Nefroloji El Kitabı, sf. 61-73. İstanbul: Hamidiye Tıp Yayınları; 2016.
2. Benzer M, Tülpar S. Akut Glomerulonefritler. Çocuk Dergisi 2016; 16: 1-10.
3. Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE (ed). Nelson Textbook of Pediatrics. 21. baskı. Philadelphia: Elsevier; 2019.

d- Nefrotik Sendrom

Prof. Dr. Hasan Dursun

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Giriş ve Tanım

Nefrotik sendrom (NS) masif proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize bir böbrek hastalığı tablosudur. Klasik olarak dört klinik özellik ile karakterizedir, ancak ilk ikisi diagnostik olarak kullanılır, çünkü son ikisi tüm hastalarda görülmeyebilir:

- Nefrotik proteinüri (günde 40 mg/m²/sa'dan fazla idrar proteini atılımı)
- Hipoalbuminemi (serum albumin konsantrasyonu 2.5 g/dL'den az olması)
- Ödem
- Hiperlipidemi

Çocukluk çağı NS'lerinin %90'ını idiyopatik NS oluşturur. Çocukluk çağı primer NS'lerin büyük kısmı, ışık mikroskopunda minimal histolojik değişikliklerle karakterize (minimal değişikliklik NS, MDNS, minimal lezyon, MLH) ve steroid tedavisine yanıt veren (steroid responsive-sensitive NS, SSNS) özelliktedir. Diğerleri primer olarak veya sistemik bir hastalığa sekonder olarak ortaya çıkabilir. NS'yle ilgili bazı tanımlamalar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Epidemiyoloji

Pediyatrik NS'nin tahmini insidansı yılda 100.000 çocuk için 2'dir. Primer NS küçük çocuklarda, özellikle altı yaşından küçüklerde daha yaygındır. Erkeklerin kız çocuklara oranı 1-2/1 oranında olup erkek baskınlığı vardır. Minimal lezyon NS, çocukluk çağı NS'nin en sık görülen tanısıdır. 1967-1974 yılları arasında sistemik hastalığı olmayan idiyopatik NS ile başvuran 521 çocuğun daha önce bahsedilen çocuklarda böbrek hastalığı uluslararası çalışmasında, (ISKDC) renal biyopsiye dayalı olarak minimal lezyon hastalığı (MLH) %77, membran proliferatif glomerülo nefrit (MPGN) %8, fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) %7, proliferatif glomerülo nefrit, mesanjial proliferasyon, fokal ve global glomerüloskleroz ile membran öz glomerülo nefropati %2 sıklığında bildirilmiştir.

Bu çalışmada MLH'li hastaların %80'ini ve FSGS'li hastaların %50'si altı yaşından önce başvururken, MPGN'li 39 hastanın hiçbiri altı yaşından önce başvurmamıştır. Başka çalışmalarda FSGS prevalansının arttığı göstermiştir. Bunun, prevalanstaki gerçek bir artıştan mı yoksa böbrek biyopsisinde FSGS ile uyumlu histolojik değişikliklerin gelişmiş tespitinden mi kaynaklandığı

Tablo 1. NS ile tanımlamalar

NS	Nefrotik düzeyde proteinüri: >50 mg/kg/gün veya >40 mg/m ² /saat Spot idrarda mikroprotein/kreatinin >2 (g/g) Hipoalbuminemi: serum albumin <2,5 (g/dL) ± yaygın ödem
Primer (İdiyopatik) NS	Sistemik hastalıklar ve diğer glomerülo nefrit formlarının ekarte edilmesi gerekir
Sekonder NS	Sistemik hastalık veya enfeksiyona sekonder ortaya çıkan NS
Remisyon	Üç ardışık gün idrarda protein <4 mg/m ² /saat veya İdrar çubuğunda protein: 0-eser olması
Steroid cevaplı NS	Steroid tedavisi ile tam remisyon elde edilmesi
Steroid dirençli NS	4 haftalık düzenli ve tam doz (2 mg/kg/gün veya 60 mg/m ² /gün) steroid ve/veya 3 puls metil prednizolon tedavisine karşın remisyona girmemesi
Steroid bağımlı NS	Steroidlere önceden yanıt alınan ve proteinürisi kaybolan bir hastada steroid azaltılırken veya steroid kesildikten sonraki 2 hafta içinde relaps olması ve bu durumun 2 kez tekrarlaması
Relaps	Daha önce remisyonda olan hastanın idrarında üç gün arka arkaya >(3+) protein çıkması ya da idrar proteininin > 40 mg/m ² /sa veya protein/kreatinin oranının >2 olması
Sık relaps	Başlangıçta remisyona girmiş olan hastada ilk 6 aylık izlemde en az 2 relaps olması ya da herhangi bir 12 aylık izlemde en az 4 relaps olması
Erken cevapsız NS	İlk epizodda steroid dirençli olması
Sekonder steroid direnci (geç cevapsız)	Daha önce steroidlere duyarlı hastada steroid direnci gelişmesi

NS: Nefrotik sendrom

bilinmemektedir. FSGS tanısı, segmental glomerülo sklerozlu bir veya daha fazla glomerülün saptanması ile konulduğundan, başlangıçta MLH tanısı konmuş bir hastada örnekleme hatası nedeniyle kaçırılan FSGS'nin bulunmadığından emin olunamaz.

Etiyoloji ve Patogenez

NS'li çocuklarda aşağıdaki sınıflandırma sistemini kullanılmaktadır:

Primer NS; başka bir sistemik hastalığın olmadığı NS tablosu primer NS olarak tanımlanır. Bu kategoride böbrek biyopsisinde glomerüler enflamasyonu olmayan idiyopatik NS'li hastalar ve aktif biyotekste aktif tortu ve glomerüler enflamasyonu olan primer glomerülofritli hastalar bulunmaktadır. Sekonder NS; tanımlanabilir bir sistemik hastalık varlığında NS sekonder NS olarak tanımlanır.

Konjenital ve infantil NS; 1 yaşından küçük çocuklarda görülen ve çoğunlukla enfeksiyona ikincil veya primer olabilen NS tablosudur. Yaşamın ilk yılında meydana gelen NS olgularının üçte ikisi ve yaşamın ilk üç ayında meydana gelen olguların %85'inin genetik bir temeli ve kötü bir sonucu vardır.

Primer NS, sistemik hastalık yokluğunda NS olarak tanımlanır ve bildirilen insidans yılda 100.000 çocukta 1.5'tir. Bu kategoride iki alt grup vardır. İlki renal biyopside glomerüler enflamasyon olmayan bozukluklardır. Bu gruba idiyopatik NS ve başka yerlerde tartışılan bazı membran öz nefropati olguları dahildir. İkincisi ise aktif idrar tortusu (kırmızı hücreler ve hücresele dökümler) ve böbrek biyopsisinde glomerüler enflamasyon varlığı ile ilişkili nefritik bozukluklardır. Bu gruba, ayrı ayrı ele alınan membran proliferatif glomerülofrit ve immünoglobulin A (IgA) nefropati dahildir.

İdiyopatik NS, çocukluk nefrotik sendromunun en sık görülen şeklidir ve 1 ile 10 yaşları arasında görülen nefrotik sendromların %90'ı ve 10 yaşından sonra %50'si idiyopatik nefrotik sendromdur. İdiyopatik nefrotik sendromlar ışık ve elektron mikroskobu bulgularına göre MLH, FSGS ve mesengial proliferasyon olmak üzere 3 gruba ayrılır.

Çoğu hastada MLH histolojik bulguları vardır. MLH'li hastaların büyük çoğunluğu (>%90) steroid tedavisine yanıt vermektedir. MLH klinik olarak nefrotik sendromun diğer nedenlerinden ayırt edilebilir. Bu, primer NS ile başvuran 521 çocuğun (yaş aralığı 12 hafta ila 16 yaş) ISKDC yapılan klasik bir çalışmada gösterilmiştir. Çalışma 1967-1974 yılları arasında Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya'daki 24 merkezde gerçekleştirilmiştir. Tüm çocuklarda böbrek biyopsileri alındı. Çok değişkenli analiz, sunumdaki klinik bulguların MLH'li çocukları diğer glomerüler patolojisi olanlardan doğru şekilde ayırdığını göstermiştir. Bu bulgular şunları içermiştir:

- <10 yaş
- Hipertansiyon yokluğu
- Hematüri olmaması

- Normal kompleman düzeyleri

- Normal böbrek fonksiyonu

Bu gözlemlere dayanarak, klinik tanıya dayanarak MLH'i tanısı konulur ve steroid tedavisi başlanır. Bu bulgular varsa böbrek biyopsisinden kaçınılır. İdiyopatik nefrotik sendromlu hastalar, ampirik steroid tedavisine verdikleri cevaba göre ayrıca sınıflandırılır.

Steroid duyarlı nefrotik sendrom; idiyopatik nefrotik sendromlu çocukların çoğunluğu steroide duyarlıdır (steroid duyarlı NS olarak da adlandırılır). Bu hastalarda, bazı hastalar en olası histolojik lezyon MLH'dir. Steroid dirençli nefrotik sendrom; İdiyopatik nefrotik sendromlu çocukların %15 kadarı bu grupta yer alır ve steroid tedavisine yanıt alınmaz.

Patoloji

Glomerül filtrasyon bariyeri, glomerüler kapiller duvarda yer alan ve pencereci endotel, glomerül bazal membran (GBM), epitelyal hücre [podosit; ayaklı çıkıntılar ve slit diyafram (SD)] şeklinde üç tabakadan oluşan bir bariyerdir. Bu bariyer sadece su ve küçük plazma solütlerinin geçişine izin veren büyüklük ve elektriksel yük seçici özelliktedir. Bu bariyeri etkileyen kazanılmış bozukluklar veya GBM yapısında yer alan laminin, podosit ve SD yapısında yer alan nefrin, podosin ve diğer yapıları kodlayan genlerdeki mutasyonlar nefrotik sendromla sonuçlanır.

Işık mikroskobunda; MLH'de glomerüller normal boyut ve görünümde, mezangial genişleme yoktur. CD3+ hücreler hafifçe artmıştır. CD4/CD8 oranı normaldir. Tubuleratrofi yoktur. İnteristiyum ve damarlar normaldir. İmmünofloresan mikroskobunda; immünoglobulin veya kompleman depolanması yoktur. Olguların %24'ünde IgM depolanması vardır (IgM nefropatisi). Bu olgular mezangial proliferasyon, FSGS gelişimi, steroid resistansı, böbrek yetmezliği ile daha yakın ilişkilidir. Negatif immünofloresan olan olgulara göre daha kötü prognoza sahiptirler. Bazı çalışmalar ise benzer oranda bildirmekle beraber steroid resistansı ve böbrek yetmezliği ile ilişkili bulunmamıştır. Elektron mikroskopide ise; visseral epitel hücrelerin foot süreçlerinde silinme, split süreçlerin kaybı, glomerüler anyonik yüklü bölgenin katyonik moleküllerle boyanması sonucunda lamina rara externa dapolianyon yükü yoğunluğunun azaldığı saptanmıştır.

Klinik

Çocuklarda nefrotik sendrom, yaygın ödem ile karakterizedir. Yüksek tansiyon ve hematüri, minimal değişiklik hastalığı olan çocuklarda FSGS veya ikincil NS nedenleri olan çocuklardan daha az yaygın bulgulardır. Çocukluk çağı idiyopatik NS genellikle ödem ile ortaya çıkar ve sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonu veya böcek ısırığı gibi predispoze bir olaydan sonra ortaya çıkar. Sıvı tutma, vücut ağırlığının yüzde 3 ila 5'ini aştığında ödem yavaş yavaş artar ve saptanabilir hale gelir. Tipik olarak,

ilk önce periorbital ödem not edilir ve genellikle alerjinin bir bulgusu olarak yanlış teşhis edilir. Ödem yer çekimine bağlıdır ve bu nedenle gün içinde alt ekstremitelerin ödemi artarken periorbital ödem azalır. Yatar pozisyonda ödem sırt ve sakral bölgeye lokalize olur. Ödem skrotum, penis veya labiada da oluşabilir. Bazı hastalarda belirgin periferik ödem, asitten kaynaklanan abdominal distansiyon, belirgin skrotal veya vulvar ödem ve şişmiş göz kapaklarında sonuçlanan ciddi periorbital ödem ile anazarka ödem gelişir. Hücre dışı sıvı hacmindeki belirgin artışa rağmen, özellikle MLH olan nefrotik sendromlu bazı çocuklar, taşikardi, periferik vazokonstriksiyon, oligüri, azalmış glomerülerfiltrasyon gibi etkili dolaşım hacminde bir azalma ile ortaya çıkar.

Ödem dışında çeşitli başka belirtiler ortaya çıkabilir. Göbek veya kasık fıtığı, hızlı sıvı birikmesi veya peritonit nedeniyle karın ağrısı, en sık plevral efüzyondan veya belirgin asitden kaynaklanan dispne görülebilir. Solunumsal semptomlar nadiren pnömoniye veya nefrotik sendromla ilişkili aşırı pıhtılaşma durumu ilişkili pulmoner emboliye bağlı olabilir.

Başvuruda baş ağrısı, sinirlilik, halsizlik ve yorgunluk gibi spesifik olmayan şikayetler yaygındır. Yüksek kan basıncı olasılığı nefrotik sendromun altta yatan nedenine göre değişir. Glomerülonefritli hastalarda hipertansiyon yaygındır, ancak minimal değişiklik hastalığı olan hastalarda nadirdir. Glomerülonefritli hastalar için hipertansif ensefalopati nadir ancak ciddi bir komplikasyondur.

Hematüri ise en sık glomerülo nefritli hastalarda (örn., enfeksiyöz glomerülonefrit veya membran oproliferatif glomerülonefrit) görülür. Buna karşın, idiyopatik nefrotik sendromda brüt hematüri nadirdir, ancak olguların yüzde 20'sinde mikroskobik hematüri görülür. İmmünolojik bozukluk nedeniyle ciddi bakteriyel ve viral enfeksiyonlar ile hiperviskoziteye bağlı tromboembolizm nefrotik sendromun nadir fakat ciddi komplikasyonlarıdır.

Radyoloji

NS tanısı laboratuvar testleri ile konulur. Radyolojik yöntemlerin tanıda yeri kısıtlıdır. Abdominal ultrasonografide peritonal boşlukta asit görülebilir, böbreklerin ekojenitesi ve boyutları artmış olabilir.

Laboratuvar Bulguları

Kanda hemoglobin ve hematokrit hemokonsantrasyona bağlı olarak artmıştır. Hipovolemiye bağlı ADH salınımı artışı ve buna bağlı gelişen dilüsyonel hiponatremi görülebilir. Kan kreatinin düzeyi %33 hastada artmıştır. Albümin genellikle 2.5 gr/dL'nin altındadır. Nefrotik sendromda atılımın artmasına bağlı olarak IgG ve IgA azalmış, ancak IgM ve IgE düzeyleri artmış olabilir. Fibrinojen, lipoprotein gibi büyük proteinler artar. Küçük proteinler (TbG, transferrin, alternative kompleman yolu faktör B, antitrombin III, Vit-D3 bağlayan protein) azalır. Hiperlipidemi,

hiperkolesterolemi (post heparin LPL aktivitesinde azalma) diğer bulgulardır.

İdrarda rutin idrar analizinde silendirler, lipid damlaları görülebilir. Mikroskopik hematüri %22 hastada görülür, ancak makroskopik hematüri beklenmez. İdrarla sodyum atılımı çok azalır, idrar osmolalitesi ise artar. Çubuk ile 3+ veya 4+ proteinüri saptanır, zamanlı idrarda >40 mg/m²/sa, erişkinde >1,7 g/24 sa ve idrar protein/kreatin oranı >2 (mg/mg) saptanır. Selektivite; MLH'de FSGS ve diğer SDNS'lerden daha belirgindir. Molekül büyüklüğü ve yüklerine göre glomerüler perm selektivite vardır. Tubuler proteinüri: FSGS ve tubuleratrofisi olan hastalarda düşük molekül ağırlıklı lisosim, b2 mikroglobin, retinol binding proteinin proksimal reabsorpsiyonu bozulur. Aminoasidüri, glikozüri eşlik eder. Bu hastalarda son dönem böbrek hastalığına ilerleme hızlıdır.

Ayırıcı Tanı

Nefrotik sendromlu çocuklarda başlangıçta yaygın ödem bulunur, çocukluk çağı yaygın ödemin diğer nedenleri ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Nefrotik sendrom, bu ödem nedenlerinden, günde >40 mg/m²/sanefrotik aralıklı proteinüri ve <2.5 g/dL hipoalbüminemi varlığı ile ayırt edilir. Kalp yetmezliğinde solunum sıkıntısı ve yaygın ödem vardır. Protein kaybeden enteropati veya protein yetersiz beslenmesi (kwashiorkor) gibi hipoalbümineminin diğer nedenleridir. Sirozlu çocuklarda hipoalbüminemi bulunsa da sıvı tutulmasının ana nedeni portal hipertansiyondur. Alerjik reaksiyon veya kalıtsal anjiyo ödem nedeniyle artmış kılcıl damar geçirgenliği. Bu şekildeki ödem tipik olarak fokaldır.

Tedavi ve Prognoz

Bu hastalarda sistemik bir diyet önerisi gerekli değildir. Yüksek ve düşük protein diyetleri önerilmez ancak orta derecede tuz kısıtlaması, uzun süreli steroid tedavisi sırasında kalori kontrolü gerekebilir. Ödemli çocukta tuz kısıtlaması ile birlikte diüretikler kullanılabilir. Özellikle tedavinin ilk haftasında diürez başlayana kadar verilebilir. Bu sırada hipovolemiden kaçınılmalıdır. Furosemid 1-2 mg/kg ve spironolakton 2 mg/kg önerilebilir. Albümin infüzyonu; pahalı ve tehlikeli olabilese de, bazen hayat kurtarıcı olabilir. Belirgin hipovolemisi, oligürisi, hipotansiyonu olan hastalarda 0,5-1 g/kg 4 saatlik infüzyon ve sonrasında furosemid 1-2 mg/kg uygulanabilir. Pulmoner ödem, albümin infüzyonunun en önemli beklenen komplikasyonudur.

Bu hastalar genellikle normotensiftir. Hipotansiyon hipovolemiyi düşündürür. Hipertansiyon varsa hipovolemi, hipovolemi gibi bulguları gözden geçirmeli. Hipertansiyon varsa nifedipin 0,25-1 mg/kg veya B bloker önerilebilir.

Trombotik olayları önlemek için çocuk mümkün olduğunca aktif mobilize edilmelidir.

Bu çocuklara normal aşıları yapılmalıdır. Canlı aşılar günlük steroid (2 mg/kg) almaktayken yapılmamalıdır. Ancak, gūnaşıırı, düşük doz tedavi alırken yapılabilir. İnaktive aşılar herhangi bir zamanda yapılabilir.

Steroid tedavisi Tablo 2'de ve steroid dışı 2. basamak ilaç tedavileri Tablo 3'te gösterilmiştir. Yaklaşık %30 hasta tek bir atak geçirir. Bu hastalarda 18-24 ay persistan, remisyona sonrası relaps riski çok düşüktür. Beş yaş altında relaps riski daha yüksektir.

Tablo 2. Nefrotik sendromda steroid tedavisi

Başlangıç tedavisi	
60 mg/m ² /gün (2 mg/kg)	4 hafta
40 mg/m ² /gün aşırı	4 hafta
30 mg/m ² /gün aşırı	2 hafta
20 mg/m ² /gün aşırı	2 hafta
10 mg/m ² /gün aşırı	2 hafta
Relaps tedavisi	
60 mg/m ² /gün (2 mg/kg)	1-2 hafta (remisyona girene kadar)
40 mg/m ² /gün aşırı	4 hafta
30 mg/m ² /gün aşırı	2 hafta
20 mg/m ² /gün aşırı	2 hafta
10 mg/m ² /gün aşırı	2 hafta

Tablo 3. Steroid dışı ikinci basamak ilaçlar

İlaç	Kullanım
Siklofosamid	2 mg/kg/gün 12 hafta, kümülatif doz 168 mg/kg, maksimum: 2,5 mg/kg/gün
Levamisol	2-2.5 mg/kg gūnaşıırı, maks: 150 mg
Kalsinörin inhibitörleri	Siklosporin 150 mg/m ² veya 5-7 mg/kg/gün, remisyonda doz <5 mg/kg kan düzeyi 100-200 ng/mL
	Takrolimus 0.1-0.25 mg/kg/gün, 2 dozda kan düzeyi: 5-8 ng/mL
Mikofenolat mofetil	1200 mg/m ² /gün
Rituximab	375 mg/m ² /hafta (4 hafta)

Komplikasyonlar

Enfeksiyonlar özellikle pnömokoklar, suçiçeği, kızamık, Gram (-) bakteriler görülebilir.

Bu hastalarda arteriyel ve venöz trombozlar eğilim vardır. Hipovoleminin düzeltilmesi önemlidir. Antitrombotik tedavi önerilmelidir. Hiperlipidemi için SSNS'de kısa süreli diyet önerileri yeterlidir. Uzun süre steroide dirençli olanlarda ilaçların kullanımı tartışmalıdır.

Renal Biyopsi

Tedavi öncesi, başlangıç yaşı <6 ay olması, makroskopik hematüri, mikroskopik hematüri + hipertansiyon, düşük plazma C3 düzeyleri, hipovolemiye bağlı olmayan böbrek yetmezliği, başlangıç yaşı 6-12 ay olması, persistan hipertansiyon veya mikroskopik hematüri ve başlangıç yaşı >12 yaş olması renal biyopsi endikasyonu koydurur. Tedavi sonrası, steroid direnci (erken veya geç), sık relaps, siklofosamid kullanımı öncesi renal biyopsi yapılmalıdır.

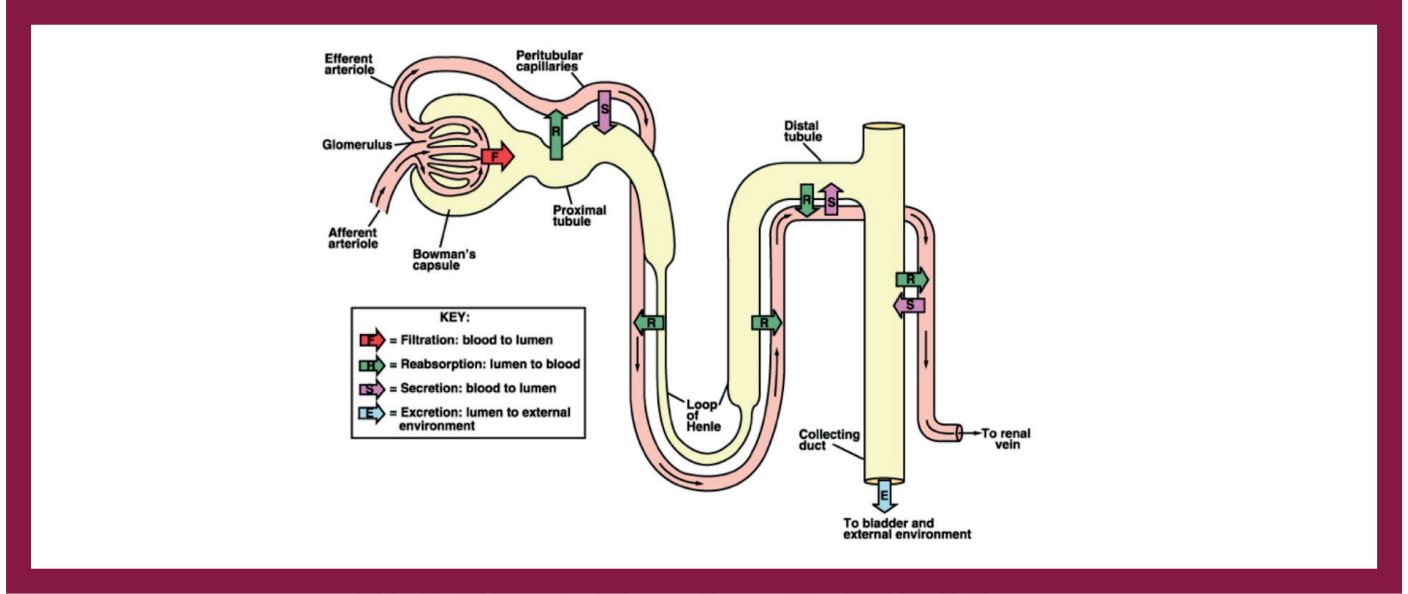
KAYNAKLAR

1. Phadke K, Goodyer P, Bitzan M (eds). Manual of Pediatric Nephrology. 1st ed. [Internet]. Available from: <https://www.oxfordmedicine.com> (Erişim tarihi: 2023 Ekim 20).
2. Yorgin PD, Ingulli EG, Mak RH. Idiopathic nephrotic syndrome in children: Clinical aspects. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL (eds). Pediatric Nephrology. 7th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2009, 2016. p. 839-882.
3. Patel HP, Bissler JJ. Hematuria in children. Pediatr Clin North Am. 2001;48:1519.
4. Groot N, de Graeff N, Marks SD, Brogan P, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. Ann Rheum Dis. 2017;76:1965-1973.

e- Tubülopatiler

Prof. Dr. Nida Dinçel

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, İzmir, Türkiye



Tübüller böbreklerin asidifikasyon ve konsantrasyon fonksiyonlarını sağlar, aynı zamanda vücudun sıvı-elektrolit dengesini korumak için sekresyon ve reabsorpsiyon basamaklarını da düzenler. Bowman aralığında oluşan ultrafiltrat, sırayla proksimal tübül, Henle kulbu, distal kıvrımlı tübül ve toplayıcı tübüllerden geçerek idrar halini alır. Ultrafiltrat elektrolit içeriği plazma ile aynı olup, idrarın son sıvı ve elektrolit içeriğini tübüler geri-emilim ve/veya sekresyon belirler. Solutler (Na, K vb.) büyük oranda proksimal tübülünden emilir ama solut ince ayarı distal tübülünde gerçekleşir. Her tübüler segment birbirinden farklı fonksiyonlara sahiptir ve solütlerin emilimi farklı tübüler segmentlerde farklı oranlarda gerçekleşir;

- Su ve Na⁺ tutulması (%65 proksimal, %25 Henle, kalanı distal ve toplayıcı tübüller), idrarla Na atılımı: 1-6 mEq/kg/24 saat
- K⁺ tutulması (primer olarak proksimal tübül)
- Cl⁻ emilimi (%60 proksimal tübül)
- Fosfat emilimi (%90 proksimal tubuluslardan aktif emilir)
- Glukoz ve aminoasit emilimi (%100 proksimal tübül)
- Ca²⁺ emilimi (%75 proksimal tübül)
- HCO₃⁻ emilimi (%85 proksimal tübül, %15'i distal tubulden)
- Fitre olan mg'nin %25'i proksimal tubulustan emilir, henlenin inen kısmından sekresyon olur
- İdrarın konsantrasyon edilmesi (distal tübül)

- İdrar asidifikasyonu (distal tübül): net asit atılımı distal tubul ve kollektor tüplerden (amonyum yapımı ve fosfatla birleşerek) Tübüler yapının herhangi bir bölümündeki fonksiyon bozukluğu karşımıza tübüler hastalıklar şeklinde ortaya çıkar.

Bunlar;

Renal tübüler asidozlar,

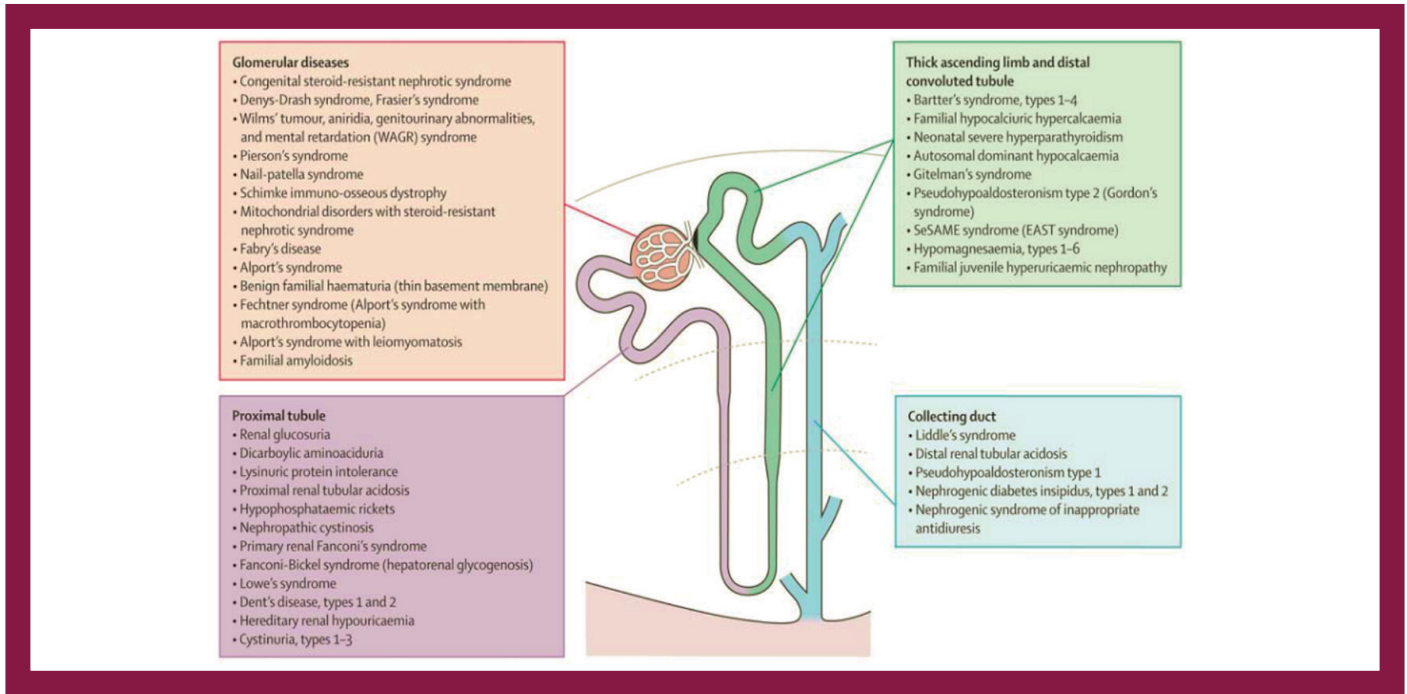
Bartter/Gitelman sendromları

Nefrojenik diabetes insipidus

Diğer kalıtsal tübüler bozukluklar (Dent hastalığı, Liddle sendromu)

Tübüler hastalıkların genel bulguları:

- Büyüme gelişme geriliği
- Kardeş veya yakın akrabada benzer öykü
- Polidipsi (>2 L/m²/gün)
- Poliüri (yenidoğanda >6 mL/kg/sa, çocukta >4 mL/kg/sa)
- Tuzlu yemek tercihi
- Açıklanamayan hipertansiyon
- Dirençli rikets
- Böbrek taşı, nefrokalsinozis
- Normokalsemik hiperkalsiüri
- Hiponatremi, hipokalemi
- Metabolik asidoz/alkaloz



Ayrırcı tanı için ilk basamakta idrar yolu enfeksiyonu, obstrüktif üropati, renal displazi gibi hastalıkların dışlanması amacıyla TİT, USG ve serum kreatinin değeri istenmelidir. Hastanın özgeçmişi (prematürite, polihidramniöz vb.) ve aile öyküsü (akraba evliliği, kardeş ölümü, ailede tekrarlayan böbrek taşı, böbrek hastalığı vb.) detaylı olarak incelenmelidir.

Tübüler hastalıklarda ortak bulgular görülmekle birlikte, her segmentteki bozukluk farklı bir klinik tabloya yol açmaktadır. Bu nedenle tübüler hastalıklar, etkilenen tübül segmentine göre gruplanmaktadır.

Proksimal Tübüler Hastalıklar

Fizyoloji: Proksimal tübül, yüksek kapasitede transportun gerçekleştiği, ultrafiltrattaki solütlerin %60-70 kadarının reabsorbe edildiği segmenttir. Solütlerin emilimi Na⁺ kotransportu ile enerji harcanmadan gerçekleşirken (sekonder aktif taşıma), gereken Na⁺ konsantrasyon gradienti, bazolateral yüzeydeki Na⁺-K⁺ ATPaz pompası ile sağlanır. Gereken yüksek enerjiyi karşılayabilmek için tübül hücrelerinde bol miktarda mitokondri bulunur. Renal iskemi ve ilaç nefrotoksitesinden kaynaklanan hasar veya nekroza özellikle bu segment duyarlıdır.

Renal Fanconi Sendromu

Proksimal tübüllerde genel işlev bozukluğuna bağlı görülür. Bulgular;

- Fosfatüri, hipofosfatemi ve proksimal tübül hücrelerinde 25-OH Vitamin D3'ün 1 α -hidroksilasyonunun azalması sonucu rickets ve osteomalazi gelişir.

- Bikarbonatüri, anyon açığı normal (hiperkloremik) metabolik asidoz ile sonuçlanır. Hastaların bikarbonat düzeyi 12-18 mEq/L civarındadır. Distal tübüllerin asidifikasyon fonksiyonu normaldir, ancak kronik hipokalemi varlığında asidifikasyon engellenebilir.

- Poliüri, dehidratasyon, hiponatremi ve hipotansiyon, proksimal tübüler Na⁺ kaybı sonucunda gelişebilir.

- Hipokalemi; intraselüler K⁺'nın metabolik asidoz nedeniyle sürekli hücre dışına çıkışı, distal tübüllere ulaşan Na⁺ ve su miktarının artışı ile aktive olan Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sisteminin (RAAS) distal tübüllerden K⁺ atılımına neden olması ile gelişir.

- Glükozüri, ürikozüri, aminoasidüri, düşük moleküler ağırlıklı (tübüler) proteinüri görülür.

- Hiperkalsiürinin, 1,25-dihidroksi Vitamin D3 düzeyindeki hafif yükseliş sonucu intestinal kalsiyum emiliminin artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Değişen derecelerde görülebilir. Ancak,

Fenotip	Ch	Gen	Defektif transporter
Antenatal Bartter (Tip I)	15	SLC12A1	Sodyum potasyum 2 klor kotransporter (NKCC2, BSC)
Antenatal Bartter (Tip II)	11	KCNJ1	Potasyum kanal (ROMK)
Klasik Bartter (Tip III)	1	CLCNKB	Klor kanal (hClC-Kb)
Gitelman	16	SLC12A3 kotransporter	Sodyum-klor (NCCT, TSC)
Yeni variant	1	BSND	CLCNKB β subunit

Renal Fanconi sendromunun nedenleri

Genetik	Kazanılmış
Sistinozis Lowe sendromu Dent hastalığı Renal tübüler asidoz tip-II Tirozinemi Galaktozemi Mitokondriopatiler Hereditör früktoz intoleransı Glikojen depo hastalığı, tip-1 Fanconi-Bickel sendromu Wilson Hastalığı Lizinerik protein intoleransı Mikrovillüs inklüzyon hastalığı Otozomal dominant/resesif Fanconi sendromu İdiyopatik Fanconi sendromu	Nefrotik sendrom Multipl miyelom/lenfoma Şjögren sendromu Renal transplantasyon TINU sendromu Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri Anoreksiya nervosa Tedavi edilmemiş distal RTA Ankilozan spondilit Bazı enfeksiyonlar (<i>Legionella</i> vb.)
	Toksik
	İlaçlar (aminoglikozid, siklosporin, volproat, salisilat, ifosfamid, sisplatin, tenofovir vb.) Çeşitli kimyasallar Ağır metal

poliüri, alkalize idrar ve yüksek sitrat atılımının muhtemel etkileri nedeniyle nefrolitiazis genellikle beklenmez.

Renal Fanconi sendromunun etiolojisinde genetik nedenlerin yanı sıra kazanılmış nedenler ve toksisite görülebilmektedir.

Sistinosis

Renal Fanconi sendromunun çocuklarda görülen en sık genetik nedenidir. Tahmini insidansı <1/100,000'dir. Lizozomal sistin taşıyıcısı sistinozini kodlayan CTNS genindeki otozomal resesif inaktive edici mutasyonlar sonucunda, sistin molekülü lizozomlarda birikmektedir. İnfantil, juvenil ve oküler tipleri tanımlanmıştır. En sık infantil tipi (nefropatik sistinosis) görülür. Nefrolojik tutulumun yanı sıra göz, karaciğer, beyin, tiroid, pankreas, kemik iliği gibi tüm organlarda etkilenim söz konusudur.

Hastalar, yaşamlarının ilk yılı içerisinde poliüri, polidipsi, büyüme gelişme geriliği, dehidratasyon ve rikets bulguları ile başvurur. Laboratuvar tetkiklerinde ise hiponatremi, hipokalemi, metabolik asidoz, glukozüri, fosfatüri, aminoasidüri, tübüler proteinüri, D vitamini-dirençli rikets, hiperkalsiüri ve nefrokalsinosis sıklıkla görülür.

Tanı için, lökosit içi sistin düzeyinin yüksek görülmesi veya 1,5 yaşından büyük çocuklar için yarıq lamba ile göz muayenesinde korneal sistin kristallerinin saptanması yeterlidir. Genetik inceleme ile tanı kesinleşir. Geç tanı alan tedavi verilmemiş olgularda diğer organ tutulumları ile birlikte son dönem böbrek yetmezliği (SDBY), hayatın ilk veya ikinci dekadında görülür. Tedavide sistin proteininin sisteine parçalanarak lizozom dışına çıkışına olanak sağlayan sisteamin molekülü kullanılmaktadır. Etkin tedavi ile SDBY gelişimi 30'lu yaşlardan sonrasına ertelenebilir. Oral (60-90 mg/kg/gün 4 doza bölünerek) ve göz damlası (6-12 damla/gün) formu birlikte kullanılmaktadır.

Lowe sendromu (Oculocerebrorenal sendrom)

OCRL genindeki X'e bağlı resesif geçişli mutasyonlar sonucu multiorgan etkileniminin görüldüğü nadir bir tübülopatidir. Tahmini prevalans <1/500,000'dir.

Konjenital katarakt, mental retardasyon, hipotoni ve selektif tübüler proteinüri ile karakterizedir. Hiperkalsiüri tipiktir ve nefrokalsinosis eşlik edebilir. Diğer klinik bulgularında; glokom, nöbet, büyüme geriliği, rikets, arefleksi, artropati, subkütan nodüller, trombosit disfonksiyonu, otizm spektrumu davranış bozuklukları bildirilmiştir. Destek tedavi verilir.

Dent Hastalığı

Tübüler proteinüri ve hiperkalsiüri ile seyreden, nefrokalsinosis ve böbrek taşının sık görüldüğü nadir bir tübülopatidir. Diğer proksimal tübülopati bulguları değişen derecelerde saptanabilir. Ekstrarenal bulgu olarak hipofosfatemik rikets görülebilir.

Dent hastalığı Tip 1, CLCN5 genindeki X'e bağlı resesif geçiş gösteren mutasyonlar sonucu görülür. Hastaların yaklaşık %15-20'sinde saptanan Dent hastalığı tip 2'de OCRL geninde mutasyon bulunmaktadır.

Spesifik bir tedavisi bulunmayıp, destek tedavi ile izlenmektedir. Tipik olarak 40-50'li yaşlarda SDBY gelişir, ancak hastaların 1/3'ünde gelişmediği bildirilmiştir.

Selektif Fosfatüriler/Fosfat Emilim Defektleri

Fizyoloji: Glomerüllerde filtre edilen fosfat iyonlarının yaklaşık %85'i geri emilmekte olup, bu işlemin büyük bir kısmı proksimal tübülde, sodyum/fosfat kotransporter tarafından sekonder aktif taşımayla gerçekleştirilir. Fosfat metabolizmasını düzenleyen hormonal ve metabolik faktörler, bu taşıyıcı moleküllerin sayısını belirleyerek geri emilen fosfat miktarını artırır veya azaltır.

Ailesel X'e Bağlı Hipofosfatemik Rikets

Böbrekten izole fosfat kaybı sonucu hipofosfatemi, büyüme gelişme geriliği ve rikets bulguları ile karakterizedir. PHEX

genindeki X'e bağılı dominant geçişli inaktivasyon mutasyonları sonucu ortaya çıkar. Bu mutasyon varlığında, fosfatürik faktör FGF23'ün inaktive edilemediği düşünülmektedir. Serum Ca+2 ve PTH düzeyi normal, 1-25(OH)2D3 (kalsitriol) düzeyi düşüktür. Tedavide fosfat ve kalsitriol replasmanı önerilir.

Hereditör Hipofosfatemik Hiperkalsiürik Rikets

Hiperfosfatüri, hipofosfatemi, hiperkalsiüri, nefrolitiazis, büyüme gelişme geriliği ve rikets bulguları ile karakterizedir. SLC34A3 geninde resesif mutasyonlar sonucu, tübüler sodyum/ fosfat kotransporter proteini defekti sonucu ortaya çıkar. Serum 1-25(OH)2D3 düzeyi yüksek, PTH baskılanmıştır. Tedavide fosfat replasmanı önerilir. Ancak kalsitriol, hiperkalsiüriyi artıracığından kontraendikedir.

Vitamin D Bağımlı Rikets

Hipokalsemi ve rikets bulguları ile karakterize bir hastalık olup 2 tipe ayrılmaktadır;

- Vitamin D Bağımlı Rikets tip 1'de 1 α -hidroksilaz enzimi kodlayan CYP27B1 geninde otozomal resesif mutasyonlar rol oynar. Vitamin D eksikliği olmayan bir hasta için, serum 1,25(OH)2D3 seviyelerinin düşük iken 25(OH)D3'ün normal/ yüksek bulunması tipiktir. Tedavide fizyolojik dozlarda kalsitriol replasmanı kullanılmaktadır.

- Vitamin D Bağımlı Rikets tip 2'de ise hedef organlarda 1,25(OH)2D3'ün resistansı söz konusudur. Hipokalseminin yanı sıra, hastalarda serum PTH ve 1,25(OH)2D3 düzeyi yüksek bulunur. Çoğunlukla erken başlangıçlı rikets vardır. Alopesi, oligodonti gibi ektodermal bozukluklar ve epidermal kistler görülebilir. Tedavide intravenöz ve oral kalsiyum replasmanları önerilir.

Selektif Glukozüri/Glukoz Emilim Defektleri

Fizyoloji: Glukoz reabsorpsiyonu proksimal tübülde, Na+-bağımlı glukoz taşıyıcıları SGLT-1 ve SGLT-2 tarafından gerçekleştirilir. SGLT-1 yüksek kapasiteli düşük afiniteli olup, proksimal tübülün ilk kısımlarında bulunmaktadır ve aynı zamanda galaktoz da taşıyabilir. SGLT-2 ise düşük kapasiteli yüksek afiniteli olup proksimal tübülün son kısımlarında yer alır.

Ailesel Renal Glukozüri

Kan şekeri normal olmasına rağmen idrarda selektif glukoz kaybının görüldüğü bir tübülöpati tablosudur. SLC5A2 gen mutasyonları ile SGLT2 taşıyıcısındaki defektler sonucu görülür. Klinikte hafif poliüri veya enüresis gibi bulgular görülür. Ayrırcı tanısında diabetes mellitus, glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu, Renal Fanconi sendromu, hipertiroidizm, beyin tümörleri, travma ve enfeksiyon gibi hastalıklar yer almaktadır.

Glukoz-Galaktoz Malabsorpsiyonu

Yenidoğan döneminde başlayan ağır ozmotik ishal ve yaşamı tehdit edici dehidratasyon ile karakterize bir hastalıktır. Otozomal resesif geçiş gösterir. Hem proksimal tübül, hem de barsaklarda bulunan SGLT-1 taşıyıcı protein defekti hastalıktan sorumludur. Tübüler glukozüri hafiftir. Tedavide diyetten glukoz ve galaktozun çıkarılması önerilir.

Henle Kulbu ve Distal Tübül İlişkili Hastalıklar

Fizyoloji: Henle'nin inen kolu, suya geçirgen olup, ultrafiltrat osmolaritesini 300 mOsm'den 1200 mOsm'e kadar yükseltebilir. Vasa rekta'nın zıt yönlü kan akımı sayesinde medüller tonisite korunur. Çıkan kalın kolu ise sadece solütlere geçirendir. Furosemide hassas NKCC2 taşıyıcısı Na+, K+ ve Cl- emilimini sağlar. Hücreye alınan K+, ROMK kanalı ile tekrar lümene atılır. Oluşan elektriksel fark, Ca+2 ve Mg+2 iyonlarının hücreler arasındaki sıkı bağlantı noktalarından difüzyonunu sağlar. Hücreye alınan Na+ ve Cl-, bazolateral Na+-K+ ATPaz ve CLCNKB Cl- taşıyıcısı ile dışarı çıkarılır. Bazolateral Ca+2 duyarlı reseptör (CaSR) aktivasyonu; ROMK, NKCC2 ve Na-K-ATPaz kanallarının aktivitesini azaltır.

Distal tübüldeki Tiyazid'e hassas NCC taşıyıcıları; Na+ ve Cl- iyonlarını hücreye alırken, bazolateral Na+-K+ ATPaz ve CLCNKB Cl- kanalları dışarı atar. Bazolateralden KCJN10 kanalı ile atılan K+'nın oluşturduğu elektriksel aktivite, Ca+2 ve Mg+2 emilimini sağlar.

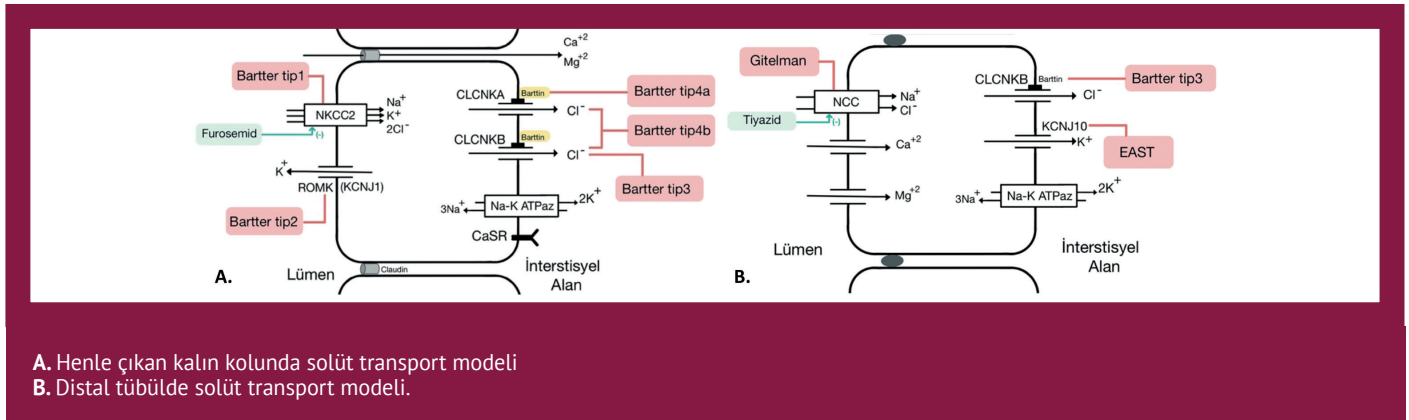
Bartter Sendromu (BS)

Hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloz, hiperkalsiüri/ nefrokalsinoz, yüksek plazma renin ve aldosteron seviyeleri, düşük kan basıncı ve ekzojen anjiyotensin-II'ye dirençle karakterize, nadir bir renal tübüler hastalıktır. Tahmini insidansı 1/1.000.000'dur.

Patogeneizde Henle çıkan kalın kolunda Na+ ve Cl- emilim bozukluğu yatmaktadır. Su ve tuz kaybı ile RAAS aktive olur. Aldosteron; toplayıcı tübüllerde Na+ emilimi ve K+ ile H+ atılımına neden olur. Kronik volüm kaybı, yüksek anjiyotensin-II seviyesi ve hücre içi Cl- tükenmesi; Prostaglandin E2 (PGE2) üretimini uyarır. Yüksek PGE2, medüller perfüzyonu artırarak medüller ozmotik gradientin ve böbreğin konsantrasyon yeteneğinin azalmasına neden olur. Lümendeki elektriksel yük dengesinin bozukluğu Ca+2 emilimini engeller. Hiperkalsiüri ve nefrokalsinosis gelişir.

Klinik yönleri baz alındığında BS iki grupta incelenebilir; Antenatal BS/klasik BS.

- Antenatal BS'de (hiperprostaglandin-E sendromu) 2. trimesterden itibaren başlayan polihidramniyoz ve prematüre doğum (ortalama 32 haftalık) tipiktir. Ciddi poliüri ve hayatı tehdit edici dehidratasyon atakları görülür.



Hiperkalsiüri ve yaşamın ilk aylarında belirginleşen nefrokalsinosis saptanır. Üçgen yüz, çıkık alın, büyük gözler ve sarkık ağız ile tanımlanan atipik yüz görünümü bildirilmiştir. Yüksek PGE seviyeleri ile ilişkili; nedeni bilinmeyen ateş, ishal, kusma, jeneralize konvülsiyon gibi sistemik belirtiler ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları görülebilir.

- Klasik tip BS, genellikle erken çocukluk döneminde tipik elektrolit bozuklukları ile ortaya çıkar. Klinik oldukça değişkendir. Antenatal polihidramnios ve preterm doğum nadir de olsa görülebilir. Büyüme gelişme geriliği tipiktir. Yüksek plazma renin aktivitesi ile uygunsuz-normal/yüksek aldosteron düzeyi saptanır. Bazı hastalarda idrar konsantrasyon fonksiyonu kısmi olarak korunmuş olabilir. Hastaların %20'sinde hiperkalsiüri, %50'sinde ise hipomagnezemi bildirilmiştir. Bazı olgularda Gitelman sendromu ile benzer şekilde hipomagnezemi, hipokalsiüri görülebilir.

Günümüzde genetik temellere dayanarak 5 farklı alt tipi tanımlanmıştır. Ancak tiplendirmede, BS tip 5 için son yıllarda bir değişiklik söz konusudur. Henle'de bazolateral Ca²⁺ duyarlı reseptörleri (CaSR) kodlayan genlerin otozomal dominant aktive edici mutasyonları sonucu görülen Ailesel Hipokalsemi; önceden Bartter sendromu tip 5 olarak adlandırılıyordu. Ancak günümüzde bu hastalık, MAGED2 mutasyonlarının keşfinden sonra Bartter benzeri ailesel hipokalseminin bir alt formu olarak gruplandırılmaya başlanmıştır. Bu reseptörün aktivasyonu; ROMK, NKCC2 ve Na⁺-K⁺ ATPaz kanallarının aktivitesini azaltarak hipokalemik, hipokloremik metabolik alkaloz ve hipomagnezemiye neden olmaktadır.

Ayrırtıcı tanıda Pseudo-Bartter tablosu yaratabilecek hastalıklar incelenmelidir:

- Kistik fibrosis,
- Devamlı kusma/gastrik drenaj (hipertrofik pilor stenozu, yeme bozuklukları, siklik kusma vb.)
- Konjenital klor kaybettiren diyare
- Mitokondrial sitopatiler
- Aşırı diüretik kullanımı/suistimali
- Kronik laksatif kullanımı/suistimali

- Patent duktus arteriosus tedavisinde prostaglandin kullanımı
- Aminoglikozid toksisitesi
- Ciddi hipomagnezemi

Tedavide elektrolit destek tedavisi ve PGE2 üretimini inhibe etmek amacıyla indometazin (1-2,5 mg/kg/gün), ibuprofen gibi ajanlar kullanılmaktadır. Yeterli tuz tüketiminin sağlanması, hipokaleminin kontrolünde yardımcıdır. Yüksek miktarlarda potasyum desteğine ihtiyaç duyan hastalarda (özellikle BS tip

BULGULAR VE AYIRICI TANI			
Bulgular	Antenatal Bartter	Klasik Bartter	Gitelman
Yaş	intrauterin, süt çocuğu	süt çocuğu-çocukluk	geç çocukluk
Prematurite	++	+/-	-
-Polihidramnios	++	+/-	-
Büyüme geriliği	+++	++	-
Poliüri-polidipsi	+++	++	+
SN Sağırık	Olabilir	Olabilir	Görülmez
Tetani	-	Nadir	++
Kondrokalsinosis	-	-	+
Serum Mg	Normal	Düşük %20	Düşük %100
İdrar Ca	Çok yüksek	N-yüksek	Düşük
M.Nefrokalsinosis	++	+/-	-
İdrar prostaglandin	Çok yüksek	Yüksek	Normal
İndometazin	Hayat kurtarıcı	+/-	-

TEDAVİ			
Tedavi	Antenatal B.	Klasik Bart.	Gitelman
Oral K supp.	Gerekli	Genelde gerekli	Genelde gerekli
Oral Mg Supp.	Gereksiz	Gereksiz	Genelde gerekli
NSAID	Endike	Endike	Endike değil
K koruyucu diü.	Endike	Endike	Endike
NaCl	IV sıvı YD	↑ sıvı alımı	↑ sıvı alımı

Bartter sendromu tipleri						
Hastalık	Gen ve kalıtım tipi		Protein	Tübül	Klinik	Spesifik bulgu
BS tip 1	SLC12A1	OR	NKCC2	Henle	Antenatal	+ Nefrokalsinosis
BS tip 2	KCNJ1	OR	ROMK (Kir 1.1)	Henle, Toplayıcı t.	Antenatal	+Postnatal geçici hiperkalemi + Nefrokalsinosis + En hafif hipokalemi
BS tip 3 -Klasik tip	CLCNKB	OR	ClC-Kb	Henle, Distal t.	Değişken	Değişken
BS tip 4a	BSND	OR	Barttin	Henle, Distal t., İç kulak	Antenatal	+Ciddi polihidramnioz, + Sensörinöral sağırlık + Hiperkalsiüri (hafif, geçici) - Nefrokalsinosis yok. +/- Hipomagnezemi + KBH
BS tip 4b	CLCNKA ve CLCNKB	OR	ClC-Ka ve ClC-Kb			
BS tip 5	MAGED2	XBR	MAGED2	Henle	Antenatal	+ Nefrokalsinosis + Geçici BS kliniği
Gitelman	SLC12A3		NCCT	Distal t.	Adolesan Erişkin	+ Hipomagnezemi + Hipokalsiüri + Büyüme geriliği
EAST (SeSAME)	KCNJ10	OR	Kir 4.1	Distal t., Toplayıcı t., Glial hücre, İç kulak	Erken süt-çocukluğu	+ Hipomagnezemi + Hipokalsiüri + Epilepsi, ataksi, MR + Sensörinöral sağırlık

BS: Bartter Sendromu, OR: otozomal resesif; OD: otozomal dominant, XBR: X'e bağlı resesif

3 ve 4), potasyum tutucu diüretikler (spironolakton, amilorid) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI) kullanılabilir. Ancak bu ilaçların kullanımı sırasında, volüm kaybına yol açacak ishal, kusma gibi durumlarda ciddi hipovolemi gelişme riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Hiperkalsiüriye yönelik tiyazid kullanımından kaçınılmalıdır, çünkü tiyazid distal tübüldeki kompensatuar mekanizmaları inhibe ederek dehidratasyonun kötüleşmesine neden olabilir.

Gitelman Sendromu (GS)

Hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloz eşlik eden hipomagnezemi ve hipokalsiüri ile karakterize, SLC12A3 genindeki resesif mutasyonlar sonucu ortaya çıkan bir tübülopatidir. Tahmini prevalansı 1/40,000'dir. NCC taşıyıcısı defekti nedeniyle distal tübülde Na⁺ ve Cl⁻ iyonlarının geri emilememesi söz konusudur. Su ve tuz kaybı RAAS'yi uyarır. Ancak renin ve aldosteron düzeyleri genellikle BS'de olduğu kadar yüksek değildir. Artan aldosteron; toplayıcı tübülde su ve Na⁺ emilimini, K⁺ ve H⁺ atılımını artırır, hipokalemi ve metabolik alkaloz gelişir. Bu hastalarda prostaglandin düzeyi normaldir.

Klinik bulgular genellikle 6 yaşın üzerinde başlar ve çoğu olgu yetişkinlik döneminde tanı alır. Poliüri genellikle yok veya hafiftir. Yorgunluk ve parestezi siktir. Hipomagnezemi ve hipokalemi, tetaniye ve ventriküler aritmi riskinde artışa neden olur. Hastaların %50'sinde QT uzaması olduğu bildirilmiştir.

Tedavide elektrolit destek tedavisi yapılmaktadır. Yeterli tuz tüketimi sağlanmalıdır. Prostaglandin sentez inhibitörlerinin tedavide yeri yoktur. Hipovolemi açısından dikkat edilerek potasyum tutucu diüretikler (spironolakton, amilorid) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI) kullanılabilir.

EAST Sendromu (SeSAME)

Epilepsi, ataksi, sensörinöral sağırlık ve tübülopati ile karakterize otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır. KCNJ10 gen mutasyonlarından kaynaklanır. Tübülopatiyeye sekonder su ve tuz kaybı, hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloz, hipomagnezemi ve hipokalsiüri görülmektedir. Spesifik bir tedavisi yoktur. Elektrolit desteği ve antiepileptik ilaçlar kullanılmaktadır.

Gordon Sendromu (Psödohipoaldosteronizm tip 2)

Distal tübüldeki NCC kanalının hiperfonksiyonu sonucu görülen nadir bir tübülopati tablosudur. Otozomal resesif ve dominant geçiş paternleri mevcuttur. Klinikte Gitelman sendromunun zıttı olarak düşünülebilir. Su ve tuz tutulumuna bağlı hipertansiyon, hiperkalemi, hiperkloremik metabolik asidoz, hiperkalsiüri görülür. Renin ve aldosteron düzeyleri baskılanmıştır. Tedavide tuz kısıtlaması hipertansiyon kontrolünde çoğunlukla yeterlidir. Gerekli durumlarda NCC kanalını inhibe eden tiyazid diüretikleri kullanılabilir.

Toplayıcı Tübül İlişkili Hastalıklar

Fizyoloji: Toplayıcı tübül hücreleri 2 tipe ayrılır; esas ve interkalat hücreler. Esas hücrelerdeki amilorid sensitif ENaC kanalları ile lümendeki Na^+ geri emilir, bazolateral Na^+-K^+ ATPaz pompası ile hücre dışına atılır. Bu sırada elektriksel yük dengesi için luminal yüzdeki ROMK kanalları ile lümene K^+ sekrete edilir ve parasellüler Cl^- emilimi gerçekleştirilir. Vazopressin-2 reseptörünün ADH ile uyarımı sonucunda endozom içerisindeki Aquaporin-2 (AQP2) kanalları hücre yüzeyine göçer ve serbest su emilimini sağlar. Tip A interkalat hücreler H^+ sekresyonundan (idrar asidifikasyonu), tip B interkalat hücreler ise HCO_3^- sekresyonundan (idrar alkalizasyonu) sorumludur. Tip A'da luminal yüzde bulunan H^+-K^+ ATPaz pompası, hipokalemi sırasında potasyum emilimini de sağlamaktadır. Aldosteron; Na^+ tutulumu ve K^+ atılımını artırıcı etkisini ENaC kanallarının uyararak, H^+ atılımını ise tip A interkalat hücrelerdeki H^+ ATPaz pompasını uyararak sağlar.

Nefrojenik Diabetes İnsipidus (NDİ)

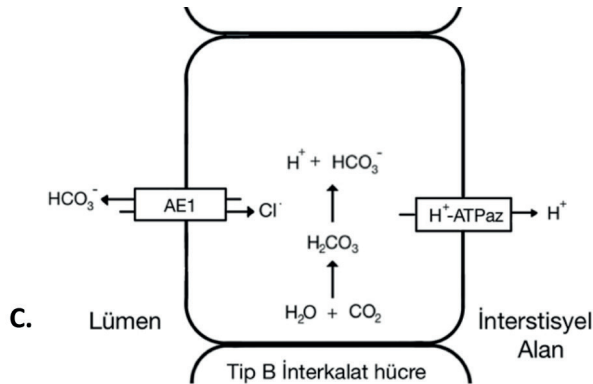
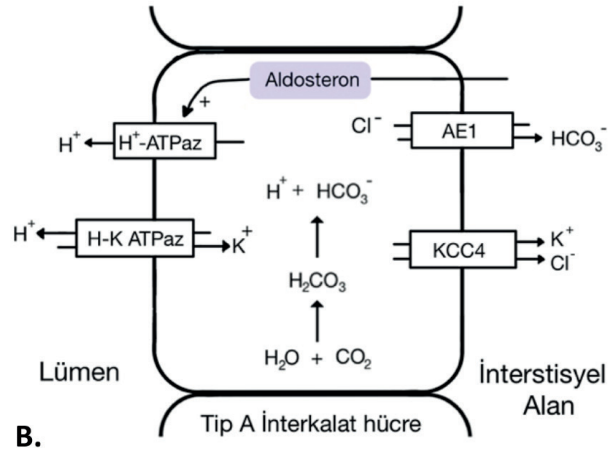
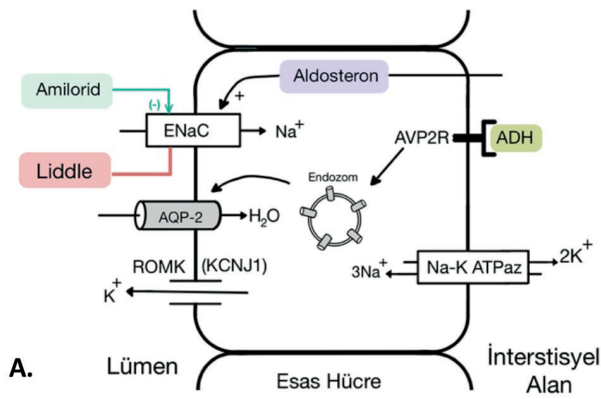
Toplayıcı tübülde arginin-vazopressin (ADH) hormonu yanıtızlığının neden olduğu idrar konsantrasyon yeteneğinin

kayı ile karakterizedir. Konjenital veya kazanılmış nedenlere bağlı ortaya çıkabilir. En sık görülen konjenital defekt, X'e bağlı kalıtım gösteren vazopressin reseptör-2 (AVPR2) mutasyonlarıdır. Ek olarak aquaporin-2 (AQP2) kanalının çoğu otozomal resesif olmak üzere kalıtsal defektleri de bildirilmiştir. Kazanılmış nedenlerde obstrüktif üropati, bazı ilaçlar (lityum, amfoterisin, demeklosiklin gibi), hipokalemi ve hiperkalsemi sık karşılaşılan nedenlerdir.

Hastalar genellikle yenidoğan döneminde başlayan poliüriye bağlı dehidratasyon ve ateş ile başvururlar. Serbest su kaybı sonucu hipernatremik dehidratasyon tablosu görülür. Bu sırada dehidratasyonla uyumsuz olarak dilüe idrar dikkat çekicidir. Antenatal dönemde polihidramniyo, erken doğum gibi bulgular genelde görülmez.

Tanıda idrar ozmolaritesinin hesaplanması yol göstericidir. İdrar ozmolaritesi 100 mOsm/kg 'nin altında olup sıvı kısıtlaması ile ozmolaritenin yükseltilemediği hastalar diabetes insipidus tanısı alır. Ayırıcı tanısında ise vazopressin testi ile idrar ozmolaritesinin yine yükseltilememesi, NDİ tanısını koydurur.

Tedavide bol sıvı tüketimi ile dehidratasyonun önlenmesi ve tuz tüketiminin kısıtlanması önemlidir. Hiponatremi ve hipokalemi



Toplayıcı tübülde bulunan hücre tipleri ve solüt emilim mekanizmaları.

A. Esas hücre.

B. Tip A interkalat hücre.

C. Tip B interkalat hücre

ADH: Anti-diüretik Hormon, AVPR2: Arginin Vazopressin Reseptör-2, AQP-2: aquaporin-2

gelişimi açısından dikkat edilerek hidroklorotiyazid tedavide kullanılabilir. Prostaglandin sentez inhibitörleri veya potasyum tutucu diüretiklerle kombine edilmesi tedavi etkinliğini artırır.

Psödohipoaldosteronizm tip 1

Psödohipoaldosteronizm tip 1; mineralokortikoid direnci sonucu yenidoğan döneminde gelişen tuz kaybı, ciddi dehidratasyon, hipotansiyon ve büyüme gelişme geriliği ile karakterizedir. Oldukça yüksek renin ve aldosteron seviyelerine karşın, hiponatremi, hiperkalemi ve metabolik asidoz görülür. İki klinik formu bildirilmiştir;

- Renal formu; NR3C2 geni otozomal dominant mutasyonu sonucu sitoplazmik mineralokortikoid reseptör aktivitesinde azalma ile görülür. Mineralokortikoid direnci sadece böbreklerle sınırlıdır. Genellikle erken çocukluk döneminden sonra bulgular azalır.

- Jeneralize formu; ENaC subunitlerini kodlayan genlerde otozomal resesif mutasyonlar sonucu görülür. Mineralokortikoid hedef dokularında sistemik bir direnç mevcuttur. Klinik ağır seyrelidir. Renal formun aksine bulgularda zamanla azalma beklenmez.

Liddle Sendromu

Toplayıcı tübül ENaC kanalında hiperfonksiyona neden olan mutasyonlar sonucunda ciddi hipertansiyon, hipokalemi, metabolik alkaloz ve düşük renin aldosteron düzeyleri görülür. Otozomal dominant kalıtım paterni izlenir. Hastalar çoğunlukla 10-30 yaş arasında tanı alır. ENaC kanalını inhibe eden amilorid tedavisine iyi yanıt alınır.

Renal Tübüler Asidoz

İdrar asidifikasyon bozukluğuna bağlı olarak gelişen bir "hiperkloremik metabolik asidoz" tablosudur. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) normal iken veya GFH'deki azalma ile orantısız şekilde ortaya çıkan, böbreklerden H⁺ atılımı veya HCO₃⁻ geri emiliminde veya her ikisinde defektin olduğu hastalık grubudur. Renal tübüler asidoz; altta yatan defekte göre 3 farklı tipte incelenmektedir.

Tip 1 Renal Tübüler Asidoz (Distal)

Metabolizma ile vücutta oluşan H⁺ yükünün toplayıcı kanallardan atılamaması sonucu biriken asit yükü hiperkloremik metabolik asidoza neden olur. Vücuttaki asidoza rağmen idrar pH'sinin 5,5'in altına düşürülebilmesi Tip 1 RTA'nın en belirgin özelliğidir. Hastalarda tuz ve sıvı kaybı, RAAS aktivasyonuna neden olarak K⁺ atılımının da artışa ve hipokalemiye sebep olur. Ayrıca vücuttaki asit yükünü tamponlamak için kemik rezorpsiyonu gelişmesi ile rikets ve osteomalazi görülür. Açığa çıkan kalsiyum kristalleri, böbrekte nefrokalsinosis ve nefrolitiazis oluşumu ile sonuçlanır. Böbrekte sitrat üretiminin asidoz nedeniyle azalması ile görülen hipositatüri de bu

duruma katkıda bulunur. Tedavisiz hastalarda kronik asidozun neden olduğu büyüme ve gelişme geriliği görülür.

Genetik formlarında en sık otozomal resesif kalıtım paterni görülmekte olup, dominant mutasyonları da tanımlanmıştır. Mutasyon tipine göre sensörinöral işitme kaybı ve hemolitik anemi eşlik edebilir. Kazanılmış formları, en sık immün aracılı interkalat hücrelerin destrüksiyonu sonucu görülür. Sjögren, sistemik lupus eritematozis ve Graves hastalığı ile birliktelik bildirilmiştir. İlaç ilişkili formları da oldukça sıktır. Klasik örneği amfoterisin B sonrası görülen tübülopati tablosudur.

İzlemede metabolik asidozu düzeltmek için genellikle 1-3 mEq/kg/gün alkali desteğine ihtiyaç duyulur. Küçük çocuklarda optimum büyüme için daha yüksek dozlarda alkali desteği gerekebilir. Bazı hastalarda potasyum replasmanı yapılabilir. Asidozun düzeltilmesi genellikle kalsiyum ve potasyum kaybını azaltır. Ancak tedavi öncesi nefrokalsinosis gelişen hastalarda gerileme beklenmez.

Tip 2 Renal Tübüler Asidoz (Proksimal)

Proksimal tübülde HCO₃⁻ geri emilimi defektleri sonucu görülür. Bazolateral yüzdeki Na⁺-HCO₃⁻ kotransporter, luminal yüzdeki Na⁺-H⁺ pompası veya karbonik anhidraz enzim tiplerindeki defeklerin patogeneze rol aldığı gösterilmiştir. Ancak temelde HCO₃⁻ geri emilimindeki eşik değerin düşük olması (14-18 mEq/L) patogeneze sorumlu tutulmaktadır. Bunun sonucu olarak proksimal tübülden geri emilmesi beklenen HCO₃⁻'in %85'i yerine yaklaşık %60 kadarı emilebilmektedir.

Klinikte izole bikarbonatüri veya Renal Fanconi sendromu şeklinde görülebilir. Solüt diürezine bağlı renal Na⁺ ve sıvı kaybı görülür, RAAS aktivasyonu ile idrar potasyum atılımı artar, hipokalemi gelişir. Metabolik asidoza bağlı artan kusma ve iştahsızlık, büyüme gelişme geriliğine katkıda bulunur. Proksimal RTA'da nefrolitiazis ve nefrokalsinosis beklenmez. Proksimal RTA'da etkilenen genetik mutasyona bağlı olarak mental retardasyon, oküler anomaliler, glokom ve korneal opasiteler saptanabilir.

Tedavide yüksek miktarda HCO₃⁻ ihtiyacı olabilir. Günlük toplam miktar, 3-4 doza bölerek verilmelidir. Bikarbonat replasmanı sırasında potasyum kaybı artacağından potasyum desteği gerekebilir. Tuz kısıtlaması ve hidroklorotiyazid alkali ihtiyacını azaltabilir.

Tip 4 Renal Tübüler Asidoz

Toplayıcı tübüllerdeki aldosteron direnci veya aldosteron eksikliği sonucunda görülür. Diğer RTA'lardan ayırıcı özelliği hiperkloremik seyretmesidir. Patofizyolojide aldosteron eksikliği veya direnci sonucu gelişen hiperkalemi, proksimal tübüllerde amonyak sentezini inhibe eder ve bikarbonat geri emiliminde hafif azalmaya neden olur. Etiyolojide aldosteron eksikliği yapan konjenital adrenal hiperplazi, Addison hastalığı veya izole aldosteron eksikliği yer almaktadır. Aldosteron direnci

Renal tübüler asidoz tiplerinin karşılaştırılması			
	Tip I RTA	Tip II RTA	Tip IV RTA
Primer bozukluk	Distal asidifikasyon	Proksimal HCO ₃ ⁻ emilimi	Aldosteron azlığı/direnci
Plazma HCO ₃ ⁻	↓↓	↓	↓
Plazma K ⁺	↓	↓	↑
Glukozüri	-	+	-
Aminoasidüri	-	+	-
İdrar anyon açığı*	+	-	+
U-B pCO ₂	<20 mmHg	>20 mmHg	
FeHCO ₃	<%5	>%15	%5-15
İdrar pH (asidoz sırasında)	>5,5	<5,5	<5,5
Net asit atılımı (mEq/dk/1,73 m ²)	<70	>70	<70
Hipositratüri	+	-	-
Hiperkalsiüri	+	-	-
TRP	>%60	<%60	>%60

*İdrar anyon açığı: (İdrar Na⁺ + idrar K⁺) - idrar Cl⁻

ise mineralokortikoid reseptör veya ENaC kanal düzeyinde görülebilir. Çocukluklarda en sık görülen edinsel neden ise üriner sistem obstrüksiyonudur. İlaçlar (ACEI, B-bloker, NSAID, heparin, spironolakton, amilorid, kalsinörin inhibitörleri gibi), tübülointerstisyel nefrit, Gordon sendromu, nakil böbrekte rejeksiyon, orak hücre nefropatisi, nefrokalsinozis diğer nedenleridir.

Hiperkalemi sırasında toplayıcı tübüllerin aldosteron yanıtını değerlendirmek için transtübüler K⁺ gradienti (TTKG) hesaplanabilir. [TTKG=(İdrar K/serum K) x (İdrar osmolaritesi/serum osmolaritesi)]. Bu değer 7 ve altında ise aldosteron yanıtının yetersiz olduğu düşünülür. Tanısal değerlendirmede plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeyi çalışılır. Aldosteron direnci olan olgularda, yüksek renin ve aldosteron düzeyleri beklenir.

Tedavi seçenekleri altta yatan etiyolojik nedene bağlıdır. Glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliği varsa steroid replasmanı yapılmalıdır. Hiporeninemik, hipoaldosteronizmi olan hastalar, potasyum atılımını artırmak için bir loop diüretik ve potasyum tutucu reçine yarar sağlayabilir. Yüksek doz fludrokortizon tedavide kullanılabilir, ancak hacim aşırı genişlemesi ve hipertansiyona neden olabilir.

Tübülointerstisyel Nefrit (TİN)

Tübülointerstisyel alanda gelişen ödem ve enflamasyon ile karakterize bir akut böbrek hasarı tablosudur. Çocuklarda böbrek biyopsi tanılarının %1-7'sinin oluşturduğu bildirilmiştir. Çok

sayıda genetik ve çevresel faktör, TİN gelişiminde etkili olabilir. Etiyolojik faktörler Tablo 4'te belirtilmiştir. Ancak çocuklarda ana sebep ilaçlardır ve özellikle 4 ana ilaç grubu TİN etiolojisinde karşımıza çıkmaktadır;

- Antibiyotikler; özellikle B-laktam grubu antibiyotikler ve diğerleri
- Non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAID)
- Anti-konvulzanlar
- Diüretikler

İlaç ilişkili akut TİN, idiyosenkrazik bir reaksiyondur. Tetikleyici ajanın kullanım süresi ve dozundan bağımsızdır. Genellikle ilacın kullanımından 2-3 hafta sonrasında TİN gelişir. Aynı ilaca tekrar maruziyet sonrası tekrarlayabilir. Olguların çoğu asemptomatiktir. Bazı bulantı kusma, karın ağrısı, yan ağrısı, halsizlik, yorgunluk gibi non-spesifik bulgular görülebilir. Ancak klasik triadı olan ateş, döküntü, artralji hastaların %10'dan azında görülmektedir. Böbrek fonksiyon kaybı değişken oranlarda görülebilir; tübüler fonksiyon bozukluğu, hafif proteinüri, azotemi, non-oligürik/oligürik akut böbrek hasarı saptanabilir. İdrar mikroskopisinde hematüri, steril piyüri, eosinofilüri görülebilir. Nefrotik sendrom kliniği, NSAID sonrası görülen TİN tablosunda eşlik edebildiği bilinmektedir.

Akut böbrek hasarı saptanan olgularda, ayırıcı tanı açısından böbrek biyopsisi gerekebilir. Ancak, akut TIN olduğundan şüphelenilen bir çocukta, şüpheli ajanla maruziyet kesildikten ve tedaviye başladıktan sonra böbrek fonksiyonunda iyileşme görülürse, biyopsiye gerek yoktur. Biyopside yaygın enflamatuvar hücre (lenfosit/eosinofil) infiltrasyonu ve interstisyel ödem saptanırken, glomerül ve vasküler elementlerin görece korunduğu dikkat çekicidir. Hastalığın ilerleyen zamanlarında fibrosis gelişebilir.

Tedavide ilk ve en önemli basamak şüpheli tetikleyici ajanın kesilmesidir. Çoğu olguda bu müdahale yeterli olur. Şüpheli ajan kesilirken, çapraz reaksiyon gösterme ihtimali olan (B-laktam yerine sefalosporin gibi) veya bilinen nefrotoksik

Akut tübülointerstisyel nefritte görülen etiyolojik faktörler

A. İmmün aracı

İlaç hipersensitivitesi	İmmünolojik hastalıklar
β-laktam antibiyotikler Diğer antibiyotikler Diüretikler NSAID Anti-konvulzanlar Diğer ilaçlar	Glomerülo nefrit (GN) ilişkili IgA nefropatisi Membranöz GN Sifilis Sistemik lupus eritematozis Glomerülo nefrit ilişkisi Allograft rejeksiyonu TINU Sendromu

B. Enfeksiyon aracı

Renal parankimde enfeksiyon
Reaktif interstisyel nefrit

C. İdiyopatik

ajanları başlamak önemlidir. Tedavide steroidlerin veya diğer immünoşüpresif ajanların etkinliği konusunda çalışmalar genelde olgu serisi düzeyindedir. Erken dönemde steroid başlanmasının daha etkili olduğunu bildiren olgu çalışmaları vardır. Steroidin kontraendike olduğu veya yan etkisinin görüldüğü olgular için alternatif tedavi seçeneği Mikofenolat Mofetil olabilir.

Akut TIN tanılı çocuk olgularda, böbrek fonksiyonları açısından prognoz mükemmeldir. Etkilenen hastaların çoğu, böbrek hasarı başlangıcından haftalar ya da aylar içinde tamamen böbrek fonksiyonlarını geri kazanır.

İlaç ilişkili TİN olgularında tetikleyici ilacın geç kesilmesi, sistemik enflamatuvar veya romatolojik hastalıkların eşlik etmesi gibi durumlarda kronik TİN gelişme olasılığı artmıştır. Ayrıca çocuklardaki kronik TİN nedenleri arasında veziköüretal reflü, obstrüktif nefropati ve kalsinörin inhibitör kullanımı önemli yer tutar. Klinikte non-spesifik bulguların yanında, büyüme gelişme geriliği ve poliüri görülebilir. Kronik TİN'de böbrek biyopsisinde interstisyel fibrosis ve glomerüloskleroz saptanabilir. Kronik TİN olgularında prognoz değişkendir ve etkin bir tedavi henüz tanımlanmamıştır.

TINU Sendromu

Tübülointerstisyel nefrit ve üveit tablolarının birlikte görülmesiyle karakterize bir sendromdur. Sıklıkla anterior üveit bulgularının yanı sıra böbrek fonksiyon bozukluğu ile tanı alır. Göz bulguları, TİN gelişimi öncesinde veya sonrasında ortaya çıkabilir. Çeşitli HLA grupları ile ilişkisi tanımlanmıştır. Laboratuvarında sedimentasyon artışı, kronik hastalık anemisi, romatolojik faktörlerde pozitiflik saptanabilir. Böbrek tutulumu genellikle iyi prognozlu olup, üveit tekrarlayıcı ve ciddi seyredebilir. Sistemik steroid, hem böbrek hem de göz bulgularının tedavisinde kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Igarashi T. Pediatric Fanconi Syndrome. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL (ed). *Pediatric Nephrology* (7th Ed): Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009;2016:1355-1379.
2. Foreman JW. Renal Tubular Acidosis. In: Kher KK, Schnaper HW, Greenbaum LA (ed). *Clinical Pediatric Nephrology* (3rd Ed): CRC Press, 2017:839-862.
3. Nakhoul, F., Nakhoul, N., Dorman, E. et al. Gitelman's syndrome: a pathophysiological and clinical update. *Endocrine* 2012;41:53-57.
4. Loi M. Lowe syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:16.
5. Hodgins JB, Corey HE, Kaplan BS et al. Dent disease presenting as partial Fanconi syndrome and hypercalciuria. *Kidney Int* 2008;73:1320-1323.
6. Ali FN, Langman CB. Disorders of Mineral Metabolism. In: Kher KK, Schnaper HW, Greenbaum LA (ed). *Clinical Pediatric Nephrology* (3rd Ed): CRC Press 2017:205-233.
7. Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Eckstein G, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is caused by mutations in the sodiumphosphate cotransporter gene SLC34A3. *Am J Hum Genet* 2006;78:193-201.
8. Hichri H, Rendu J, Monnier N, et al. From Lowe syndrome to Dent disease: Correlations between mutations of the OCRL1 gene and clinical and biochemical phenotypes. *Hum Mutat.* 2011;32:379-388.
9. Bockenbauer D, Feather S, Stanescu HC, et al. Epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy and KCNJ10 mutations. *N Engl J Med* 2009;360:1960-1970.
10. Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis: The evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol* 2013;28:51-59.
11. Tiosano D, Hadad S, Chen Z, Nemirovsky A, Gepstein V, Militianu D et al. Calcium absorption, kinetics, bone density, and bone structure in patients with hereditary vitamin D-resistant rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3701-3709.
12. Foglia PEG, Bettinelli A, Tosetto C, Cortesi C, Crosazzo L, Edefonti A et al. Cardiac work up in primary hypokalemiahypomagnesemia (Gitelman syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1398-1402.
13. Bockenbauer D. Tubulopathies. In: Kher KK, Schnaper HW, Greenbaum LA (ed). *Clinical Pediatric Nephrology* (3rd Ed): CRC Press 2017:819-832.

f- Sıvı-Elektrolit Tedavisi

Prof. Dr. Hasan Dursun

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Giriş ve Tanım

Sıvı-elektrolit tedavisinin uygun şekilde yapılabilmesi için vücut sıvı volümü, içeriği ve dağılımının iyi bilinmesi ve hastanın klinik durumunun iyi değerlendirilmesi gerekir. Hem prenatal hem de postnatal dönemde su vücut ağırlığının önemli bölümünü oluşturur. Bu oran yaşla ve vücut boyutu ile değişir. Gestasyonun erken döneminde gelişen fetusun ağırlığının %90'ı sudan oluşur. Prematüre bebeklerde vücut ağırlığının %80'ini total vücut suyu oluşturur. Term bebekte bu oran %70-75, süt çocuğu ve küçük çocuklarda %65-70, büyük çocuk ve adölesanlarda ise %60'dır. Zayıf yapılı kişilerde obezlere göre vücut su oranı daha fazladır. Adölesan erkeklerde kas kitlesinin artışına bağlı olarak kızlardan daha fazla su içeriği vardır. Erişkinde oran yaklaşık %60 olup, yaşlı ve daha az kondisyonlu bireylerde oran düşer.

Vücut suyu intrasellüler ve ekstrasellüler kompartmanlara dağılmıştır. İntrasellüler kompartman total vücut suyunun 2/3'ünü ve vücut ağırlığının %40'ını oluşturur. Ekstrasellüler kompartman total vücut suyunun 1/3'ünü ve vücut ağırlığının %20'sini oluşturur. Ekstrasellüler kompartman ise tüm hücrelerin içinde yüzdüğü interstisyel sıvı ve plazma (intravasküler sıvı) olmak üzere 2 alt bölüme ayrılmıştır.

Epidemiyoloji

Böbrek sıvı, asit-baz ve elektrolit dengesinin düzenlenmesinde hayati rol oynayan organlardan birisidir. Böbrek yetmezliğinde sıvı, asit-baz ve elektrolit dengesi bozuklukları sık karşılaşılan sorunlardır.

Etiyoloji ve Patogenez

İntrasellüler ve ekstrasellüler sıvı kompartmanları hücre membranı ile birbirinden ayrılır. Birçok hücre membranı suya kolayca geçirgendir. İntrasellüler ve ekstrasellüler kompartmanlar arasındaki su dağılımı büyük oranda ozmotik güçlerin etkisindedir. Her bir vücut boşluğu içinde suyun tutulmasını sağlayan ozmotik gradientin devamını sağlayan bir solüte sahiptir. Örneğin; hücre membranındaki Na-K pompası Na'un interstisyumda, K'un intrasellüler alanda daha fazla konsantrasyonda kalmasını sağlamaktadır. Böylece Na interstisyumun, K'da hücre içinin ozmolaritesini sağlamakla görevlidir. Benzer şekilde plazma proteinleri özellikle albuminin

travasküler alanda suyu tutmaya çalışan ozmotik güçlerdir. Bu ozmotik güç suyu lümeninden interstisyuma doğru iten kapiller hidrostatik basınç ile karşıt denge halindedir. Ozmol olarak görev gören solütlerin dağılımının bozulması suyun da dağılımının değişmesine neden olur. İntrasellüler ve ekstrasellüler kompartmanlar arasında, difüzyon gradientleri, ozmotik güçler ile hücre membranı pompaları ve transporterların birlikte etkisi sonucunda vücut kompartmanlarının içeriklerinin farklı olması sağlanır.

Efektif dolaşan volüm her zaman total vücut sıvısı ve ekstrasellüler sıvı hacmi ile orantılı değildir. Ekstrasellüler boşluk genişlediği halde efektif dolaşan volüm azalabilir. Örneğin; karaciğer hastalığı olan çocuklarda Na ve su tutulumu sonucu ödem gelişir, ekstrasellüler sıvının interstisyel bölümü genişler. İntravasküle rkompartman da genişleyebilir. Ancak bu hastalardaki portal hipertansiyon, splanknik konjesyon ve spider anjiyomalardan dolayı intravasküler volüm inefektiftir. Doku perfüzyonu ve hücreler arası değişim etkili yapılamaz. Bu hastalarda volüm deplesyonu olabilir. İdrarla Na atılımı azalır. Renin ve ADH aktivitesi sonucunda daha fazla Na ve su tutulumu olur. Zaten genişlemiş olan ekstrasellüler alan daha da genişler. Benzer şekilde ADH ile ilişkili Na ve su tutulumu ile giden bu paradoksik durum nefrotik sendrom ve kalp yetmezliğinde de görülür.

Hastanın sıvı-elektrolit tedavisini belirlemeden önce ekstrasellüler volüm ile efektif dolaşan volümün değerlendirilmesi çok önemlidir. Kanamalar, plazma ekstraselülasyonu (yanık), plazma proteinlerinin kaybı (nefrotik sendrom), ekstraselül sıvı volüm kaybı (gastroenterit, diyabetik ketoasidoz), travma veya 3. boşluklara kayıp (yanık, peritonit, siroz, cerrahi) ile vazomotor tonus kaybı efektif dolaşan volümü azaltan durumlardır.

Patoloji

Su dengesi ve sodyum dengesi bozuklukları yaygındır, ancak patofizyoloji sıklıkla yanlış anlaşılmaktadır. Örneğin; plazma sodyum konsantrasyonu, sodyum dengesindeki değişikliklerle değil, su alımı ve atılımındaki değişikliklerle düzenlenir. Aşağıdaki bölümlerde açıklanacağı gibi, hiponatremi esas olarak atılmayan su alımından, hipernatremi değiştirilmemiş su kaybindan kaynaklanmaktadır.

Klinik

Sıvı replasman tedavisinin amacı efektif dolaşan volümün restorasyonudur. Verilecek sıvı miktarının belirlenmesi için dehidratasyonun derecesi bilinmelidir. Dehidratasyonun şiddeti kilo kaybına göre belirlenir. Hastanın eski kilosunun bilinmediği durumlarda bazı klinik bulgulara göre karar verilir. Hafif dehidratasyonu olan hastalarda minimal klinik bulgular ve idrar miktarında hafif azalma, orta dehidratasyonu olanlarda ise mukozalarda kuruma, deri turgorunda azalma, göz kürelerinde çökme ve letarji gibi klasik bulgular mevcuttur. Ağır dehidratasyonda ise bu bulgular daha belirgin hale gelirken, anüri, belirgin bilinç değişiklikleri ve hemodinamik instabilite ortaya çıkmaktadır (Tablo 1).

İdame Sıvı İhtiyacı

Günlük kayıpları yerine koymak, sıvı-elektrolit dengesinin devamını sağlamak için sıvı ve elektrolit ihtiyacına idame ihtiyaçlar denir. Bu ihtiyaçlar bireysel homeostatik ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkar. Kişiden kişiye ve günden güne değişkenlik gösterir. Yeterli sıvı ve besinle beslenen normal bir çocukta bu ihtiyaçlar kolaylıkla karşılanırken hasta ve hastanede yatan çocukta uygun sıvı tedavisi almasını gerektirir. Sıvı ve elektrolit ihtiyaçları genellikle vücut ağırlığı ya da yüzey alanına göre hesaplanır.

Kalori metodu (Holiday-Segar yöntemi) ile su ihtiyacı enerji harcanımına göre hesaplanabilir. Bir kilo kalori enerji harcanması için 1 mL su gerekir. Hastanede yatan bir çocukta ilk 10 kg için 100 mL/kg, ikinci 10 kg için 50 mL/kg, 20 kg üzerinde 20 mL/kg su harcanması gerekmektedir. Her 100 kcal enerji üretildiğinde karbonhidrat ve yağların oksidasyonu ile 15 mL su elde edilir.

Her 100 kcal enerji harcandığında 100 mL su alınmalıdır. Bunun

40 mL'si insensibl olarak, 75 mL'si idrar ile kaybedilir. Su kaybına klinik faktörler önemli oranda etki eder. Ateş insensibl kaybı her 1 °C için yaklaşık %10 oranında artırır. Prematürelere vücut yüzey alanları kiloya göre fazla olduğu için insensible kayıpları artmıştır (özellikle ısıtıcı veya fototerapi altında daha belirgin). Nemli O₂ ile ventile edilen bebeklerde respiratörde olmayanlara göre insensible kayıp yarı yarıya azalabilir.

Serum osmolalitesinin idamesinde su dengesi büyük önem taşır. Serum osmolalitesine etki eden majör faktörler serum sodyum, glukoz, kan üre nitrojen konsantrasyonlarıdır.

Serum osmolalitesi= 2Na+ (glukoz/18) + (BUN/2,8) formülü ile hesaplanabilir.

Normalde glukoz ve BUN'nin etkisi küçüktür. Osmolalite kabaca Na konsantrasyonunun 2 katı olarak hesaplanır. Na 135-145 mEq/L, osmolalite 270-290 mOsm/L'dir. Hipotalamustaki kemoreseptörler serum osmolalitesindeki değişikliklere duyarlıdır. Osmolalitedeki küçük bir artış hipofiz arka lobdan ADH salınımına ve distal nefronun principal hücrelerinden su re-absorpsiyonuna neden olur. Görüldüğü gibi Na konsantrasyonu ile su dengesi arasında yakın ilişki vardır ve sıvı-elektrolit tedavisi reçete ederken bu ilişkinin bilinmesi büyük önem taşır. Hiponatremi veya hipernatremi genellikle bozulmuş su dengesinin bir sonucudur. Nadiren total vücut Na depolarındaki değişiklik sonucu ortaya çıkar.

İdame Elektrolit İhtiyacı

Na ve Cl ihtiyacı günlük ortalama 2-3 mEq/100 mL sudur. K ihtiyacı ise 1-2 mEq/100 mL'dir. GİS ve ter ile elektrolit kaybı olmakla beraber başlıca elektrolit kaybı idrar ile olmaktadır. Elektrolit ihtiyacının uygun şekilde karşılanmaması farklı klinik tablolara yol açabilir. Örneğin; yetersiz NaCl volüm kontraksiyonuna ve dolaşım yetmezliğine neden olurken fazla Na yüklenmesi de volüm aşırı artışı ve hipertansiyon ile sonuçlanabilir.

Hiponatremi: Serum Na'unun 130 mEq/L altında olmasıdır (Tablo 2). Genellikle Na depolarında gerçek bir azalmadan ziyade su dengesindeki bozukluğu yansıtır. Ekstrasellüler sıvıda solütlere oranla rölatif olarak suyun fazlalığını gösterir. Psödohiponatremide hiperglisemi, hiperlipidemi, hiperproteinemi mevcuttur. Serum Na hafif düşüktür. Gerçek

Tablo 1. Dehidratasyonun klinik değerlendirilmesi

Dehidratasyon derecesi	Hafif	Orta	Ağır
Kilo kaybı			
<2 yaş	%1-5	%10	>%10-15
>2 yaş	%3	%6	>%9
Volüm kaybı			
Süt çocuğu	50 mL/kg	100 mL/kg	150 mL/kg
Büyük çocuk	30 mL/kg	60 mL/kg	>90 mL/kg
Nabız	Normal	Taşikardi	Taşikardi
Ön fontanel	Normal	Normal	Çökük
Göz yaşı	Var	Azalmış	Yok
Mukozalar	Normal	Kuru	Çok kuru
İdrar dansitesi	>1020	>1020/ oligüri	Oligüri/anüri
Kan basıncı	Normal	Normal/ düşük	Düşük

Tablo 2. Hiponatremi etiyolojisi

Dolaşan volüm	U _{Na} <20 mEq/L	U _{Na} >20 mEq/L
Azalmış	Gastroenterit	Adrenal yetmezlik
	Yanıklar	Diüretikler (erken)
	Kistikfibrozis	Tuz kaybı
	Diüretikler (geç)	-
Normal veya artmış	Kalp yetmezliği	Böbrek yetmezliği
	Hepatik siroz	SIADH
	Nefrotik sendrom	Su intoksikasyonu

bir Na ve su anomalisi yoktur. Tedavi yaklaşımı gerektirmez. Hiponatremili hastanın değerlendirilmesinde öncelikle ekstrasellüler volüm durumu değerlendirilmelidir.

Hipernatremi: Serum Na 150 mEq/L üzerinde olmasıdır. Serum Na düzeyi 160 mEq/L üzerine çıkana kadar klinik ve nörolojik etki olmaksızın tolere edilir. Hiponatremide olduğu gibi hipernatremi de sodyum dengesizliğinden çok su dengesindeki bozukluğu yansıtır. Çoğunlukla ekstrasellüler solüt konsantrasyonu normal olduğu halde suyun eksikliği söz konusudur. Na plazma osmolalitesinin ana belirleyicisi olduğu için serum Na arttığında plazma osmolalitesi de yükselir. Osmolalite 280'in üzerine çıktığında hipotalamik osmoreseptörler tarafından algılanır ve ADH salgısı artar. Susama hissi ortaya çıkar.

Potasyum (K): Normal aralık; 3,5-5,5 mEq/L olup, intrasellüler sıvının ana katyonudur. Azlığı ve çokluğu ölümcül aritmi yapabilir. Serum potasyum >6,5 meq/L olmasıyla sivri T-dalgaları dışındaki elektrokardiyografi bulguları var iken, şiddetli hiperkalemi >8 meq/L olması durumunda tıbbi aciller içine girer. Normal diyetdeki yiyeceklerin çoğu önemli potasyum kaynağıdır, bu nedenle ancak ağır beslenme bozukluğunda potasyum düşebilir. İnsülin fazlalığı hipokalemi, azlığı hiperkalemi, beta 2 agonistler hipokalemi, antagonistler hiperkalemi, metabolik alkaloz hipokalemi, metabolik asidoz hiperkalemi yapar. Herhangi bir nedene bağlı olan doku hasarı hiperkalemiye neden olur. İskelet kasının sodyum kanallarındaki kalıtsal defekti periyodik hiperkalemik paralizi, kalsiyum kanallarındaki defektihipokalemik periyodik paralizi yapar. Tiroid hormon fazlalığı periyodik hipokalemi ve kas paralizisi yaparken, hipertonsite hiperkalemiye neden olur.

Magnezyum (Mg): Ekstrasellüler sıvıdaki magnezyum miktarı, total vücut magnezyumunun sadece %1'ini oluşturur. Bu nedenle serum magnezyum konsantrasyonu, tüm vücut magnezyum durumunu yansıtmaz. Normal serum aralığı 1,4-1,75 mEq/L'dir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda, hipermağnezemi %7, hipomağnezemi sıklığı %50'dir. Bu sıklık artmış mortalite ve artmış solunum desteği gereksinimi ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda magnezyum ve potasyumun ventriküler aritmi gelişiminde yaşamsal önemi olabilir.

Kalsiyum (Ca): Normal total plazma kalsiyum konsantrasyonu 9-10,2 mg/dL (2,25-2,55 mmol/L)'dir. Düzey tayininde albumin mutlaka gözönünde bulundurulmalıdır. Serum albümin düzeyinin 4 gr/dL altında olduğu durumlarda 4 gramdan eksik her gram albümin için, Ca değerine 0,8 mg/dL eklenmelidir. Hipokalsemi ve hiperkalsemi malignite ile ilgili olabilir. Hafif hiperkalsemi saptandığında özellikle tiyazid diüretikler sorgulanmalıdır. Kalsiyum düzeyi 14 mg/dL üzerinde ise malignite araştırılması gerekebilir. Hiperkalsemide ilk önlem hidrasyonun artırılması ve furosemid tedavisidir. Hipokalsemide semptomlar önemli olup, nöromusküler, kardiyak bulgular, laringospaz ve konvülsiyonlar görülebilir. Hipokalsemi semptomları varlığında acil tedavi

gerekir. Akut semptomatik hipokalsemide düzeltme, intravenöz kalsiyum glukonat ile yapılır

Fosfor (P): Erişkinde P alım ve atılımı sıfır dengeyken, çocuklarda iskelet büyümesini sağlayacak pozitif P dengesi vardır. Doğumda vücut ağırlığının %0,6'sı, erişkinde %1'i fosfordan oluşur. Hücre dışı sıvıda fosfor kemik ve yumuşak doku havuzu ile denge halinde bulunur. Plazma fosfor düzeyinin normal olması vücut fosfor miktarının normal olduğu anlamına gelmez.

Radyoloji

Sıvı-elektrolit bozuklukları ve tedavisinde radyolojik tetkiklerin önemli bir yeri yoktur. Ancak dehidrate bir hastada telekardiyografid damla kalp görülebilir.

Laboratuvar Bulguları

Dehidrasyonun tipi rölatif net sıvı-elektrolit kayıpları, serum Na konsantrasyonu ve plazma osmolalitesini yansıtır (Tablo 3). Hipernatremik ve hiponatremik dehidratasyonlar %10-15 oranında görülürken çocuk hasta grubunda en sık (%70-80) isonatremik dehidratasyon görülür.

Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda elektrolit bozukluklarına sebep olan böbreğin tubüler bozuklukları, kronik böbrek yetmezliği ve elektrolit bozukluklarına sebep olan sendromlar (Renal tubüler asidoz, Bartter sendromu, vb.) ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Tedavi ve Prognoz

Standart bir sıvı-elektrolit tedavi tarifi yoktur, bu nedenle çocuklarda sıvı-elektrolit tedavisinde her hastanın özelliğine göre tedavi düzenlenmelidir. Tedavinin başlangıcındaki sıvı-elektrolit gereksinimlerinin hesaplanması bir öngörüdür. Bu miktarların yeterli, yetersiz veya fazla olabileceği unutulmamalıdır. Hastanın uygulamaya verdiği yanıt yakın takip edilmelidir. Fizik muayene bulguları, ağırlık takibi, idrar çıkımı ve dansitesi ile kan biyokimyası yakın izlenmelidir. Dehidratasyon, hiperosmolar dehidratasyon (su kaybı sodyum kaybından fazla), izosmolar dehidratasyon (su ve sodyum kaybı dengeli) ve hipoosmolar dehidratasyon (su kaybı daha az) olmak üzere 3 şekildedir.

Tablo 3. Dehidratasyon tipleri

Dehidrasyon tipi	Serum Na
Hipotonik, hiponatremik	<130 mEq/L
İsotonik, isonatremik	130-150 mEq/L
Hipertonik, hipernatremik	>150 mEq/L

Geleneksel Sıvı Tedavisi

Ağır dehidrasyonu olan, oral almayan veya persistan kusmaları olan hastalara parenteral tedavi verilmelidir. İntravenöz yol bu amaçla tercih edilmekle beraber zorunlu hallerde intraperitoneal, intraosöz yol kullanılabilir.

İlk tedavide amaç ekstraselüler volümü hızlıca genişletmek, dolaşımı ve renal fonksiyonu düzeltmektir. İzlemdeki tedavinin amacı ise idame sıvı-elektrolit ihtiyaçlarını karşılamak, devam eden kayıpları yerine koymaktır. Tedavinin son kısmında ise normal idame tedaviye geçilir ve oral beslenme başlanır.

Oral Rehidrasyon

Hafif ve orta dehidrasyonu olan çocuklarda uygulanabilir. Ağır dehidrasyonu olan, şokta veya komada olan, 10 cc/kg/saatin üzerinde kayıpları devam eden, gastrik distansiyonu olan ve dirençli kusmaları olan çocuklarda parenteral tedavi tercih edilmelidir. Başlangıçta 5-10 dakikada bir 5-10 cc ile başlanıp artırılır. Hafif dehidrasyon 60 mL/kg/2 saat, orta dehidrasyon 80 mL/kg/2 saat, her ishalden sonra 10 mL/kg şeklinde uygulanır. İdame için anne sütüne veya normal diyetine ilaveten 100 mL/kg/gün oral rehidrasyon sıvısı verilir.

İntravenöz Rehidrasyon

İsotonik elektrolit solüsyonları kullanılır. 20-40 mL/kg isotoniksalin hızlı olarak 1-2 saatte verilir. Metabolik asidozu olan hastalarda hiperkloremi ve asidoz derinleşebilir. Bu durumda HCO₃'lü solüsyonuna geçilir. Ringerlaktat içeriğindeki sitrat vücutta HCO₃'e dönüşür. Asidoz riski düşüktür. Ancak karaciğer hastalarında kullanılmaz. Beyin ödemi riski neeniyile ilk tedavide hipotonik solüsyonlar kullanılmamalıdır. Kanama, ağır anemi, sepsisde tam kan ve plazma kullanılabilir. Yeterli kristalloid sıvı ile volüm genişletmenin kolloid sıvılara üstün olduğu gösterilmiştir. Efektif dolaşan volümü yetersiz olan çocukta replasman miktarı Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Efektif dolaşan volümü yetersiz olan çocukta replasman miktarı

Neden	Replasman miktarı
Hafif dehidrasyon	30-50 mL/kg
Orta dehidrasyon	40-80 mL/kg
Ağır dehidrasyon	60-120 mL/kg
Kapiller hasar, vazodilatasyon	100-200 mL/kg

İsonatremik dehidrasyon: Dehidrasyonun derecesine göre hesaplanan sıvı miktarının yarısı ilk 6-8 saatte geri kalanı 16 saatte verilir. Sıvının elektrolit içeriği 1/2 isotoniksaline yakın olmalıdır.

Hiponatremik dehidrasyon: Na kaybı sıvı kaybından daha fazladır. Ekstra Na ihtiyacı aşağıdaki formülle hesaplanır.

Nadefisit= (istenen Na- hastanın Na) x TBW (0.6xVA)

Sıvı miktarı dehidrasyonun derecesine göre belirlendikten sonra isotonik dehidrasyondakine benzer şekilde verilir. Serum Na 120 mEq/L altına inmedikçe nörolojik komplikasyon beklenmez. Konvülsiyonlar olmadığı sürece Na defisit 12-24 saate yayılabilir. Hiponatremiye bağlı konvülsiyon gelişmiş ise %3 NaCl 1 mL/dk hızında maksimum doz 12 mL/dk olarak i.v. verilir. Hiponatreminin düzeltilmesi hangi metod olursa olsun 0,5 mmol/saat veya 10 mmol/24 saati aşmamalıdır.

Hipernatremik dehidrasyon: Ciddi hiperosmolariteye bağlı olarak serebral hasar (serebral hemoraji, trombozlar, subdural efüzyon) gelişebilir. Nöbetler genellikle serum Na normale döndükten sonra görülür. İlk tedaviden sonra hesaplanan defisit sıvısı 48-72 saatte verilmelidir. Sıvının Na içeriği ½ isotonik saline yakın olmalıdır. Na düzeyinde düşme 10 mEq/L/24 saatten hızlı olmamalıdır. Nöbetler gelişirse 3-5 mL/kg %3 saline i.v. verilebilir.

KAYNAKLAR

1. Phadke K, Vasudevan A. Fluids, electrolytes, and acid-base disorders. In: Phadke K, Goodyer P, Bitzan M (eds). Manuel of Pediatric Nephrology e-book, Springer; 2014, p. 65-82.
2. Rees L, Brogan PA, Bockenbauer D, Web NJA. Homeostasis in: pediatricnephrology, Oxford specialist handbooks in pediatrics. Oxford university press; 2012, p. 99-139.
3. Ashoor, Somers MJG. Physiology of the developing kidney: Fluidand electrolyte homeostasisand therapy of basic disorders (Na/H₂O/K/Acid Base): in Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL (eds). Pediatric Nephrology (7th ed) Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2016, p. 361-423.
4. Richard H Sterns. General principles of disorders of waterbalance (hyponatremia and hypernatremia) and sodium balance (hypovolemia and edema). Review 2017.
5. Acid-Base Homeostasis and Its Disorders. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL (eds). Pediatric Nephrology (7th ed) Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009; 2016, p. 407-415.

g-Akut Böbrek Hasarı

Prof. Dr. Fatma Mutlubaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Tanım

Akut böbrek hasarı (ABH), böbreğin sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesini idame etme yeteneğinin saatler veya günler içinde ani bozulması ile karakterize bir klinik durumdur (1).

Serum kreatinin düzeyinin bazal değerine göre yükselmesi ve/veya idrar çıkışında azalma ile kendini gösteren glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma olarak tanımlanır. Ancak ABH'nin erken evrelerinde GFH belirgin azaldığı halde, kreatinin nispeten normal veya hafif yükselmiş olabilir (2). Bu nedenle tanı için farklı kriterler geliştirilmiştir. Güncel kullanılan kriterler pRİFLE (Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease), nRİFLE (Neonatal Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease) (Tablo 1), ve Kidney Disease Improving Global Outcomes (Tablo 2) kriterleridir. Son dönemlerde renal anjina indeksi ayrı bir tanı kriteri olarak gündemde olup, mevcut kriterlere ilaveten yoğun bakım gereksinimi, mekanik ventilatör ihtiyacı ve/veya vazopressör kullanımı ve organ transplantasyonu varlığı puanlama kapsamına alınarak kriterler daha hassaslaştırılmaya çalışılmıştır.

ABH sıklığı genel toplumda %1'in altında iken, hastanede yatan çocuklarda %6-11 ve yoğun bakımdaki hastalarda ise %5-30 dur.

Etiyoloji

ABH için başlıca risk faktörleri yoğun bakımda yatıyor olmak, nefrotoksik ilaç, altta yatan kronik hastalık, primer böbrek hastalığı, hipotansiyon, şok, hipoksemi, renal iskemi, çok düşük doğum ağırlığı (<1500 g), düşük gestasyonel yaş ve perinatal asfiksidir.

Klasik sınıflama nedenlere bağlı olarak prerenal, renal ve postrenal şeklindedir (3,4).

Prerenal Akut Böbrek Hasarı

Dolaşım kan volümünün azalması (hipovolemik şok, kanama, kusma, ishal, yanık, diyabetik ketoasidoz) veya düşük kardiyak outputa (kardiyak cerrahi sonrası, kalp yetmezliği, septik şok, siroz) bağlı olarak renal kan akımının azaldığı durumdur. Sıvı tedavisine yanıt verir. GFH azalmıştır ancak tubüler fonksiyonlar normaldir, hipovolemiye yanıt olarak artmış sodyum ve su

Tablo 1. (pRİFLE)-nRİFLE-KDİGO

Pediatrik RİFLE kriterleri			nRİFLE
	GFH	İdrar çıkışı	
Risk (Risk)	%25 azalma	8 saattir <0,5 mL/kg/saat	
Hasar (Injury)	%50 azalma	16 saattir <0,5 mL/kg/saat	
Yetmezlik (Failure)	%75 azalma veya <35 mL/dk/1,73 m ²	24 saattir <0,3 mL/kg/saat veya 12 saattir anürik	<0,7 mL/kg/saat, 24 saat veya 12 saat anüri
Kayıp (Loss)	>4 hafta bozulma		
Son dönem (End stage)	>3 ay bozulma		

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes, pRİFLE: Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease, nRİFLE: Neonatal Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease

Tablo 2. KDIGO kriterleri

ABH evreleme (KDIGO 2012)		
Evre	Serum kreatinin	İdrar çıkışı
1	Bazal değer 1.5-1,9 katı veya ≥0,3 mg/dL artış	6-12 saat boyunca <0,5 mL/kg/saat
2	Bazal değer 2-2,9 katı artış	12 saat ve üzerinde <0,5 mL/kg/saat
3	Bazal değer 3 katı veya serum kreatinin değerinin ≥4 mg/dL olması veya TRT'ne başlamak veya 18 yaş altı hasta ise GFR<35 mL/dk/1.73 m ² olmak	24 saat ve üzerinde <0,3 mL/kg/saat veya 12 saat ve üzerinde anüri

reabsorbsiyonu ve oligüri vardır. Prerenal ABH uzun sürdüğü zaman olay renal ABH'ye ilerler.

Renal Akut Böbrek Hasarı

Uzamış prerenal durumlarda başlayan akut tubuler nekroz, veya direkt olarak böbrekten kaynaklanan (glomerüler, tubüler ve interstisyel hastalıklar, tromboz, hemolitik üremik sendrom, vaskülitler, nefrotoksinler) nedenlere bağlı renal parankimal hasarın olduğu durumdur.

Postrenal Akut Böbrek Hasarı

Alt üriner sistemin konjenital veya edinsel obstrüksiyonuna bağlı gelişir. Nörojenik mesane, üretra striktürü, taş, tümör, pıhtı veya üriner retansiyona neden olan ilaçlara bağlı görülebilir.

Tanı

Öykü

ABH'nin klinik değerlendirmesinde öncelikle öykü ve fizik muayene önemlidir. Böbrek yetersizliğinin akut bir durum mu yoksa kronik böbrek hastalığı zemininde gelişmiş bir akut alevlenme mi olduğu mutlaka belirlenmelidir. Kronik zeminin saptanmasında öykü, büyümenin değerlendirilmesi ve böbrek boyutlarının ultrasonografi ile ölçülmesinden yararlanır.

Fizik muayene

Fizik muayenede; ilk basamak sıvı durumunu belirlemektir. Dehidratasyon bulgularının (kuru mukozalar, taşikardi, azalmış turgor, hipotansiyon, azalmış periferik perfüzyon) varlığı sıvı açığını gösterir, prerenal ABH göstergesidir. Ödem ve hipertansiyon volüm fazlalığının işaretleri olup, nefrotik sendrom ve glomerülonefritlerde gözlenir. İkinci basamakta kalp yetmezliği varlığı, enfeksiyon ve sepsis bulguları değerlendirilmelidir. Kaşıntı ve artrit gibi durumlar vaskülitleri, belirgin asit ve sarılık hepatorenal sendromu, düşük kan basıncı ve bozulmuş perfüzyon iskemik ATN'yi akla getirmelidir. Büyümüş ele gelen böbrekler renal ven trombozunu, genişlemiş mesane üretral obstrüksiyonu düşündürür.

Laboratuvar

ABH'de hastalar çoğunlukla oligo-anüri tablosundadır. Ancak yenidoğan döneminde non-oligürik ABH olacağı unutulmamalıdır. Ayrıca, akut tübüler nekroz ve nefrotoksiklere bağlı bazı durumlarda idrar konsantrasyon yeteneği bozulması sonucu poliürik ABH görülebilir.

Oligüri, 6 saatten uzun süre infantlarda 1 mL/kg/saat, çocuklarda 0.5 mL/kg/saat değerlerinin altında idrar çıkışıdır. 100 mL/gün veya 0.5 mL/kg/saat değerlerinin altı ise anüri olarak tanımlanmıştır (4).

Laboratuvar tetkikleri arasında öncelikle serum kreatinin, kandaki üre azotu (BUN), elektrolitler, tam kan sayımı, idrar

analizi, idrar sodyumu ve idrar mikroskopik değerlendirmesi yapılmalıdır.

Prerenal ABH de genellikle tam idrar tetkiki normaldir. İdrar dansitesi 1020'nin üzerindedir. Renal ABH de konsantrasyon bozulacağından dansite 1010'un altındadır. İdrar osmolaritesi daha doğru bir gösterge olup, 500 mosmol/kg üstü prerenal, 350 mosmol/kg altı ise renal ABH ile uyumludur.

Daldırma testi ile idrar değerlendirmesinde; nitrit (idrar yolu enfeksiyonu), lökosit esteraz varlığı (enfeksiyon), glukoz (diyabet, tubuler hasar), keton (kusma, açlık, diyabet), dansite (ATN, interstisyel nefrit), hematüri (glomerulonefrit), proteinüri (glomerulonefrit, nefrotik sendrom) irdelenir. İdrar mikroskopisinde; eritrosit ve lökosit silendirleri (nefrit, ATN), granüler silendirler (ATN), eozinofilüri (akut interstisyel nefrit) varlığı tanısaldır.

Serumda yüksek anyon açıklı metabolik asidoz, artmış üre ve kreatinin, elektrolit imbalansı (hiperkalemi, hiponatremi, hipernatremi, hiperfosfatemi ve buna bağlı hipokalsemi), ürik asit artışı (tümör lizis sendromu) görülebilir. Ayrıca ön tanıya göre, albümin (karaciğer, böbrek hast.), karaciğer fonksiyon testleri (hepatorenal sendrom), tam kan sayımı (Hb- Plt düşüklüğü HÜS, eosinofili interstisyel nefrit), PT- PTT (DİC), CK (rabdomiyoliz), ANA, ANCA, C3, C4 (otoimmün hastalıklar) bakılması önerilen testler arasındadır.

Görüntüleme

Sebebi bulunamayan ABH de renal ultrasonografi gereklidir. Tek veya çift böbrek varlığını, böbrek boyutlarını, renal parankimi gösterir. Renal ABH de artmış ekojenite, kortikomedüller ayırımının kaybı gözlenir. Post renal ABH de obstrüksiyon ve buna sekonder gelişen üriner sistem dilatasyonu yol göstericidir. ATN de ve renal ven trombozunda mutlaka Renal ven Doppler görüntülemesi gereklidir. Ayrıca renal ultrasonografi, ABH ile kronik böbrek hastalığı ayırımı için de yol göstericidir. ABH'de tipik olarak böbrek boyutları normal veya artmış (enflemasyon veya ödeme bağlı), ekojenite artmıştır. Kronik böbrek hastalığında sıklıkla böbrekler küçük ve fibrozedir.

Biyopsi

ABH'de böbrek biyopsisi nadiren gerekir. Hızlı ilerleyen kresentik glomerülonefritlerde veya vaskülitlerde endikedir (4,5).

Akut tubulo interstisyel nefrit

Akut tubulo interstisyel nefrit (TİN), sık görülen renal yetmezlik nedenlerinden olup böbrek fonksiyonlarında azalma ile sonuçlanan enflamatuvar infiltrasyon durumudur. Sıklıkla ilaç ilişkilidir (%70-75). Ayrıca otoimmün ve sistemik hastalıklarla (SLE, Sjögren sendromu, sarkoidoz gibi) (%10-20), enfeksiyonlarla (Lejionella, leptospiroz, streptokoklar gibi) (%4-10) ve TINU (TİN, üreit) (%5-10) ile birlikte seyredebilir. Bulantı, kusma, halsizlik, döküntü, ateş gibi non-spesifik semptomlarla karakterizedir.

Hasta oligürik veya non-oligürik olabilir. Laboratuvar bulgusu olarak plazma kreatinin artışı, eozinofili ve eozinofilüri, idrar sedimentinde kırmızı hücre silendirleri, beyaz hücre silendirleri, değişik derecelerde proteinüri, yüksek fraksiyone sodyum ekskresyonu saptanır. Tedavide öncelik maruziyetin ortadan kaldırılması olup, ilk ilaç glukokortikoidlerdir (4).

Tedavi

Öncelikle hastanın volüm durumu tespit edilerek prerenal ABH ekarte edilmelidir. Prerenal-renal ABH ayırıcı tanısında kullanılan testler Tablo 3'te verilmiştir. İkinci sırada postrenal sebepler için görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır. Daha sonra renal sebeplerin ayırıcı tanısına gidilmelidir.

Prerenal-renal ABH ayırt edilemediği durumlarda, tanısal sıvı tedavisi uygulanabilir. Hem tanısal hem de tedavi amaçlı 10-20 mL/kg izotonik, 30 dakikada verilir. İdrar çıkışı olması veya BUN ve kreatininde düşme olması prerenal nedenlere yönlendirir. Ancak bu yanıtların alınamaması (idrar çıkışı olmadığı mesaneyeye sonda takılarak doğrulanmalıdır), sıvı yükünün artması renal ABH lehinedir. Belirgin sıvı yükü olan ve kalp yetmezliği olan olgularda bu yöntem kontraendikedir.

Tedavide ilk basamak sıvı yönetimidir. İzlemde aldığı ve çıkardığı sıvı takibi ve tartı değişiklikleri sıvı yönetimi açısından yol göstericidir. Yoğun bakımda izlenen hastalara santral venöz kateter takılarak intravasküler volümleri değerlendirilmelidir. Hipovolemide, sepsiste ilk 3 saatte verilen sıvı tedavisi renal etkilenmeyi hatta çoklu organ yetmezliğine gidişi engelleyecektir. İntravasküler volümü artırmak için kristaloit veya kolloid solüsyonlar 10-20 mL/kg bolus şeklinde 30 dakikada verilmeli, gereğinde 2 kez tekrar edilmelidir.

Hasta övolemik ise, çıkardığı (idrar, gaita, varsa dren, tüp vs.) ve insensiblen kayıp (300-500 mL/m²/gün; ateşli ve ventilatöre bağlı hastada artmıştır) kadar sıvı verilmelidir.

Hipervolemik durumlarda, oligüri varlığı 24 saati geçmedi ise furosemid verilebilir.

Furosemid, tek doz bolus halinde ve yüksek dozda verilmelidir (2-5 mg/kg/doz, maksimum 200 mg/doz). Bolus dozu etkili ise sürekli infüzyona (0,1-0,3 mg/kg/saat) geçilir.

Fazla sıvının uzaklaştırılması amacıyla sıvı ve tuz kısıtlanması, diüretik (furosemid) kullanımı ve gerekirse diyaliz yapılabilir.

Oligürik hastalarda potasyum veya fosfor replasmanı yapılmamalıdır. Sıvı retansiyonu ve hipertansiyonu önlemek amacıyla, oligo-anürik hastalarda sodyum replasmanı 2-3 meq/kg/gün ile kısıtlanmalıdır. Yeterli beslenme desteğinin sağlanması, kullanılıyorsa nefrotoksik ilaçların kesilmesi, hiperpotasemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, asidoz ve hipertansiyona yönelik tedavilerin uygulanması elzemdir. İlaç tedavilerine yanıtız kalınırsa, diyaliz yöntemlerine başvurulur.

Hipertansiyon tedavisi

Hipertansiyon çoğunlukla sıvı yükünden olur ve ilk seçenek diüretiklerdir. Spesifik tedavi, hipertansiyonun ağırlığı, nedeni ve ilk tedaviye yanıtına göre düzenlenir.

Asidoz tedavisi

Serum pH <7,1 ise (HCO₃ <10 mEq/L) intravenöz bikarbonat %7,5 NaHCO₃ 1:1 dilüsyonda yavaş infüzyonla verilir. Metabolik asidozun hızlı düzeltilmesi, iyonize Ca değerini düşürerek, hipokalsemi semptomları (tetani, nöbet, aritmi) ortaya çıkmasına neden olabilir.

Hiperpotasemi tedavisi

Diyette ve iv verilen sıvıda K varsa kesilir.

Kalsiyum (Ca) glukonat (%10): 1 mL/kg/doz serum fizyolojik ile bire bir sulandırılarak 10 dakikada kalp monitorizasyonu ile (bradikardiye dikkat!) iv verilir. Etkisi 2-3 dakikada başlar, 1 saat sürer.

NaHCO₃: 1-2 mmol/kg iv olarak 10 dakikada verilir.

Glukoz-insülinli sıvı tedavisi: 0,1 Ü/kg insülin + 2 mL/kg 5 % dekstroz karışımı 30 dakika infüzyon veya 1-2 mL/kg/saat %5 dekstroz + 0,1 Ü/kg/saat regüler insülin (etkisi 30 dakikada başlar, 2-4 saat sürer) şeklinde düzenlenir.

Salbutamol: <25 kg; 2,5 mg, >25 kg; 5 mg nebulizer ile 10 dakikada verilir. Etkisi 15- 30 dakikada başlar. 2 saatte bir tekrarlanabilir.

Tablo 3. Pre-renal renal akut böbrek hasarı ayırımı

	Prerenal	Renal
FENa (%)* FENa = İdrar Na x Serum Cr x 100/Serum Na x İdrar Cr	<%1 yenidoğanda <%2,5	>%2 yenidoğanda >%3,5
FEÜre (%) FEÜre = İdrar Üre x Serum Cr x 100/Serum Üre x İdrar Cr	<%35	>%50
İdrar dansitesi	>1020	<1010
İdrar osmolaritesi	>500 Yenidoğanda >400	<500 yenidoğanda <350
İdrar Na	<10 yenidoğanda <20	> 30 yenidoğanda >40

FENa: Fraksiyone sodyum ekskresyonu, FEÜre: Fraksiyone üre ekskresyonu

Potasyum bağlayıcılar: Na veya Ca polistiren sülfonat: 1 g/kg/ doz 4-6 dozda, oral veya rektal verilir.

Hipokalsemi tedavisi

Hipoalbuminemi varsa önce "Düzeltilmiş Ca (mg/dL) = Ca (mg/dL) + 0.8 x [4-Serum albumin (g/dL)]" formülü ile düzeltilmiş Ca değeri hesaplanır. Düzeltilmiş Ca düşük ve hasta semptomatik ise iv tedavi verilir.

Elemental Ca: 100-200 mg/kg (%10 Ca glukonat 1-2 mL/kg/ doz, maksimum 10 mL/doz) bire bir sulandırılarak kardiyak monitörizasyon ile maksimum 100 mg/dk hızında verilir.

Oral elemental Ca: 50-100 mg/kg/gün 3-4 dozda verilir. Asemptomatik hipokalsemi varlığında oral elemental Ca: 50-100 mg/kg/gün 3-4 dozda verilir.

Hiperfosfatemi Tedavisi

Klirende azalma ve katabolik süreç nedeni ile hiperfosfatemi ortaya çıkar. Oral alımı iyi olan hastalara, kalsiyum düzeyine göre fosfor bağlayıcı ilaçlar verilir.

Beslenme

ABH'da katabolizma artmış olup, yeterli beslenme desteğinin iyileşmeye katkısı büyüktür. Yeterli beslenme, idame ihtiyacı karşılamalı ek olarak katabolik sürece yönelik ilave kalori sağlamalıdır. İdame gerekli kaloringin %30 fazlası verilmelidir. Protein alımı minimum 3 g/kg/güne çıkarılmalıdır.

Renal Replasman Tedavisi (RRT) Endikasyonları

1. Üremik ensefalopati (flapping tremor, konvülsiyon, bilinç değişikliği, bulantı-kusma) veya perikardit
2. Dirençli hiperkalemi (>6.5 mEq/L)
3. Diüretiklere cevapsız hipovolemi
4. Yeterli beslenmenin sağlanması, kan ürünü ve ilaçların verilebilmesi için sıvı verilme (sıvı kısıtlaması yapılamaması) gereksinimi
5. Dirençli metabolik asidoz
6. Kalsiyum/fosfor dengesizliği
7. BUN 80-100 mg/dL olması ve kreatinin değerinin hızlı yükselmesi

RRT; hemodiyaliz, periton diyalizi ve sürekli RRT şekillerinde uygulanabilir. Tedavi seçimi hastanın kliniğine ve imkanlara bağlı olarak değişebilir.

Hemodiyaliz için santral bir vasküler yol gerekli olup, özel cihaz ve teknik personel ve antikoagülasyon gereksinimi dezavantajlarıdır. Avantajları sıvı, elektrolit ve asit-baz dengesinde hızla düzelmeye sağlanması, istenilen miktarda sıvının kontrollü olarak vücuttan uzaklaştırılabilmesidir.

Periton diyalizi, yenidoğan ve süt çocuklarında daha ön planda tercih edilen formdur. Avantajları, kolay uygulanması, özel cihaz gerektirmemesi, teknik personel ve antikoagülasyon gereksiniminin olmayışıdır.

Sürekli RRT (Devamlı venövenöz hemofiltrasyon, devamlı venövenöz hemodiyaliz, devamlı venövenöz hemodiafiltrasyon ve yavaş sürekli ultrafiltrasyon) çoklu organ yetmezliğinde olan, hemodinamik olarak stabil olmayan olgularda tercih edilir.

Önlem

ABH hastanede yatan hastalarda sık karşılaşılan mortalitesi yüksek olan bir tablodur. Dolayısıyla riskli hastaların önceden belirlenmesi ve koruyucu önlemlerin gecikmeden alınması gerekir.

Riskli hastalarda sıvı alımının yakın kontrolü, hipovoleminin önlenmesi, nefrotoksik ilaçlardan kaçınılması, aksi takdirde böbrek fonksiyonlarının ve eğer mümkün ise ilaç kan düzeylerinin yakın takibi gerekir.

KAYNAKLAR

1. Moghal NE, Brocklebank JT, Meadow SR. A review of acute renal failure in children: incidence, etiology and outcome. Clin Nephrol 1998;49:91-95.
2. Bagga A, Bakkaloglu A, Devarajan P, Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Joannidis M, Levin A, Acute Kidney Injury Network. Improving outcomes from acute kidney injury: report of an initiative. Pediatr Nephrol 2007;22:1655-1658.
3. Fernandez C, Lopez-Herce J, Flores JC, Galaviz D, Rupérez M, Brandstrup KB, Bustinza A (2005) Prognosis in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. Pediatr Nephrol 20:1473-1477.
4. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. Pediatr Nephrol. 2009;24:253-263.
5. Alobaidi R, Anton N, Burkholder S, Garros D, Garcia Guerra G, Ulrich EH, Bagshaw SM. Association Between Acute Kidney Injury Duration and Outcomes in Critically Ill Children. Pediatr Crit Care Med. 2021;22:642-650.

h- Kronik Böbrek Yetmezliği

Prof. Dr. Fatma Mutlubaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Tanım ve Evreleme

Kronik böbrek hastalığı (KBH) böbrek fonksiyonlarında ilerleyici bozulma ve böbrek hasarının geliştiği bir süreçtir. KBH, böbreğin yapısal veya fonksiyonel hasarı ve bu hasarın üç aydan uzun süre devam etmesidir. KBH tanım ve evrelemesi için kriterler belirlenmiştir. Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı (KDIGO) kriterlerine göre KBH;

- Glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 3 aydan uzun süreyle 60 mL/dk/1,73 m²'nin altında olması veya
- GFR'ye bakılmaksızın hastada aşağıdaki yapısal/fonksiyonel böbrek hasarı belirteçlerinden bir veya daha fazlasının olması
- Albüminüri (≥30 mg/gün veya spot idrar albümin/kreatininin 30≥ mg/g kreatinin)
- İdrar sediment anormallikleri
- Tübüler bozukluklara bağlı gelişen elektrolit disfonksiyonları
- Böbrek biyopsisindeki bozukluklar
- Görüntüleme yöntemleri ile saptanmış yapısal bozukluklar
- Böbrek nakli yapılması olarak tanımlanmaktadır.

KDIGO, KBH tanımlaması yanında KBH'yi evrelemesinde tanımlamıştır. Bu tanımlama GFR'ye göre yapılmıştır. Hastalar GFR'ye göre en hafif evre olan evre 1'den, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak bilinen evre 5'e kadar gruplandırılmaktadır (Tablo 1) (1).

Epidemiyoloji

KBH hastalığının sinsi ve zor fark edilir olması nedeniyle gerçek sıklığının bildirilenden daha fazla olduğu öngörülmektedir. Son yıllarda erken evrede hastalığın farkındalığının artması ile bildirilen olgu sayısı ciddi artışlar sergilemiştir. KBH, prevelansı ABD verilerine göre 2.7/1000 olarak bildirildi. SDBY'nin

sıklığının ise son yıllarda diyaliz tedavi tekniklerinin ilerlemesi ve renal replasman tedavisi olarak çocukluk yaş grubunda böbrek naklinin sıklanması ile sayısal olarak azaldığı bilinen bir gerçektir (1,2).

Etiyoloji

Çocukluk yaş grubunda KBH'nin en sık nedeni böbreğin ve üriner sistemin doğuştan anomalileridir [çocuklarda konjenital böbrek ve üriner kanal anomalisi (CAKUT)]. Böbreğin konjenital anomalilerinin yanı sıra genetik, herediter ya da edinsel olarak böbrek hasarına neden olan hastalıklar KBH'a yol açmaktadır. Bu sınıflamayı yaparken hastalıkları glomerüler ve non-glomerüler nedenler olarak sınıflandırmak yaklaşımda kolaylık sağlamaktadır (Tablo 2). Etiyolojiyi değerlendirirken hastanın yaşına göre öngörülebilir bulunabilir. Örneğin süt çocukluğu ya da erken çocukluk döneminde böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri karşımıza çıkarken geç çocukluk ve adolesan dönemde glomerüler hastalıklar etken olarak sık karşılaşılmaktadır. Etiyolojide sebep ne olursa olsun kronik böbrek hasarı bir seyir gösterir ve SDBY ile süreç içinde gerekli önlemler alınmazsa sonuçlanacaktır. Bu sebeple öngörü, klinik şüphe, antenatal ve postnatal izlemler bu sürecin önündeki en büyük koruyucu önlemlerdir (1,2).

Fizyopatoloji

KBH'nin gelişimi ve ilerleyici özelliği neticesinde SDBY'ye ulaşma sürecinde pek çok faktörün birlikte etken olduğu savunulmaktadır.

1- Hiperfiltrasyon hasarı

Doğuştan ya da edinsel olarak böbrekte fonksiyonel ünite (nefron) kaybı ile böbrekte adaptasyon mekanizması olarak,

Tablo 1. KDIGO kronik böbrek hastalığı evrelemesi

Evre	GFR	Tanım
Evre 1	≥ 90 mL/dk/1,73 m ²	Normal veya artmış GFR
Evre 2	60-89 mL/dk/1,73 m ²	Hafif azalmış GFR
Evre 3a Evre 3b	45-59 mL/dk/1,73 m ² 30-44 mL/dk/1,73 m ²	Hafif-orta derece azalmış GFR Orta-ağır derece azalmış GFR
Evre 4	15-29 mL/dk/1,73 m ²	Ciddi azalmış GFR
Evre 5	<15 mL/dk/1,73 m ²	Son dönem böbrek yetmezliği

KDIGO: Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

Tablo 2. Glomerüler ve non-glomerüler böbrek hastalıkları

Non-glomerüler nedenler
Kistik, hipoplastik, displazik böbrek
Obstruktif üropatiler (Posterior üretral valv, üreteropelvik bileşke darlığı, üreterovezikal bileşke darlığı, nörojen mesane vb.)
Reflü nefropatisi, tekrarlayan piyelonefrit, interstisyel nefrit
Polikistik böbrek hastalıkları
Nefronofitizis ve medüller kistik böbrek
Metabolik hastalıklar (sistinozis, okzalozis)
Wilms tümör
Glomerüler nedenler
Fokal segmental glomerüloskleroz
İdiyopatik nefrotik sendrom
Hemolitik üremik sendrom
İdiyopatik kresentik glomerülofrit
IgA nefropati
Membranoproliferatif glomerülofrit
Membranöz nefropati
Orak hücre nefropati
Sistemik hastalıklar (Sistemik Lupus Eritematozu, Wegener Granulomatozu, Henoch Schloein Purpurası)
Hereditör nefritler
IgA: İmmünoglobulin A

sağlam nefronlar hipertrofiye olup glomerüler filtrasyon görevinin devamının sağlanmasına çalışırlar. Bu şekilde, glomerüler hiperfiltrasyon glomerül içi basınç artışına ve uzun dönemde de glomerüloskleroza ve glomerül hasarına neden olur.

2- Hipertansiyon

Böbrek hastalıklarında böbrekten salınan renin artarak renin anjiyotensin aldosteron sisteminin aktive olmasına neden olur. Böylelikle efferent arteriolar daralma, yüksek sistemik kan basıncının glomerüllere iletilmesine neden olur ve glomerül içi basınç artışı ve hipertansiyon, glomerül hasarında artışa katkıda bulunur.

3- Proteinüri

KBH'de gelişen hiperfiltrasyon ve glomerül içi basınç artışı, glomerüler filtrasyon bariyerinin boyut seçiciliğini bozarak proteinüriye yol açar. Devam eden proteinüri enflamatuvar yanıtı tetikleyerek tübülointerstisyel hasara neden olarak glomerül sklerozu ve tübülointerstisyel fibrozis ile sonuçlanır.

Klinik Bulgular

Klinik bulgular KBH'nin etiyoloji ve evresine göre değişkenlik gösterir:

Glomerüler hastalıklar nedeniyle gelişen KBH kliniğinde, ödem, hipertansiyon, hematüri, proteinüri ve eşlik eden sistemik semptomlar (ateş, halsizlik, döküntü, artralji gibi) bulunur. Non-glomerüler hastalıklara bağlı KBH kliniğinde ise, poliüri, polidipsi, noktüri, enürezis gibi idrar konsantrasyon defektinin neden olduğu bulgular, sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, büyüme geriliği ve anormal idrar bulguları ile kendini gösterir. Non-glomerüler nedenlerin büyük çoğunluğunu oluşturan CAKUT grubu hastalıklar genellikle prenatal ultrason ile tanı almaktadırlar.

KBH erken evrelerinde, hastalar genelde asemptomatiktir. Evre 1 ve 2 KBH'da anemi ve D vitamini eksikliği gibi non-spesifik bulgular saptanabilir. KBH, evre 3'ten sonra daha kolay fark edilirden itibaren sergiler: Büyüme geriliği, asidoz, hipertansiyon, kemik mineral bozuklukları. Evre 4 ve SDBY ise ağır bulguların görüldüğu evrelerdir. Hayatı tehdit eden komplikasyonlar da bu evrelerde görülür (malign hipertansiyon, üremik ensefalopati, ağır metabolik asidoz, perikardit, elektrolit bozuklukları).

Komplikasyonlar

KBH'nin komplikasyonları hem çocuğun hayat kalitesini etkiler hem de çocuk için ilerleyen süreçte hayatını tehdit eder. Sıklık olarak sırasıyla; 1- hipertansiyon (%60-70), 2- anemi (%37-38), 3- metabolik kemik hastalığı (%17), 4- büyüme geriliği (%12-16) ve 5- sıvı ve elektrolit bozuklukları (%12) ile karşılaşılr (1,2).

1-Sıvı-Elektrolit Dengesi Bozuklukları

Su ve tuz dengesi

Hastalarda KBH evresine göre sıvı kaybı veya volüm yükü bulguları gelişebilir. Vücut su durumuna göre dilüsyonel hiponatremi ya da hipernatremi görülebilir. Evrelere göre değerlendirildiğinde erken evrelerde böbreğin konsantrasyon yeteneği bozulur hasta sıvı kaybederken son dönemde ise volüm yüklenmesi ile karşılaşılr.

Potasyum

KBH'de görülen hiperpotasemi potasyumun renal atılımının azalması sonucu ortaya çıkar ve kendini ileri evrelerde gösterir. Aşırı potasyum alımı, antihipertansif tedavilerin (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri) kullanımı hiperpotasemiye katkıda bulunur. Tübüler hastalıklar (renal tübüler asidoz, Bartter, Gitelman) veya diüretik kullanımı ise KBH'nda hipopotasemiye neden olur.

Metabolik asidoz

Özellikle GFR 30 mL/dk/1,73 m²'nin altına düştüğünde böbrek asit ekskresyonu bozulur. Bu dönemde besinle alınan protein ve asit yükü, asidozun daha da ağırlaşmasına neden olabilir. Fazla H⁺ iyonlarının bir kısmı, kemik tampon sistemleri kullanılarak bağlanır. Metabolik asidoz varlığı, hem büyüme hormonu (GH)

salınımını baskılar; hem de GH ile uyarılan serum insülin benzeri büyüme faktör-1 (IGF-1) konsantrasyonlarında azalmaya neden olarak metabolik asidoz ilişkili kemik hastalığı, büyüme geriliği ve GH bozuklukları gelişir.

Kemik Mineral Bozuklukları

KBH olan çocuklarda en erken gelişen bozukluklar, kalsiyum ve fosfor metabolizması ile ilgili bozukluklardır. Hastalarda düşük 1,25-dihidroksivitamin D (1,25OH₂ Vitamin D) seviyeleri artmış fosfor, parathormon (PTH) saptanır. GFR'nin azalması ile fosfor filtrasyonu azalır ve böbrekteki 1-alfa hidroksilaz aktivitesi azalır ve 1,25 OH₂ vitamin D düzeyi düşer. Fosfor retansiyonu hipokalsemiye ve PTH düzeyinin artmasına neden olur. Bunun sonucunda artmış kemik döngüsü ve renal osteodistrofi görülür. Aynı zamanda artmış metabolik asidoz da kemikten kalsiyum mobilizasyonuna neden olarak renal osteodistrofi gelişimine katkıda bulunur. Renal osteodistrofi hastalarda osteitis fibroza sistika, adinamik kemik hastalığı ve miks üremik osteodistrofi olmak üzere, üç formda görülmektedir.

Osteitis fibroza sistika

İnatçı yüksek seyreden PTH düzeyleri sonucu gelişen, yüksek kemik döngüsü (osteoblast ve osteoklastların sayı ve aktivitesinde artış) ve osteoid yani mineralize olmamış kemik dokuda artış ile karakterizedir.

Adinamik kemik hastalığı

PTH düzeylerinin kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılar gibi ilaçlarla aşırı baskılanması sonucu gelişen düşük kemik döngüsü ile karakterizedir.

Miks üremik osteodistrofi

Hastalarda hem osteitis fibroza sistika'da olduğu gibi yüksek kemik döngüsü hem de mineralizasyonda orantısız bir azalma söz konusudur.

Anemi

Anemi, kemik iliği eritroid seri uyarıcısı olan böbrek kaynaklı eritropoetin hormonundaki yetersizlik sonucu ortaya çıkar. Anemi ayrıca, üremik toksinler nedeniyle de eritrosit yaşam süresinin kısalması, demir emiliminin azalması, B12 ve folik asit eksikliği gibi nedenlerde de derinleşir.

Üremi

Kan üre düzeyinin yükselmesi olarak bilinen üremi iştahsızlık, bulantı, kusma, büyüme geriliği bilinç bozuklukları, nöbet, ensefalopati gibi ağır nörolojik bulgular, trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı kanamalar ve perikardit ile ilişkilidir.

Kardiyovasküler Hastalık (KVH) Riski

KBH'li çocuklar, hipertansiyon, sol ventrikül hipertorfisi, dislipidemi sonucunda KBH'nin ilerleyen evrelerinde KVH'ler geliştirmeye riskine sahiptir.

Endokrin Bozukluklar ve Büyüme Geriliği

KBH hipotalamik-hipofizer-tiroid aksını ve periferik tiroid metabolizmasını etkileyerek tiroid hormon bozukluklarına, hipotalamik-hipofizer-gonadal aksı ve son organ yanıtlarını etkileyerek de gecikmiş puberteye neden olur. Hastalardaki, boy kısalığı da GH-insülin benzeri GH (IGF-1) aksındaki anormallikler ve hedef organ yanıtsızlığı ile açıklanmaktadır. Malnutrisyon, kemik mineral bozuklukları, anemi, sıvı ve elektrolit bozuklukları, metabolik asidoz da büyüme geriliğine katkıda bulunur.

KBH ve Yönetimi

KBH'nin tedavisinde esas ilke oluşumunu engelleyecek koruyucu önlemler almak, ilerleyişini yavaşlatmak, komplikasyonlara izin vermemek ve uygun zamanda renal replasman tedavileri ile müdahale etmektir.

Bu amaçlara hizmet edebilmek için primer hastalığın tedavisini yapmak, hastalığı ilerletecek nefrotoksik ilaçlardan uzak tutmak, proteinüri, hipertansiyon, anemi ve asidoz gibi bulguların destek tedavisini düzenlemek gerekir (3).

Komplikasyonların Yönetimi

Beslenme

KBH'li çocuk hastalarda büyüme ve gelişme üzerindeki olumsuz etkilerinden dolayı genellikle diyetle protein kısıtlaması önerilmemektedir (4).

Sıvı-elektrolit ve asid-baz dengesi

KBH ileri evrelerinde özellikle oligürik ve hipertansif hastalarda sodyum ve sıvı kısıtlaması ve diüretik tedavilerin kullanılması gerekebilir. KBH'nin ileri evrelerinde hiperpotasemi de dikkatle izlenmelidir. Bu nedenle hiperpotasemi riski taşıyan hastalara KBH evre 2'den itibaren potasyum kısıtlaması başlanır. Bunun yanında potasyum bağlayıcı reçineler de (polistiren sülfonat kalsiyum tuzları) kullanılabilir. Asit baz dengesi de iyi kontrol edilmelidir. Serum bikarbonat düzeyi 22 mEq/L ve üzeri olacak şekilde sodyum bikarbonat tedavisi önerilir.

Kemik mineral bozuklukları

Kemik mineral metabolizmasını normalleştirmek amacıyla tüm evrelerde fosfor kısıtlı diyet uygulanmalıdır. Fosfor kısıtlamasının yetersiz kalması durumunda kalsiyum içeren (kalsiyum asetat ve kalsiyum karbonat) veya içermeyen (sevelamer) fosfor bağlayıcılar kullanılarak fosforun intestinal emilimi azaltılmaya çalışılır. KBH erken evrelerinde ergokalsiferol veya kolekalsiferol tedavileri ile düşük serum

25OH vitamin D düzeyleri düzeltilmelidir. Bu düzeltmeye karşın KBH ilerledikçe (GFR<60 mL/dk/1,73 m²) 1,25OH₂ vitamin D düzeyinin düşmesi PTH artışına neden olacaktır. Kalsitriol, parikalsitol ve dokserkalsiferol gibi aktif D vitamini steroller, intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini artırır ve PTH değerlerini düşürmede etkilidir. Eğer PTH değerleri bu tedavilere rağmen düzeltilemezse nadiren paratiroidektomi gerekebilir.

Anemi

Anemi tedavisi için öncelikle eksik saptanan demir, B12, folik asit yerine konulmalı ve eritropoetin ve darbopoetin gibi eritropoezi stimule edici ajanlar kullanılmalıdır.

KVH Riski

KBH olan çocuklarda morbiditeyi en sık etkileyen risklerden olan KVH'nin önlenmesi sıkı bir kan basıncı kontrolü ve hiperlipideminin önlenmesi ile mümkündür. Kan basıncı kontrolünde tuz ve su kısıtlaması yanı sıra KBH ilerleyişini yavaşlattığı gösterilmiş olan ACEI ve ARB grubu ilaçların kullanılması önerilir (5). Bunun dışında dirençli hipertansiyon olgularında tiazid ve loop diüretikleri, kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerlerin de tedavide yeri vardır.

Renal Replasman Tedavileri (RRT)

KBH ilerleyici bir süreç olup SDBY evresinde medikal tedaviler hasarlı böbreğin işlevlerini yerine koyma ve homeostazisi sağlamada yetersiz kalır. Böbreğin yetersiz kaldığı bu evrede

yerine koyma tedavilerinin [böbrek nakli, hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizi (PD)] uygulanması gündeme gelir. RRT başlama endikasyonları; GFR'nin 15 mL/dk/1,73 m²'nin altına inmesi, tıbbi tedaviye karşın kontrol altına alınamayan sıvı yüklenmesi, üremik semptomlar ve hiperkalemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz gibi metabolik anormalliklerdir.

Böbrek nakli yaşam kalitesi, büyüme, gelişme ve mortalite açısından, PD ve HD'ye göre daha iyi sonuçlara sahiptir. Bununla birlikte RRT seçimi hastanın, ailenin ve merkezin koşulları göz önünde bulundurularak yapılır.

KAYNAKLAR

1. Kaspar CD, Bholah R, Bunchman TE. A Review of Pediatric Chronic Kidney Disease. *Blood Purif* 2016;41:211-217.
2. Ferris ME, Miles JA, Seamon ML. Adolescents and Young Adults with Chronic or End-Stage Kidney Disease. *Blood Purif* 2016;41:205-210.
3. Hattori M, Ito K. [Management of pediatric chronic renal failure]. *Nihon Rinsho* 2004;62(Suppl 6):48-53.
4. Akchurin OM. Chronic Kidney Disease and Dietary Measures to Improve Outcomes. *Pediatr Clin North Am* 2019;66:247-267.
5. Kahn MR, Robbins MJ, Kim MC, Fuster V. Management of cardiovascular disease in patients with kidney disease. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:261-273.



BÖLÜM 12

HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ



HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ

a- Demir Eksikliği Anemisi

Prof. Dr. Ali Ayçiçek

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Demir eksikliği dünyadaki en yaygın beslenme bozukluğudur. Küresel nüfusun %30-50'sinde demir eksikliği anemisi olduğu ve bu bireylerin çoğunun gelişmekte olan ülkelerde yaşadığı tahmin edilmektedir. Türkiye'de 12-36 yaşlarındaki çocukların %10-40'ında demir eksikliği mevcut olup, bu grubun en az %30'u demir eksikliği anemisine ilerler.

Zamanında doğmuş bir bebek, yetişkinlerde 5 gr demire kıyasla yaklaşık 0.5 gr demir ihtiva eder. Doğumdan yetişkinliğe kadar demir miktarındaki bu değişiklik, yaşamın ilk 15 yılında her gün ortalama 0,8 mg demir emilmesi gerektiği anlamına gelir. Hücrelerin dökülmesiyle normal demir kayıplarını dengelemek için küçük bir ek miktar gereklidir. Bu nedenle, çocuklukta pozitif demir dengesini korumak için günde yaklaşık 1 mg emilmesi gerekir. Diyet demirinin genellikle <%10'u emildiğinden, demir seviyelerini korumak için günlük 8-10 mg demir alımı gerekir. Bebeklik döneminde, büyüme en hızlı olduğunda, inek ve anne sütündeki 1 mg/L demir vücut demirini korumayı zorlaştırır. Anne sütü alan bebeklerin bir avantajı vardır, çünkü demiri inek sütü ile beslenen bebeklerden 2-3 kat daha verimli emerler; bununla birlikte, emzirilen bebekler, 6 aya kadar düzenli olarak demir takviyeli gıda alımı olmadığı için demir eksikliği geliştirme riski altındadır.

Etiyoloji

Yenidoğanlardaki demirlerin çoğu dolaşımdaki hemoglobindedir. Yeni doğan bebeğin nispeten yüksek hemoglobin konsantrasyonu hayatın ilk 2-3 ay düştüğünde, önemli miktarda demir geri dönüştürülür. Bu demir depoları genellikle dönem bebeklerde yaşamın ilk 6-9 ayında kan oluşumu için yeterlidir. Demir depoları daha küçük olduğundan, prematüre bebeklerde, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde veya perinatal kan kaybı olan bebeklerde depolar daha erken tükenir. Göbek kordonunun gecikmiş (1-3 dk) bağlanması demir durumunu iyileştirebilir ve demir eksikliği riskini azaltabilirken, erken bağlanması (<30 sn) bebeği demir eksikliği riskini artırır. Bu bebeklerde diyet demir kaynakları özellikle önemlidir. Zamanında doğan bebeklerde, sadece yetersiz diyet demirinin neden olduğu anemi genellikle 9-24 aylarda görülür ve sonrasında nispeten nadirdir. Gelişmiş ülkelerde beslenmeye bağlı demir eksikliği anemisi olan

bebeklerde ve küçük çocuklarda görülen normal beslenme düzeni, genellikle aşırı kilolu veya 12 aydan fazla biberonla beslenen bir çocukta aşırı inek sütü tüketimidir (düşük demir içeriği, süt protein kolitinden kan kaybı). Dünya'da, yetersiz beslenme genellikle demir eksikliğinden sorumludur.

Her demir eksikliği anemisinde kan kaybı olası bir neden olarak düşünülmelidir. Özellikle büyük çocuklarda ve ergenlerde tekrarlayan burun kanamaları ile adet kanamaları dahil kan kayıpları, sıtma gibi hastalıklarda görüldüğü gibi hemoglobini ile intravasküler hemoliz akılda tutulmalıdır. Gizli kanamadan kaynaklanan kronik demir eksikliği anemisine, peptik ülser, Meckeldi vertikülü, polip, hemanjiyom veya enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi gastrointestinal (GI) bir lezyon neden olabilir. Bebeklerde tam inek sütü proteinine maruz kalmanın neden olduğu kronik bağırsak kan kaybı olabilir. Bu bebekler karakteristik olarak daha şiddetli ve yetersiz demir alımından beklenenden daha erken ortaya çıkan anemi geliştirir. Dışkıda devam eden kan kaybı, emzirme veya yaşamın ilk yılında inek sütü girişinin ertelenmesi ve daha sonra miktarın <750 mL/24 saat ile sınırlandırılmasıyla önlenir.

Tanınmayan kan kaybı kronik ishal ve nadiren pulmoner hemosideroz ile de ilişkili olabilir. Gelişmekte olan ülkelerde, kancalı kurt, kıl kurdu ve sıtma enfeksiyonları genellikle demir eksikliğine katkıda bulunur. Demir, mide asidi yardımıyla proksimal duodenumda emildiğinden, gastrik geçiş ameliyatları veya *Helicobacter pylori* enfeksiyonu demir emilimini bozabilir. Benzer şekilde, çölyak hastalığı ve giardiasis iltihabı da demir emilimini engelleyebilir. Ergen kızların yaklaşık %2'sinde, büyük ölçüde ergenlik büyümesi ve adet kan kaybı nedeniyle demir eksikliği anemisi vardır. Demir eksikliği anemisi riski hamile olan veya gebe kalan gençler arasında %30'un üzerindedir.

Klinik

Demir eksikliği anemisi olan çocukların çoğu belirti vermez ve 9-12 aylarda düzenli kan tahlili taraması ile tanımlanır. Normal hemoglobin değerleri yaş, cinsiyet, ırk ve kapiller ya davenöz kan gibi test yöntemine göre değişir. Solgunluk, demir eksikliği anemisinin en tanınmış klinik belirtisidir, ancak hemoglobin 7-8 g/dL'ye düşene kadar genellikle belirgin değildir. En

kolay olarak avuç içi, ayalardaki çizgileri, tırnak yatakları veya konjonktivaların solukluğu saptanır. Ebeveynler genellikle zaman içinde hemoglobinin tipik yavaş düşüşü nedeniyle solgunluğu fark edemezler. Genellikle ilk farkedilen ziyaret gelen komşu ya da akraba olur. Daha büyüklerde soğuğa tahammülsüzlük, halsizlik, çabuk yorulma, hareket sırasında nefes darlığı veya zihin faaliyetlerinin zayıflaması olabilir. Hafif ile orta derecede demir eksikliği anemisinde (6-10 gr/dL hemoglobin seviyeleri), 2,3-difosfoliserat seviyelerinin artması ve oksijen ayrılma eğrisinin kayması dahil olmak üzere telafi edici mekanizmalar belirtilerin azaltıp hafif sinirlilik dışında belirti olmayabilir. Hemoglobin seviyesi <5 g/dL'ye düştüğünde, sinirlilik, iştahsızlık ve uyuşukluk gelişir ve sıklıkla sistolik üfürüm duyulur. Hemoglobin düşmeye devam ederse, taşikardi ve yüksek debili kalp yetmezliği oluşabilir.

Demir eksikliğinin hematolojik olmayan sistemik etkileri vardır. Hem demir eksikliği hem de demir eksikliği anemisi bebeklik döneminde bozulmuş nörokognitif fonksiyonlar ile ilişkilidir. Demir eksikliği anemisi, daha sonra, muhtemelen geri döndürülemez, zihni kusurlarla da ilişkilidir. Demir tedavisi verilsin ya da verilmesin, bu kusurlara neden olan anemi oluşabilmektedir. Bazı çalışmalar, çocuklarda nöbet, felç, nefes tutma atakları ve yetişkinlerde huzursuz bacak sendromunun alevlenmesi riskinin arttığını göstermektedir. Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinin sıklığı ve olumsuz nörogelişimsel sonuçları göz önüne alındığında, demir eksikliği insidansını en aza indirmek önemli bir hedeftir. Demir eksikliğinin diğer hematolojik olmayan sonuçları arasında pika, besleyici olmayan maddeleri alma arzusu ve pagophagia, buz alma arzusu bulunur. Pika, kurşun içeren maddelerin yutulmasına neden olabilir. Eğer kurşun kalem ısırılır ise okul çocukları için önemli bir kurşun kaynağıdır.

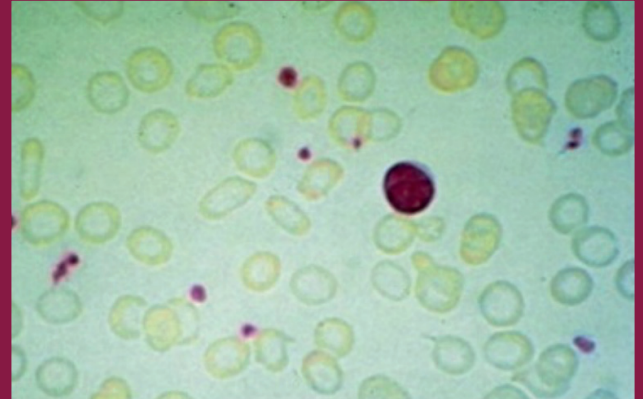
Laboratuvar bulguları

İlerleyici demir eksikliğinde seri biyokimyasal ve hematolojik olaylar meydana gelir. İlk olarak, doku demir depoları tükenir. Bu tükenme, enflamatuvar hastalık yokluğunda vücut demir depolarının bir tahminini sağlayan bir demir depolama proteini olan azalmış serum ferritin ile tanınır. Daha sonra serum demir seviyeleri azalır, serumun demir bağlama kapasitesi (serum transferrin) artar ve transferrin doygunluğu normalin altına düşer. Demir depoları azaldıkça demir, hem oluşturmak için protoporfirin ile kompleks yapılamaz hale gelir. Serbest eritrosit protoporfirinleri birikir ve hemoglobin sentezi bozulur. Bu noktada demir eksikliği, demir eksikliği anemisine ilerler. Hücrelerde daha az hemoglobin bulunduğu, kırmızı kan hücreleri-kırmızı küreler (KK'ler) küçülür ve boyutu değişir. KK boyutundaki değişim, artan kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) ile ölçülür. Bu değişiklikler ortalama KK hacimde (MCV) ve ortalama KK hemoglobinde azalma ile ilişkilidir. MCV'deki

değişiklikler mikrositozu tanımak için yaşa bağlı standartların kullanılmasını gerektirir. KK sayısı da azalır. Retikülosit yüzdesi normal veya orta derecede yükselmiş olabilir, ancak mutlak retikülosit sayıları anemi derecesine yetersiz cevap olduğunu gösterir. Kan yayması, hücre boyutunda önemli farklılıklar olan hipokromik, mikrositik eliptositik veya çubuk şeklindeki KK'ler sıklıkla görülür (Resim 1).

Beyaz kan hücresi (WBC) sayısı normaldir, ancak sıklıkla trombositoz mevcuttur. Demir eksikliği ile birlikte trombositopeni nadiren görülür, bu da tanının kemik iliği yetmezliği bozuklukları ile karışmasına sebep olur. Demir eksikliğinin nedeni olarak kan kaybını dışlamak için gaitada gizli kan bakılmalıdır.

Demir eksikliği anemisinin olası tanısı çoğunlukla yüksek RDW, azalmış KK sayısı, normal WBC sayısı ve normal veya yüksek trombosit sayısı ile mikrositik anemi gösteren tam kan sayımı (CBC) ile konur. Derin anemi daha hızlı bir tanı gerektirmedikçe, diğer karmaşık klinik faktörler mevcut değilse veya anemi demir tedavisine cevap verdiği sürece, serum ferritin, serum demir azalması ve toplam demir bağlama kapasitesi artışı gibi diğer laboratuvar çalışmaları genellikle gerekli değildir. Bir ay demir tedavisinden sonra hemoglobin ≥ 1 g/dL'de bir artış genellikle tanıyı koymak için en pratik araçtır. Anemi yokluğunda demir eksikliği tanısı daha zordur. Serum ferritin, eşlik eden iltihaplanma nedeniyle yanlış negatif sonuçların tanımlanmasına yardımcı olmak için C-reaktif proteini de ölçülebilir. Artmış çözünen transferrin reseptörü ve azalan retikülosit hemoglobin konsantrasyonunu tespit etmek için yapılan testler, eğer daha ucuz hale gelirse artan kullanım bulabilir.



Resim 1. Demir eksikliği anemisinde çevre kanı yayması, eritrositler lenfositlerden daha küçük, ortalarındaki solukluk, çapın 1/3'ten daha fazla, muhtelif boyut ve şekillerde (anizopoikilositoz) küçük, soluk (mikrositik, hipokromik) kırmızı kan hücreleri ile merkezi hemoglobin havuzuna sahip ara sıra hedef hücreler ve biraz uzamış hipokromik mikrositler (kalem hücreleri) bulunur

Ayırıcı Tanı

Mikrositik aneminin en yaygın diğer nedenleri α - veya β -talasemi ve hemoglobinler E ve C dahil diğer hemoglobin hastalıklarıdır. Enflamasyon anemisi genellikle normositiktir, ancak az sayıda olguda mikrositik olabilir. Kurşun zehirlenmesi mikrositik anemiye neden olabilir, ancak daha sıklıkla demir eksikliği anemisinin neden olduğu pika ve sekonder kurşun zehirlenmesi şeklinde olur. Trombosit sayısı anormal olabileceği; WBC ve nötrofil sayıları normal olmalıdır.

Anemi sadece hemoglobin veya hematokrit ile tanımlandığında, sosyoekonomik seviyesi yüksek bir ailede çocukların %60'ında demir eksikliği dışında bir nedene bağlıdır. Bu çocukların demir ile tedavisinde, daha ciddi bir tanının kaçırılmaması için ayırıcı tanıda çok daha dikkatli davranılmalı, sadece tam kan sayımı ile iktifa edilmemelidir. Düzenli hemoglobin veya hematokrit taraması 9-12 ay veya daha erken dönemde tüm çocuklara yapılır (ülkemizde 6. ay), eğer erken doğum, uzun süre hastanede yatış gibi nedenler var ise 4. ayda bakılmalıdır. On ikinci ayda hemoglobin taraması anemi yok ise demir eksikliğini tespit etmez, bunlarda tanımlanmış risk faktörleri varsa tam kan tahlili ile taranmalıdır.

Tedavi

Demir eksikliği anemisinin yeterli miktarda demire düzenli cevabı kritik bir tanı ve tedavi edici göstergesidir. Basit demir tuzlarının (çoğunlukla demir sülfat) oral uygulaması ucuz ve etkili bir tedavi sağlar. Eser element, vitamin veya diğer kan yapıcı maddelerin eklenmesinin basit demir tuzlarına cevabı önemli ölçüde artırdığına dair bir kanıt yoktur. Kalsiyum ve lif demirin emilimini azaltabilir, ancak bu durum C vitamininin birlikte uygulanmasıyla aşılabılır. Çay, demir emiliminin önemli bir baskılayıcısıdır. Demirin hoş olmayan tadı dışında, küçük çocuklarda ağızdan demire karşı tahammülsüzlük nadirdir. Buna karşılık, daha büyük çocuklar ve ergenler bazen daha düşük demir dozlarıyla düzelebilecek GI şikayetlerine sahiptir.

Tedavi edici doz elementer demir cinsinden hesaplanmalıdır. Bir veya 2 dozda günlük toplam 3-6 mg/kg elementer demir dozu yeterlidir, daha şiddetli olgularda daha yüksek doz kullanılabilir. Günlük azami doz 150-200 mg elementer demirdir. Demir sülfat ağırlıkça %20 elementer demir ihtiva eder ve ideal olarak C vitamini içeren meyve suyu ile yemekler arasında verilir, ancak bu zamanlama genellikle terapötik bir doz için kritik değildir. Parenteral demir preparatları, malabsorpsiyon olduğunda veya ağızdan alıma uyum kötü olduğunda dikkate alınır, çünkü oral tedavi etkili, çok daha ucuz ve daha az toksiktir. Gerektiğinde, intravenöz düşük moleküler ağırlıklı demir dekstran, parenteral demir sükröz, ferrik karboksimaltoz ve ferrik glukonat olarak mevcuttur, ancak çocuklarda sadece LMW demir dekstranın kullanımı onaylıdır. Demir tedavisi, özellikle gelişmekte olan

ülkelerde sıtma ve bazı Gram-negatif bakterilerin virülansını artırabilir. Aşırı dozda demir *Yersinia* enfeksiyonu ile ilişkilidir.

Demir tedavisine ek olarak, genellikle diyet danışmanlığı gereklidir. Aşırı süt alımı, özellikle inek sütü sınırlandırılmalıdır. Beslenme ile alınan demir de artırılmalıdır. Hem kaynaklarından elde edilen demir, hem olmayan kaynaklardan elde edilen demirden 10 kat daha fazla biyo yararlanımı vardır. Menoraji ile ortaya çıkan veya fazlalaşan kızlarda demir eksikliği demir tedavisine ek olarak hormon tedavisi gerektirebilir.

Anemi hafifse, tedaviye başladıktan yaklaşık 1 ay sonra kan sayımı tekrarlanmalıdır. Bu noktada, hemoglobin genellikle en az 1-2 g/dL yükselir ve sıklıkla normalleşir. Anemi daha şiddetli ise, genellikle tedaviye başladıktan 48-96 saat içinde bir retikülositozun ortaya çıkmasıyla tanının daha önce doğrulanması yapılabilir. Hemoglobin daha sonra aneminin şiddetine bağlı olarak 0,1-0,4 g/dL/gün artmaya başlar. Demir ilaçları tedavi edici dozda demir depolarını yeniden doldurmak için hemoglobin normalleştikten sonra 2-3 ay daha sürdürülmelidir. Tedaviye cevabı elde edebilmek için iyi bir takip gereklidir. Yeterli dozda demir tedavisine az cevap verdiğinde veya hiç cevap vermediğinde ayırıcı tanıları tekrar gözden geçirilmelidir. Tedaviye uyum veya emilim ile ilgili endişeler varsa, ağızdan demir emilim testi yapılabilir.

Demir eksikliğinde hızlı bir hematolojik cevap güvenle tahmin edilebildiğinden, kırmızı kan takviyesi nadiren gereklidir. Sadece kalp yetmezliğine ait şikayet ve bulgular ortaya çıkmaya başlamış veya anemi ciddi derecede devam eden kan kaybı ile beraber ise düşünülmelidir. Konjestif kalp yetmezliği mevcut ve hali hazırda ciddi kanama olmadığı sürece kan nakli yavaş yapılmalıdır.

Demir-dirençli Demir Eksikliği Anemisi

Demir-dirençli demir eksikliği anemisi (IRIDA), demirin hem emilimi hem de kullanımındaki kusurlarla ortaya çıkan, nadir, otozomal resesif sistemik demir dengesi durumudur. IRIDA'lı hastalarda oral demir tedavisine dirençli ve parenteral demir uygulamasına sadece kısmen cevap veren demir eksikliği anemisi görülür.

Etiyoloji

IRIDA, TMPRSS6 genindeki (transmembran serin proteazı 6) fonksiyon kaybı mutasyonlarından kaynaklanır. IRIDA fenotipi ile en az 45 farklı TMPRSS6 mutasyonu ilişkilendirilmiştir ve çoğu mutasyon bireysel akrabalara özgü görünmektedir. IRIDA'nın altında yatan genetik kusur, sistemik demir dengesinin merkezi hormonal regülatörü olarak görev yapan hepatositler tarafından salınan küçük bir peptid olan düzensiz hepcidin üretimiyle sonuçlanır. Hepsidin, demirin bağırsak enterositlerinden ve retikuloendotelial makrofajlardan (fagosite edilmiş yaşlanmış

KK'lerden demiri geri dönüştüren) demir arzını sınırlandırarak dolaşım içine girmesini düzenler.

Klinik Bulgular

IRIDA'lı hastalar, genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkan şiddetli hipoferrimi ile giden hipokrom-mikrositer anemi gösterir. Uygun doz ve süreye sahip bir oral demir tedavisi ile genellikle hematolojik bir cevap elde edilemez. Kısmi bir düzelme gözlemlendiğinde, ağızdan demir tedavisi kesilmesinden sonra tekrar düşer ve hipoferrimi devam eder. IRIDA hastalarında doğumda anemi tespit edilmemiştir ve klinik fenotipin yalnızca yenidoğan döneminden sonra geliştiği bildirilmiştir. Kronik demir eksikliğine rağmen, etkilenen bireylerin uzun süreli takipte normal büyüme ve nörokognitif gelişim gösterdikleri bildirilmiştir. Anemi ve mikrositoz, çocuklukta büyüme için daha büyük demir ihtiyacının olduğu yaşlarda gelişme eğilimindedir. Bununla birlikte, bazı durumlarda, anemi yetişkinliğe kadar tanınmayabilir, bu da IRIDA'nın gözden kaçabileceğini düşündürmektedir.

Laboratuvar Bulguları

IRIDA'lı çocuklar tipik olarak orta ila şiddetli mikrositik anemi (hemoglobin, 6-9 g/dL) ile başvururlar. KK indeksleri çok düşük eritrosit MCV (tipik olarak; 45-65 fL) için dikkate değerdir. Çevre kan yaymasında KK görünümü, ciddi edinilmiş demir eksikliği anemisinde gözlenenene benzer, boyut ve şekil bakımından artmış hipokromik, mikrositik KK'ler görülür. Hipoferrimi şiddetlidir, transferrin doygunluğu tipik olarak <5'tir.

Tedavi

IRIDA'nın altta yatan patofizyolojisi nedeniyle, anemiyi düzeltmek için parenteral demir takviyesi gereklidir. Parenteral demir tedavisi vücut demir depolarını yükseltse de, hematolojik cevap genellikle yavaştır ve tamamen düzelmez.

KAYNAKLAR

1. Rothmann JA. Iron-Deficiency Anemia. Nelson Textbook of Pediatrics, Chapter 482, 2522-2526.e1
2. Finberg KE. Iron-Refractory Iron-Deficiency Anemia. Nelson Textbook of Pediatrics, Chapter 482, 2522-2526.e1

b- Megaloblastik Anemiler

Prof. Dr. Ali Ayçiçek

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Giriş

Megaloblastik anemi, bozulmuş DNA sentezinin neden olduğu bir grup bozukluğu tanımlar. Kırmızı kan (KK) hücreleri her gelişim aşamasında normalden daha büyüktür ve çekirdeği ve sitoplazması arasında olgunlaşmada uyumsuzluk vardır. Gecikmiş nükleer gelişme, hücre bölünmeleri ilerledikçe giderek daha belirgin hale gelmektedir. Miyeloid ve trombosit öncüleri de etkilenir ve kemik iliğinde dev metamiyelositler ve nötrofil bantları bulunur. Sıklıkla ilişkili bir trombositopeni ve lökopeni vardır. Periferik kan yayması, artmış ortalama kırmızı küre hacmi (MCV) olan büyük, genellikle oval KK'ler ile dikkat çekicidir. Nötrofillerde karakteristik olarak segment artışı vardır ve birçoğunda >5 lob bulunur. Çocukluk çağı megaloblastik anemi olgularının çoğu, DNA sentezi için gerekli olan vitaminler olan folik asit veya B₁₂ vitamini (kobalamin) eksikliğinden kaynaklanır (Tablo 1). Nadiren, bu anemilere doğuştan gelen metabolizma hataları neden olabilir. Yetersiz beslenmeden kaynaklanan megaloblastik anemiler ülkemiz ve dünya genelinde çapında önemli bir yere sahiptir.

Vitamin B₁₂ (Kobalamin) Eksikliği

Tüm biyolojik olarak aktif kobalaminleri kapsayan genel bir terim olan B₁₂ vitamini, merkezi, fonksiyonel bir kobalt atomu ve düzlemsel bir korrin halkası olan suda çözünür bir vitamindir. Metilkobalamin ve adenoil kobalamin metabolik olarak aktif türevlerdir. Homosisteinin metiyonine metilasyonu (metiyonin sentaz yoluyla) ve metil-malonil-koenzim A'nın (CoA) süksinil CoA'ya (L-metil-malonil-CoA mutaz yoluyla) dönüştürülmesini içeren 2 temel metabolik reaksiyonda kofaktördür. Bu enzimatik reaksiyonların ürün ve yan ürünleri DNA, RNA ve protein sentezi için hayati öneme sahiptir.

Kobalamin (Cbl) sadece mikroorganizmalar tarafından sentezlenir ve insanlar ihtiyaçları için diyet kaynaklarını (et, yumurta, balık ve süt dahil hayvansal ürünler) tüketmelidir. Folattan farklı olarak, büyük çocuklar ve yetişkinler 3-5 yıl sürecek yeterli B₁₂ vitamini deposuna sahiptir. B₁₂ vitamini depoları düşük olan annelerden doğan bebeklerde, Cbl eksikliğinin klinik belirtileri yaşamın ilk 6-18 ayında belirginleşebilir.

Metabolizma

Normal şartlar altında, Cbl midede bulunan gıda proteininden peptik sindirim yoluyla salınır. Cbl daha sonra tükürük glikoproteini olan haptokorrine (HC) bağlanır. Bu kompleks

duodenuma taşınır, burada HC pankreatik proteazlar tarafından sindirilir ve Cbl serbest bırakılır. Cbl daha sonra mide parietal hücreleri tarafından üretilen başka bir glikoprotein olan intrinsik faktöre (IF) bağlanır. IF-Cbl kompleksi daha sonra reseptör aracılı endositoz ile distalileum mukozal hücrelerine girer. IF-Cbl reseptörleri, toplu olarak cubam olarak bilinen 2 protein, cubilin ve amnionless kompleksinden oluşur. Enterositlerin içine girdikten sonra sonra, lizozomda IF parçalanır ve Cbl salınır. Taşıyıcı ABCC1 (MRP1 olarak da bilinir), taşıma proteini transkobalamine (TC) bağlı Cbl'yi hücreden dışarı aktarır. Kan dolaşımında Cbl, TC (yaklaşık %20) veya HC ile ilişkilidir. TC, reseptörü ile lizozoma alınıp reseptörü ile kompleksleştikten sonra B₁₂'nin hücreler arasında taşınmasına aracılık eder. TC'nin lizozomal bozulması, daha fazla işlendiği hücrede kalan Cbl'yi serbest bırakır. İki farklı membran proteini, Cbl'yi lizozomal membran boyunca sitoplazmaya taşır. Cbl'ler sitoplazmada, hücresel ihtiyaçları karşılamak için metil Cbl ve adenosil Cbl sentez yollarına tahsis edilebilen ortak bir ara maddeye işlenir. Cbl C lokusunun bir ürünü olan MMACHC proteininin lizozomdan çıkan Cbl'leri kabul ettiği varsayılmaktadır. HC için kesin bir rol henüz belirlenmemiştir, ancak B₁₂ depolamasında rol oynayabilir.

Etiyoloji

B₁₂ vitamini eksikliği, yetersiz Cbl diyet alımı, IF eksikliği, IF-Cbl'nin barsak emiliminde bozulma veya B₁₂ vitamini taşıma proteininin olmamasından kaynaklanabilir.

Yetersiz B₁₂ Alımı

Bebeklerde B₁₂ vitamini eksikliği çoğunlukla B₁₂ eksikliği olan annelerin anne sütündeki düşük Cbl düzeylerinden kaynaklanır. İlişkili megaloblastik anemi sıklıkla yaşamın 1. yılında görülür. Maternal yetersizlik, pernisiyöz anemi veya *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, çölyak hastalığı, Crohn hastalığı veya pankreas yetmezliği gibi gastrointestinal bozukluklardan kaynaklanabilir. Önceki gastrik bypass cerrahisi, proton pompası inhibitörleri ile tedavi veya sıkı bir takviye edilmemiş vejetaryen diyetten yetersiz alım da söz konusudur. Ancak, uterusdaki aktif plasental Cbl taşınmasının bir sonucu olarak, B₁₂ yetersiz annelerin çoğu çocuğu, yeterli prenatal gelişimi desteklemek için yeterli Cbl seviyelerini korur. Bu tür bebekler, tükenmesi yavaş yavaş klinik belirtilerle ilişkili olan düşük B₁₂ depolarıyla doğmaktadır. B₁₂ vitamini eksikliğinin telafisi genellikle hızlı iyileşme

Tablo 1. Kırmızı küre makrositöz sebepleri

Sebepler	Eşlik eden kan bulguları
Megaloblastik anemi	
Kobalamin (vitamin B ₁₂) eksikliği Folat eksikliği Antifolat ilaçlar (örn, metotreksat) Sitotoksik ilaçlar (örn, hidroksiüre, 5-FU) İmmün baskılayıcı ilaçlar (örn, azathioprin) Tiamin-yanıtlı anemi Herediter orotik asidüri	Artmış segmentli nötrofiller dahil megaloblastik değişiklikler makrositöz şiddetli hale gelebilir. Hafif retikülositopeni Pansitopeni (megaloblastik süreç ağır olduğunda)
Eritrosit üretim bozuklukları	
Aplastik anemi, PRCA, Blackfan-Diamond anemi Bazı sideroblastik anemiler CDA, non-CDA diseritropoes Fanconi anemisi Miyelodisplazi, miyeloproliferatif hastalıklar	Megaloblastik olmayabilir Bazı bozukluklar diseritropoez ve bazen hipozmente nötrofiller içerir Makrositöz sıklıkla şiddetli olabilir (örn, aplastik süreçler) Retikülositopeni (genellikle şiddetli)
Retikülositöz	
Kronik hemolitik anemi	Megaloblastik değil; nötrofillerde segment artışı yok
İlaç ve toksinler	
Alkol bağımlılığı Bazı antiviral ilaçlar (örn, nükleozid RT inhibitörleri) Bazı antikonvülzan ilaçlar	Makrositöz mekanizması genellikle bilinmemektedir Nötrofillerde segment artışı yok Makrositler nadiren oval
Hemolitik olmayan hastalıklar	
Kronik karaciğer hastalıkları Hipotiroidi Bakır eksikliği	Megaloblastik değil; nötrofillerde segment artışı yok
Hatalı sonuç	
Soğuk aglütininlerle KK toplanması; Bazı sıcak KK antikorları Ağır hiperglisemi Hiponatremi	Megaloblastik değil; nötrofillerde segment artışı yok Yüksek MCV ile normal morfolojik muayene arasındaki tutarsızlık

5-FU: 5-florourasil, PRCA: Saf kırmızı hücre aplazisi, CDA: Konjenital diseritropoetik anemi, RT: Radyoterapi, KK: Kırmızı kan, MCV: Kırmızı küre hacmi

ile sonuçlanır, ancak eksik süre ne kadar uzun olursa kalıcı sakatlık olasılığı o kadar artar. Yenidoğan tarama programları propiyonil karnitinde bir artış nedeniyle maternal-yenidoğan beslenme B₁₂ eksikliğini tespit edebilir, ancak metilmalonik asit ölçümü kullanılarak daha yüksek hassasiyet vardır. Yüksek gelirlili ülkelerde, çocukluk veya ergenlik döneminde diyet eksikliği nadirdir, ancak katı vejetaryen veya vegan diyetinden kaynaklanabilir. Günlük gereksinimler 0.4-2.4 µg arasında değişir.

Bozulmuş B₁₂ Vitamini Emilimi

Gastrik cerrahi veya gastrik asit sekresyonunu bozan ilaçlar IF eksikliğine ve B₁₂ vitamini emiliminin azalmasına neden olabilir. Pankreas yetmezliği bölünme ve IF kompleks oluşumu nedeniyle Cbl eksikliğine yol açabilir. Yenidoğanda nekrotizan enterokolit, enflamatuvar barsak hastalığı, Çölyak hastalığı veya terminal ile umun cerrahi olarak çıkarılması olan hastalar da B₁₂ vitamini emilimi bozulabilir. Divertikül içinde barsak bakterilerinin aşırı büyümesi veya ince bağırsağın divertikül ve gelişim bozuklukları, vitamini tüketerek (veya rekabet ederek) veya kompleksini IF ile

bölerek B₁₂ vitamini eksikliğine neden olabilir. Bu durumlarda, hematolojik yanıt uygun antibiyotik tedavisini takip edebilir. Endemik bölgelerde, balık tenya *Dipyllobothrium latum* üst ince bağırsağı istila ettiğinde, benzer mekanizmalar etkili olabilir. Bu gibi durumlarda megaloblastik anemi meydana geldiğinde, serum B₁₂ vitamini seviyesi düşüktür ve mide sıvısı IF içerir.

Kalıtsal İntrinsik Faktör Eksikliği (HIFD)

IF geninde gastrik IF veya fonksiyonel olarak anormal IF eksikliği üreten çeşitli mutasyonların neden olduğu nadir bir otozomal resesif bozukluktur. HIFD, mide asidinin normal olarak salgılanması ve midenin histolojik olarak normal olması nedeniyle tipik yetişkin pernisiyöz anemiden farklıdır. Antikorlar veya endokrin anormallikleri ile ilişkili değildir. Daha sonra açıklanan Imerslund-Grasbeck sendromunun aksine, HIFD sadece nadiren proteinüri ile ilişkilidir. Semptomlar erken yaşta (6-24 ay) belirginleşir, anne rahminde alınan B₁₂ vitamini depoları tükenmiştir. Anemi şiddetlendikçe halsizlik, sinirlilik, iştahsızlık ve halsizlik ortaya çıkar. Dil düz, kırmızı ve ağırlıdır. Nörolojik belirtiler ataksi, paresteziler, reflekslerde azalma,

Babinski refleksleri ve klonusu içerir. Ağızdan B₁₂ vitamini genellikle etkisizdir ve emilim kusurunu atlamak için ömür boyu kas içi (IM) veya burun içi Cbl (ülkemizde şimdilik yok) kullanılmalıdır. Doğal form olan hidroksikobalaminin (OHCbl), sentetik form olan siyanokobalamininden (CNCbl) daha etkili olduğuna veriler mevcuttur.

Klinik Bulgular

Cbl eksikliği olan çocuklar genellikle zayıflık, uyuşukluk, beslenme güçlükleri, gelişememe ve sinirlilik gibi B₁₂ eksikliğine has olmayan bulgular gösterirler. Diğer yaygın bulgular arasında solukluk, glossit, kusma, ishal ve sarılık bulunur. Nörolojik semptomlar arasında parestezi, duyuşal bozukluklar, hipotoni, nöbetler, gelişmede gecikme ve/veya gerileme, nöropsikiyatrik değişiklikler ve beyin/omurga MRG değişiklikleri sayılabilir. B₁₂ vitamini eksikliğinden kaynaklanan nörolojik belirti ve bulgular, kan ile ilgili olanların yokluğunda ortaya çıkabilir.

Laboratuvar Bulguları

Folat ve Cbl eksikliğinin hematolojik belirtileri aynıdır. Cbl eksikliğinden kaynaklanan anemi, eritrositlerin belirgin makroovalositozu ile makrositiktir. Nötrofiller büyük ve aşırı duyarlı olabilir. İleri olgularda, aplastik anemi veya lösemiye düşündürülen nötropeni ve trombositopeni oluşabilir. Serum B₁₂ vitamini seviyeleri düşüktür ve metilmalonik asit ve homosisteinin serum konsantrasyonları genellikle yükselir. Serum demir ve serum folik asit konsantrasyonları normal veya yüksektir. Serum laktat dehidrogenaz aktivitesi etkisiz eritropoezin bir yansıması olarak belirgin şekilde artar. Serum bilirubin düzeylerinde (2-3 mg/dL) orta yükselmeler görülebilir. İdrarda aşırı metilmalonik asit atılımı (normal: 0-3,5 mg/24 saat) B₁₂ vitamini eksikliğinin güvenilir ve hassas bir indeksidir.

Tanı

Muhtemel Cbl eksikliğinin klinik olarak tanınması için detaylı bir tıbbi öykü gereklidir. Klinik semptomlar, diyet öyküsü, hastalıklar, ameliyatlar veya ilaçlarla ilgili bilgiler önemli ipuçları sağlayacaktır. Fizik muayenede sinirlilik, çabuk yorulma, halsizlik, solgunluk veya özgül nörolojik semptomlar gibi ilgili bulgular saptanabilir. Laboratuvar bulgularının taranması önemli bilgiler sunar, ancak B₁₂ vitamini eksikliğinin ve nedeninin teşhisini doğrulamak için daha odaklanmış testler gerekecektir. Cbl eksikliği genellikle kandaki toplam veya TC'ye bağlı B₁₂ vitamini ölçülerek belirlenir. Son derece düşük bir seviye genellikle tanınmasıyla birlikte, şu anda mevcut olmayan tahliller kullanılarak yanlış negatifler ve yanlış pozitifler yaygın olduğu için durum böyle olmayabilir. Sonuç olarak, özellikle klinik semptomlar, makrositik anemi, anormal kan yayması ve normal folat seviyesi karşısında B₁₂ vitamini eksikliğini göz önünde bulundurmak akıllıca olacaktır. Tedavi edilmeyen hastalarda, metilmalonik asit ve toplam homosistein

seviyeleri genellikle yararlıdır, çünkü B₁₂ eksikliği klinik bulguları olanların çoğunda büyük oranda yükselirler. Yine, aşırı üriner metilmalonik asit atılımı da B₁₂ eksikliğinin hassas bir testidir. Böbrek yetmezliğinde mütevazı artışlar meydana gelse, yüksek metilmalonik asit B₁₂ eksikliği için oldukça özgüdür. Bununla birlikte, özellikle, serum homosistein de folat eksikliği, homosistinüri ve böbrek yetmezliğinde yükseleceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedavi

Çocuklarda B₁₂ vitamini eksikliğinin nedeni, sonuçta tedavi dozajını ve uygulama yolunu ve tedavi süresini belirlemektedir. Vitamin B₁₂'nin, IM uygulama için ampül ve ağızdan almak için tabletleri mevcuttur. Doz ayarlamaları klinik durum ve laboratuvar değerlerine göre yapılmalıdır. B₁₂ vitamini için fizyolojik gereksinim yaklaşık 1-3 ug/gündür. Hematolojik cevaplar, küçük dozlarda mümkün olup, B₁₂ vitamini eksikliğinin teşhisi şüphe duyulduğunda veya aneminin şiddetli olduğu ve daha yüksek başlangıç dozlarının ciddi metabolik rahatsızlıklara neden olabileceği durumlarda, 1-5 mikrogram deneme dozu yapılarak netice değerlendirilmez.

Ağızdan yeterli kırmızı et tüketimi olan hastalarda IM tercih edilmelidir. İstisna durumlar hariç tutulmak kaydı ile günlük ihtiyaç göz önüne alındığında beş ampüllük bir kutu eksikleri karşılayıp, bir yıllık ihtiyacı ziyadesi ile karşılayabilir.

Diğer Nadir Megaloblastik Anemiler

Orotik asidüri

Orotik asidüri genellikle yaşamın birinci yılında ortaya çıkan nadir bir otozomal resesif bozukluktur ve büyüme yetmezliği, gelişimsel gecikme, megaloblastik anemi ve orotik asidin artan idrar atılımı ile karakterizedir. Nadiren, orotik asidüri megaloblastik anemi olmadan ortaya çıkar. Bu kusur, pirimidinlerin *de novo* sentezindeki en yaygın metabolik hatadır ve bu nedenle nükleik asit sentezini etkiler. Kalıtsal orotik asidüri genel formuna, pirimidin nükleotid sentezinde 2 ardışık enzimatik adım olan orotik fosforibosil transfer az ve orotidin-5-fosfat dekarboksilaz eksikliği (tüm vücut dokularında) neden olur. Tanı, normal serum B₁₂ ve folat seviyeleri ile şiddetli megaloblastik anemi varlığı ve TC eksikliği bulunmaması ile konur. Artmış idrar orotik asit bulunarak öntanı konulur. Bununla birlikte, tanının doğrulanması, hastanın eritrositlerinde transferaz ve dekarboksilaz enzimlerinin tahlilini gerektirir. Gelişme ve zihinsel engellilik genellikle bu duruma eşlik eder. Anemi, B₁₂ vitamini veya folik aside dirençlidir, ancak üridin uygulamasına derhal cevap verir.

Tiamine duyarlı megaloblastik anemi (Rogers sendromu)

Megaloblastik anemi, sensorinöral sağırılık ve diabetes mellitus ile karakterize çok nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır.

Konjenital kalp defektleri, aritmiler, görme problemleri, kısa boy, her üç seride miyelodisplazi ve felç de tanımlanmaktadır. Tiamine duyarlı megaloblastik anemi genellikle bebeklik döneminde ortaya çıkar, ancak bazen çocukluk ve ergenlik döneminde gelişebilir ve etnik olarak farklı birkaç toplulukta ortaya çıkar. Kemik iliği sadece megaloblastik değişikliklerle değil, aynı zamanda halkalı sideroblastlarla da karakterizedir. Kusura, yüksek afiniteli bir plazma membrantiamin taşıyıcısını kodlayan kromozom 1 üzerindeki SCL19A2 genindeki mutasyonlar neden olur. Sürekli tiamin takviyesi genellikle anemi ve diyabeti tersine çevirir, ancak mevcut işitme kusurlarını ortadan kaldırmaz.

Folik Asit Eksikliği

Yer darlığından ve memleketimizde eksikliğin nadir görülmesinden dolayı derste bahsedilmemiştir.

KAYNAK

Thornburg CD. Megaloblasticanemias. Nelson Textbook of Pediatrics, Chapter 481, 2517-2521.e3



c- Aplastik Anemi

Prof. Dr. Suar Çakı Kılıç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ

Aplazi; bir organ veya dokunun kusurlu gelişimi veya doğuştan bir organ veya dokunun bulunmaması olarak tanımlanır. Aplastik anemi ise anormal infiltrasyon ve retikülin lif artışı olmadan hiposellüler kemik iliği ve pansitopeni ile seyreden idiyopatik/ idiyosenkrazik veya kalıtsal kemik iliği yetersizliğidir. Aplastik aneminin (AA) yıllık insidansı 2-4/milyondur. Her yaş grubunda görülse de genç erişkinlerde daha siktir. Altmış yaş üzerinde görülme olasılığı tekrar artar.

ETİYOLOJİ

Etiyolojide edinsel ve kalıtsal nedenler rol oynamaktadır. Sitotoksik ilaçlar, radyasyon, graft versus host hastalığı, aplastik kriz, hemofagositik sendrom, hiposellüler myelodisplastik sendrom/akut myeloid lösemi, büyük granüler lenfositöz/ lösemi ile idiyopatik/idiyosenkrazik AA edinsel nedenler arasındadır. Fanconi AA, diskeratozis konjenita, Schwachman Diamond sendromu ile megakaryositik trombositopeni kalıtsal nedenlerdir.

İdiyopatik Aplastik Anemi

İdiyopatik AA'da çoğunlukla altta yatan neden bulunamaz. AA ile en sık ilişkilendirilen nedenler arasında, ilaçlar (antibiyotikler, anti-enflamatuvar ilaçlar, antikonvülzanlar, antitiroid ilaçlar, antidepresanlar, oral antidiyabetikler ve antimarialiyal ilaçlar), virüsler (hepatit) ve kimyasal toksinler (benzen ve pestisidler) yer almaktadır.

Klinik bulgular lökopeni, anemi ve trombositopeniye bağlı olarak gelişir. Belirti ve bulgular aniden ortaya çıkabileceği gibi hastalık sinsi başlangıçlı da olabilir. Efor dispnesi, halsizlik, kanama eğilimi, kolay çürük oluşumu, diş eti kanaması, hipermenore, ateş, tekrarlayan enfeksiyonlar görülür. Enfeksiyon etkeni çoğu kez bakteriyeldir. Mantar enfeksiyonları da sıklıkla görülebilir. Fizik muayenede solukluk, peteşi ve ekimoz gibi kanama bulgularının varlığı saptanabilir. AA'da organomegali ve lenfadenopati beklenmez.

TANI

Tam kan sayımı ve retikülosit sayımında pansitopeni görülür. Displazi ya da atipik hücre görülmez. Mutlak retikülosit sayısı

düşüktür. Periferik yaymada normositer veya makrositer eritrositler ve trombosit azlığı izlenir. Kemik iliği aspirasyonunda hücreden fakir bulunur. Kemik iliği biyopsisinde ise kemik iliğinde yağ dokusu artışı saptanır. İnfiltrasyon ve bağ dokusu artışı yoktur. Az sayıda normal hematopoietik hücre vardır. İlikte hematopoez megaloblastik değildir, ancak hafif diseritropoez görülebilir. Kemik iliğinden sitogenetik tetkik (40 yaş altı hastalar için çevresel kandan kromozom fragilitesi gösteren genetik testler): Fanconi AA ayırıcı tanısı için gereklidir. CD55, CD59 ekspresyonuna yönelik akım sitometrik inceleme ise paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH) klonu varlığını değerlendirmek ve hipoplastik PNH tanısı için gereklidir. Tanıda aynı zamanda vitamin B12 ve folat düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri, viral seroloji (hepatit A, B, C; EBV; CMV, HIV) çocuklarda HbF düzeyi, anti-nükleer antikor ve anti-dsDNA bakılmalıdır. Akciğer grafisi ile batın ultrasonografisi tanıda yararlıdır. Transfüzyon yapılacak hastalarda bazal serum ferritin düzeyi tayini gerekir.

AA'nın ağırlığı tedavinin belirlenmesi için önemlidir. Nötrofil, retikülosit, trombosit değerlerine göre ağır olmayan, ağır ve çok ağır olarak sınıflandırılır (Şekil 1).

	Periferik kanda sitopeni	Kemik iliği sellülaritesi
Ağır AA	Aşağıdakilerin en az ikisinin olması Nötrofiller <500/mm ³ Trombositler <20.000/mm ³ Retikülositler <20.000/mm ³	<%25 VEYA %25-50 ve hematopoietik elemanlar <%30
Çok ağır AA	Yukarıdakinin aynısı, ancak Nötrofiller <200/mm ³	
Ağır olmayan AA	Yukarıdaki kriterleri karşılamayan pansitopeni	

Şekil 1. Nötrofil, retikülosit, trombosit değerlerine göre ağır olmayan, ağır ve çok ağır olarak sınıflandırılır

TEDAVI

Destek Tedavi Yaklaşımları

Transfüzyon

Semptomatik anemi ve/veya kanaması olan hastalara transfüzyon yapılması gereklidir. KHN adayı olan hastalarda alloimmünizasyonu önlemek amacıyla çok gerekmedikçe eritrosit transfüzyonu yapılmamalıdır. Kan ürünleri ışınli, filtreli verilmemelidir. Aile üyelerinden kan transfüzyonu yapılmamalıdır. Mümkün olduğunca az sayıda verici kanına maruz bırakmak amacıyla aferez trombosit üniteleri tercih edilmelidir.

Anti-mikrobiyal tedavi

Önemli olup AA'da en sık ölüm nedeni bakteri ya da mantar enfeksiyonlarıdır. Ancak çoğu kez profilaktik anti-mikrobiyal tedavi gerekmez. Enfeksiyon varlığı düşünüldüğünde kültür sonuçları beklenmeden uygun anti-mikrobiyal tedavi başlatılmalıdır. İmmünoşüpresif tedavi uygulanan hastalarda en az 6 ay süreyle Pneumocystis jirovecii profilaksisi yapılmalıdır. Büyüme faktörlerinin rutin kullanımı önerilmemektedir. Kortikosteroid tedavisi ise ciddi allerjik reaksiyonları engellemek amacıyla ATG tedavisi sırasında kullanılmalıdır.

Küratif Tedaviler

Ağır olmayan AA tedavisi

Tedavi sitopenilerin derecesine göre belirlenir. Asemptomatik sitopeni tedavi gerektirmez. Semptomatik hastalarda ya da sitopenilerin ciddi risk yarattığı durumlarda anti-T-lenfosit globulin (antitimosit globulin) ve siklosporin ya da tek başına siklosporin tedavisi uygulanır.

Ağır AA tedavisi

Allojenik kök hücre nakli (KHN); HLA uyumlu kardeş/akraba vericisi olan 40 yaş altı hastalar için ilk tedavi seçeneğidir. İmmünoşüpresif tedavi: ATG ve siklosporinin birlikte kullanılır. Diğer tedavilerden anabolizan steroid oksimetolon, AA tedavisinde ilk basamak tedavi olarak önerilmez.

Özel durumlar olarak AA öyküsü olan kadınlara, hastalık nüksüne yol açabileceğinden tekrar gebe kalmaları önerilmez. Hepatite bağlı ağır AA mortalitesi çok yüksek olan bir durumdur ve mümkünse ilk tedavi seçeneği KHN olmalıdır. İmmünoşüpresif tedavi ayrıca düşünülebilir.

Kalıtsal AA

Kalıtsal kemik iliği yetersizliği sendromları pansitopeni ile sonuçlanan ve tek bir hematopoetik seriye ait yetersizliklerden oluşur. Başlıca kalıtsal AA nedenleri Fanconi AA, diskeratozis

konjenita, Diamond Blackfan anemisi, konjenital nötropeniler (Shwachman Diamond sendromu, ağır konjenital nötropeni, Kostmann sendromu, siklik nötropeni ve daha nadir diğer hastalıklar) ile konjenital amegakaryositik trombositopeni ve radius yokluğu ile giden trombositopeni sendromudur.

Fanconi AA

Fanconi anemisi heterozigot frekansı genel popülasyonda 1/300 olan, çoğunlukla otozomal resesif geçişli, nadiren X'e bağlı resesif kalıtılan, genellikle çoklu doğumsal anomalilerin eşlik ettiği ve kansere eğilim yaratan bir kalıtsal kemik iliği yetmezliğidir. Tanıda DEB (Diepoksibutan) veya Mitomisin C (MMC) ile kromozom kırığı analizi yapılmalıdır. Genetik mutasyon analizi de tanısal bir yöntemdir, rutinde uygulanmamaktadır. Tedavide kan ürünleri, antibiyotik ve antifibrinolitik ajanlar gibi destek tedaviler uygulanır. Kesin tedavi ise hematopoetik KHN'dir.

Diskerozis konjenita

Ektodermal displazi triadı ile karakterize olan konjenital kemik iliği yetmezliğidir. Üst gövde ve boyunda anormal deri pigmentasyonu, tırnaklarda displazi ve oral müköz membranlarda lökoplaki tanıda önemli bulgulardır.

Tanı için ortalama yaş 15, mukokutanöz bulguların gelişim yaşı ortalama 6-8 yaştır. Önce tırnak değişiklikleri gelişir, ancak hematolojik bozukluklar mukokutanöz değişikliklerden önce ortaya çıkabilir. Pansitopeni ortalama 10 yaşta gelişir. Kırk yaşında hastaların yaklaşık %50'sinde ağır AA gelişirken, %90'ın üzerinde hastada en azından tek bir seride sitopeni vardır. Anemide MCV ve fetal hemoglobin yüksektir. Klasik tanısal triadı oluşturan displazilerin ikisini ve mutasyonu bilinen veya çok kısa telomeri olan hastalarda ilişkili anomalilerden herhangi birisinin varlığı ve DK tanısı kesin olan bireyin bulunduğu ailenin bir üyesinde kısa telomer varlığı tanı için yeterlidir. Kemik iliği yetmezliği ve kanser yatkınlığı en önemli ölüm nedenleridir.

Destek tedavi olarak kan ürünleri, antibiyotik ve antifibrinolitik ajanlar uygulanır. Hematopoetik KHN: HLA uyumlu akraba vericisi veya kabul edilebilir alternatif vericisi olan ve DK ilişkili kontrendikasyonları olmayan hastalarda gerçekleştirilir. Diğer tedavi yaklaşımları olarak KHN yapılamayan hastalarda androjen, G-CSF ve eritropoetin tedavisi uygulanabilir, ancak yanıtlar geçicidir. İmmünoşüpresif tedavi etkisizdir.

Diamond Backfan Anemisi

Kemik iliğinde kırmızı kan hücrelerinin yetersizliği, konjenital anomaliler ve kansere yatkınlık ile karakterli kalıtsal kemik iliği yetmezliğidir. Hastalığın ribozomal proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlarla ilişkisi gösterilmiş olup, bugün için 9 ayrı mutasyon tanımlanmıştır.

Olguların %50'sinde otozomal dominant kalıtım mevcuttur. Anemi genellikle hayatın 2. ayında ortaya çıkar ve DBA için

ortanca tanı yaşı 3-4 aydır. Anemi doğumda görülebilir, genellikle makrositer, daha az sıklıkla normositerdir. Retikülositopeni izlenir. Beyaz küre ve trombosit sayısı genellikle normaldir, bazen nötropeni, trombositopeni veya trombositoz eşlik edebilir. Çoklu konjenital anemiler görülebilir.

Tedavi belirlenirken hastanın hemoglobin seviyesinin yanı sıra fiziksel büyüme ve kognitif gelişmesi de değerlendirmeye alınmalıdır. Bir yaşın altındaki olgularda steroidin lineer büyüme, fiziksel ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi çok belirgin olduğu için steroid başlanması bir yaş sonrasına ertelenip, olgular bu döneme kadar kronik transfüzyon ile izlenmelidir. Steroid tedavisine yanıt vermeyen olgularda hematopoetik KHN yapılmalıdır.

Shwachman Diamond Sendromu

Klinikte ekzokrin pankreas yetmezliği (ishal), bozulmuş hematopoez (özellikle nötropeni) görülür. Otozomal resesif geçişlidir. *SBDS* gen mutasyonu görülür. Lösemi eğilimi olabilir. Destek tedaviler ve hematopoetik KHN yapılabilir.

KAYNAKLAR

1. Kemik iliği yetersizlikleri tanı ve tedavi klavuzu. Türk Hematoloji Derneği, sürüm 1-Temmuz 2011.www.thd.org.tr
2. Shallis RM, Ahmad R, Zeidan AM. Aplastic anemia: Etiology, molecular pathogenesis, and emerging concepts. *Eur J Haematol.* 2018;101:711-720.
3. Bacigalupo A. Aplastic Anemia: Pathogenesis and Treatment. *American Society of Hematology Education Book*; 2007:23-28.



d- Hemolitik Anemiler

Prof. Dr. Ali Ayçiçek

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ

Hemoliz, kırmızı kürelerin (KK) erken yıkımı olarak tanımlanır. Yıkım oranı, kemik iliğinin ek KK üretme kapasitesini aştığında anemi ortaya çıkar. Normal KK hayatta kalma süresi 110-120 gündür (yarı ömür: 55-60 gün) ve böylece en yaşlanmış KK'lerin yaklaşık %0,85'i her gün dolaşımdan çekilir ve yenileri ile değiştirilir. Hemoliz sırasında, KK yaşam süresi kısalır, KK sayısı düşer, eritropoetin artar ve kemik iliği eritropoetik aktivitesi uyarılır. Bu dizi, retikülosit sayısındaki bir artışla yansıtılan, artmış KK üretimi ile telafi edici eritroid hiperplazisine yol açar. Kemik iliği, ani gelişen hemolizde 2-3 kat, kronikleştiğinde 6-8 kat artabilir. Retikülosit yüzdesi, hemolize cevap olarak kemik iliği üretiminin büyüklüğünü ölçmek için aşağıdaki gibi düzeltilebilir:

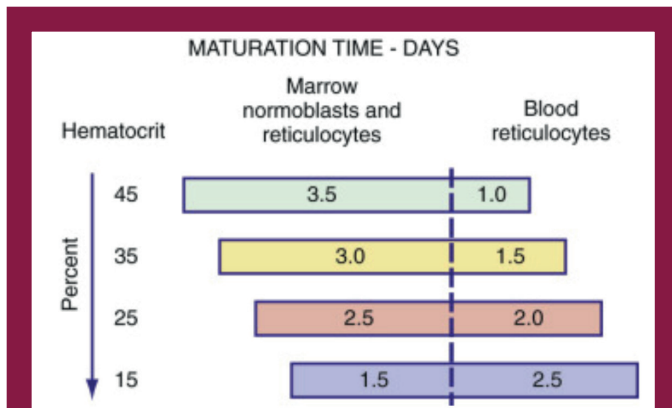
Retikülosit indeksi = %Retikülosit X (Gözlenen hematokrit/ Normal hematokrit) x (1/μ) olup, burada μ, aneminin şiddetine bağlı olarak 1-3 olgunlaşma faktörüdür (Şekil 1). Normal retikülosit indeksi 1,0'dir; bu nedenle indeks eritropoezdeki kat artışını ölçer (örneğin, 2 kat, 3 kat). Retikülosit indeksi esasen günlük KK üretiminin bir ölçüsü olduğundan, olgunlaşma faktörü, μ, bu düzeltmeyi sağlar.

Çevre kanı retikülositleri olgunlaşma süresi, bu bölümdeki düzeltme denkleminde kullanılan μ olarak alınır.

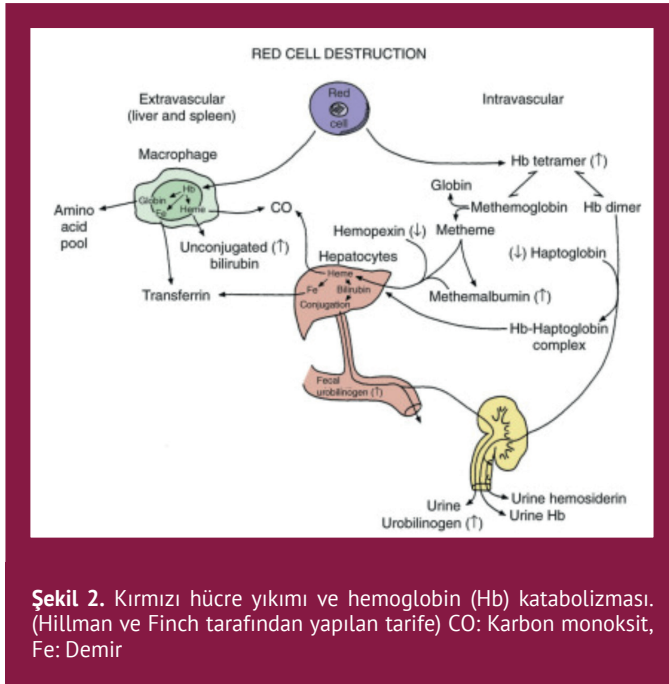
Hemoliz kronikleştiğinde, telafi edici eritroid hiperplazi, medüller boşlukların kortikal kemik aleyhine önemli ölçüde genişlemesine yol açabilir. Bu etki, talasemi gibi ciddi kronik hemolitik anemisi olan çocuklarda özellikle belirgindir. Bu değişiklikler kafatası ve uzun kemiklerin fizik muayenesi veya grafisinde görülebilir. Ağır olgularda, uzun kemik kırığı eğilimi artar. Hemoliz ayrıca hemoglobinin parçalanmasının artmasına neden olur. Bu işlem dolaylı hiper bilirubinemi, hem pigment pigmentlerinin biliyer atılımının artması ve bilirubinatif safra taşı oluşumuyla sonuçlanabilir.

Hemoliz sırasında plazmada hem bağlayıcı proteinler değiştirilir (Şekil 2). Hemoglobin, her ikisi de hem bağlı kompleksler olarak daha hızlı bir şekilde temizlenen haptoglobin ve hemopeksine bağlanır. Oksitlenmiş hem, hemoliz sırasında plazmada artan methemal bumin oluşturmak için albümine bağlanır. Bu hem bağlayıcı moleküllerin kapasitesi aşıldığında, plazmada serbest hemoglobin ortaya çıkar. Plazmada serbest hemoglobin, intravasküler hemolizin birincil kanıtı olarak kabul edilir. Serbest hemoglobin dimerlere ayrılır ve böbrekler tarafından filtrelenir. Hemoglobin için böbreklerin tübül yeniden emme kapasitesi aşıldığında, idrarda serbest hemoglobin görülür. Hemoglobüri olmasa bile, yeniden kaybedilen hemoglobin ve hemoglobin demirinin hemosiderin olarak depolandığı böbrek epitel hücrelerinin dökülmesinden kaynaklanan demir kaybı oluşabilir. Bu demir kaybı kronik intravasküler hemoliz sırasında demir eksikliğine yol açabilir. Dolaşımdaki serbest hemoglobin ve hemin devam eden varlığı, pulmoner hipertansiyon, tromboz, enflamasyon ve bozulmuş böbrek fonksiyonu da dahil olmak üzere vasküler hastalıklar ile ilişkilidir.

Hemolitik anemi birkaç farklı şekilde sınıflandırılabilir; antikolar, mekanik faktörler veya plazma faktörlerinden kaynaklanan KK'nin hücre dışı (ekstrinsik veya ekstrakorpüsküler) veya hücre içi (intrinsik veya intra korpüsküler) nedenlerle olup olmadığı şeklinde sınıflandırılabilir. Hemolitik anemi, ayrıca immün aracılı (immün) ve immün olmayan; akut ve kronik; damar içi (intravasküler) ve retikülo endotelial veya kalıtsal ve kazanılmış olarak sınıflanır (Tablo 1 ve 2). Eritrosit zarının kalıtımla geçen bozuklukları, eritrositlerin metabolik kusurları ve hemoglobin bozuklukları gibi çoğu hücre içinde olan durumlar genetik geçişlidir (paroksizmal nokturnal hemoglobüri edinselidir). Çoğu KK dışı kusurlar, sıcak ve soğuk aglütinin hemolizi gibi immün aracılı mekanizmalar ve sistemik hastalıklar, ilaç veya



Şekil 1. Kemik iliği ve kandaki olgun eritrositlere retikülositlerin olgunlaşması için gün sayısı



toksin aracılı etkiler ve akantosit tozlu abetalipoproteinemi gibi kalıtsımlı nedenler gibi örneklerle elde edilir.

Hipersplenizm

Hemolitik anemisi olduğundan şüphelenilen hastanın ilk değerlendirmesi, mevcut tanıları ile birlikte var olan tanıları, geçmiş tıbbi öyküye, aile öyküsüne, ayrıntılı ilaç listesine veya son maruziyetlere dikkat edilen ayrıntılı öyküyü içerir (Tablo 3). KK belirteçleri, çevre kanı yayma incelemesi, retikülosit sayısı ve direkt anti globulin testi ile tam kan sayımı yapılmalıdır. Artmış indirekt bilirubin, serum laktat dehidrogenaz veya azalmış serum haptoglobin hemoliz varlığını gösterir. Haptoglobin seviyeleri, intravasküler hemolizdeki hızlı düşüş nedeniyle bazıları tarafından tercih edilir, ancak özgül değildir. Haptoglobin seviyeleri, tempolu ekstravasküler hemoliz durumunda azaltılabilir, genetik varyasyondan önemli ölçüde etkilenebilir ve akut faz reaktanı olabilir (hemoliz varlığında eşlik eden enfeksiyon veya iltihaplı hastalarda normal konsantrasyonlara neden olur).

Tablo 1. İmmün nedenli olmayan hemolitik anemilerin sınıflandırılması

Hastalıklar/sebepler	Laboratuvar bulguları	Tanı testleri
Doğuştan hastalıklar		
Hücre zarı bozuklukları		
Hereditersferositoz	Küre şeklinde KK (sferositler)	EMA bağlanması, ozmotik frajilite Elipsitler
Kalıtsal elliptositoz	Elips şeklinde KK	Kan yayması
Kalıtsal piropoikilosis	Küçük ve parçalanmış KK	
Hemoglobin hastalıkları		
Orak hücre hastalığı	Orak ve hedef tahtası şeklinde KK	Hemoglobin elektroforezi
Kararlı olmayan hemoglobinler	Isırılmış KK	Supravitan boyalar, ısı veya alkole dayanıklılık testleri
Enzim eksiklikleri		
G6PD eksikliği	Isırılmış, sıvı kabarcıkları olan KK	Supravitan boyalar, G6PD düzeyleri
Diğerleri	Değişken	İlgili enzimler
Kazanılmış hastalıklar		
Mikro anjiyopatik hemolitik anemiler		
TTP, HUS, DIC, kanser kalp kapakları	Şistositler, KK parçaları	Taniya bağlı
Enfeksiyonlar		
Sıtma, babesizis, <i>Klostridyum perfringens</i>	Parazit	Giemsa boyama
Zehirler ve maddeler		
Arsenik, kurşun bakır	Bazofilik noktalanma (kurşun)	Madde düzeyleri
Akrep, yılan, örümcek zehirleri	Şistositler, KK parçaları	Zehire bağlı
Yaygın hastalıklar		
Karaciğer hastalıkları	Akantositler, hedef hücreleri	Karaciğer fonksiyon testleri
Yanıklar	Sferositler, parçalanmış ve sıvı kabarcıkları olan KK	Taniya bağlı
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri	Değişken	Akan hücre analizi

KK: Kırmızı küre, DIC: Yaygın damar içi pıhtılaşma, G6PD: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, HUS: Hemolitik üremik sendrom, TTP: Trombotik trombositopenik purpura

Tablo 2. Hemolitik anemilerin etiyojisi
Eritrositlerin kendinde olan (intrinsik) hastalıkları
Hemoglobinopatiler
α -talasemiler
β -talasemiler
Orak hücre hastalığı
Kararsız hemoglobinler
Kırmızı küre membran hastalıkları
Kalıtsal sferositoz
Kalıtsal elliptositoz, piropoikiloz ve ilgili bozukluklar
Kalıtsal stomatositoz sendromları
Enzim hastalıkları
HMP şant bozuklukları
Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz
Emden-Meyerhofdefekti (glikoliz)
Piruvatkinaz
Heksokinaz, glikoz fosfat izomeraz, fosfofrüktokinaz...
Glutatyon metabolizması kusuru
5'-Nükleotidaz eksikliği
Eritrositlerin dışında olan (ekstrinsik) hastalıkları
İmmün aracı
Primer
Sıcak reaktif otoimmünhemolitik anemi
Alloimmünhemolitik anemi
Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu
Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu
İlaca bağlı hemolitik anemiler (bazı tipler)
Sekonder
Otoimmün veya enflamatuvar bozukluklar
Evans sendromu
Primerimmün yetmezlik
Wiskott-Aldrich sendromu
Yaygın değişken bağışıklık yetmezliği
Edinilmiş immün yetmezlik
HIV enfeksiyonu
Malignite (lenfoproliferatif bozukluklar: lenfomalar)
Enfeksiyon
Doku organ nakli sonrası
Soğuk aglütininer
Primer
Sekonder
Enfeksiyon (örneğin; mikoplazma, EBV sifiliz)
Kanser
Lenfoma ve diğerleri

Tablo 2. Devamı
Eritrositlerin kendinde olan (intrinsik) hastalıkları
Karışık, soğuk ve sıcak
SLE ve diğer romatoloji bozuklukları
Paroksizmal soğuk hemoglobinüri
Kırmızı kürelerin parçalanması
ADAMTS13 eksikliği/TTP
Kompleman aracı
İlaç aracı
Vitamin B12 eksikliği
Sistem hastalıklar
DIC
HELLP (hemoliz, mikro anjiyopatik kan yayması, yüksek karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı) sendromu
Damar hastalıkları
Kasabach-Merrit sendromu
Renal arter darlığı
Mekanik nedenler
Diyaliz

Tablo 3. Hemolitik anemi için klinik ve laboratuvar özellikleri
Solukluk ve sarılık
Splenomegali ve safra taşları
Yenidoğan aşırı bilirubin yükselmesi hikayesi
Aile anemi, splenektomi, kolesistektomi hikayesi
↑ Retikülosit sayısı
↑ RDW (↑ retikülosit sayımı nedeniyle)
KK görünümünde bozukluklar
↑ indirekt bilirubin (normal doğrudan bilirubin)
↓ Serum haptoglobin seviyesi
↑ Ürinerüro bilinojen seviyesi
Hemoglobinüri (+ idrar test çubuğu sonucu; idrarda KK yok)
↑ LDH seviyesi
LDH: Laktatdehidrojenaz, KK: Kırmızı kan hücresi, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği

KAYNAK

Merguerian MD, Gallagher PG. Definitions and Classification of Hemolytic Anemias. Nelson Textbook of Pediatrics, Chapter 484, 2527-253.

e- Hemoglobinopatiler

Prof. Dr. Zeynep Yıldız Yıldırım

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Onkolojisi Bölümü, İstanbul, Türkiye

Hemoglobin, 4 hem ve 4 globinin birleşmesinden olan tetramerik bir proteindir. Hemoglobinde 4 hem grubu olduğu için, oksijenin 4 bağlanma yeri vardır.

Globin yapımındaki bozukluklardan kaynaklanan kalıtsal bir grup hastalığa hemoglobinopati adı verilmektedir. Bu tanım içine giren talasemi ve orak hücre anemisi en sık görülen iki hastalık grubudur.

Hemoglobinopatiler dünyada en sık görülen otosomal resesif geçişli hematolojik hastalıklardandır.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre taşıyıcı sıklığı dünyada yaklaşık %7 civarında ve her yıl 300.000-500.000 arasında hemoglobinopatili çocuk doğmaktadır.

Türkiye’de beta talasemi taşıyıcılığı %2, orak hücreli anemi taşıyıcılığı %0,6’dır.

Talasemiler

Talasemiler, otozomal resesif geçiş gösteren, hemoglobin (Hb) zincirlerinden birinin veya birkaçının hasarlı sentezi sonucu gelişen hipokrom mikrositer anemi ile karakterli heterojen bir grup hastalıktır. Talasemi, α , β , γ , δ olarak tanımlanan hemoglobin zincirinin veya zincirlerinin az sayıda veya hiç yapılamaması ile oluşur. Bu tanımlamaya göre, alfa zincir yapımı azlığı alfa talasemiye, beta zincir yapım azlığı beta talasemiye neden olmaktadır. Beta zincir yapımı hiç yoksa β^0 , beta zincir yapımı az da olsa yapıyorsa β^+ talasemi adı verilmektedir.

Alfa talasemiler daha çok Uzak Doğu ülkelerinde; Beta talasemiler ise Akdeniz ülkelerinde sık görülmektedir. Ülkemizde beta talasemi taşıyıcılığının sık olma nedenlerinden biri de akraba evliliklerinin oranının yüksek olması (%20) ve akraba evliliklerinin en çok (%70) kardeş çocukları arasında olmasıdır.

Ülkemizde Çukurova, Akdeniz kıyı şeridi, Ege ve Marmara bölgelerinde talasemi taşıyıcılığı çok sık görülmektedir. Türkiye’de yaklaşık 1,300.000 beta talasemi taşıyıcı ve 4,000 civarında beta talasemi hastası vardır.

Ülkemizde sık görülen talasemi, orak hücreli anemi ve diğer anormal hemoglobine sahip hasta bebeklerin doğmasını önlemek amacı ile 2002 yılında “Hemoglobinopati Kontrol Programı ile Tanı ve Tedavi Merkezleri Yönetmeliği” yürürlüğe girmiş, hemoglobinopati taşıyıcılığının sık görüldüğü 33 ilde

“Hemoglobinopati Kontrol Programı” başlatılmıştır. Bu program doğrultusunda evlilik öncesi çiftlerin taranması ile taşıyıcıların saptanması ve bu adaylara genetik danışmanlık verilmesi ile talasemili çocuk doğma sıklığının azaltılması amaçlanmaktadır.

Beta Talasemi Majör

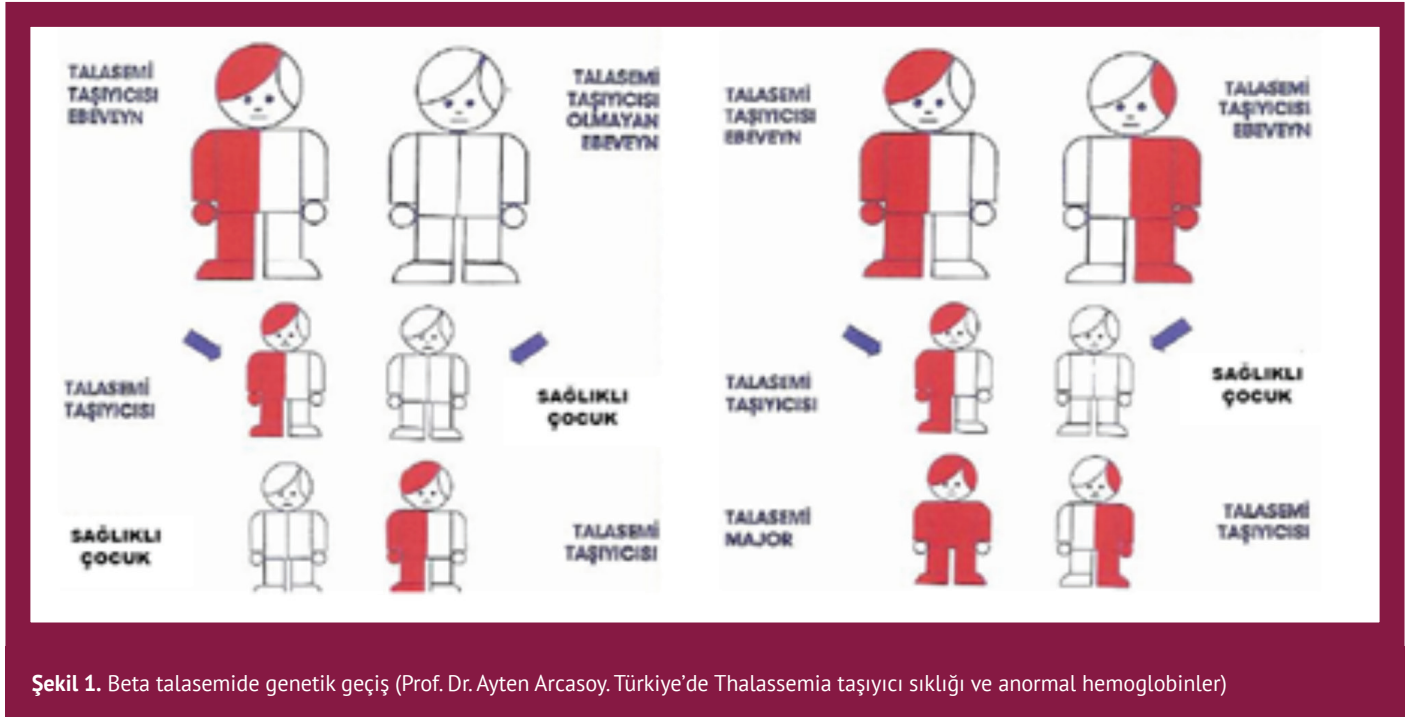
Tek gen bozukluğu olup anne babadan çocuğa geçen ve otozomal resesif olarak adlandırılan bir kalıtsal hastalıktır. Anne veya babadan biri taşıyıcı ise hasta çocuk doğmaz ancak %50 oranında taşıyıcı çocuk doğma olasılığı vardır. Anne ve babanın her ikisi de taşıyıcı ise %25 oranında hasta çocuk, %50 oranında taşıyıcı çocuk, %25 oranında sağlam çocuk doğma olasılığı vardır (Şekil 1).

Beta talasemi majörün fizyopatolojisi

Hamilelik döneminde fetüsün kanında fetal hemoglobin mevcuttur. Bir çift α , bir çift γ zinciri bulunur. Doğumdan sonra 6 ay süreyle fetal hemoglobin görevini sürdürür. Bundan sonra yerini aşamalı olarak iki α , iki β zincirinden oluşan yetişkin hemoglobini olan hemoglobin A1 alır. Talasemi majörde hiç β zinciri üretilmeyip (β^0) ya da çok az miktarda (β^+) üretildiğinden normal yetişkin hemoglobin sentezi engellenir. Eritrositlerin oksijen taşıma kapasiteleri ciddi şekilde zarara uğrar. Bu duruma çocuğun vücudu fetal hemoglobin üretme şeklinde cevap verir. Ancak bu da büyümekte olan vücutta yetişkin hemoglobininin oksijen taşıma kapasitesinin yerini alamaz. β zincirinin yokluğu başka olumsuz etkiler de yaratır. Fazla kalan α zincirleri birikmeye başlar. Bunlar hücre zarına zarar vererek kendi yıkımlarını hızlandırır. Aneminin şiddeti artar, hipokromi ve mikrositoz oluşur. Şiddetli anemi nedeniyle kemik iliği çalışması hızlanır. Kemik iliği normal kapasitesinin 30 katına çıkar. Bu durum özellikle yüz, kafatası gibi yassı kemiklerde genişlemeye yol açar. Talasemi hastalarında dalak fazla kan hücrelerini parçalamak için aktif hale gelir ve büyümeye başlar.

Beta talasemi hastalığında klinik bulgular

Klinik spektrum hastaların transfüzyon gereksinimlerine göre düzenli transfüzyon programına bağımlı olan beta talasemi



Şekil 1. Beta talasemide genetik geçiş (Prof. Dr. Ayten Arcasoy, Türkiye'de Talassemia taşıyıcı sıklığı ve anormal hemoglobinler)

majörden düzenli transfüzyon almaksızın normal büyüme ve gelişmelerini sürdürebilen beta talasemi intermedia ya kadar geniş bir klinik çeşitlilik gösterir.

Beta talasemi majör olguları yaşamlarının 3-24. aylarında büyüme ve gelişmeyi duraksatan şiddetli anemi, ilerleyici hepatosplenomegali, yüz kemiklerinde tipik deformite geliştirme eğilimi ile düzenli transfüzyon programına alınır. Tanı sırasında hemoglobin değeri genellikle 7 g/dL'nin altındadır. Beta talasemi intermedia olguları genellikle 2-6. yaşlarda normal büyüme ve gelişmeye olanak sağlayan 8-10 g/dL civarındaki daha ılımlı anemi, skleralarda subikter ve hepatosplenomegali bulguları ile tanı alırlar.

Beta talasemi majörde laboratuvar

1. Hemogramda hemoglobin, MCV, MCH, RBC de düşüklük, RDW de artış.
2. Periferik yaymada anizositoz, polikromazi, eritrosit içinde inklüzyon cisimleri, normoblast artışı.
3. Hemoglobin elektroforezinde Hb F artışı (%70-90).
4. İndirekt bilirubin düzeyinde hafif artış.
5. Karaciğer fonksiyon bozuklukları.
6. Serum ferritin düzeyinde artış.
7. Endokrin anomaliler.

Beta talasemi majörde ayırıcı tanı

Diğer mikrositer anemiler ile ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Beta talasemi majör tedavi ve izlem

1. Güncel tedaviler

- a) Eritrosit transfüzyonu
- b) Demir bağlayıcı tedavi (şelasyon)
- c) Splenektomi
- d) Komplikasyonların izlem ve tedavisi

2. Küratif tedavi

Kök Hücre Transplantasyonu (KDT)

a) Eritrosit transfüzyonu

Düzenli olarak yapılacak transfüzyonun en önemli amaçlardan biri aneminin düzeltilmesi (dokulara oksijen temini), bu şekilde normal fiziksel görünüm, normal büyüme ve cinsel gelişmenin sağlanmasıdır. Bunun yanında komplikasyonların önlenmesi ve/veya ertelenmesi de sağlanmış olur.

Hipertransfüzyon tedavisi önerilmektedir. Bu tedavi şeklinde transfüzyon öncesi hemoglobin düzeyinin 9-10 g/dL'nin altına indirilmeden, ortalama 12 g/dL civarında tutulması ve mümkün olduğu kadar genç eritrositlerin (7 günden kısa) verilmesi önerilmektedir.

Transfüzyonda kullanılan kan ürünü filtre edilmiş ve ışınlanmış eritrosit süspansiyonu olmalı 10-20 ml/kg dozda 2-4 hafta ara

ile transfüzyon uygulanmalıdır. Transfüzyonun uygulanma hızı 2-5 mL/kg/saat olmalıdır.

b) Demir bağlayıcı tedavi (şelasyon)

Bu tedavinin amacı; vücutta demir birikiminin önlenmesi, mevcut demir birikiminin azaltılması ve böylece artmış vücut demir birikimine bağlı komplikasyonların önlenmesidir.

Düzenli eritrosit süspansiyonu transfüzyonu hastalığın semptomlarını hafifletirken organizmada demir birikimine de yol açar. 1 mL eritrosit süspansiyonu ile 1.65 mg demir içermekte, her ünite transfüzyon ile organizmaya 200 mg demir verilmektedir. Beta talasemi majörlü hastalarda eritropoetik aktivitede artış ve barsaktan demir absorpsiyonu artışı da vücutta demir birikimine katkıda bulunur. Demir bağlayıcı tedavi genellikle 2 yaştan sonra serum ferritin düzeyi 1,000 ng/L ulaştığında başlanır. Kullanılan ilaçlar 10-12 saatlik subkutan infüzyon yolu ile uygulanan desferroksamin ve oral demir şelatörleri deferipron ve deferasirokstur. Uygulama zorluğuna bağlı tedavi uyumunun yetersiz olması nedeni ile desferroksamin özellikli durumlar dışında kullanılmamaktadır.

c) Splenektomi

Endikasyonları;

Transfüzyon öncesi hemoglobin değerini 9-9,5 g/dL arasında sürdürmek için gerekli yıllık kan tüketimi 250 mL/kg eritrosit süspansiyonu üzerinde olan hastalarda ve hipersplenizm bulguları olan hastalarda önerilmektedir.

Splenektomili çocuklarda fatal enfeksiyon riski nedeniyle erken çocukluk çağında önerilmemektedir. Bu işlem genellikle beş yaşından sonra yapılmalıdır.

Splenektomiden 3-6 hafta önce pnömokok, hemofilus influenza, meningokok aşırı yapılmalı, splenektomi sonrasında ise oral yada parenteral penisilin profilaksisi sürdürülmelidir.

d) Komplikasyonların izlem ve tedavisi

Kardiyak komplikasyonlar: Kalpte demir birikimine bağlı olarak gelişen kardiyak komplikasyonlar hastalarda en sık ölüm nedenidir.

Klinik olarak, göğüs ağrısı, dispne, çarpıntı, aritmi görülür.

Hastalar 10 yaşından sonra yılda bir kez, EKG, konvansiyonel ve doku doppler ekokardiyografi ve kardiyak MRI T2* ile izlenmelidir. MRI T2* da >20 ms normal, 20-10 ms orta, >10 ms ağır kardiyak demir birikimi olarak adlandırılır.

Hepatik komplikasyonlar hepatik virüsler ve karaciğerde demir birikimine bağlı olarak ilerleyici karaciğer hasarı, siroz ve hepatosellüler karsinom gelişebilmektedir. Hepatik komplikasyonların izlemi için, her 3 ayda bir karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, GGT, ALP, direkt/indirekt bilirubin) izlenmelidir. Karaciğer demir birikimi tayini için mümkünse karaciğer MRI (R2

yada T2*) yapılmalıdır. Hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda antiviral tedavinin başlanması önerilmektedir.

Endokrin komplikasyonlar

- Anemi, tedaviye bağlı demir birikimi ve nütrisyonel eksiklikler sonucu
- Büyüme geriliği,
- Pubertede gecikme, hipogonadizm,
- Kemik yapısında zayıflık ve kolay kırılma
- Diabetes mellitus
- Hipotiroidi
- Hipoparatiroidi
- Üreme fonksiyonlarında bozukluk hastalarda görülen endokrin komplikasyonlar arasındadır.
- Tanıdan itibaren her hastalar 3 ay aralarla boy ve ağırlık, pubertal gelişim, 10 yaş üzerinde yıllık oral glukoz tolerans testi, tiroid fonksiyon testleri, kemik yoğunluğu ölçümü ile değerlendirilmeli ve herhangi bir bozukluk saptanması halinde uygun ileri tetkik ve tedaviler önerilmektedir.

KDT

Tek küratif tedavi yaklaşımıdır ancak olguların sadece %20 'sinde HLA tam uyumlu kardeş verici bulunur, yüksek uyumlu akraba dışı verici ile kaynak ancak %50'ye yükselebilir. Bütün beta talasemi majörlü hastalara tanı sonrası sağlıklı kardeşi varsa doku grupları (HLA) araştırılmalı, donörü olma olasılığı değerlendirilmelidir. Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, periferik kan, umbilikal kord kanı kullanılır. Yıllık sağkalım %90, hastalısız sağkalım %80'dir.

Gen Tedavisi

Deneyel bir tedavi yöntemidir. Araştırma ve gelişmeler sürmektedir.

Beta talasemi önleme programları:

- Eğitim
- Tarama programları,
- Genetik danışma,
- Prenatal tanı,
- PDGT (Preimplantasyon genetik tanı).

Beta Talasemi Minör (Beta Talasemi Taşıyıcılığı)

Klasik beta talasemi taşıyıcıları klinik olarak asemptomatik bireylerdir, fizik inceleme bulguları normal olup çoğunlukla rutin kan sayımları sırasında ortaya çıkar.

Beta talasemi minörde laboratuvar

1. Hemogramda hipokrom (MCH<27 pg) ve mikrositer (MCV<80 fL) hafif anemi (Hb<normalden 1-2 g) saptanır. Eritrosit sayısı

(RBC>5x10⁹/L) artmış ve eritrosit dağılım genişliğinin (RDW) normal sınırlar içerisinde (%14±2) olması beklenir.

2. Periferik yaymada eritrositlerde hipokromi ve mikositoz görülür.

3. Hemoglobin elektroforezinde HbA₂'nin %3,5-5,5 düzeylerinde artmış olması tanı koydurur, beraberinde HbF düzeyinde hafif yükseklik (%2-3) görülebilir.

Beta talasemi taşıyıcılarında ayırıcı tanı yapılması gereken en önemli hastalık demir eksikliği anemidir. Taşıyıcılarda mikrositoz yanında eritrositozun olması ve RDW'nin normal olması önemlidir.

Orak Hücreli Anemi

Hemoglobinopatilerden dünyada ve ülkemizde en sık görüleni orak hücreli anemiye neden olan HbS'dir. Orak hücre hastalığı kronik hemolitik anemi, tekrarlayan damar tıkaçıcı krizler, ilerleyici çoklu organ hasarı ile karakterli yaşamı tehdit eden, sıklık ve sosyal etki açısından dünya çapındaki en önemli hemoglobinopatidir. *Beta globin* geninin 6. amino asiti glutamik ast yerine valin geçmesi sonucunda anormal hemoglobin olan HbS oluşmaktadır.

Tüm dünyada ABD, Güney Amerika, Afrika ve Akdeniz ülkelerinde görülme sıklığı yüksektir. Türkiye genelinde taşıyıcı sıklığı sıklık %0,3-0,6 arasıdayken, Adana'da %10, Antakya'da %10,5, Mersin'de %13,6 oranındadır.

Otozomal resesif kalıtım gösteren bu hastalıkta oksijensiz ortamda HbS polimerize olur, eritrosit içine çöker ve sonuçta eritrositler bikonkav disk şeklinden yarım ay benzeri orak şeklini alır. Şekli bozulmuş olan eritrositler dalakta erkenden yıkılmakta, ayrıca kan akışkanlığını azaltarak özellikle küçük damarlarda tıkanıklığa yol açmaktadır. Bazı durumlar eritrositlerin oraklaşma eğilimini artırmaktadır. Bunlar enfeksiyonlar, parsiyel oksijen basıncında azalma, sıvı kaybı, vücut ısısının artışı, kan yoğunluğunda artma, asidoz gelişimidir.

Orak hücreli anemide klinik

Klinik bulgular ciddi hemoliz ve hemolitik anemi tarafından uyarılan dengesiz mekanizmalar ile birçok doku ve organı ilgilendiren yaygın damar tıkanıklığı ve doku beslenmesindeki bozukluğa bağlı olarak oluşmaktadır.

A. Akut damar tıkaçıcı krizler

1. Akut ağrılı krizler (Vazookluziv): Bir veya daha fazla bölgedeki epizodik mikrovasküler tıkanmalar ağrı ve enflamasyon artışına neden olur. Ağrılı krizlerin en sık gözlemlendiği bölgeler 3 yaş altındaki çocuklarda el ve ayak parmaklarındaki ağrılı şişlikler ile kendini gösteren daktilit, 3 yaş üzerinde gözlenen kemik ağrıları ve mezenter iskemisine bağlı karın ağrılarıdır. Akut ağrılı krizde en çok etkilenen bölgeler lumbosakral spinal bölge, diz, dirsek, el bileği ve femurdur.

2. Akut göğüs sendromu: En sık ölüm ve 2. sıklıkta hastaneye yatış nedenidir. Ateş, öksürük, takipne, göğüs ağrısı ve hipoksi ile birlikte akciğer grafisinde yeni infiltrasyonlar gözlenir. Klinik hafif bulgulardan akut repiratuvar distres sendromu ve çoklu organ yetmezliğine kadar farklı bulgularla seyredebilir.

3. Serebrovasküler olaylar: Serebral infarkt, intrakraniyal hemoraji ve sessiz infaktlar şeklinde görülür. En sık 2-5 yaş arasındaki çocuklarda görülmektedir. Akut infarkt sonrasında hemiparezi, fokal nöbet, bilinç bulanıklığı, yürüme ve konuşma bozukluğuna neden olur. Diffüzyon ağırlıklı MR ve MR anjiyografi tanıda oldukça yararlıdır.

4. Priapizm (Penisin ağrılı ereksiyonu): 12-15 yaşlarda siktir. Ateş, soğuğa maruziyet dehidratasyon tetikleyici faktörlerdir.

B. Splenik sekestrasyon krizi

En sık ölüm nedenlerinden biridir. 5-24 ay arasında sık görülür. Ateş ve enfeksiyonla birlikte görülür. Hastalarda dalakta hızlı masif bir büyüme ile birlikte ani güçsüzlük, yorgunluk, abdominal distansiyon, karın ağrısı, şok tablosu gelişebilir.

C. Aplastik kriz

Çoğunlukla parvovirüs B-19 enfeksiyonuna bağlıdır.

Orak hücreli anemide laboratuvar

1. Normositer anemi (orta veya ağır) Hb 5-11 g/dL, MCV, MCH normal, RDW artmış
2. Lökositöz (12.000-20.000/mm³)
3. Trombosit sayısı normal veya yüksek
4. Periferik yaymada orak hücre görülmesi
5. Sedimentasyon düşüklüğü
6. Hb elektroforezinde HbS artışı

Orak Hücreli Anemide Tedavi

I. Genel tedavi yaklaşımları

- a) Enfeksiyonların önlenmesi: Kapsüllü bakteri aşılarının yapılması, penisilin profilaksisi.
- b) Transfüzyon tedavisi: HbA konsantrasyonunu artırmak, HbS konsantrasyonunu azaltmak amacı ile yapılır.
- c) Hidrosiüre: HbF konsantrasyonunu artırarak ağrılı krizlerin sıklığını azaltır.

II. Kriz ve komplikasyonların tedavisi

a) Ağrılı krizlerin tedavisi

1. Ağrıyı oluşturabilen faktörlerden kaçınma,
2. Yatak istirahati ve bol sıvı,
3. Hastaların ağrı şiddetine göre analjezik kullanımı gerekmektedir.

Hafif ağrıda; Non-narkotik.

Orta Şiddette ağrıda; zayıf narkotik veya düşük doz kuvvetli narkotik ve non-narkotik kombinasyonu.

Şiddetli ağrıda; kuvvetli narkotik ve non-narkotik kombinasyonu önerilmektedir.

b) Akut göğüs sendromu tedavisi

1. Yatırılarak izlenmeli,
2. İntrevenz sıvı ve oksijen verilmesi,
3. GeniŐ spektrumlu antibiyotik,
4. Ağrı tedavisi,
5. Transfüzyon.

c) Serebrovasküler olayların tedavisi

1. Transfüzyon/kan deđiŐimi,
2. Transfüzyon programı ve transkraniyal Doppler ultrasonografi ile izlem,
3. Hidroksiüre tedavisi.

d) Splenik sekestrasyon krizi tedavisi

1. Transfüzyon
2. Tekrarlayan olgularda splenektomi

e) Priapizm tedavisi

1. Ağrı tedavisi,
2. Ilık pansuman,
3. İntrevenz sıvı verilmesi.

III. Hematopoetik kök hücre nakli

Tek küratif tedavi Şekli, Őađkalım %90.

IV. Gen tedavisi

KAYNAKLAR

1. Kwiatkowski JL. Hemoglobinopathies. In: Lanzkowsky P, editor. Lanzkowsky's Manual of Pediatrics. London: Elsevier; 2016:166-196.
2. Smith-Whitley K, Kwiatkowski JL. Hemoglobinopathies. In: Kliegman RM, editor. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Elsevier; 2019:9990-10031.
3. Arcasoy A. Türkiye'de talasemia taŐıyıcı sıklığı ve anormal hemoglobiner. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi; 1994:5-13.
4. Aydınok Y. Beta talasemiler. Kalıtsal anemiler. Türk Pediatrik Hematoloji Derneği, 2021:51-60.
5. İnce B, nal S. Orak hücreli anemi. Kalıtsal anemiler. Türk Pediatrik Hematoloji Derneği, 2021:69-81.
6. Beta talasemi tanı ve tedavi kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği, 2011.
7. Global Thalassaemia Review 2022, Thalassaemia International Federational's Perspective.

f- Lösemiler

Prof. Dr. Suar Çakı Kılıç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

TANIM

Lösemiler; hemopoetik öncül hücrelerin neoplastik değişimi sonucu ortaya çıkan klonal hastalıklar olup, çocukluk çağı kanserlerin %30-35'ini oluşturur. Ülkemizde lösemi sıklığı %31,3'tür. Akut lösemiler köken aldığı hücre popülasyonuna göre akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut myeloblastik lösemi (AML) olmak üzere ikiye ayrılır. ALL tüm çocukluk çağı lösemilerinin %80-85'ini oluşturur. En sık görüldüğü dönem 2-5 yaştır. ALL köken aldığı hücre grubuna göre T- ve B-ALL olarak ikiye ayrılır. Cinsiyete göre dağılım T-ALL'de erkeklerde 4 kat fazladır. Diğer tiplerinde erkeklerde 1,2 oranında fazladır.

ETİYOLOJİ

Bilinmemektedir. Genetik nedenler, çevresel etmenler ve enfeksiyöz ajanlar sorumlu olabilir. Genetik kökenli lösemilerde p53 mutasyonu ile ilişkili Li-Fraumeni sendromu, Downsend, Fanconi anemisi, Bloomsend, Schwashman-Diamondsend, Diamond Blackfan anemisi gibi hastalıklarda akut lösemi riski artmıştır. Çevresel etmenler ise radyasyon, kimyasal maddeler, ilaçları içermektedir. Enfeksiyöz ajanlardan EBV'nin ALL-L3 ile ilişkisi vardır.

TANI YÖNTEMLERİ

ALL tanısı ilk olarak fizik muayene, kan sayımı, periferik yayma, kemik iliği ve beyin omurilik sıvısının (BOS) sitolojik araştırılması ile konur. Eğer kemik iliğindeki çekirdekli hücrelerin %25 ve daha fazlası lenfoblast ise ALL tanısı kesinlik kazanır. Kemik iliği aspirasyonu (KİA) rutinde önceliklidir. Klinik gereklilikte kemik iliği biyopsisi de yapılabilir.

KLİNİK BULGULAR

Hastalarda kemik iliği ve ekstra medüller organ infiltrasyonuna bağlı bulgular görülür. Olguların 2/3'ünde belirti ve bulguların süresi 1 aydan kısadır. Kİ yetersizliği sonucunda anemi, kanama ve enfeksiyonlar görülür. En sık bulgu ateştir. Ateş dışında kilo kaybı, solukluk, çabuk ve aşırı yorulma, kemik ve eklem ağrıları (bazı çocuklar romatizma tedavisi alabilir), inatçı ateşli hastalıklar, sık tekrarlayan enfeksiyonlar, kolay morarma ve kanama, lenf bezlerinde ya da karında şişlik gibi bulgular eşlik

edebilir. BOS'ye yayılır ise baş ağrısı, inatçı kusma, havale ile erkek çocuklarda testislerde şişlik ve sertlik görülebilir.

Akut Lenfoblastik Lösemi

Çocukluk çağında en sık görülen lösemi tipidir. Kemik iliği dahil hemen tüm organlar lösemik infiltrasyona maruz kalabilir. ALL'de yaklaşık %30-40 hepatomegali ve/veya splenomegali görülmekte, hepatosplenomegaliye (HSM) yakın oranda lenfadenomegali saptanmaktadır. Timusun lösemik infiltrasyonu tüm ALL olgularında yaklaşık %10, T-hücreli ALL'de %95 oranındadır. Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu ALL'de %5 oranında tespit edilir. Testis tutulumu ise genellikle ağrısız organ büyümesi şeklindedir. Sakral sinir kökleri ya da corpus cavernosum ve penis dorsal venlerinin mekanik infiltrasyonuna bağlı gelişen priapizm, derinin lösemik infiltrasyonu ile oluşan "lökemiacutis", renal tutulumu bağlı gelişen hematurî, hipertansiyon, iç kulak tutulumu sonucu oluşan vertigo ve işitme kaybı gelişebilir. Süt çocukluğu lösemisinde belirgin HSM, lökositoz ve sıklıkla MSS tutulumu mevcuttur.

TANI

Tam kan sayımı ve periferik kan yayması ilk tetkiklerdir. Hemoglobin değeri sıklıkla hafif ya da orta derecede düşüktür. Lökosit sayısı artmış, azalmış ya da normal olabilir. Hastaların %92'sinde trombosit sayısı azalmıştır. Periferik kan yaymasında blastlar görülebilir. KİA lösemi tanısı için gereklidir ve genellikle %80-100 oranında blastinfiltrasyonu tanı anında mevcuttur. Kemik iliğinde sitokimyasal boya, immün fenotiplendirme ve sitogenetik inceleme ile tanı desteklenir. Özellikle T-hücreli lösemide sık olan mediastinal genişlemenin görüntülenmesi için akciğer grafisi, MSS tutulumunun olup olmadığının belirlenmesi için ise tanısız lomber ponksiyon kullanılır. Ayrıca kemik grafileri, koagülasyon profili, kardiyak fonksiyonların belirlenmesi, kan biyokimyası (elektrolitler, üre, kreatinin, ürik asit, fosfor, karaciğer enzimleri vs.), enfeksiyon profili (hepatit işaretleyicileri gibi) ve immünojenik tarama (immüno globulinler gibi) yapılmalıdır.

Flow sitometri (akım sitometri); tanıda en önemli yöntemlerden biridir. Süspansiyon halindeki bir örneğin içerdiği partiküllerin bir ışık demeti içinden geçirilirken bazı fiziksel özelliklerinin saptanması temeline dayanır. Hücredeki belirli

bir yapının (antijenin) varlığı, kendisine karşı üretilmiş olan proteine (antikora) eklenmiş olan, boya/enzim aracılığıyla immünohistokimya ya da floresan madde aracılığıyla immün floresan mikroskopi/akım sitometrisi yöntemleri ile immünolojik olarak gösterilebilir.

TEDAVİ

Tedavinin ilk basamağı destek tedavidir. Damar yolunun sürekli ve güvenilir olması için santral venöz kateter takılması gerekir. Tüm hastalarda trombosit ve eritrosit süpsansiyonları ile sitopeni tedavisi yapılmalıdır. Olası komplikasyonlar açısından DIC profilaksisi ve tedavisi, tümör lizis sendromunun önlenmesi ve tedavisi, hiperlökositoz halinde lökoferez ve/veya uygun müdahale, enfeksiyona karşı profilaksi ve tedavi yapılmalıdır. Bu süreçte hastaya ve ailesine psikososyal destek mutlaka uygulanmalıdır. Ayrıca erken ve geç yan etkilerin engellenmesi veya azaltılmasına yönelik yaklaşımlar çok önem taşır.

Temel tedavi yöntemi kemoterapidir. Tüm dünyada kabul edilen ve uygulanan kemoterapi protokollerine göre hastanın tedavisi düzenlenir. Tedavi protokollerinde belirlenen günlerde hastada periferik kan, kemik iliği, BOS değerlendirmeleri yapılır. Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) endikasyonu olan hastalarda uygulanan önemli bir tedavi şeklidir.

Akut Miyeloblastik Lösemi (AML)

Miyeloid, monosit, eritroid ve megakaryositik prekürsörlerde olgunlaşmanın erken dönemde durakladığı malign bir hastalıktır. Kemik iliği, dalak, karaciğerde infiltrasyon ve normal kan hücrelerinin hızla azalmasıyla çeşitli derecelerde anemi, trombositopeni ve lökosit sayısında değişiklikler meydana gelmektedir. AML; çocukluk çağı lösemilerinin %15-20'sini oluşturur. Beyaz ırkta ve gelişmiş ülkelerde daha sıktır. İnsidansı 5-7/1.000.000/yıl'dır. Yaş dağılımı her yaşta görülmekle birlikte yenidoğan ve adölesan döneminde hafif bir pik yapmaktadır. Cinsiyet açısından AML insidansında fark yoktur.

Klinik Bulgular

Kemik iliği yetersizliği semptomları (halsizlik, solukluk, çabuk yorulma, kanama vb.), lösemik hücrelerin organ infiltrasyonu semptomları ya da ikisinin birlikteliği görülür. Bazı hastalarda akut semptomlar birkaç gün ile 1-2 hafta içerisinde ortaya

çıkarken, bazılarında ise haftalar, aylar boyunca sürebilen halsizlik ve diğer semptomların olduğu uzun süreli bir seyir vardır. Bu seyir miyelodisplastik sendrom gibi altta yatan bir hematolojik hastalığın varlığını akla getirmelidir. ALL benzeri bulgular görülmekle birlikte AML M3 alt tipinde yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP/DIC) sıklıkla görülür.

Alt Tipleri

- M0- Diferansiye edilemeyen akut myeloblastik lösemi,
- M1- Minimal diferansiyasyon olan akut miyeloblastik lösemi,
- M2- Diferansiyasyon ile birlikte akut miyeloblastik lösemi
- M3- Akut promiyelositik lösemi (APL)-hipergranüler tip
- M3v- APL'nin mikrogranüler varyantı, hiperlökositoz ve ciddi koagülopati ile birlikte, prognoz kötüdür.
- M4- Akut miyelomonositik lösemi,
- M4eo- Eozinofili ile birlikte akut miyelomonositik lösemi,
- M5- Akut monositik lösemi (M4 ve M5 özellikle <2 yaşta),
- M5a- Diferansiyasyon olmaksızın akut monositik lösemi,
- M5b- Diferansiyasyon ile birlikte akut monositik lösemi
- M6- Akut eritroid lösemi-eritrolösemi (Diguglielmo hastalığı),
- M7- Akut megakaryositik lösemi (miyelofibroza birlikte, blastlardaki sitoplazmik çıkıntılar belirgindir, trizomi 21'li çocuklarda görülür).

TEDAVİ

Çocukluk çağı AML prognozu ALL'ye göre daha kötüdür. Son 25 yılda kür oranı <%20'den, %50 ve üzerine çıkmıştır. Lökosit sayısı >100.000/mm³ olması, monozomi 7 varlığı, sekonder AML, FLT3-ITD, indüksiyon sonrası minimal rezidüel hastalık varlığı kötü prognostik özelliklerdir. ARA-C, antrasiklinler ve etoposidden oluşan kısa süreli, yoğun kemoterapiler kullanılır. Endikasyonu olan olgularda HKHN yapılır. AML M3'te ATRA (all trans retinoik asid) kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Akut Lösemiler Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ulusal tedavi klavuzu. Türk Hematoloji Derneği; 2011.
2. Seth R, Singh A. Leukemias in children. Indian J Pediatr 2015;82:817-824.
3. Uzunhan T, Karakaş Z. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisi. Çocuk Dergisi. 2012;12:6-15.

g- Trombositopeniler (İmmün Trombositopeni ve Diğer Nedenler)

Doç. Dr. Elif Güler Kazancı

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

Giriş

Trombositler primer hemostazın önemli elemanlarıdır. Primer hemostazda yaranılmayı takiben saniyeler içinde vasküler subendotelial kollagen fibrillere yapışır ve içeriklerini boşaltırlar (1). Salınan granüller diğer trombositleri alana çeker önce adhezyon, sonrasında trombosit agregasyonu gelişir ve primer tıkaç oluşur. Trombositlerin üretimi kemik iliğinde özellikle hipoksiye sekonder olarak olur. Dalak ve periferik kanda bulunurlar, ortalama ömürleri 9-10 gündür. Trombosit çapları 1-4 mikron arasında olup, genç trombositler daha iri olabilir (2). Trombosit sayısı normalde 150.000-450.000 mm³tür. Genel olarak trombosit sayısı 75.000/mm³ altına düşmeden primer hemostaz mekanizması etkilenmez. 50.000/mm³ altına düşmeden spontan kanama gerçekleşmez, 20.000/mm³ altına düşmeden yaşamı tehdit eden kanama gelişmez. Ciddi kanama olan hastaların çoğunda trombosit sayısı 10.000/mm³ün altındadır. Hafif trombositopeni kanamaya neden olmayabilir, ancak ciddi bir hastalığın ön belirtisi olabilir (3).

Trombositopenik hasta değerlendirilirken, öykü ve fizik muayene bulguları kesinlikle detaylı olarak kaydedilmelidir. Öyküde çocuğun yaşına göre sorgulama detayları değişebilir. Yenidoğan döneminde bebeğin hasta görünümü veya sağlıklı olması tanıda yardımcı olur. Özellikle küçük çocuklarda, kemik iliğinde üretim yetersizliğine bağlı konjenital trombositopenilerle birlikte görülen ekstremite anomalileri açısından çocuk değerlendirilmeli, detaylı fizik muayene yapılmalı ve üst ekstremite grafileri çekilmelidir. Trombositopeninin başlangıç zamanı ve süresi de önemlidir. Bebeklik döneminden beri devam eden ekimozlar kemik iliğinde üretim yetersizliğine bağlı olarak gelişen konjenital nedenlere bağlı olabilir. Hastanın eski kan sayımı varlığı ve burada trombositopeni olup olmadığı önemlidir. Malign hastalığı olan çocuklarda kemoterapi sonrasında gelişen kemik iliği baskılanmasına bağlı tüm serilerde azalma ile birlikte trombositopeni sık görülür, anamnezde gözden kaçırılmamalıdır. Trombositopeniler izole veya diğer serilerle beraber olup olmadığına göre de değerlendirilir. Kemik iliği yetersizlikleri izole trombositopeni ile başlayabilir. Diğer seriler zamanla etkilenebilir. Çocukta lenfadenopati ve splenomegali varlığı kesinlikle kontrol edilmelidir. Malignansiler ve hipersplenizm de trombositopeni ile ilk bulgularını verebilir. Özellikle büyük kız çocuklarında sistemik lupus eritematozus (SLE) kesinlikle

akla gelmeli anti-nükleer antikorlar ve anti-dsDNA istenmesi düşünülmelidir (4).

Trombositlerin eksikliği veya fonksiyon bozukluğunda özellikle deri ve mukozalar etkilenir, peteşi purpura ve ekimozlar meydana gelir. Dev ekimozların varlığı, mukazada peteşilerin görülmesi ciddi trombositopeni işareti olabilir ve acil yaklaşım gerektirir. Peteşiler değerlendirilirken yaygın veya lokal olup olmadığına dikkat edilmelidir. Travmaya sekonder olarak gelişen lokal peteşi ve ekimozlar sıklıkla ailelerin panik halinde başvuru nedeni olabilir. Peteşi ve ekimozların lokalizasyonu da önemlidir. Özellikle alt ekstremiteelerde, 2-8 yaş arası hareketli oyun çocuklarında sık görülen ekimozların travmaya bağlı olma ihtimali yüksekken, omuz, üst ekstremite, interskapular ve gluteal bölge morlukları dikkate alınmalı ve patolojik lokalizasyon olduğu bilinmelidir. Bunun yanında trombositopeniye bağlı epistaksis, hematüri, menoraji, gastrointestinal sistem ve intrakraniyal kanama görülebilir (5).

Trombositopeni değerlendirmesinde periferik yayma (PY) altın standarttır ve kesinlikle yapılmalıdır. PY'de görülen küme oluşturma görüntüsü trombosit agregasyonunun göstergesidir. PY etilendimin tetraasetik asitli tüpten yapılmışsa veya hasta anti-agregan ilaç almışsa trombositler kümeler halinde görülmeyecek bu da trombosit fonksiyonları konusunda kuşku uyandıracaktır. Bu nedenle değerlendirme yaparken kesinlikle ilaç anamnezi alınmalı ve parmak ucundan yapılan PY değerlendirilmelidir. Parmak ucu PY'de küme oluşturmamış trombositlerin görülmesi trombosit fonksiyon bozuklukları açısından kuşku uyandırmalıdır. Bu durumda PFA-100 denilen *in vitro* kanama zamanı ölçümü yapılmalıdır (6). Trombositopenilerde değerlendirme yaparken, PY'de iri trombositlerin görülmesi ya üretim artışına bağlı olarak genç trombositlerin kemik iliğinden perifere çıkmış olmasına ya da konjenital makrotrombositozla seyreden trombositopenilere işaret edebilir (7). Konjenital trombositopenilerde ailevi geçiş olduğundan anne ve babadan tam kan sayımı ve PY alınarak trombosit sayı ve morfoloji hakkında bilgi edinilmelidir (8). Küçüktrombositler Wiskott-Aldrich gibi trombositopeni ile giden konjenital hastalıklarla birlikte olabilir (9). PY değerlendirirken trombosit sayı ve morfolojisi yanında eritrositer ve lökositler seri de kesinlikle değerlendirilmelidir. Eritroid seride hemoliz bulgularının varlığı, miğfer hücresi görülmesi, anizositoz, poikilositoz olması, normoblast görülmesi otoimmün hemolitik

anemi ve trombositopeni birlikteliği (Evans sendromu) açısından uyarıcı olabilir, yine hemolitik üremik sendromda (HÜS) benzer bulgulara rastlanabilir (10). Reaktif lenfositlerde artış viral enfeksiyonlara sekonder olabilir, lösemi açısından dikkatli inleme yapılmalıdır. Lökosit inklüzyon cisimcikleri konjenital trombositopenilerde görülebilir. Megaloblastik anemiler trombositopeni ile ortaya çıkabilir. PY'de makroovalositlerin varlığı, nötrofillerde hipersegmentasyon görüldüğünde vitamin B12 ve folik asit düzeylerine bakılmalıdır.

Trombositopenilerde nedene yönelik araştırma yapılırken PY'de şüpheli hücrelerin varlığında veya tanısız değerlendirme için gerek görüldüğü durumlarda kemik iliği incelemesi yapılır. Kemik iliğinde megakaryositlerin varlığı ve yeterli sayıda olması yetersizlikleri dışlar, megakaryositlerde göreceli artışın varlığı immün olayları düşündürür. Mikromegakaryositler ve dismorfik görünümüne megakaryositler myelodisplazinin göstergesi olabilir (11). Kemik iliği incelemesinde eritroid ve myeloid seri öncüllerinin değerlendirilmesi ile konjenital veya akkiz kemik iliği yetersizlikleri, lösemiler ve diğer malign kemik iliği infiltrasyonları açısından bilgi edinilir, depo hücrelerinin görülmesi ile metabolik hastalıklara sekonder trombositopeniler için tanı konulur, hemaofagozitoz görülebilir. Ayrıca kemik iliğinden alınan örneklerin akım sitometrisi ile değerlendirmesi yapılarak lösemi ayırıcı tanısı, sitogenetik incelemelerle kromozomal bozukluklar saptanır. İzole trombositopeni ender görülen paroksizmal nokturnal hemoglobinürinin (PNH) başlangıç bulgusu olabilir (12). Anemi daha sonra ortaya çıkabilir. Konjenital kemik iliği yetersizliklerinde DEB/mitomisin C testi ile kromozom kırıklarının tesbiti aplastik anemiye yönelik genetik incelemeler öncesinde mutlaka yapılmalıdır (Şekil).

Trombositopeni Nedenleri

1. Yıkım artışı

A. İmmün trombositopeniler:

- İdiyopatik: İmmün trombositopenik purpura (İTP),
- Sekonder: Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, ilaçlar (heparin, protamin sülfat), post transfüzyon purpura, SLE, Evans sendromu (otoimmün hemolitik anemi ve trombositopeni), lenfoproliferatif sendromlar, neoplazilerle birlikte giden immün trombositopeniler,
- Neonatal immün trombositopeni: Alloimmün trombositopeni, izo immün trombositopeni, Rh uyumsuzluğu ile birlikte...

B. Non-immün trombositopeniler:

2. Trombosit dağılımı ile ilgili bozukluklar:

- A. Hipersplenizm
- B. Hipotermi

3. Trombosit üretiminde azalma

A. Megakaryositlerde azalma

- İlaçlar (klortiyazidler, östrojenik hormonlar, etanol, tolbutamid)

- Konstitusyonel nedenler:

1. Radius yokluğu ile birlikte trombositopenik sendrom
2. Konjenital amegakaryositik trombositopeni
3. Radioulnar stenozla birlikte amegakaryositik trombositopeni
4. Korpus kallozum agenesisi ile birlikte trombositopeni
5. Paris-Trousseau sendromu
6. Rubella sendromu
7. Trizomi 13, 18

- İneftif trombopoez

1. Megaloblastik anemiler (folat ve vitamin B12 eksikliği)
2. Ağır demir eksikliği anemisi
3. PNH

- Kontrol mekanizması bozukluğu

1. Trombopoetin eksikliği
2. Siklik trombositopeni

- Metabolik hastalıklar

1. Metilmalonik asidemi
2. Ketotik glisinemi
3. Holokarboksilaz sentetaz eksikliği
4. İzoverik asidemi
5. İdiyopatik hiperglisinemi
6. Hipotroidili anne bebeği

*Neonatal Trombositopeni

Çok küçük pretermiler de dahil yenidoğanda trombosit sayısı 150.000/mm³ üzerinde olmalıdır. Yenidoğanda trombositopeni peteşi ekimoz veya muköz membranlarda kanamalarla ortaya çıkabilir. Ender olarak internal kanama görülür. Bebek değerlendirilirken hasta veya sağlıklı oluşu dikkate alınmalıdır. Yenidoğan döneminde sıklıkla sepsis, konjenital enfeksiyonlar, perinatal asfiksi, respiratuvar distres sendromu trombositopeniye neden olur. Annenin ilaç kullanımı, preeklampsi, annede İTP ve SLE, diyabet varlığı kesinlikle sorgulanmalıdır (13).

1. Neonatal Non-immün Trombositopeniler

a. Yıkım artışına bağlı trombositopeniler:

Çoğu neonatal trombositopenili bebek hasta görünümündedir, solunum sıkıntısı veya enfeksiyonu vardır. Bu bebeklerde trombositler vaskülit, endoksin immün kompleksler veya dissemine intravasküler koagülasyona (DIC) bağlı olarak yıkılır. İntrauterin (İU) başlangıçlı viral enfeksiyonlar veya perinatal bakteriyel sepsis trombositopeni nedeni olabilir. Düşük doğum ağırlığı, mikrosefali, diğer konjenital anomaliler CMV ve diğer İU viral enfeksiyonlar açısından uyarıcı olmalıdır (14,15).

Trombositopeni nekrotizan enterokolite ve respiratuvar distres sendromuna bağılı olarak da gelişebilir. Yine annede preeklampsi olması geçici neonatal trombositopeni nedenidir. Altta yatan hastalığın şiddetine de bağılı olarak trombosit sayısı 10-20.000/mm³ altında ise 10-15 mL/kg dozunda trombosit süspansiyonu verilmesi önerilir (16).

b. Trombosit üretiminin azalmasına bağılı trombositopeniler:

Neonatal dönemde ender olarak üretim yetersizliğine bağılı trombositopeni gelişebilir. En sık görüleni radius yokluğu ile birlikte trombositopeni sendromudur. Tedavide trombosit süspansiyonu kullanılır. İlginç bir şekilde 2-3 yaşlarında trombosit üretimi başlar ve trombositopeni düzelir. Ender görülen neonatal lösemi ve aplastik anemiye bağılı olarak trombositopeni gelişir.

1. Neonatal immün trombositopeniler

İzole trombositopeni term doğmuş sağlıklı bebekte diğer bulgulara rastlanmadan görülebilir. Genellikle anneden transplental yolla geçen anti-trombosit antikörlara bağılı olarak gelişir. İki nedene bağılı olarak gelişir:

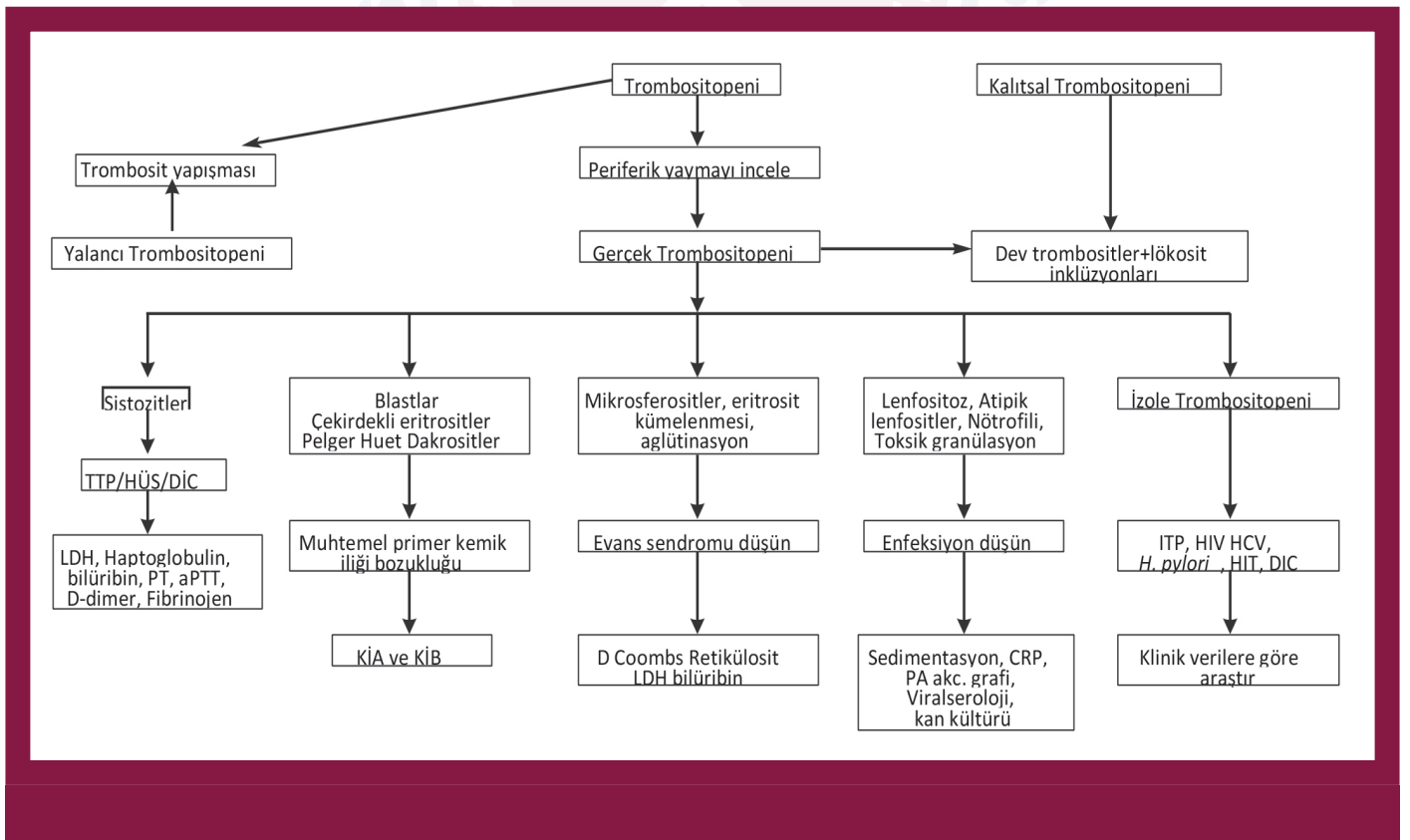
a. Neonatal otoimmün trombositopeni: Annede İTP varlığında annenin oto antikörları direkt olarak yenidoğanın trombositlerini yıkıma uğratar. Ender olarak ciddi kanamaya yol açar. Aslında doğumda trombosit sayısı normaldir. Trombositopeni 2.-4. günlerde meydana gelir. Mukozal kanama, belirgin kutanoz hemoraji varsa intravenöz immünglobulin (İVİG) verilir. Steroid

ve trombosit süspansiyonuna yanıt sınırlıdır. Takip eden birkaç ayda trombositopeni düzelir. Diğer bir otoimmün trombositopeni de SLE'li anne bebeklerinde meydana gelir.

b. Neonatal alloimmün thrombositopeni (NAIT): Yenidoğanın trombositlerine karşı annede alloantikörlar oluşur ve bebeğin trombositlerini yıkar. NAIT patogenezi Rh hemolitik hastalık gibidir (17). Human trombosit antijeni-1a (HPA-1a) normalde toplumun %98'inin trombositlerinin yüzeyinde bulunur. Kadınların %2 gibi az bir kısmında HPA-1a antijeni negatiftir. HPA-1a pozitif bireyle evlendiğinde anti-HPA-1a antikörları üretilir ve plasentayı geçerek fetal trombositopeniye 2. trimesterde neden olurlar. Antikörlar trombosit fonksiyonlarını da etkiler ve ciddi kanamalar meydana gelir. İntrakraniyal kanama fetal ölüm veya hidrosefali görülebilir. İU trombosit transfüzyonu yapılmasını önerenler vardır. İVİG verilebilir. Donör sıklıkla HPA-1a pozitif olduğundan trombosit transfüzyonu genellikle etkisizdir. Ciddi trombositopeni ve kanaması olan sağlıklı görünümlü yenidoğanda kesinlikle ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Anneden yapılacak trombosit transfüzyonu etkili olabilir. Tanı genellikle klinik şüphe ile konulur.

*Daha Büyük Çocuk ve Adölesanlarda Trombositopeni

Trombositopeni tüm yaş gruplarında sık görülen bir hematolojik anomalidir. Genellikle yıkım artışına bağılı olarak gelişir. Masif kan transfüzyon sonrasında olduğu gibi trombosit dilüsyonuna



bağlı görülebilir. Genellikle kronik karaciğer hastalığı veya depo hastalıklarına bağlı olarak gelişen hipersplenizme bağlı dalakta sekestrasyonla da trombositopeni gelişir. Nadiren portal ven trombozuna bağlı olarak splenomegali ve hipersplenizm görülebilir (18).

1. Trombosit Üretimine Azalmasına Bağlı Trombositopeni

Yenidoğanda kullanılan hasta ve iyi terimleri büyük çocuklar için yol gösterici değildir. Sıklıkla trombosit yapım azalması lösemi ve aplastik anemiye bağlı olarak kemik iliğinde megakaryosit azalmasına bağlıdır. Etkilenmiş çocukların çoğu tanı anında hastadır; soluk halsiz ateşli lenfadenopati ve hepatosplenomegali bulguları vardır. Yine trombositopeniye bağlı olarak peteşi ve ekimozlar görülür. Çocukların bir kısmında trombosit sayısı 50-125.000/mm³ arasındadır ve kanama bulgusu yoktur. Bu durumda dikkatli inceleme yapmak ve diğer kan hücrelerini değerlendirmek gerekir. Ortalama eritrosit hacmi aplastik anemide, MDS'de (prelösemi) veya akut lösemide yüksek saptanabilir. Eğer trombositopeni azalmış üretime bağlı olduğu düşünülüyorsa mutlaka kemik iliği incelemesi yapılmalıdır.

2. Artmış Trombosit Yıkımına Bağlı Trombositopeni (İTP)

İyi görünümülü çocukta en sık trombositopeni nedeni İTP'dir. Ani gelişen peteşi ve kanamalarla karakterizedir. İTP'de antitrombosit antikolar trombosit yüzeyine yapışır ve destrüksiyona yol açar. Dalak ve karaciğerde Fc reseptör uyarımlı fagositoza bağlı yıkım oluşur (19). T-hücre ve sitokinlerde de anormallikler saptanmıştır. Olguların yaklaşık yarısı viral bir enfeksiyonu takiben gelişir. Varisella, Ebstein-Barr virüsü insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) nadir olarak saptanır. Bazı olgular aşılama sonrası oluşur. Genellikle akut oluşur olguların %20'si haftalar aylar içinde başvurur. Fizik muayenede kanama bulguları dışında anormallik yoktur. Trombosit sayısı genellikle 20.000/mm³ altındadır. Diğer kan hücreleri normal sayı ve görünümündedir. Atipik seyirli olgularda, şüphe duyulduğunda KİA yapılmalıdır. PY bulgusu tipik değildir. İri trombositler görülebilir ve MPV 10-15 fl olarak artmıştır. Olguların %3'ünde ciddi kanamalar görülebilir. İntrakraniyal kanama enderdir. Diğer koagülasyon testleri normaldir. Kanama zamanı ölçülemez. İTP tanısı dışlama tanısıdır. Olguların %75'i akut dönemde bulgu verir ve 6 ay içinde düzelir. Hastalığın akut seyrini değiştirecek veya kronikleşmeyi tamamen önleyecek tedavi yoktur. Ancak akut dönemde kanama risklerini önlemek amacıyla tedavi uygulanır. İVİG, steroid ve anti-D akut dönemde uygulanan tedavilerdir. İVİG ve anti-D kullanan çocukların %80'inde trombosit sayısı 20.000/mm³ üzerine 5-7 gün içinde 50.000/mm³ üzerine çıkar. Ender olarak tedaviye rağmen, yaşamı tehdit eden intrakraniyal kanama veya ciddi iç kanamalar görülebilir. Bu durumda trombosit süpsansiyonu verilir. İntrakraniyal kanamada çoklu ilaç tedavileri uygulanır. İTP 6 aydan uzun

devam ettiğinde persistan, bir yıldan uzun sürdüğünde kronik İTP adını alır. Kronik İTP tanısı alan bazı çocuklarda sekonder trombositopeni nedenleri saptanabilir. Kronik İTP'de altta yatan başka hastalıklar araştırılmalıdır. Özellikle 10 yaş üstü kız çocuklarında SLE ekarte edilmez. Organomegali olduğunda Evans sendromu (otoimmün hemolitik anemi ve trombositopeni), otoimmün lenfoproliferatif sendrom, SLE gibi otoimmün sendromlar akla getirilmelidir. Bu nedenle kronik İTP düşünülen hastalarda detaylı tetkikler yapılmalıdır. Kronik İTP'li çocuklarda genellikle ağır kanama görülmez. Tedavi akut İTP gibidir. Prednizolon, İVİG, anti-D geçici çözüm sağlar. Bu ajanlar cerrahi, travma gibi yaşamı tehdit eden durumlarda fayda sağlar. Splenektomi genellikle tanıdan en az 1 yıl sonra ve 5 yaş üstü çocuklarda diğer tedavilere yanıt alınamayan ve kanama yakınması sık olan hastalarda yapılabilir. Başarı şansı %80'dir. Splenektomi sonrasında kapsüllü bakteri aşısı ve pesinilin profilaksisi gereklidir. Son zamanlarda sepsis, tromboz gibi ek riskleri birlikte getirdiğinden alternatif tedavi arayışları artmıştır. Anti-CD20, siklosporin, azothiopurin ve trombopoetin reseptör agonistleri (TPO-RAs) splenektomiye alternatif veya sonrasında verilen tedavilerdir. TPO-RAs (Eltrombopag ve romiplostim) erişkinde kullanım için lisans almış pediatri de çalışmaları tamamlanarak lisans alma aşamasına gelmiştir.

*Trombosit Yıkımı ile Giden Diğer Trombositopeniler

DIC sırasında vasküler hasar, endotoksine bağlı yıkım ve tüketim koagülopatisine bağlı trombositopeni gelişir. Tüm yaşlarda hepatin kullanımına bağlı immün trombositopeni gelişebilir. Paradoksik olarak arteriyel ve venöz trombozlu hastalarda kanamalar görülebilir. Kassabach-Merrit sendromu dev hemanjiyomlarla karakterize ender görülen ve trombosit tüketimi yapan hastalıktır. HÜS ve trombotik trombositopenik purpurada endotel hasarına bağlı olarak tüketim trombositopenisi gelişir.

3. Diğer Kronik Trombositopeni Nedenleri

Kronik trombositopenisi olan çocukların bir kısmında kemik iliği yetmezlikleri (MDS, aplastik anemi), portal hipertansiyon (özellikle splenomegali varlığında) ve çeşitli herediter trombositopeni nedenleri saptanabilir. Herediter trombositopeniler otozomal veya X'e bağlı olarak geçiş gösterebilir. Çoğu hastada trombositlerde veya diğer hücrelerde yapısal anomali (makrotrombositoz, döhle cisimleri gibi) vardır. Etkilenen çocuklarda okülokütanöz albinizm, nefrit, işitme kusurları olabilir. Wiskott-Alrich sendromunda immün yetmezlik, egzema ve mikrotrombositler mevcuttur. X'e bağlı olarak geçer. Tip2B von Willebrand hastalığı trombositopeni ile seyreden herediter koagülopatidir (20). Özellikle valproik asit kullanan çocuklar olmak üzere anti-konvülzan alan çocuklarda trombositopeni gelişebilir. Anti-neoplastik tedavi alan çocuklarda trombositopeni beklenen bir bulgudur. Ender olarak görülen metabolik hastalıklarda (izovalerik asidemi

gibi) trombositopeni görülenbilir. Sonuç olarak çocuklarda trombositopeni sık rastlanan bir semptomdur. Birçok hastalığın ön belirtisi olarak başlayabilir. Trombositopeni değerlendirilmesi yaparken yaş gruplarına göre etiyoloji düşünülmeli, ayırıcı tanı dikkatli incelenmelidir. Yenidoğan hasta görünümlü ise sepsis, RDS gibi nedenler akla gelmeli; sağlıklı görünümlü yenidoğanda otoimmün ve alloimmün trombositopeni ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Diğer yaş gruplarında ensık rastlanan neden İTP iken, yaş büyüdükçe özellikle kız çocuklarında, persistan ve kronik trombositopenide otoimmün hastalıklar, özellikle SLE akılda tutulmalıdır. Trombositopeni değerlendirilmesi yaparken PY mutlaka görülmeli, parmak ucundan yapılmış ve tekniğine uygun hazırlanmış PY'de tüm kan elemanları detaylı incelenmeli, trombositler büyüklük ve küme oluşturma özellikleri açısından değerlendirilmelidir. Trombositopeni ayırıcı tanısında şüpheli durumlarda kemik iliği değerlendirilmesi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Beyan C, Nevruz O. Kanama ve tromboz (Çeviri). Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (Çeviri). Çeviri Editörü: Yahya Sağlıkler. Cilt 1, 15. Edisyon, Nobel Tıp Kitabevleri; 2004: 354-360.
2. McGuinn C, Bussel JB. Disorders of platelets. Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology. 6th Edition 2016;239-278.
3. Kılınç Y. Trombositopenilerde tanısal yaklaşım (Algoritma). Türk Pediatrik Hematoloji Derneği, TPHD Eğitim Serisi-IV, Trombosit Hastalıkları. Galenos Yayıncılık; 2017;31-34.
4. Liu Y, Chen S, Sun Y, Lin Q, Liao X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of immune thrombocytopenia associated with autoimmune disease: A retrospective study. Medicine (Baltimore). 2016;95:5565.
5. Choi SI, McClure PD. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Can Med Assoc J. 1967;97:562-568.
6. Franchini M. The platelet-function analyzer (PFA-100®) for evaluating primary hemostasis. Hematology. 2005;10:177-181.
7. Drachman JG. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. Blood. 2004;103:390-398.
8. Wilon DB. Acquired platelet disorders. In Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 7th edition; 2009;1553-1590.
9. Albert MH, Noterangelo LD, Occhs HD. Clinical spectrum, pathophysiology and treatment of the Wiskott Aldrich syndrome. Curr Opin Hematol. 2011;18:42-48.
10. Evans RS, Takahashi K, Duane RT. Primary thrombocytopenic purpura and acquired haemolytic anemia. Arch Int Med. 1951;87:48-65.
11. Aul C, Giagounidis A, Germing U, Ganser A. Evaluating the prognosis of patients with myelodysplastic syndromes. Ann Hematol. 2002;81:485-497.
12. Nakao S, Ishiyama K. Hypomegakaryocytic thrombocytopenia and increased number of PNH-phenotype cells-an emerging subgroup of myelodysplastic syndrome showing frequent response to immunosuppression. Response to Referr to Rafferty & Leach. Correspondence. Br J Haematol. 2017;147:55.
13. Bussel JB. Alloimmune thrombocytopenia in the fetus and newborn. Semin Thromb Hemos. 2001;27:245-252.
14. Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in neonate. Blood Rev. 2008;22:173-186.
15. Wong W, Glader B. Approach to the newborn who has thrombocytopenia. Neo Reviews. 2004;5:444-449.
16. Murray NA, Howarth LJ, McCloy MP, Letsky EA, Roberts IA. Platelet transfusion in the management of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients. Transfus Med. 2002;12:35-41.
17. Bussel JB, Zacharoulis S, Kramer K, McFarland JG, Pauliny J, Kaplan C. Clinical and diagnostic comparison of neonatal alloimmune thrombocytopenia to non-immun cases of thrombocytopenia. Pediatr Blood Cancer. 2005;45:176-183.
18. George R. Buchanan. Thrombocytopenia during childhood: What the pediatrician needs to know? Pediatrics in Review. 2005;26:401-409.
19. Audia S, Rossato M, Santegoets K, Spijkers S, Wichers C, Bekker C, et al. Splenic TFH expansion participates in B-cell differentiation and antiplatelet antibody production during immune thrombocytopenia. Blood. 2014;124:2858-2886.
20. Cox K, Price V, Kahr WH. Inherited platelet disorders: a clinical approach to diagnosis and management. Expert Rev Hematol. 2011;4:455-472.
21. Stasi R. How to approach thrombocytopenia. ASH Education Program Book. 2012;191-197.

h- Kanama Testleri ve Değerlendirilmesi

Prof. Dr. Zeynep Yıldız Yıldırım

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Hangi hasta için hangi testin uygun olduğu, hastaların öncelikle hikaye ve fizik inceleme bulgularına dayanılarak konulur. Kanama diyatezinden kuşkulanan hastadan koagülasyon testleri için kan alınırken dikkat edilmesi gerekenler, örneğin zorlanmadan alınması ve iğne içinde hava kabarcığı olmamasıdır. Kan örneği 9 ölçü kan 1 ölçü sitrat içeren tüplere alınmalıdır. Yenidoğan ya da doğumsal kalp hastalığı olan bir hastada hemogloblin değerleri yüksek olabileceği için sitrat miktarının artırılması gerekebilir.

Primer hemostazın değerlendirilebilmesi için yapılması gereken tarama testleri şunlardır:

- Trombosit sayısı,
- Ortalama trombosit volumü
- Periferik yayma
- Kanama zamanı
- *In vitro* kanama zamanı (PFA-100)
- Trombosit fonksiyon testi

Trombosit Sayısı

Tam kan sayımında trombosit sayısının $100 \times 10^9/L$ altında olması trombositopeni olarak tanımlanmaktadır. Düşük trombosit sayıları saptandığında periferik yayma ile doğrulanmalıdır. Parmak ucundan yapılan periferik yaymada trombosit kümelerinin varlığı veya yokluğunun yanında trombositlerin şekilleri ve yapıları da değerlendirilir. Trombosit fonksiyon bozukluklarından olan Glanzmann trombastenisinde trombosit sayısı normal sınırlardadır ancak küme görülmez. Bernard-Soulier sendromunda ise trombosit sayısı azalmıştır ve trombositlerde şekil bozuklukları mevcuttur.

Trombositopeni deri ve mukozalarda peteş, purpura ve ekimoz tarzında kanamalar ile karakterlidir.

50-100x10⁹/L: Hafif trombositopeni. Klinik bulgu yoktur.

20-50x10⁹/L: Orta trombositopeni. Travma, cerrahi işlemde kanama gözlenir.

<20x10⁹/L: Ağır trombositopeni. Yaşamı tehdit edebilecek kanamalar olabilir.

Ortalama Trombosit Volumü

Normal değerleri 9,7-12,8 fL'dir. Büyük trombositler kemik iliğinden yeni çıkmış genç trombositlerdir, küçük trombositler yaşlı trombositlerdir.

Kanama Zamanı

Kolay, ucuz ve hızla yapılabilen bir testtir. Testin uygun şekilde yapılması gereklidir. En yaygın olarak kullanılan template kanama zamanında; test, tansiyon aletininin monşonu üst kola takıp 40 mmHg'ye şişirildikten sonra ön kolun volar yüzeyine tek kullanımlık ve içten yaylı bir aletle standart bir çift insizyon yapılarak başlatılır. Her iki insizyondaki yara dudaklarından akan kan, kanama durana dek her 30 saniyede bir filtre kağıdına emdirilir. Kanamanın durduğu an kanama zamanı olarak değerlendirilir. Kanama zamanı testindeki zorluklar uygulayıcıya bağımlı olması ve 3 yaş ve altı çocuklarda uyum zorluğu nedeniyle yanlış sonuç alınabilmesidir. Alternatif olarak invitro kanama zamanı testi olarak PFA-100 testi yapılabilir.

Kanama Zamanını Uzatan Nedenler

Trombositopeni, trombosit fonksiyon bozuklukları ve Von Willebrand (vWF) hastalığıdır.

In Vitro Kanama Zamanı (PFA-100)

Kanama bozukluklarının tanısında ve antitrombosit tedavinin takibinde kullanılan yarı otomatik cihazdır. Sitratlı kanın agonistle kaplanmış yüzeylere yapışması esasına dayanır ve bu yüzeyde yer alan deliğin "kapanma zamanını" ölçer. Hızlı, objektif olarak ve invaziv olmayan bir şekilde trombosit fonksiyon bozuklukları saptayabilmektedir. Membran kollajen/epinefrin veya ADP kaplıdır.

Trombosit Fonksiyon Testi

Trombosit fonksiyon anormalliklerinin tanısında trombosit aggregasyon çalışmaları için kullanılır. Trombosit kümeleşmesi

Tablo 1. Kanama diyatezi ayırıcı tanısında koagülasyon testleri

PT (INR)	aPTT	
Uzun	Normal	F VII eksikliği
Normal	Uzun	FVIII, FIX, FXI eksikliği vWF eksikliği
Uzun	Normal	FX, FV, FII, fibrinojen eksikliği
Normal	Uzun	F XIII eksikliği

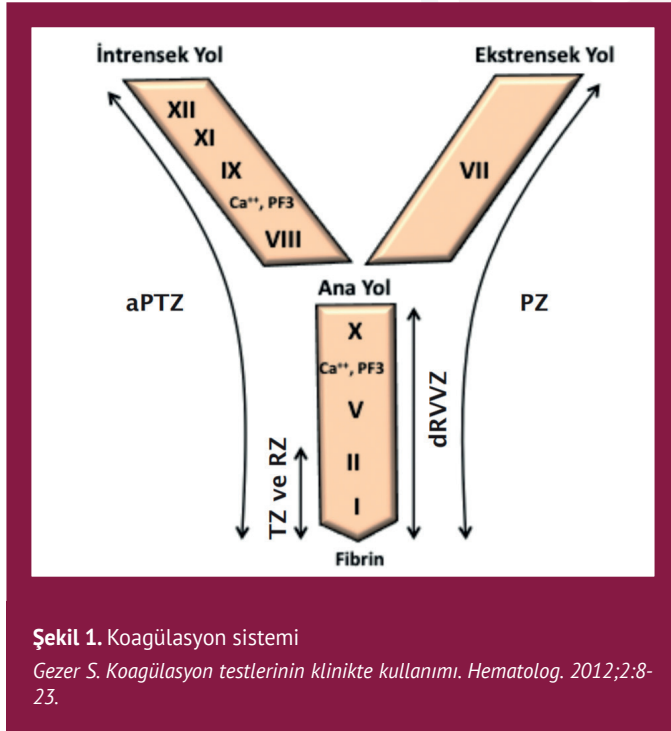
Bunn H, Furie B. Overview of Haemostasis. In: Pathophysiology of Blood Disorders. China 2011:153.

in vitro olarak agregometre adı verilen cihazla çalışılır. Antikoagüle edilmiş kandan elde edilen trombositten zengin plazmada ADP, kollajen, epinefrin, ristosetin gibi trombosit agregasyonunu uyaran ajanların kullanımı ile trombositlerin agregasyon fonksiyonuna ait bozukluklar saptanabilir

Sekonder hemostazın değerlendirilebilmesi için yapılması gereken tarama testleri şunlardır:

Koagülasyon yolağında rol alan plazma proteinlerinin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde genellikle protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) kullanılır.

- PT
- aPTT
- Fibrinojen düzeyi tayini

**Şekil 1. Koagülasyon sistemi**

Gezer S. Koagülasyon testlerinin klinikte kullanımı. *Hematolog*. 2012;2:8-23.

Protrombin Zamanı

Ekstrensek yol ve ortak yola ait bilgi verir. Trombositten fakir plazmaya tromboplastin ve kalsiyum eklenmesi ile pıhtı oluşana kadar geçen süredir. Normal değeri 10-12 saniyedir. Değişik kaynaklı tromboplastinlerin aktivitelerinin farklılığından kaynaklanan farklı sonuçları ortadan kaldırmak için INR kullanılmaktadır (hasta PT'nin normal kontrol plazma trombin zamanına oranıdır).

PT uzunluğunun görüldüğü durumlar:

- FVII eksikliği
- Oral antikoagülan kullanımı
- Karaciğer hastalığı
- K vitamini eksikliği

Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

İntrensek yol ve ortak yola ait bilgi verir.

Kontakt faktörlerin aktivasyonu sonrasında plazma pıhtılaşma süresini ölçer. Trombositten fakir plazmaya kalsiyum eklenmesi ile pıhtı oluşana kadar geçen süredir. Normal değeri 28-40 saniyedir.

aPTT uzunluğunun görüldüğü durumlar:

- FVIII, vWF faktör eksikliği
- FIX, FXI ve FXII eksikliği
- Standart heparin tedavisi
- Lupus antiuagulan veya faktör inhibitörü varlığı

PT, PTT birlikte uzun olduğu durumlar:

- Fibrinojen, FII, V, X eksikliği
- Ağır K vitamini eksikliği
- Karaciğer hastalıkları
- Masif transfüzyon
- Aşırı heparinizasyon
- Aşırı oral varfarin kullanımı

KAYNAKLAR

1. Lanzkowsky P. Disorders of Platelets. In: Lanzkowsky P. Lanzkowsky's Manual of pediatrics. London: Elsevier. 2016:166-196.
2. Gezer S. Koagülasyon testlerinin klinikte kullanımı. *Hematolog*. 2012;2:8-23.
3. Scott JP, Flood H. Hereditary clotting factor deficiencies (bleeding disorders) In: Kliegman RM Nelson Textbook of Pediatrics. 21. baskı, Philadelphia. 2019:10202-10216.
4. Bunn H, Furie B. Overview of Haemostasis. In: Pathophysiology of Blood Disorders. China. 2011:153.

i- Kan Ürünleri Transfüzyon Prensipleri ve Komplikasyonları

Prof. Dr. Suar Çakı Kılıç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Kan transfüzyonu 20. yüzyılın başında kan grubu antijenlerinin, tiplene yöntemlerinin ve verici-alıcı karşılaştırma testlerinin keşfi ile tıptaki uygulama alanına girmiştir. İnsan eritrositlerinin yüzeyinde bulunan kan grup antijenleri, fetal yaşamda gelişir ve çok nadir durumlar dışında ömür boyu değişmeden kalır. Normal eritrosit yüzeyinde 600'den fazla antijen ve bu antijenleri içine alan 25 kan grubu vardır. En önemlileri majör kan grubu antijenleri olan A, B, O ve D'dir (Rh). A, B, O ve Rh transfüzyon pratiğinde rutin olarak bakılır. Eritrosit antijenlerinden bazıları karbohidrat (ABH, Lewis, P, I gibi) bazıları ise protein yapısındadır (Rh, Kell, Duffy, Kidd, Lutheran, Xg gibi). Kan grubu antijenlerine karşı oluşmuş antikorlar transfüzyonun temelini oluşturur. O grubu bir kişinin eritrositlerinde antijen yoktur bu nedenle eritrosit için genel vericidir. AB grubu bir kişinin plazmasında anti-A ve anti-B grubu antikor yoktur bu nedenle taze donmuş plazma ve trombosit için genel vericidir. O grubu olan kişide anti-A ve anti-B antikorları bulunduğu için tam kan genel vericisi olarak kullanılamaz.

-Doğal antikorlar: Kendi eritrositlerinde bulunmayan antijenlere yönelik, görünür bir immünizasyonla oluşmamış antikorlardır (örneğin: ABO kan grubunda anti-A anti-B). IgM yapısındadır, plasentadan geçmez.

-İmmün antikorlar: Eritrositlerin protein yapısındaki antijenlerine yöneliktir. Kendi eritrositlerinde bulunmayan eritrosit antijenleri ile duyarlılaşması sonucu oluşur. Örneğin; Rh (-) kişiye (+) kan verilmesi gibi.

Ayrıca oluşan reaksiyonun tipine göre de antikorlar bulunur.

-Sıcak antikorlar: Maksimum reaksiyonu normal vücut ısısında gösterirler.

-Soğuk antikorlar: Genellikle 30 °C altında maks 4 °C'de eritrositlerle birleşirler.

Transfüzyon öncesi bazı karşılaştırma testleri yapılmalıdır. Bu testler;

- Kan grubu tayini (ABO, Rh tipi),

- Antikor tarama testleri (ABO, Rh dışındaki antikorlar için).

Bu testlerin sonucuna göre antikor yoksa çapraz karşılaştırma (cross-match) yapılır, uygunsa transfüzyona başlanır. Antikor varsa antikor tanımlama testleri yapılır. Bu antikora neden olan antijen açısından negatif kanla transfüzyonu yapılır.

Çapraz karşılaştırma (cross-match): Alıcı serum veya plazması ile verici eritrositleri kullanılarak yapılır. Donör hücreleri ile ABO uyumunu ve donör hücrelerine yönelik çoğu alloantikorların saptanmasını sağlar.

Kan transfüzyonu:

Kan ürünleri tam kan veya komponent olarak transfüze edilir. Gönüllü bağışçıdan sorgulama formu doldurularak, onam alınarak ve tarama testleri yapılarak (hepatit B, hepatit C, HIV, VDRL) elde edilir. Kan ürünleri aşağıda sıralanmıştır:

1. Tam kan: Kan bağışından sonra ayrıştırılmamış kandır.

- Donörden 450 mL kan steril torbaya alınır (10 dakikayı geçmemelidir),

- 2-6 °C'de saklama dolabında saklanır.

- Koruyucuya göre değişik sürelerde saklanabilir.

- CPD'li (sitrat-fosfat-dekstroz) ortamda 21 gün,

- CPDA-1 (sitrat-fosfat-dekstroz-adenin) 31 gün,

- SAG-M (sodyum klorür, mannitol) 42 gün saklanır.

- Tam kan santrifüjle dansite farklarından yararlanılarak bileşenlerine ayrılır ana torbaya bağlı 1-3 ek torbaya aktarılır.

- Masif transfüzyonda, yenidoğanlarda exchange transfüzyon, kardiyopulmoner by-pass operasyonlarında kullanılır.

- Bir ünite tam kan hemoglobini 1 g/dL, hematokriti %3 oranında artırır.

1. Eritrosit süspansiyonu:

- 200 mL eritrosit ve rezidüel plazmayı (60-80 mL) içerir.

- Hematokrit %65-80, hacmi 260 mL (250-300);

- 20-80 mEq sodyum içerir.

- Daha küçük hacimde eşit oksijenasyon taşıma kapasitesindedir.

- Plazma proteinleri (anti-A, anti-B ve diğer antikorlar) azalmıştır.

- Transfüzyon endikasyonları yaşa, klinik duruma ve altta yatan hastalığa göre değişir.

Yıkanmış eritrosit süspansiyonu:

- Eritrosit, minimal plazma proteini ve minimal trombosit içerir.

- CPDA-1 bir litre serum fizyolojik içinde otomatik hücre yıkayıcısı vasıtası ile yıkanır.

- Bu işlemle plazma proteinlerinin %90'ı, lökositlerin %90'ı yok edilir.

- Hacim 250 mL, Hct: %65-80'dir.

- Febril, anafilaktik veya allerjik transfüzyon reaksiyonlarını azaltır.

- İşlem sırasında eritrositlerin en az %5'i kaybedilir.

- Hazırlandıktan sonraki 24 saat içinde kullanılmalıdır (hazırlanışında açık sistemler kullanıldığı için).

Endikasyonları:

- İmmüno globulin A eksikliği,
- İntrauterin transfüzyonlar,
- Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri,
- Potasyum, amonyak ve sitrat yükünü tolere edemeyen renal ve hepatik yetmezliği olan olgular,
- Kardiyojenik olmayan pulmoner ödemdir.

2. Taze donmuş plazma:

- Alındıktan sonraki 8 saat içinde tam kandan plazmanın ayrılması ve -18 °C'de dondurulması ile elde edilir (200-250 mL).
- Faktör II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XIII, fibrinojen içerir.
- Koagülasyon inhibitörlerinden anti-trombin III, protein C ve S içerir.
- Trombosit yoktur.
- Koagülasyon faktörlerini %2-3,
- Fibrinojeni 13 mg/dL yükseltir.
- 30-37 °C'de çözülür; oda sıcaklığında 4 saat içinde, 1-6 °C'de 24 saat içinde kullanılmalıdır.
- Plazma eritrosit içermediği için cross-match gerekmez, ancak hasta ile aynı kan grubundan plazma kullanılması önerilmektedir.
- Transfüzyon dozu genelde 10-15 mL/kg.
- İnfüzyon hızı 200 mL/saati geçmemelidir.

3. Kriyopresipitat

- Taze donmuş plazmanın 1-6 °C arasında çözülmesinden sonra santrifüjle insolubl çökeltinin ayrılması ve 1 saat içinde tekrar dondurulması ile elde edilir.
- 80-120 IU faktör 8, faktör 13 (plazmadaki miktarının %30-50'si), 50-250 mg fibrinojen, von Willebrand faktörü (plazma miktarının %40-70'i), fibronektin,
- 15 mL'den az plazma içerir.

Endikasyonları:

- von Willebrand hastalığı,
- DDAVP ve faktör VIII konsantrlerine cevap vermeyen faktör VIII eksikliğine bağlı kanamalar,
- DİK'de fibrinojen replasmanı amacıyla,
- Üremide kanama zamanının 10 dakikanın üzerinde olan kişilerde invazif girişimler öncesinde,
- Faktör XIII replasmanındadır.

4. Trombosit süspansiyonu

- Random trombosit tam kandan ayrıştırılır. Ortalama 6 ünite birleştirilerek havuz trombosit elde edilir. Ayrıca aferez yöntemiyle özel cihazlarla tek donörden de elde edilebilir (aferez trombosit),
- Tek ünite random trombosit üçlü veya dördü kan torbasına alınmış kanın santrifüjlenmesi ile elde edilir. En az $0,55 \times 10^{11}$ trombosit içerir. İçindeki eritrosit miktarı değişken olabilir, genelde Hct: %0,5. Lökosit içeriği yüksektir. Hacim 50 mL'dir.

Endikasyonları:

- $<100.000/\text{mm}^3$ ve hayati organ (beyin, göz gibi) kanama varlığında,
- $<50.000/\text{mm}^3$ ve kanama varsa,
- $<50.000/\text{mm}^3$ ve invazif işlemler,
- $<20.000/\text{mm}^3$ ve kemik iliği yetersizliği ile kanamaya ait risk faktörü varlığı,
- Trombosit sayısı normal fakat işlev bozukluğu olup kanama varsa trombosit verilmelidir.

Kan Transfüzyonunda Önemli Noktalar

Endikasyonlar: Esas belirleyici nokta hastanın semptomlarıdır. Aneminin oluşma hızı altta yatan semptomlar, başka bir yöntemle tedavi edilebilirliği, hastanın yaşı, pulmoner-vasküler hastalığı olup olmaması, anemiyi tolere edip etmediği, semptomları değerlendirilerek transfüzyon kararı verilmelidir.

Kan istemi:

- Kan istemi bu iş için hazırlanmış özel formlar tüm bilgiler eksiksiz doldurularak yapılmalıdır.
- Fazla kan talebi, kullanılmayan ürünlerin miadı dolarak imha edilmesine neden olur. Gereğinden fazla kan talebi yapılmamalıdır.

Kan Merkezinden Ürünün Alınması

- Kan merkezinden doğru komponent teslim alınmalıdır.
- İstenen komponent = teslim alınan komponent midir?
- Komponentin etiket bilgileri tam mıdır?
- Hastadan kan örneğinin alınışı, isimlendirilmesi - numaralandırılması,
- Donörden kan örneğinin alınışı, isimlendirilmesi - numaralandırılması doğru olmalıdır.
- Serolojik ve pretransfüzyon testlerinin doğru kaydedilmelidir.
- Komponentin saklanma koşulları uygun olmalıdır.

Kan ürününün kontrolü: Transfüzyona başlanmadan önce aşağıda belirtilen kontroller mutlaka yapılmalıdır.

- Hasta-kan ürünü bilgilerinin kontrolü,
- Hastanın adı-soyadı ile ürünle gönderilen belgedeki hasta adı-soyadı aynı mı?

- Hastanın kan grubu ile ürün etiketindeki kan grubu aynı mı?
- Cross-match yapılmış mı? Uygun mu?
- Ürünün son kullanma tarihi ne zaman?

Kan Ürününün Taşınması

- Uzak mesafelere gidecek komponentler için saklanma koşullarına uygun taşıma kapları kullanılmalıdır.
- Sık yapılan hatalardan kaçınılmalıdır.
- Taşıma kaplarının kullanılmaması,
- Eritrositlerin direkt buzla teması,
- Fiziksel travmalardır.
- Kan merkezinden transfüzyondan hemen önce ve 1 komponent alınmalıdır.

Hastanın Hazırlanması (I)

- Transfüzyon yapılacak damar yolu önceden açılmalıdır. Akım problemi olmayan geniş çaplı bir venden damar yolu açılmalı ve geniş çaplı iğneler kullanılmalıdır.
- Mümkünse transfüzyon için infüzyon pompaları tercih edilmelidir.
- Transfüzyon için kullanılacak amaca uygun filtre seçilmelidir.
- Transfüzyon açısından hasta bilgilendirilmelidir ve onam alınmalıdır.
- Yatak başı hasta ve ürün tanımlamaları tekrar gözden geçirilmelidir.
- Hasta adı, ürün, kan grubu, pre-transfüzyon testler, son kullanma tarihi, order, yatak başı cross-match sonuçları kontrol edilmelidir.

Kan Transfüzyonu Sırasında Neler Yapılmamalıdır?

- Komponent içine infüze edilmesi düşünülen herhangi bir ilaç veya sıvı katılmamalıdır.
- Eğer konsantre eritrosit akışını hızlandırmak için dilüsyonu isteniyorsa sadece %0,9 NaCl kullanılmalıdır.
- %5 dekstroz ve hipotonik solüsyonlar hemoliz yapabilir.
- Ca içeren solüsyonlar (Ringer Laktat) pıhtı oluşturabilir.
- Komponent diğer sıvılara "saplama" şeklinde verilmemelidir.
- Transfüzyon öncesi bazı özel durumlar hariç eritrositler ısıtılmamalıdır.

Hücresel Kan Komponentlerinin Işınlanması

- Transfüzyonla ilişkili Graft-versus-Host hastalığından (GVHH) korunmak için yapılır. Amaç komponentin içinde bulunan immünokompetan lenfositlerde DNA hasarı oluşturarak proliferasyonlarına engel olmaktır.
- Bu amaçla 2500 cGy gamma ışınlanması yapılır.
- Işınlanan eritrosit süspansiyonlarının raf ömrü 28 gün ve trombosit süspansiyonlarının raf ömrü 5 gündür.

Transfüzyona Başlanması

- Transfüzyonun ilk 5-10 dakikası yavaş yapılmalıdır ve hastanın vital bulguları yakın takip edilmelidir. Eğer hastada problem olmazsa infüzyon hızı artırılır.
- Tüm transfüzyon boyunca hastanın vital bulguları belirli aralarla takip edilmelidir.
- Transfüzyon sırasında ortaya çıkan belirti ve bulgular aksi kanıtlanıncaya kadar yaşamı tehdit eden akut transfüzyon reaksiyonu olarak kabul edilmeli, gerekli ise transfüzyon durdurulmalıdır.
- Transfüzyon bitimi transfüzyon raporu doldurulmalıdır.
- Herhangi bir nedenle kullanılmayan komponent en kısa sürede (maksimum 30 dakika) kan merkezine geri iletilmelidir.

Transfüzyon Süresi

Eritrositler:

- Bir ünite kan gerektiğinde hasta monitörize ise birkaç dakika içinde verilebilir.
- Normal şartlarda kan merkezinden alındıktan sonra maksimum 4 saat içinde transfüze edilmelidir.
- Kalp yetmezliği olan çocuk hastalarda 1-3 mL/dakika hızla transfüzyon yapılır.

Trombositler:

- Olabilecek en kısa sürede dakikalar (30 dakika) içinde verilmelidir.

Taze donmuş plazma:

- Çözöldükten sonra en kısa sürede kullanılmalıdır.
- Transfüzyon süresi genellikle 30 dakikadır (30 dakika-1 saat).
- 1-6 °C ısıda saklanmak koşulu ile maksimum 24 saat içinde kullanılmalıdır.
- Eritilmiş olan plazma tekrar dondurulmamalıdır.

Plazma ve komponentleri transfüzyonu:

- Taze plazma, TDP, trombosit zengin plazma, kriyopresipitat transfüzyonundan önce cross-match yapmaya gerek yoktur.
- Hasta ile aynı ABO grubundan plazma verilmelidir. Rh uyumu aranmaz.
- Büyük hacimlerde kullanıldığında ABO iso aglütinini hemolize neden olabilir.
- Donmuş ürünler 37 °C'de çözöndüröldükten sonra 2-6 °C'de saklanmak koşuluyla 24 saat içinde kullanılmalıdır.
- Saklama ısı ve süresi uygun olmazsa labil koagölasyon faktörleri (f V, f VIII gibi) denatüre olur.
- Plazma transfüzyonu sırasında alerjik reaksiyonlar olabilir.
- Alerjik reaksiyon hafif bir kaşıntıdan anafilaksi ve ölüme kadar geniş bir yelpazede görölebilir.

- Bazı multipar kadınlardan elde edilen plazmalar transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) yapabilir.

Yenidoğan ve Pedyatriye Transfüzyon (I)

- Küçük volümlü özel kan torbaları kullanılmalıdır.
- Enjektör ile yapılan transfüzyonda kan hemen kullanılmalıdır.
- Düşük doğum ağırlıklı (<1500 g) prematürelde komponent CMV geçişinin önlenmesi için lökositten arındırılmalıdır.
- İntrauterin transfüzyonlarda ışınlanmış komponent verilmelidir.
- Yenidoğana yapılan transfüzyonlarda kullanılan tam kan ya da eritrosit süspansiyonunun raf ömrü 5 günden az olmalıdır.
- Antikor taramaları anneden yapılmalıdır.

Transfüzyon reaksiyonları: Transfüzyonun erken ve geç dönemlerinde çok sayıda komplikasyon görülebilir.

1. İmmünolojik Komplikasyonlar

- Akut hemolitik reaksiyon,
- Geç hemolitik reaksiyon,
- Febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonu,
- Alloimmünizasyon,
- Alerjik reaksiyonlar,
- TRALI,

- Akut anafilaksi,
- Post transfüzyonel purpura,
- GVHH.

2. İmmünolojik Olmayan Komplikasyonlar

- Dolaşım yüklenmesi,
- Transfüzyona bağlı sepsis,
- Hemosideroz,
- Mekanik hemoliz,
- Hava embolisi,
- Soğuğa bağlı trombopati,
- Viral ve bakteriyel bulaşmadır.

KAYNAKLAR

1. Sağlık Bakanlığı. Ulusal kan ve kan ürünleri rehberi. Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği. 2011. <http://kmttd.org.tr/web/wp-content/uploads/yayinlar-pdf/ulusal-kan-ve-kan-urunleri-rehberi.pdf>
2. TR0802.15-01/001 Türkiye'de Kan Tedarik Sisteminin Güçlendirilmesi Teknik Destek Projesi. Ulusal Hemovijilans rehberi. 2020. <https://shgmkanhizmetleridb.saglik.gov.tr/Eklenti/37016/0/ulusal-hemovijilans-rehberi-versiyon-2pdf.pdf>
3. Hillman RS, Kenneth AA: Blood Component Therapy. In: Hematology in Clinical Practice. 3rd ed; 2002; p.407-16.

j- Lenfadenopatiler

Prof. Dr. Suar Çakı Kılıç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Lenfadenopati (LAP) lenf bezi boyutu ve yapısının bozulduğu lenf bezi hastalıklarıdır.

Lenf bezleri: Vücudumuzda genelde 0,5-1 cm boyutlarında, periferde ve iç organlarda yerleşimli yaklaşık 600 adet lenf bezi mevcuttur ve tüm vücut ağırlığının %3'ünü oluştururlar. Lenf bezleri, lenfatik kanallar boyunca belirli bölgelerde dizili olarak bulunan, lenfositlerden ve antijen sunucu hücrelerden zengin, fibröz bir kapsülle çevrili organlardır. Korteks, parakortikal alan ve medulla bölgelerinden oluşur. Afferent lenfatikler subkapsüler sinüsten girer, hilustan efferent lenfatik yollar çıkar. Lenfositler parakortekste bulunan yüksek endotelial venülden lenf bezine girip çıkarlar.

Kortekste ki foliküller:

1. tip: Olgun B lenfositleri istirahat halindedir.
2. tip: Doğumda yoktur, yineleyen antijenik uyarılarla oluşur. Parakorteks; T-lenfositlerinden ve antijen sunan ara hücrelerden zengindir.

Medullada olgun T- ve B-lenfositleri ve makrofajlar bulunur. Yenidoğan döneminde lenf nodları belirsizdir. Maksimum total lenf nodu kitlesi: Sekiz-12 yaş civarında oluşur ve adölesan döneminde tekrar küçülmeye başlar.

Çocukluk çağında lenf bezleri supraklaviküler bölgede 0,3 cm, aksiller bölgede 0,5 cm, servikal bölgede 1 cm, inguinal bölgede ise 1,5 cm büyüklüğe kadar normaldir.

Lenfadenomegali: Lenf bezinde büyümedir. Çocuklarda lenf bezleri kolaylıkla ele gelir. Antijenik uyarı, lenf bezi hücrelerinin malign transformasyonu, nötrofil veya malign hücre birikimi, yabancı madde birikimi, yerel sitokin salınımı sonucu vasküler genişleme ve ödem, doku nekrozu ve apseleşme sonucu lenf bezleri büyüyebilir.

Bölgesel lenfadenopati: Komşu 1-2 lenf düğümünde büyümeyi ifade eder. Bölgesel LAP drenaj bölgesindeki enfeksiyona bağlı olabilir.

Yaygın lenfadenopati: Komşu olmayan en az iki bölgedeki LAP'dir. Bu hastalarda genellikle hepatosplenomegali vardır. Sistemik enfeksiyonlar (bakteri, virüs, fungus, protozoa), otoimmün hastalıklar, depo hastalıkları, ilaç reaksiyonları, histiositozlar, neoplastik hastalıklar neden olabilir.

a) Enfeksiyonlar: En sık neden viral enfeksiyonlardır. Epstein-Barr virüs, kızamık, kızamıkçık, suçiçeği neden olabilir. *Salmonella*,

tüberküloz (tbc), mantar enfeksiyonları da LAP yapabilir.

b) Otoimmün hastalıklar

c) Juvenil romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus,

d) İlaç reaksiyonları: Fenitoin, isoniazid, allopürinol,

e) Depo hastalıkları: Gaucher ve Nieman-Pick hastalığında splenomegali hemen daima LAP'ye eşlik eder,

f) Anormal proliferasyonla beraber olan lenfoproliferatif ve malign hastalıklar: Lösemi, lenfomalar (Hodgkin hastalığı, Non-Hodgkin lenfoma), solid tümör metastazları (nöroblastom, nazofarenks karsinomu, rabdomiyosarkom ve tiroid kanserleri), histiositozlar (Langerhans hücreli histiositosis, hemofagositik sendromlar), lenfoproliferatif hastalıklar, anjiyoimmünoblastik LAP, sinüs histiositosis masif LAP Castleman hastalığı yaygın LAP nedenleri arasında sayılabilir.

Lokalize lenfadenopati: Tek bir lenf nodülünün veya bir bölgedeki lenf nodüllerinin büyümesidir (Tablo 1). Servikal, posterior aurikuler ve inguinal alanlarda küçük adenopatiler sıktır. Servikal adenopati sıklıkla akut unilaterale süperatif lenfadenit, ÜSYE, otitis media farenjit sırasında gelişir.

Tanısal Yaklaşım

Lenfadenomegali olan hastalarda tanıda en önemli basamaklar öykü ve fizik muayenedir.

Klinik Yaklaşım

1. Öykü: Lenf bezinin büyümesinin süresi, yakın zamanda o bölgeyi ilgilendiren bir enfeksiyon geçirilip geçirilmediği, ateş, kilo kaybı, kedi-köpek temasının olup olmadığı, daha önce kullanılan ilaçlar, adölesan hastalarda ilaç kullanımı ve seksüel öykü detaylı olarak sorgulanmalıdır.

2. Fizik muayene: Lenf bezlerinin;

- Yerleşim yeri,

- Büyüklük,

- Palpasyon bulguları,

- Eşlik eden sistemik bulgulara dikkat edilmelidir.

3. Yerleşim yeri: Pek çok çocukta servikal, aksillar ve inguinal bölgelerde hemen daima benign natürde küçük palpabl LAP vardır. Lenf bezlerinin lokalize mi yaygın mı büyüdüğü değerlendirilmelidir. Tonsillerin büyümesi veya inguinal lenf nodları daha çok lokalize enfeksiyonlara sekonderdir. Supraklavikular yerleşim daima patolojiktir.

4. Büyüklük: LAP küçük olmasına rağmen malign olabileceği gibi bunun tersi de mümkündür bu nedenle lenf bezinin büyüklüğü tanıda belirleyici değildir.

- Anormal lenf nodüllerinin çapı genellikle >1 cm'dir.

- >2,5 cm patolojiktir.

- Çok sayıda lenf nodülünün oluşturduğu kitlelerde toplam kitlenin boyutu belirtilir.

5. Palpasyon bulguları: Lenf bezinin sertliği ve kıvamı önemlidir. Genellikle hareketli ve ağırlı LAP'ler enfeksiyon, hareketsiz ve ağrısız LAP'ler malign hastalık veya metastaz düşündürür. Enfeksiyonlarda yumuşak kıvamda, lenfomalarda lastik kıvamında veya serttir. Malign hastalık metastazlarında sert olabilir. Kızarıklık ve ısı artışı fistülizasyon, akıntı halinde tüberküloz veya mikobakteri gibi kronik enfeksiyonlar düşünülmelidir.

Ayırıcı Tanı: Lenfadenomegali varlığında aşağıdaki hastalıkların ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

- Konjenital lezyonlar,

- Enfeksiyonlar,

- Enfeksiyon dışı LAP yapan benign hastalıklar,

- Lenfoproliferatif ve immünolojik hastalıklar,

- Neoplastik (malign) hastalıklardır.

Konjenital lezyonlar: Lenfadenomegali tespit edildiğinde aşağıda belirtilen hastalıklarla ayırıcı tanı yapılmalıdır:

- Kistik higroma: Hastalarda submental LAP görülür. Yutkunurken, dili dışarı çıkartırken yukarı hareket etmeleri tipiktir. %30 olguda ektoptik tiroid dokusu vardır olguların %10'unda karsinom gelişebilir.

- Brankiyal kist: Sternokloidomastoid kasının alt-ön kenarı boyunca yumuşak fluktiasyon veren kitle olarak palpe edilir.

- Tiroglossal kist: Kistik lenfatik malformasyonlar olup ağrısız, yumuşak, hareketli kitle bulgusu verirler. Olguların %50'si doğumda, %90'ı 3 yaşına kadar tanı alır bu lezyonlarda tipik olarak translüminasyon pozitifdir.

- Epidermoid kist,

- Neonotal tortikollis,

- Servikal kosta, ortopedik bir anomali olan hemen daima bilateral sert ve hareketsizdir. Direkt boyun grafileri ile tanı konulur.

- Hemanjiyomlar, kavernoöz hemanjiyomlar içi sıvı dolu yumuşak kırmızı mor renkli lezyonlardır. Doğumda toplu iğne başı büyüklüğünde başlayıp büyürler.

Enfeksiyonlar:

- Çocuklarda LAP'lerin en sık nedeni olup etken viral, bakteriyel veya mikobakteriyel olabilir.

- Akut bilateral servikal lenfadenit: Etken sıklıkla stafilokok veya A grup beta hemolitik streptokoklardır.

Subaküt-kronik lenfadenitlerde çoğunlukla prodromal bir belirti olmaksızın, günler-haftalar içinde büyüyen, ağrısız veya

hafif ağırlı, ısı artışı olmayan bazen flüktüasyon gösteren lenf nodülleridir.

- Tüberküloz (tbc) lenfadenitlerde tek taraflı ağrısız LAP vardır, supraklaviküler tutulum da siktir. Deride fistülizasyon sık görülür, %30-70 olguda akciğer grafisinde pozitif bulgu vardır. PPD 15 mm üzerinde olması tüberküloz enfeksiyonu lehinedir. Anti-tüberküloz tedavi verilir.

- Atipik mikobakterilere bağlı lenfadenit: Tek taraflı, yavaş büyümüş, ağrısız lenf nodülleri çoğunlukla submandibuler yerleşim gösterirler. Akciğer grafisi normal olup PPD 10 mm altındadır. Tedavisi cerrahi eksizyon olup, insizyon ve direnaj önerilmez ve anti-tüberküloz tedavi gerekmez.

Enfeksiyon Dışı Lenfadenopati Yapan Benign Hastalıklar

- Kikuchi (histiositik nekrotizan lenfadenit): Tipik olarak izole servikal LAP vardır. Daha az sıklıkla yaygın LAP ile birlikte multiorgan tutulumu sistemik semptomlar ateş, kilo kaybı, gece terlemesi, karın ağrısı kas-iskelet ağrısı ve hepatosplenomegali deri döküntüleri de tanımlanmıştır. Viral veya otoimmün etioloji olabilir nedeni belli değildir. Biyopsi ile kesin tanı koyulur. Hastalığın tabii seyrinde 6 ay içerisinde bulgular gerileyerek spontan düzelme olur. Hastalık rekürrens yapabilir nadiren öldürücüdür.

- Otoimmün hastalıklar: Kawasaki (mukokutaneus lenf nod sendromu) etiyojisi belli değildir. İnfant ve küçük çocuklarda klinikte akut sistemik vaskülit bulguları ile ortaya çıkar. Servikal LAP hemen daima tekdir. Yaygın LAP görülmez. Ateş, periferik ödem, ellerde eritem, pürülan olmayan konjonktivit, parmak aralarında deskuamasyon, çilek dili, kırmızı dudaklar ve deride döküntü vardır. İntravenöz immünoglobulin aspirin tedavi seçenekleri olup koroner arter anevrizması, tromboz ve miyokardiyal enfarktüs komplikasyonlarını azaltır.

- Rosai-dorfman (sinüs histiositosis masif LAP): Özellikle boyunda bilateral LAP yanı sıra diğer bölgelerde de LAP vardır. Etiyoloji belli değildir. Laboratuvar bulgularında sedimantasyon yüksek, poliklonal hipergamaglobülinemi vardır. Klinikte malign lenfoma ile karışabilir. Tanı biyopsi ile konulur. Spontan düzelme olabileceği gibi ısrar eden hastalık olabilir.

- Sarkoidoz: Çocuklarda daha az görülür. Bilateral servikal LAP yanında yaygın LAP olabilir. İritis ve üveit deri lezyonları, artrit, vaskülit hipergamaglobülinemi hiperkalsemi (kalsiüri olabilir olmayabilir) ayırıcı tanıda sistemik lupus da düşünülmelidir. Biyopsi tanıda yardımcıdır.

- Anjiyofolliküler lenfoid Hiperplazi (Castleman hastalığı): Benign etiyojisi bilinmeyen bir hastalıktır. Lokalize lenf nodu sıklıkla mediastinal hiler lokalizasyondadır. Yaygın LAP ve organomegali ile multisentrik yapıda da olabilir. Lenf nodlarının cerrahi çıkartılması uygundur. Laboratuvar bulgularında anemi, hipergamaglobulinemi, sedim yüksekliği lökopeni trombositopeni vardır. Çocuklarda sık değildir. İnterlökin-6 gen ekspresyonu ile ilgisi gösterilmiştir.

Lenfadenopati Yapan Malign Hastalıklar

- Servikal LAP yapan tümörler öncelikle lösemi nöroblastom rabdomiyosarkom, langerhans hücreli histiositozlar (LCH) hemofagositik sendromlar ve non-Hodgkin lenfoma iken 6 yaş üstünde Hodgkin hastalığı, non-Hodgkin lenfoma öncelikli olup diğer tümörlerde bunları takip eder. Hastalarda LAP ile birlikte ateş, kilo kaybı, anoreksi, gece terlemeleri genellikle lösemi lenfomalardaki sistemik bulgulardır. Akut lenfoblastik lösemili hastaların %70'inde akut miyeloblastik lösemi %30'unda yaygın LAP vardır. Hastaların büyük kısmında periferik kan sayımı ve yayma yol gösterici olabilir veya yapılan kemik iliği aspirasyon ve/veya biyopsisi ile kesin tanı konulur.

- Non-Hodgkin lenfomada genellikle bölgesel lenf nodlarında büyüme olmakla birlikte yaygın LAP ortaya çıkabilir. Bu hastalarda lenf nodları hareketsiz, fiske sert dokulardır. Büyüklükleri değişkendir. Ağrı, hassasiyet ısı artışı ve çevre dokuda kızarıklık yoktur. Nadiren enfekte olabilir bu durumda eklenen bulgularla tanı daha da güç olabilir. Non-Hodgkin lenfomalarda mediastinal hastalığa bağlı LAP varlığında klinikte LAP'nin büyüklüğüne, çevre dokulara, trakeaya yaptığı basının şiddetine göre bulgu verir. Bu bulgular hastalarda öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı, ödem olup vena kava süperior sendromunu düşündürür ve çocuklarda hayati tehlike taşır. Çocuklardaki büyük timus mediastinal LAP ile karışabilir. Hodgkin hastalığında olguların %80-90'ında servikal LAP vardır. LAP birden fazla nodun büyümesi ile konglomerasyon gösteren lastik kıvamında büyük kitle şeklinde olabilir. Olguların %30'unda yüksek ateş kilo kaybı, terleme gibi bulguların varlığı prognostik önem taşıyan B semptomları olarak tanımlanır.

- Nöroblastom rabdomiyosarkomlarda tümörün primer lokalizasyonuna göre vücutta değişik yerlerde genellikle lokalize daha nadiren jeneralize yaygın metastatik lenf nodları olabilir. Nazofariks kanserlerinde submandibuler lenf nodlarına metastaz görülebileceğinden adölesanlarda bu lokalizasyondaki LAP'lerde nazofareks muayenesi mutlaka yapılmalıdır. Histiositik sendromlar LCH ve hemofagositik sendromlar çocuklarda yaygın LAP ye sebep olurlar LCH geniş klinik spektrumu olan klonal bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde LAP vardır. Özellikle 2 yaş altında çocuklarda yaygın LAP ve organ tutulumu ve/veya yetmezliği ile fatal olabilir.

Tanı ve Takip

- Lenfadenomegaliye çocuklarda temel olarak konservatif yaklaşılar. Viral enfeksiyon bulguları tipik ve LAP çok belirgin olmayan hastalar laboratuvar testleri yapılmadan takip edilebilir. Bununla birlikte geçici basit viral enfeksiyondan daha ağır bulgular varsa veya tanıda şüphe varsa yardımcı laboratuvar testleri yapılmalıdır.

- Laboratuvarında tam kan sayımı ve periferik yayma en sık yapılan incelemelerdir. Lenf nodu biyopsisi veya kemik iliği incelemesi

kararına varmadan diğer testlerden yararlanılmalıdır. LDH malign hastalıklarda yükselmekle birlikte hemoliz ve hepatik hastalıklarda da artabilir. Malign hastalıklarda ürik asit, P ve BUN yüksekliği Ca değerlerinde düşme tümör lizis sendromunun komponenti olabilir.

Tedavi

- Tedavi altta yatan nedene göre yapılır. Servikal LAP olan çoğu olguda sadece takip yeterli olabilir.

- Akut servikal-submandibuler lenfadenitis, lökositoz (nötrofil hakimiyeti), sedimantasyon hızı artmış, malignite lehine anamnez ve fizik inceleme bulgusu yok ise ampirik antibiyotik 10-14 gün verilir (ampisilin-sulbaktam amoksisilin-klavulonik asit, sefuroksim). Hasta bu sürede sık aralıklarla (3-4 gün) kontrole çağrılır. Flüktüasyon, apse formasyonu saptanırsa insizyon, drenaj, kültür yapılmalıdır. Küçük çocuklarda sistemik bulgular var, genel durumu kötü ise intravenöz tedavi verilmelidir. Primer enfeksiyon kaynağı belli ise etkene yönelik antibiyotik seçimi yapılmalıdır. Tüberküloz lenfadenitlerde anti-tüberküloz tedavi verilerek hasta takip edilirken atipik mikobakterilere bağlı lenfadenitlerde ise anti-tüberküloz tedavi gerekmeyp tedavi cerrahi eksizyon olup insizyon ve drenaj önerilmez.

- Onkoloji-hematoloji konsültasyonları özellikle malign hastalık düşünülen hastalarda, biyopsi kararında yapılmalıdır.

- Cerrahi konsültasyon ise sıklıkla biyopsi veya aspirasyon için istenir. İnce iğne aspirasyonu lenfadenitlerde enfeksiyon ajanını spesifiye etmede ve ajana yönelik tedavi planında klinisyene yardımcıdır. Malign hastalık şüphesinde ise tanı için ince iğne aspirasyonu ile elde edilen materyalin yetersiz olabilir. Bu nedenle tercih edilmemelidir. Eksizyonel biyopsi tanı için son basamaklardan birisidir. Yetersiz spesmen yanlış seçilmiş lokalizasyon durumunda tanı konulamayabilir. Lenf nodu biyopsisi lenf nodu büyüklüğü 2,5 cm üzerinde, ısrarla büyümenin devam etmesi ve uygun antibiyotik kullanılmasına rağmen 4-6 hafta içerisinde küçülmemesi yeni belirti ve bulguların eklenmesi durumunda yapılmalıdır. Biyopsi yaparken üst servikal ve ingüinal alanlar yerine alt servikal ve son zamanlarda çıkan progresyon gösteren nodlar tercih edilmelidir. Hasta ile ilk karşılaşmada supraklaviküler LAP ve fizik incelemede ağrısız, sert, çevre dokulara yapışık, sürekli ve açıklanamayan ateş kilo kaybı durumunda da hasta bekletilmeden biyopsi yapılabilir.

- Mediastinal LAP'lerde biyopsi için çok dikkatli olunmalıdır. Bası bulguları varsa genel anesteziden sakınılmalıdır. Biyopside lenf nodunun kapsülü ile ve kapsül zedelenmeden çıkartılması nodun bütünlüğünün bozulmaması önemlidir. Çıkartılan materyalde gram-boyama yanında kültür yapılmalı, ışık mikroskopisi, tümör tipini ayırt etmek için immünohistokimyasal boyamalar, flow sitometri, elektron mikroskopi çalışılmalıdır. Lenf nodu spesmeninin hazırlanması önemlidir. Doku çıkartıldıktan hemen sonra bekletilmeden patoloğa ulaştırılmalıdır. Eğer eksizyonel

Tablo 1. Lokalize lenfadenopati bölgeleri, nedenleri

Lokalizasyon	Lenf. Drenaj	Sebepleri
Baş		
Submak/submen. LN	Diş, diş eti, yanak mukoz.	Faren., Diş ab., Gin., Stomatit
Suboksi. LN	Saçlı derinin arka kısımlarını Populas. %5'de palpe edilebi.	Pedikülozis kapi., Tinea kapi., Sebor. Der. Rubella Roseola İfnan
Pre-Postauriküler LN	Göz kapak konjukt, yanak ve temp. Böl. derisi Dış kulak ve arkası deri.	Oftalmik enfeksiyonlar, kulak enfek.
Boyun		
Ön Servikal LN	Ağız, Dil, Parotis Tirod Larenks, Trakea, Farenks	Viral-Bak. ÜSYE; Faren. Laren., Parotit, Lösemi-Lenf., Tiroid kanser metastazı
Arka Servikal LN	Nasofar. ve kafa cildi. ön kıs.	Nasofar. Kan., Hodg. H, Non-Hodg. L, NBL
Mediastinal LN	Torasik damar, ak, kalp, timus	Tümör, kistlerin sebep olduğu med kitleler, Nadiren enf, teratom olabilir. Med LP ile karışan Timik hiper, bron kist, LAP ile karışabilir
Supraklavı LN	Baş, boyun, kollar, ak, medias.	Ciddi hast göstergesi erken lenf nodu biyop. Yap
Axillar LN	El, kol, göğüs yan abdo duvar	Kedi ısırığı, BCG aşısına bağlı, Lenfoma,
Abdominal LN	Alt ekstre, pelvis, abdo organlar	Apendist, tifo, lenfomalar
İliak, inguinal LN	Alt extr. perine, abd duvar	Böcek sokması, diaper rash en sık, herni ektopik tes, maliyn kitleler

biyopsiden sonra tanı konulamamış ise ikinci biyopsi hastanın durumuna göre tekrarlanmalıdır.

- Sonuç olarak çocuklarda LAP nedenleri basit bir enfeksiyon yanında daha komplike ve malign bir hastalık nedeniyle olabilir. Bu nedenle her hasta var olan bulguları ile değerlendirilmeli, fizik incelemesi mutlaka yapılmalı ve LAP kaybolana kadar tarafından yakın takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Genç DB. Çocukluk Çağında Lenfadenopatilere Yaklaşım. The Journal of Pediatric Research 2014;1:6-12.
2. Olgun N, Çeçen E, Kantar M, Kutluk T. Çocukluk çağında periferik lenfadenopatilere yaklaşım. Türkiye Milli Pediatri Derneği Pediatrik Onkoloji Klavuzu; 2016; p.11-22.
3. Friedman AM. Evaluation and management of lymphadenopathy in children. Pediatr Rev 2008;29:53-60.

k- Nöroblastom

Prof. Dr. Dildar Bahar Genç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ VE TANIM

Adrenal medullayı ve sempatik ganglion hücrelerinin öncülü ilkel nöroblast hücrelerinden kaynaklanan tümörlere nöroblastom adı verilir.

EPİDEMİYOLOJİ

Çocukluk çağının en sık görülen ekstrakranial solid tümörüdür. Yıllık sıklığı 7,000'de 1'dir. Ancak 3 ayın altında farklı sebeplerle ölen süt çocuklarının otopsilerinde nöroblastom sıklığı 1/259'dur. Çocukluk çağındaki sıklıkla, postmortem sıklık arasındaki bu belirgin fark, in utero gelişen nöroblastom olgularının zamanla matüre olup normal doku haline geldiğini düşündürmektedir. Bir yaş altı çocuklarda en sık görülen tümördür. Tüm çocukluk çağı kanserlerin %7'sini oluştururken, kanser mortalitesinin %15'inden sorumludur.

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Nörofibromatosis, Hirschsprung hastalığı (aganglionik kolon), ailesel feokromositoma, doğumsal santral hipoventilasyon sendromu, Turner sendromu, Noonan sendromu, kardiyak malformasyonlar, fetal hidantoin sendromu ve nesidioblastosis ile birlikte görülebilir.

PATOLOJİ

Küçük yuvarlak mavi hücre grubundadır. Tümör histolojisinde Shimada sınıflaması kullanılır. Tümörün differansiyasyon düzeyi prognozda ve tedavi kararında rol oynar.

KLİNİK

Diğer tümörlerle karşılaştırıldığında nöroblastomun Primer hastalığı, Metastatik hastalığı ve Paraneoplastik sendromlarına ait renkli klinik bulguları mevcuttur. Sempatik ganglion hücrelerinin tümörü olması nedeniyle aşırı katekolamin üretimine bağlı; terleme, kızarma, solukluk atakları, baş ağrısı, çarpıntı ve hipertansiyon görülebilir ancak nadirdir. Hastalığın diğer klinik bulguları tümörün primer yerleşim yerine göre değişir. Sempatetik zincirin her bölgesinden kaynaklanabilir ancak en sık karında kitle ile ortaya çıkar ve tanıda %50 olguda

metastaz vardır (ileri evre hastalık). Kemik iliği metastazlarında hastada kemik ağrısı, yürüyememe gözlenebilir.

Boyun bölgesinde sıklıkla tek taraflı palpe edilen boyun kitlesi ve Horner sendromu (myosis, enoftalmi, ptosis, anhidroz) bulguları görülür. Orbita ve gözlerle ilişkili bulguları periorbital kanamalı orbita metastazları (Rakun gözü), ptosis, ekzoftalmos, palpabl supraorbital metastazlar, göz kapaklarında ve konjuntivad aekimoz ve ödem, opsoklonus (dancingeye syndrome), heterokromia iridis ve anizokoriyi içerir.

Toraksda üst torasik tümörlerde dispne, pulmoner enfeksiyonlar, disfaji, lenfatik bası ve Horner sendromu bulguları görülürken, alt torasik tümörlerde genelde semptom yoktur. Batın bölgesi yerleşimli olgularda iştahsızlık, kusma, karın ağrısı, ele gelen kitle ve karaciğerin metastazla masif tutulumu (yenidoğanda solunum yetersizliği) gibi bulgular görülür. Pelvis yerleşimli olgularda konstipasyon, idrar retansiyonu ve rektal muayenede presakral kitle palpe edilmesi en sık bulgular arasındadır. Paraspinal alan (dumbbell veya kum saati tümörler) yerleşiminde ise lokalize sırt ağrısı ve hassasiyet, topallama, alt ekstremitede güçsüzlük, hipotoni, kas atrofisi, arefleksi, hiperrefleksi, parapleji, skolyozile mesane ve anal sfinkter disfonksiyonu bulguları görülebilir.

Nöroblastomdaki sendromlar aşağıda sunulmuştur:

Olfaktör sinir kökenli nöroblastom: Estezyonöroblastom.

Pepper sendromu: Süt çocukluğu döneminde masif metastatik hepatomegaliye ikincil solunum sıkıntısı yaratan nöroblastom tablosudur.

Kerner-Morison sendromu: Daha çok ganglionörom, ganglionöroblastomla birlikte görülen dirençli sekreteruar ishal tablosu; tümörün salgıladığı VIP ishale hipovolemi, hipokalemi ve bitkinliğe sebep olur.

Hutchison sendromu: Yaygın kemik metastazı durumunda hastada şiddetli kemik ağrıları, patolojik kırıklar, topallama ile seyreden klinik tablodur.

Opsoklonus-Miyoklonus sendromu: Olasılıkla serebellumu ve diğer nöral yapıları etkileyen antijen-antikör kompleksine bağlı olup, tümör çıkarıldıktan sonra bile sürebilen gözde nistagmus, vücutta myokloni ile karakterize klinik tablodur (dans eden göz ve ayak sendromu). Nöroblastomda gelişen otoantikörlere bağlıdır. Opsoklonusla başvuran tüm çocuklar nöroblastom yönünden araştırılmalıdır.

Horner sendromu: Servikal ganglion komşuluğundaki torasik nöroblastomlarda miyosis, anhidroz, enfotalmi ve ptozizin görüldüğü tablodur.

ROHHAD sendromu: Hipotalamik disfonksiyon, hipoventilasyon ve otonom disregülasyonun eşlik ettiği hızlı başlangıçlı obesiteyi içerir.

Evreleme

International Neuroblastoma Staging System (INSS) evrelemesi kullanılır.

INSS EVRELEMESİ

Evre I: Tümör kaynaklandığı organda sınırlıdır.
 Evre II: Tümör kaynaklandığı organı aşmış ancak orta hattı aşmamıştır. Aynı taraftaki lenf bezleri tutulabilir.
 Evre III: Tümör orta hattı aşmıştır. Bölgesel lenf bezleri bilateral tutulmuş olabilir.
 Evre IV: Uzak metastaz vardır. Kemik, kemik iliği, yumuşak doku veya uzak lenf bezi.
 Evre IVS: Evre I veya II ile birlikte karaciğer, cilt veya kemik iliğinde sınırlı (>%10) metastaz olarak tanımlanır (kemik metastazı olmayacaktır).

Laboratuvar Bulguları

Laboratuvarda nöroblastoma özgül olmayan belirtiler olarak sedimantasyon, ferritin ve LDH yüksekliği izlenebilir. Kemik iliği metastazı varlığında sitopeniler izlenebilir. Hastalığa özgül belirteçler nöron spesifik enolaz, vanilmandelik asit (VMA), homovanilik asit (HVA), dokuda N-myc amplifikasyonu, nöropeptid Y, kromogranin ve gangliozid G2 ekspresyonudur. Adrenalin-Noradrenalin üretimi sürrenal bezde gerçekleşir. Nöroblastomindiferansiye bir tümör olduğu için bu reaksiyonlar için gerekli enzimlerin tamamına sahip değildir. Son ürüne ulaşamayan bu reaksiyonda biriken ürünler HVA ve VMA yan ürünlerine dönüşür. Ayrıca kemik iliği aspirasyonunda küçük

yuvarlak mavi hücre infiltrasyonu ve nöroblastoma bağlı rozet formasyonu saptanabilir.

Radyoloji

Ultrasonografi kitleyi tespit etmede non-invaziv ve hazırlık gerektirmeyen ilk basamak testtir. Düz grafilerde ve ultrasonografi tümörde kalsifikasyonlar görülebilir. Kontrastlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemeler tümörün yapısını, vasküler ve sinirsel yapıları göstermede daha etkindir. Hastalığın yayılımını göstermede bir noradrenalin analogu olan meta-iyodobenzil guanidin sintigrafisi kullanılmaktadır. Son zamanlarda FDG-PET-BT'nin evrelemede kullanılabileceği bildirilmektedir.

Ayırıcı Tanı

Sürrenal nöroblastom sürrenal kanama, sürrenal diğer kitleler ve Wilms tümörüyle karışabilir. Yaygın kemik iliği tutulumu ve ağrı romatizmal, enfeksiyöz hastalıklar ve lösemiden ayırt edilmelidir. Protopzla gelen olgularda intrakraniyal diğer patolojiler dışlanmalıdır. Tanı; direkt doku biyopsisi ile konulabileceği gibi, metastatik dokuda (özellikle kemik iliği) yuvarlak mavi hücrelerin gösterilmesine ek olarak idrar metabolitleri VMA ve HVA düzeyinin artması ile de konulabilir.

Tedavi ve Prognoz

Tedavide cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi birlikte uygulanır. Uygulanan tedavi yöntemi hastanın yaşı, evresi ve moleküler belirteçlere (N-myc amplifikasyonu) bağlıdır. Erken evre, 12 ay altı ve N-myc negatif olgularda cerrahi tedavi yeterli olurken, diğer grupta kalan hastalar cerrahiye ek olarak kemoterapi ± radyoterapi alırlar. Evre 4-S olgularda spontan regresyon gözlemlenebilir. Yüksek risk grubu hastalarda kök hücre nakli destekli yüksek doz tedaviler prognozu olumlu yönde değiştirir de sağkalım hala düşüktür.

I- Wilms Tümörü

Prof. Dr. Dildar Bahar Genç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

WILMS TÜMÖRÜ

Giriş ve Tanım

Wilms tümörü ya da nefroblastom çocukluk çağında görülen en sık böbrek tümörüdür. Çok daha nadir olarak mezoblastik nefroma (ilk 1 yıl), berrak hücreli sarkom, malign rabdoid tümör ve renal hücreli karsinom (adölesan dönem) diğer böbrek kaynaklı tümörlerdir.

Epidemiyoloji

Wilms tümörü sıklık açısından çocukluk çağı 15 yaş altı kanserleri arasında %6,5 oranında 4. sırada görülür. Büyük çoğunluğu ilk 5 yaş içerisinde tespit edilir. Genelde sporadiktir ancak %1 olguda ailesel olarak WT1 gen mutasyonlarıyla birlikte görülür. Ayrıca aşağıda tanımlanan hastalıklarla sıklığı artmış olarak birlikte görülebilir:

- Wilms tümörü, aniridi, genitoüriner anomaliler, Retardasyon sendromu (11p13 delesyonu),
- Denny-Drash sendromu (11p15 delesyonu): Wilms tümörü, psödohermafroditizm, parankimal böbrek hastalığı,
- Beckwith-Wiedemann sendromu: Makroglossi, makrozomi, omfolosel, parankimalsolid tümör,
- Perlman sendromu: Atipik yüz görünümü, renalhamartom, makrozomi, islet hücre hiperplazisi, Wilms tümörü,
- Hemihipertrofi,
- İzole konjenitalaniridi (iris yokluğu),
- Trizomi 18,
- Nörofibromatoz.

Olguların %12-15'inde doğumsal anomaliler eşlik eder. En sık genitoüriner anomaliler (atnalı böbrek, displastik/kistik böbrek, hipospadias, inmemiş testis, çift toplayıcı sistem) saptanırken, aniridi ve hemihipertrofi varlığında Wilms tümörü sıklığı artmıştır.

Klinik

En sık görülen belirti karında kitledir, genelde ebeveynler çocuğa banyo yaptırırken fark edilir. Muayene sırasında dikkatli olunmalıdır, palpasyon sırasında dahi tümör rüptürü olabilir. Hipertansiyon, hematüri, gece ağlamaları, polisitemi, kanama diyatezi (edinsel vWF hastalığı gelişmesine bağlı), kilo kaybı, ishal görülebilir. Hastalık en sık akciğere metastaz yapar.

Radyoloji

Hastalarda tümörün vena kava, akciğer ve diğer organlara yayılıp yayılmadığını ve diğer böbreğin sağlam olup olmadığını anlamak için görüntüleme yapılır. İlk tercih edilen tetkik ultrasonografidir, kalsifikasyon beklenmez. Doppler modda inceleme ile renal ven ve inferior vena cava uzanımı tespit edilebilir. Kontrastlı batın ve toraks tomografisi ve batın manyetik rezonans görüntülemesi tümörün daha ayrıntılı görüntülenmesini sağlar.

Laboratuvar Bulguları

Tam kan sayımında paraneoplastik eritropoetin salınımına bağlı polisitemi, tümör kanamasına bağlı anemi görülebilir. Hematüri tespiti için tam idrar tahlili istenmelidir. Kan biyokimyası (böbrek fonksiyonları dahil). Edinsel vWf eksikliği ve preoperatif hazırlık için PT, aPTT ve kanama zamanı bakılmalıdır.

Evreleme

Evrelemede cerrahi sonrası tümör ve yayılım durumunun değerlendirilmektedir. Diğer tümörlerden farklı olarak bilateral böbrek tutulumu olarak tanımlanan evre V olarak adlandırılan evre mevcuttur.

Ayırıcı Tanı

Böbreğin selim kistleri (polikistik hastalık vb.), nöroblastom, abse ve hematoma ayırt edilmelidir.

Tedavi ve Prognoz

Prognozda ve tedavi seçiminde önemli olan faktörler; tümörün evresi, histolojik anaplazi derecesidir. Tedavi cerrahi, kemoterapi ve radyoterapidir. Tutulan böbreğe nefrektomi uygulanır. Aktinomisin-D ve vinkristin en çok kullanılan ilaçlardır. Evre 1 ve 2'de uzun süreli sağ kalım %90'ın üzerinde iken ileri evrede %50-70 arasındadır.

KAYNAKLAR

1. Harrison DJ, Ater JL. Neuroblastoma. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Elsevier; 2020:2678-2681.
2. Daw NC, Nehme G, Huff VD. Wilmstumor. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, editors. Philadelphia: Elsevier; 2020:2681-2685.

m- Baş-Boyun ve Yumuşak Doku Tümörleri

Prof. Dr. Dildar Bahar Genç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Giriş ve Tanım

Pratisyen hekimlerin günlük pratiğinde baş-boyun kitleleri oldukça sık karşılaşılan tablolardan biridir. Ailede belirgin endişeye sebep olmalarına rağmen sebep nadiren kanserdir. Çocukluk çağı baş ve boyun kitleleri erişkinlere göre farklı bir dağılım gösterir. Çocukluk döneminde kitleler gelişimsel/doğumsal, enflamatuvar/reaktif ve neoplastik olarak sınıflanabilir. Yaş küçüldükçe doğumsal anomalilerin sıklığı artar. Burada baş-boyun bölgesi yerleşimli neoplastik hastalıklar anlatılmaktadır.

Epidemiyoloji

Baş-boyun kitlesi ile başvuran çocuk hastalarda malignite son derece nadirdir. Kanser şüphesi ile üçüncü basamak merkezlerde biyopsi kararı alınan olgularda dahi bu oran %10 civarındır, aile hekimi düzeyinde malignite riskinin çok daha az olacağı öngörülebilir. Çocukluk çağı malignitelerinin %12'sinde baş-boyun tutulumu vardır ve tümör tipi dağılımı erişkinden çok farklıdır. Erişkinde görülen epitelyal kanserler çocuklarda nerdeyse hiç görülmez (Tablo 1).

Tablo 1. Çocukluk çağı boyun kitlelerinin dağılımı

Doğumsal anomaliler ve selim kitleler	Enflamatuvar sebepler	Neoplaziler
Hemanjiyom	Reaktif lenfadenopati	Hodgkin-dışı lenfoma
Lenfanjiyom	Enfeksiyöz lenfadenit	Hodgkin lenfoma
Tiroglossal duktus kisti	- Özgül olmayan (<i>Streptokok</i> vb.)	Rabdomiyosarkoma
Epidermal kistler	- Özgül (Tbc, tularemi vb.)	Tiroid maligniteleri
Brankial yarı kisti	Parotit	Nazofarenks karsinomu
Teratom	Sialoadenit	Nöroblastom
Ektopik tiroid	Retrofarengeal-parafarengeal apseler	Retinoblastom
Dermoid kist	-	Tükrük bezi maligniteleri
Fibromatosis kolli	-	-

Etiyoloji ve Patogenez

Çocuklarda baş-boyun bölgesinde en sık görülen tümörler sırasıyla lenfoma (%59), rabdomiyosarkom (%13), tiroid kanseri (%10), nazofarenks karsinomu (%5), nöroblastom (%5), rabdomiyosarkom dışı yumuşak doku sarkomu (%4,5), tükrük bezi maligniteleri (%2,5) ve malign teratoma (%1) şeklindedir. Ergenlik döneminde en sık boyun kitle sebebi Hodgkin hastalığıdır, süt çocuklarında ise en sık malign boyun kitlesi nöroblastoma bağlıdır. Bu tümörler Tablo 2'de yer alan tüm anatomik yapılardan çıkabilir, bu nedenle tüm bu bölgelerin gerekirse kulak-burun-boğaz uzmanı eşliğinde ayrıntılı muayenesi yapılmalıdır.

Tablo 2. Baş-boyun bölgesinde malignite çıkabilecek anatomik yapılar

Göz/orbita	Servikal özofagus
Orta kulak	Baş-boyun
Nazal kavite	Lenfatikler
Paranasal sinüsler	Yumuşak doku
Nazofarenks	Kemik
Oral kavite	Deri
Orofarenks	Nöral doku
Hipofarenks	Tükrük bezleri
Larenks	Tiroid
Trakea	Paratiroid

Klinik

Klinik bulgular kitlenin yerleşim yerine göre değişim gösterir. Doğrudan kitle palpe edilebileceği gibi, bazen kitlenin sebep olduğu dolaylı bulgular saptanabilir (Tablo 3). Hızlı büyüyen, sert veya lastik kıvamlı ve hareket etmeyen kitlelerde malignite olasılığı fazlayken, ağrılı, flüktüasyon veren kitlelerde enfeksiyon ilk planda düşünülmelidir. Aşağıdaki klinik bulguların varlığı yanı sıra sebebi bulunmayan ateş, kilo kaybı, gece terlemesi, kemik ağrısı ve kaşıntı gibi sistemik bulgu ve belirtilerin varlığı sorgulanmalıdır. Muayenede genelde sistemik ve daha ciddi bir hastalığa işaret eden büyüme-gelişme geriliği/duraklaması, diğer bölge lenfadenopatileri, karaciğer ve dalak büyüklüğü, peteşi ve purpura varlığı değerlendirilmelidir.

Tablo 3. Baş-boyun malignitelerinde klinik bulgular

- Genelde ağrısız kitle
Çok hızlı büyüme veya
Tm. İçine kanama varsa ağrı olabilir
- Ağrı (kulak)
- Kanama (ağız/burun)
- Beklenmeyen diş dökülmesi
- Burun tıkanıklığı (tedaviye yanıtıız)
- Çene hareketlerinde kısıtlılık
- İşitme kaybı

Radyoloji

Ultrasonografi palpe edilen kitlenin solid/kistik ayrımını yapmada, kökenini/yerleşim yerini göstermek için tercih edilecek ilk görüntüleme yöntemidir. Deneyimli bir radyolog doğumsal anomalileri malign ve solid kitlelerden ayırt edebilir. Lenf bezi kaynaklı kitlelerde konglomerasyon varlığının yanı sıra enfeksiyonla uyumlu bulgular ultrason ile ayırt edilebilir.

Laboratuvar Bulguları

yk ve muayene bulguları ciddi hastalık açısından endişe veriyorsa birinci basamak tetkik olarak tam kan sayımı, periferik yayma, sedimentasyon, LDH, rik asit ve akciğer grafisi istenmelidir. Kan sayımında patoloji ve LDH ykseklıği hematolojik maligniteleri düşündürür. Sedimentasyon ykseklıği

malignite ve enfeksiyonda yükselebilir ancak normal olması maligniteyi ekarte etmez. Akciğer grafisinde mediastende kitle görülmesi lenfoma düşündürür. Bu araştırmalardan sonra hastaya özgül bir tanı konulamıyorsa ileri bir araştırma merkezine yönlendirilmesi uygundur.

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanı Tablo 1'de sunulmuştur.

Tedavi ve Prognoz

Birinci basamakta yapılan tetkiklerde malignite dışı, örneğin; enfeksiyon tespit edilmesi durumunda antibiyotik tedavi başlanması uygundur. Neoplastik hastalıkları için altta yatan hastalığa yönelik tedaviler uygulanmalıdır. Çocukluk ağında boyun bölgesinin en sık görülen malignitesi lenfoma olduğundan genel olarak prognozun yüz güldürücü olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Meier JD, Grimmer JF. Evaluation and management of neck masses in children. Am Fam Physician 2014;89:353-358.
2. Sengupta S, Pal R, Saha S, Bera SP, Pal I, Tuli IP. Spectrum of head and neck cancer in children. J Indian Assoc Pediatr Surg 2009;14:200-203.
3. Chadha NK, Forte V. Pediatric head and neck malignancies. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2009;17:471-476.
4. Edwards SP. Pediatric Malignant Tumors of the Head and Neck. In: Bagheri, SC., Bell, RB, Khan HA (eds). Current Therapy in Oral and Maxillofacial Surgery, Missouri, Elsevier; 2012: p.820-827.

n- Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri

Prof. Dr. Dildar Bahar Genç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Giriş ve Tanım

Beyin ve medulla spinalisin hücrelerinin anormal klonal proliferasyonu merkezi sinir sistemi tümörlerini oluşturur ve yaklaşık 120 tip tümörü içerir.

Epidemiyoloji

Ülkemizde lösemi ve lenfomalardan sonra en sık görülen kanser tipidir. İnsidansı 25/1.000.000 olup erkeklerde hafif daha sıktır.

Etiyoloji ve Patogenez

Bazı risk gruplarında beyin tümörlerinin sıklığının arttığı bildirilmektedir. Ailevi kanser sendromları, iyonize radyasyon, virüsler, immünoşüpresif tedavi görenler ile immün yetmezlik durumlarında da risk yüksektir (Tablo 1).

Patoloji

Beyin tümörleri embriyonel özellikler ve histolojik kökenlerine göre sınıflanır. Son Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında

moleküler belirteçler eklenmiştir. Çocukluk çağında en sık glial kökenli tümörlere rastlanır. Glial tümörlerden de en sık görülen astrositomlardır. Tümörlerin %40'ı supratentoriyal, %60'ı infratentoriyal bölgede izlenir.

- Astrositom	: %40
- Serebellar astrosito	: %10-20
- Supratentoriyal astrositom	: %15
- Primitif nöro ektodermal tümörler (PNET)- medulloblastom	: %15
- Ependimom	: %8
- Beyin sapı gliomları	: %10-20
- Diğer tümörler	: %10

Klinik

Beyin tümörlerinde görülen klinik bulgular tümörün yerleşimine, tümörün büyüme hızına ve çocuğun yaşına bağlıdır: Şiddetli baş ağrısı ve projektıl kusmalar (genelde sabah, gün içinde rahatlar), kişilik değişiklikleri, okul başarısında düşme, depresyon, yürüme

Tablo 1. Beyin tümörleriyle ilişkili kalıtsal hastalıklar

Sendrom	Gen(ler)	MSS tümörü tip(ler)i
Cowden	<i>PTEN</i>	Serebellumun displastik gangliositomasi (Lhermitte-Duclos)
Kalıtsal retinoblastom	<i>RB1</i>	Pineoblastom, gliom, menenjiom
Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	Çoklu beyin tümörü çeşitleri, en sık supratentoriyal PNET, medulloblastom ve astrositom
Nörofibromatozis tip 1	<i>NF1</i>	Nörofibrom, optikgliom, astrositom
Nörofibromatozis tip 2	<i>NF2</i>	Akustik ve periferik schwannom, menenjiom, spinal ependimom
Nevoid bazal hücreli karsinom (Gorlin sendromu)	<i>PTCH1</i>	Medulloblastom, menenjiom
Rubinstein-Taybi	<i>CREBBP</i>	Medulloblastom, oligodendroglioma, menenjiom
Tüberoz skleroz	<i>TSC1, TSC2</i>	Subependimal dev hücreli astrositom
Turcot	<i>APC</i>	Medulloblastom (en sık)
	<i>MLH1, PMS2, MSH2, MSH6</i>	Astrositom ve ependimom (daha seyrek)
von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	Hemanjiyoblastoma
Rabdoid tümör yatkınlık sendromu	<i>SMARCB1, SMARCA4</i>	Atipik teratoid rabdoid tümör

PNET: Primitif nöro ektodermal tümörler

ve denge güçlüğü, nöbetler, görme ya da konuşma bozuklukları, endokrin bozukluklar, fontaneli açık çocuklarda kafa çevresinde artış ve kraniyal sinir tutulumu (sonradan ortaya çıkan şaşılık, yutma güçlüğü, pitoz gibi) bulguları görülebilir.

Posterior fossa tümörlerinde en sık görülen klinik bulgular kafa içi basınç artışı sendromuna (KİBAS) ait iken, supratentoryal tümörlerde en sık baş ağrısı ve konvülsiyon gözlenir. Uyku ile ilişkili baş ağrısı ve ailede migren öyküsünün olmaması çocuklarda sık görülen baş ağrısı şikayetlerinde kanser açısından dikkat edilmesi gereken iki noktadır.

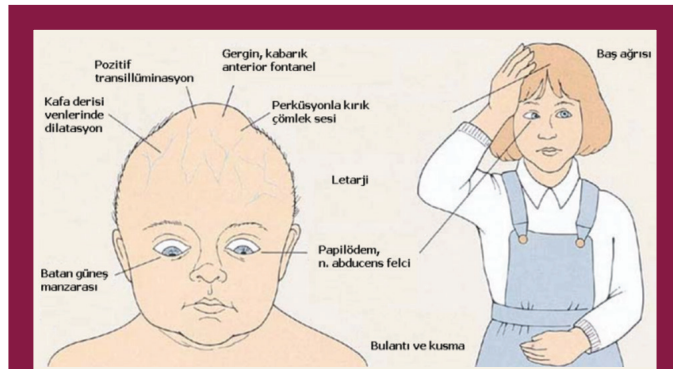
Hiçbir nörolojik bulgu olmaksızın süt çocukluğunda baş çevresi izleminde persantilden yukarı sapma ve daha büyük çocuklarda sabah uykudan uyanınca baş ağrısı şikayeti olması kraniyal görüntüleme için endikasyon oluşturur. Hemisferik tümörlerde hemiparezi, hemianopsi ve afazi izlenir. Beyin tümörüne bağlı baş ağrısının başlangıcından 6 ay sonrasında neredeyse çocukların %100'ünde eşlik eden papil ödem, strabismus ya da güçsüzlük gibi nörolojik bulgular vardır. Süt çocuklarında kraniyal sutürler ve fontanel açık olduğunda bulguların fark edilmesi gecikebilir ve papil ödem gözlenmez. Huzursuzluk, tiz sesle ağlama, iştahsızlık, büyüme ve gelişmenin duraklaması, gergin ve pulsatil fontanel, makrosefali uyarıcı bulgulardır.

Radyoloji

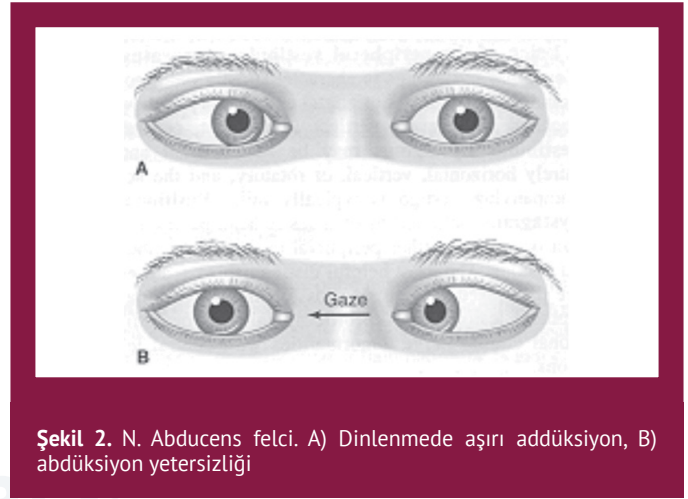
Beyin tümörlerinin %95'i belirlenebilir. Kemik lezyonları, tümör içi kalsifikasyonların belirlenmesi ve stabil olmayan hastalarda daha kısa sürede tamamlanması nedeniyle tercih edilir. Posterior fossa tümörlerinde kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tercih edilmelidir. Ayrıca lezyonun nekrotik-canlı tümör ayrımı için MR-spektroskopiden yararlanılır.

Ana Tedavi Prensipleri

Kan-beyin bariyeri nedeniyle kemoterapinin beyin tümörlerinde faydası kısıtlıdır. Bu bariyeri aşmak için kök hücre destekli ya da desteksiz yüksek doz tedaviler ve intratekal tedaviler kullanılsa



Şekil 1. KİBAS bulguları
KİBAS: Kafa içi basınç artışı sendromu



Şekil 2. N. Abducens felci. A) Dinlenmede aşırı addüksiyon, B) addüksiyon yetersizliği

da kanıta dayalı faydası halen belirsizdir. Bu nedenle beyin tümörlerinde ana tedavi cerrahidir. Ancak optik gliomlar, beyin sapı gliomları gibi yerleşim yeri cerrahi açısından sekel riski taşıyan tümörlerde ya da glioblastoma gibi invaziv cerrahiye uygun olmayan tümörlerde cerrahi dışı tedaviler ilk planda uygulanır.

Radyoterapi çocukluk çağına yüksek evreli tümörlerde ilk tercih edilen tedavidir. Ancak özellikle 3 yaşın altındaki grupta radyoterapiye bağlı olarak ileri ki yaşlarda bilişsel fonksiyon kayıpları olabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Küçük yaş gruplarında radyoterapinin hasta büyüyen kadar ertelenmesi için öncelikle kemoterapi ile tedaviye başlanabilir.

Beyin tümörlerinde diğer bir konu onkolojik bir acil durum olan kafa içi basınç artışının yönetilmesidir. İlk planda hastanın kardiyopulmoner stabilizasyonu (yeterli kan basıncı ve ventilasyon) sağlanmalıdır. Hasta stabil hale geldiğinde beyin tomografisi çekilmelidir. Ağrılı işlem yapılmamalıdır. Hipertonik tedaviler (hipertoniksalin/mannitol) ve deksametazon anti-ödem tedavi olarak uygulanabilir.

PNET/medulloblastoma

PNET; ilkel nöroektoderm kökenli hücrelerden kaynaklanan embriyonel tümör grubudur. Posteriorfossada yerleşim gösterdiği zaman medulloblastoma adını alır. Çocukluk çağı beyin tümörlerinin %20'sini oluşturur. Glial kökenli tümörlerden farklı olarak daha hızlı klinik seyir, metastaz ve kötü prognoza sahiptir. Ön planda KİBAS bulguları ile ortaya çıkar. Tedavide ilk basamak cerrahidir ve tam rezeksiyon sağkalımla birebir ilişkilidir. Cerrahi sonrası hastalara mutlaka 5000-6000 cGy radyoterapi uygulanmalıdır. Kemoterapi uygulamasının sağkalımı artırdığı gösterilmiştir.

Astrositomlar

Çocukluk çağı beyin tümörlerinin yaklaşık %50'sini oluşturur. Düşük dereceli (grade 1, 2) ve yüksek dereceli (grade 3, 4) astrositomlar olarak ikiye ayrılırlar. KİBAS dahil olmak üzere

her tür klinik tabloya sebep olabilirler. Bulgular tümörün yerleşim yerine göre değişir. Düşük dereceli gliomlarda ana tedavi cerrahidir. Ancak nüks, ilerleyici hastalık ya da fonksiyon bozukluğu durumunda ek radyoterapi ya da kemoterapi uygulanır. Beş yıllık sağkalım oranı %70-100'dür. Tümörün tam çıkarılması ile doğru orantılıdır. Yüksek dereceli gliomlarda ana tedavi yine cerrahidir ancak nüksün engellenmesi amacıyla radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanır. Sağkalım son derece kötüdür.

İntrakraniyal Germ Hücreli Tümörler

Nadir görülen beyin tümörleridir (%1-3). Daha çok ileri çocukluk çağı yaşında görülür. Germinom (%55), teratom, mikstgerm hücreli tümörler en sık görülen subtiplerdir. Salgıladıkları AFP, β -HCG ve PLAP gibi maddeler, tanı ve tedavi takibinde kullanılır. Matür ve selim yapıdaki tümörlerde cerrahi yeterliken, diğer tiplerde tedaviye radyoterapi ve kemoterapi eklenir.

Kraniyofarenjiyoma

Çocukluk çağı MSS tümörlerinin %5-10'unu oluşturur. Tam olarak neoplastik bir hastalık değildir, embriyonel artıktan kaynaklanan ve hipofiz bezini etkileyen kistik bir yapı olduğu kabul edilmektedir. Hastalar KİBAS, görme bozukluğu ve endokrin disfonksiyon bulguları ile başvururlar. Ana tedavi cerrahidir. Cerrahi açısından uygun olmayan hastalarda radyoterapi uygulanır. Sistemik kemoterapinin rolü gösterilmemiştir. Son zamanlarda intrakaviter bleomisin verilmesinin yararlı olduğu bildirilmektedir.

Optik Gliomlar

Çocukluk çağı MSS tümörlerinin %5'ini oluşturur. Optik/kiazmatik tümör olgularının yaklaşık %70'inde nörofibromatosis tip 1 ile birliktelik mevcuttur. Görme bozukluğu, nistagmus, proptoz, papilödem, optik atrofi klinik bulgulardır. Kiazmatik tümörler hipotalamusa uzanırsa endokrin bozukluklar görülebilir. Görmeyi bozabileceği için biyopsi ve cerrahi genelde yapılmaz. NF-1'li hastalarda moya-moya hastalığı

riski nedeniyle radyoterapi çok tercih edilmez. Endokrin ya da görme bozukluğu olan olgularda tedavi endikasyonu vardır ve günümüzde radyoterapi yan etkilerinden korumak amacıyla kemoterapi gittikçe daha sık kullanılmaktadır.

Ependimoma

Glial kökenli bir tümör olan ependimom, çocukluk çağı beyin tümörlerinin %9'unu oluşturur. En sık 4. ventrikülden köken alır ve hidrosefali ile kendini belli eder. Tedavinin temeli tümörün cerrahi olarak tam çıkarılmasıdır. Tümörün derecesine göre sıklıkla radyoterapi, tam rezeksiyon yapılamayan hastalarda cerrahi öncesi tümörü küçültmek amacıyla kemoterapi uygulanabilir. Tam cerrahi yapılabilen olgularda 5 yıllık sağkalım %60-80 iken, subtotal cerrahi ve radyasyon uygulanan hastalarda 5 yıllık sağkalım %20-40 arasındadır.

Beyin Sapı Gliomları

Çocukluk çağı MSS tümörlerinin %15-20'idir. Hastaların %50'sinde kraniyal sinir tutulumu bulguları, çoğunda ise diffüz beyin sapı tutulumu mevcuttur. DSÖ sınıflamasında grade 3 ve 4 olarak kabul edilirler. Diffüz yerleşim nedeniyle tam cerrahi genel olarak mümkün değildir. Tanı çoğunlukla radyolojik görüntüleme ile konulur. Şüpheli durumda ayırıcı tanı için biyopsi yapılır. Tedavide radyoterapi ve kemoterapi uygulanmaktadır. Diffüz beyin sapı tümörlerinde radyoterapiye ilk yanıt döneminden sonra genelde 8-12 ay içinde hastalık tekrarlar, ortanca sağkalım süresi 1 yıldan azdır. Fokal beyin sapı tümörlerinde cerrahi uygulanabilir ve tümör düşük dereceli glial yapıda ise sağkalım oranı göreceli daha iyidir. Tüm beyin sapı tümörlerinde yüksek doz radyoterapi uygulandığında dahi prognoz kötüdür, 5 yıllık sağkalım %5-20 arasındadır.

KAYNAK

Zaky W, Ater JL, Khatua SK. Brain Tumors in Childhood. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Elsevier; 2020: p.2666-78.

o- Kemik Tümörleri

Prof. Dr. Dildar Bahar Genç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Malign kemik tümörleri çocukluk çağı tümörlerinin %6'sını oluşturur. Yirmi yaş altı 1.000.000 çocukta yılda 8,7 yeni olgu gözlenmektedir. Tümör dağılımı; osteosarkom (%56), Ewing sarkoma ailesi tümörler (%34), kondrosarkom (%6) ve diğer nadir görülen tümörler şeklindedir.

Osteosarkom

Giriş ve Tanım

Osteoblastik diferensiasyon gösteren ve osteoid üreten mezenkim hücrelerinin kanseridir.

Epidemioloji

Ülkemizde çocukluk çağı tümörleri arasında 7. sıklıkta görülür. Erkek çocuklarda daha sıktır. Lineer büyümenin hızlandığı 15-19 yaşlar arası en sık görüldüğü dönemdir. Hastalar genelde ortalamadan uzundur. En sık görüldüğü anatomik bölge hızlı gelişen kemiklerin (distalfemur: %50, proksimaltibia: %25, proksimalhumerus: %10 ve diğer) metafizleridir. Bazı kanser yatkinlik sendromlarında osteosarkoma sıklığı artmıştır (Tablo 1). Ayrıca malignite tedavisinde uygulanan radyoterapi ve alkilleyici ajanlar sonrası gelişebilir.

Tablo 1. Osteosarkom sıklığını artıran kansere yatkinlik sendromları

- Li-Fraumeni sendromu
- Retinoblastoma 1
- Neurofibromatosis type 1
- Rothmund-Thomson sendromu
- Werner's sendromu
- Bloom's sendromu
- Rapadilino sendromu
- Diamond-Blackfan anemisi

Klinik

En sık görülen klinik belirti şişlik ve ağrıdır (Resim 1). Ağrı hem aktivite hem dinlenme esnasında görülür, uykudan uyandıracak ve oyunu bıraktıracak şiddettedir ve günlük aktiviteye engel olur. Genelde öncesinde travma öyküsü vardır ve aileler tümörün travmaya bağlı geliştiğini düşünür. Ancak, travma

hastayı doktora getiren rastlantısal sebeptir, patogenezi rolü yoktur. Ek olarak; patolojik kırık, hareket kısıtlılığı izlenebilir. En sık distalfemur ve proksimaltibiada gözlenir. Yaygın akciğer metastazlı olan olgularda dispne ve göğüs ağrısı gözlenebilir.



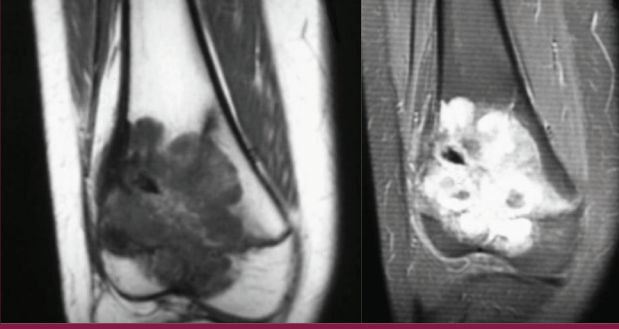
Resim 1. Humerusta ve distalfemurda kitle

Sistemik bulgu genelde gözlenmez. Tanı anında hastaların %20'sinde metastaz (en sık akciğer) vardır. Metastaz oranı kullanılan görüntüleme yönteminin duyarlılığına göre artar (yüksek çözünürlüklü tomografi, klasik tomografi ve akciğer filmine göre daha duyarlıdır).

Radyoloji

Osteosarkom metafizlerden çıkar. Düz grafide yumuşak doku uzanımı (%75), ışınal kalsifikasyon (%60), osteosklerotik lezyon (%45), litik lezyon (%30) ve mikst lezyon (%25) gözlenir. Litik alanın grafide görülmesi için trabeküler kemikte %40-50 kayıp olması gerekir. Bu nedenle erken dönemde %20 olguda düz grafide lezyon fark edilmeyebilir (Resim 2).

Subperiosteal kemik üretimi sonucu oluşan ve kenarında kalsifikasyon da gözlenebilen üçgen şeklindeki lezyon Codman üçgeni olarak tanımlanır, osteosarkoma özgül olmayıp Ewing sarkomu ve subperiosteal apselerde de görülebilir. Osteosarkomda spiküler şekilde yeni kemik oluşumu ise Sunburst belirtisi (bulutların arasından sızan güneş ışınları) olarak adlandırılır (Resim 2). En ayrıntılı bilgiyi MR verir (Resim 3). Metastaz değerlendirmesi için kemik sintigrafisi ve akciğer tomografisi çekilir.



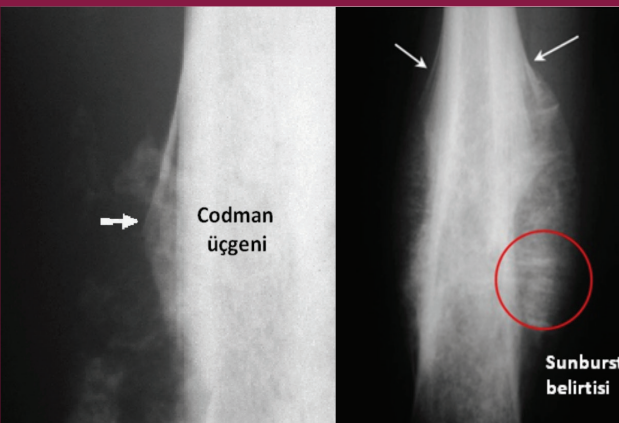
Resim 2. Codman üçgeni ve sunburst belirtisi

Laboratuvar

Ewing sarkomdan farklı olarak belirgin laboratuvar bulgusu yoktur. Yeni kemik oluşumuna bağlı olarak alkalenfosfotaz yüksek olabilir. Yine Ewing sarkomundan farklı olarak bilinen bir tümörüçi genetik aberasyon yoktur.

Tedavi ve Prognoz

Tedavi cerrahi ve kemoterapiden oluşur; genel olarak radyoterapi etkili değildir. Ön planda ekstremitte koruyucu cerrahi uygulanır; uygun olmayan olgularda cerrahi öncesi kemoterapi (neoadjuvan kemoterapi) verilir; tümör küçültülerek ekstremitte koruyucu cerrahi için hasta uygun hale getirilmeye çalışılır. Yine başarılı olunamazsa amputasyona gidilir. Tümörün kemoterapiye verdiği nekroz oranı sağkalımla doğru orantılıdır. Yüksek doz metotreksat, adriamisin, sisplatin ve ifosfamid en etkili sitostatiklerdir. Metastazsız hastalıkta 5 yıllık sağkalım %50-70 arasındadır. Metastatik hastalıkta şifa oranı %20 düzeyindedir.



Resim 3. Distal femurda osteosarkom; MR'de sagittal T1 ve T2 ağırlıklı görüntüleri

EWING SARKOMU

Tanım

Kemiğin indifferansiye nöronal kaynaklı (postganglionik pluripotent parasempatetik ilkel hücreler) tümörüdür. Mavi yuvarlak hücre tümör grubundadır. EWS/FLI füzyon geni ile sonuçlanan t(11;22) ve t(21;22) mutasyonları Ewing sarkoma grubu tümörleri diğer tümörlerden ayırır. Hastaların %87'sinde kemik, %8'inde kemik dışı, %5'inde (pPNET) periferik primitif nöroektodermal tümör izlenir. Göğüs duvarından köken alan periferik PNET'ye özgül olarak Askin tümörü adı verilir.

Epidemiyoloji

En sık 6-20 yaş arasında dönemde sık görülür. Ülkemizin pediatrik onkoloji kayıtlarına göre çocukluk çağı kanserlerinin %2-3'ünü oluşturur. Ewing sarkomu için bilinen kanser predispozisyon ilişkisi yoktur.

Klinik

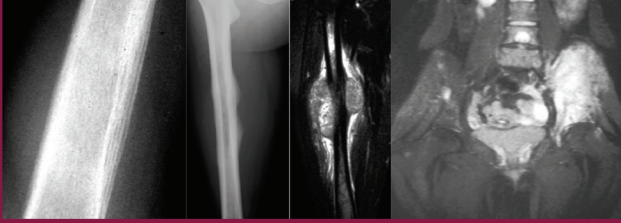
Ağrı (%85), şişlik (%60), ateş ve patolojik kırık en sık görülen bulgulardır. Tutulan kemik üzerinde ısı artışı ve eritemin yanı sıra ateş, lökositoz gibi sistemik bulgular %30 oranında görülür ve tablonun osteomyelitle karışmasına sebep olabilir. Ağrının aralıklı olarak gözlenmesi tanıda gecikmeye sebep olabilir. Osteosarkomdan farklı olarak daha fazla sıklıkla yassı kemiklerde (en sık pelvis ve alt ekstremitte uzun kemikleri) ve diafizde gözlenir. Pelvik ve vertebral kemik tutulumunda spinalkord bası semptomları mevcuttur. Masif akciğer tutulumu olan hastalarda solunum sıkıntısı, kemik iliği tutulumu olan hastalarda anemiye bağlı halsizlik, kanama, peteşi, ekimoz ve enfeksiyonlara yatkınlık, ateş olabilir. En sık metastaz bölgeleri akciğer (%40), kemik (%30) ve kemik iliğidir (%10).

Laboratuvar

Primer hastalığa özgül bulgusu yoktur. Lökositoz, anemi ve sedimentasyon artışı görülebilir. Kemik iliği metastazına bağlı sitopeniler ve LDH yüksekliği saptanabilir.

Radyoloji

Düz grafide destrüktif, sınırları belirsiz lezyonlar, kortikal erozyon ve "soğan zarı görüntüsü" olarak adlandırılan katmanlı periosteal yeni kemik oluşumu izlenebilir (Resim 4). Osteosarkom ve Ewing sarkom grafilerde benzer bulgular gösterebilir. Hiçbir bulgu patognomonik değildir. Kitlenin uzanımı, damar-sinir ilişkileri ve cerrahi plan için MR görüntüleme yapılmalıdır. Evreleme amacıyla kemik sintigrafisi, akciğer tomografisi, kemik iliği biyopsileri yapılır. Günümüzde florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (FDG-PET-BT) metastaz değerlendirmesi için giderek artan sıklıkla kullanılmaktadır.



Resim 4. Femur diafizinde Ewing sarkomuna bağlı soğan zarı görüntüsü, periost reaksiyonu, yumuşak doku kitlesinin MR görüntüsü ve sol kalçada Ewing sarkomu MR görüntüsü (sırasıyla)

küçülterek cerrahiyi kolaylaştırma amacıyla uygulanır. Büyük kitle, aksiyel ve yassı kemik tutulumu, küçük yaş (<10 yıl) ve metastaz varlığı kötü prognoz kriterleridir. Beş yıllık sağkalım metastaz yoksa %55-70, metastaz varlığında %20-30'dur.

KAYNAKLAR

1. İlhan IE. Osteosarkom. In: Özkan MA (ed). Pediatrik Onkoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi; 2009; p.981-94.
2. Yağcı B, Kutluk T. Ewing Sarkom. In: Özkan MA (ed). Pediatrik Onkoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi; 2009; p.995-1000.
3. Federman N, vanDyne EA, Bernthal N. Malignant Bone Tumors. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD (eds). Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Elsevier, London; 2016: p.524-42.

Tedavi ve Prognoz

Tedavi cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiden oluşur. Ewing sarkomu radyoterapiye ve kemoterapiye son derece duyarlıdır. Kemoterapi hem mikrometastaz kontrolü hem de kitleyi

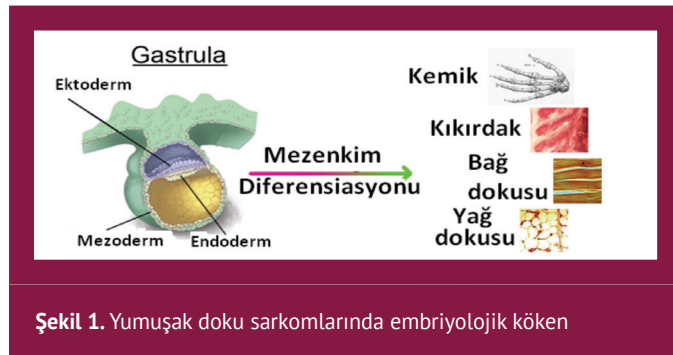


p- Yumuşak Doku Sarkomları

Prof. Dr. Dildar Bahar Genç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Bağ dokusu hücrelerinden kaynaklanan tümörlere sarkom adı verilir. Bu hücreler kökenlerini embriyonik mezodermden alarak kemik, kıkırdak, kas ve yağ dokusunu oluştururlar (Şekil 1).



Yumuşak doku sarkomları

- Rabdomiyosarkom dışı yumuşak doku sarkomları,
- Rabdomiyosarkom,
- Embriyonal rabdomiyosarkom,
- Alveolar rabdomiyosarkom,
- Botiroid rabdomiyosarkom,
- Diğer varyantları şeklinde sınıflanır.

RABDOMİYOSARKOM

Giriş ve Tanım

Çocukluk çağının en sık görülen yumuşak doku sarkomudur. Primitif çizgili kas hücrelerinden köken almakla birlikte çizgili kas hücrelerinin olmadığı mesane, prostat, ana safra kanalı ve farenkste de görülebilir.

Epidemiyoloji

On dört yaş altı çocuklarda yılda 8:1.000.000 yeni olgu gözlenir. En sık 4-5 yaş civarı ve ergenlik yaşları olacak şekilde iki yaş döneminde pik yapmaktadır.

Etiyoloji ve Patogenez

Genetik kansere yatkınlık sendromlarından Li-Fraumeni sendromu, nörofibromatosis tip 1 ve Beckwith-Wiedemann sendromunda rabdomiyosarkom sıklığı artmıştır (Tablo 1). Fetal alkol sendromunda ve radyoterapi sonrasında da görülebilir.

Patoloji

Küçük yuvarlak hücreli tümör ailesindedir. Desmin pozitifliği patolojik tanıda en önemli kriterdir. Rabdomiyosarkomda histolojik tip prognozda ve tedavi planlanmasında öneme sahiptir. Embriyonal (%57), alveolar (%24), botiroid (%6) en sık görülen histolojik tiplerdir. Günümüzde alt tiplerin ayırt edilmesinde genetik belirleyicilerin kullanımı gittikçe artmaktadır. Süt çocuklarında mesane ve vajen yerleşimli embriyonal ve botiroidtip, ileri yaş çocuklarda ekstremit ve gövde yerleşimli alveolartip daha sık görülür. Alveolar tipin prognozu diğer tiplere göre daha kötüdür.

Tablo 1. Rabdomiyosarkomla ilişkili genetik sendromlar

Hastalık	Genetik bozukluk
Beckwith-Weidemann sendromu	11p15 kromozomunda delesyon ve heterozigosite kaybı
Gorlin sendromu (basal hücreli nevus sendromu)	PTCH gene mutasyonu
Costello sendromu	H-RAS mutasyonu
Neurofibromatosis 1	NF1 mutasyonu
Li-Fraumeni sendromu	TP53 mutasyonu
Mosaic Variegated Aneuploidy sendromu	BUB1B mutasyonu
Nijmegenbreakage sendromu (ataksi-telanjiiktazi sendromu varyant 1)	NBS mutasyonu
Rubinstein-Taybi sendromu	CREBBP mutasyonu
Constitutional Mismatch-Repair/Deficiency sendromu	PSM2 mutasyonu
Adenomatous polyposiscoli	APC mutasyonu
Kalitsal retinoblastoma	RB1 mutasyonu
Ailesel pleuropulmoner blastoma sendromu	DICER mutasyonu
Noonan sendromu	PTPN11 mutasyonu
Werner sendromu	RECOL2 mutasyonu

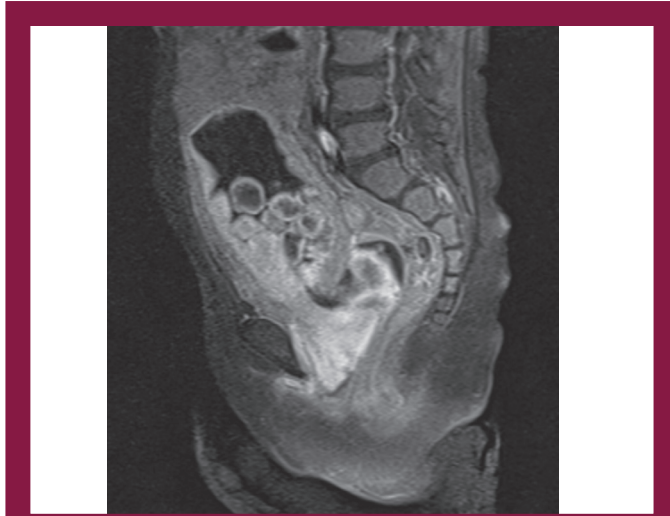
Klinik

Hastalar en çok son 2-3 ay içinde gelişmiş ağrısız kitle yakınması ile başvururlar. Diğer belirtiler tümörün köken aldığı organa ve kitlenin bası yapıp yapmamasına göre değişir. Hastalarda ağrılı veya ağrısız kitle, anatomik yapıların invazyonu/itilmesi ya da obstrüksiyonuna bağlı şikayetler (proptoz, oftalmopleji, nazal akıntı ya da tıkanıklık, baş ağrısı, kranial sinir paralizileri, disfoni, disfaji, lenfadenopati, öksürük/dispne, hematüri/ıdrar yapamama ya da kaçırma, vajenden kitle sarkması vb.) görülebilir.

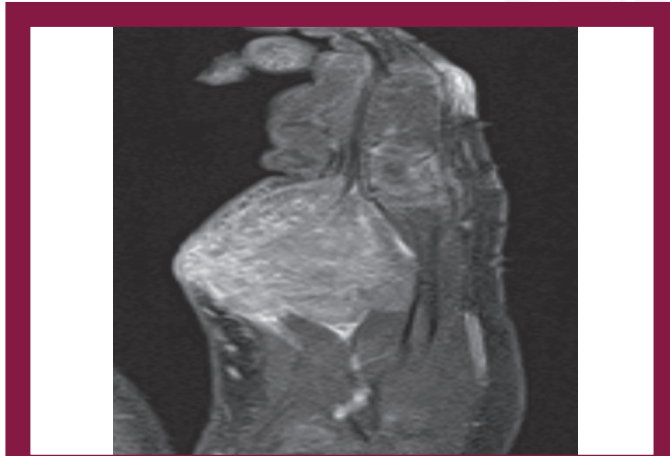
Yerleşim yeri dağılımına bakıldığında en sık %40 oranında baş-boyun bölgesinde olup, prognozu en iyi gruptur. Genitoüriner sistem ve ekstremitelerde %20, gövde ile retroperitoneal bölgede %10 oranında yerleşim göstermektedir.

Radyoloji

Evreleme amacıyla primer organ ve olası metastaz bölgelerinin BT ve MR incelemeleri ile kemik sintigrafisi yapılır. Günümüzde evreleme için FDG-PET-BT giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır (Şekil 2, 3).



Şekil 2. Yirmi aylık kız hastada mesane içinde üzüm salkımı şeklinde botroid rabdomiyosarkoma



Şekil 3. Yedi aylık kız hastada el bilek kaslarından kaynaklanan rabdomiyosarkoma

Laboratuvar Bulguları

Rabdomiyosarkoma özgü laboratuvar bulgusu yoktur. Kemik iliği tutulumu varlığında anemi, trombositopeni veya lökopeni görülebilir. Sedimantasyon hızlı veya normal olabilir. Kemik iliği biyopsisinde küçük yuvarlak mavi hücre infiltrasyonu görülebilir.

Ayırıcı Tanı

Rabdomiyosarkomun öncelikle ayırıcı tanısına selim gelişimsel lezyonlar, diğer yumuşak doku tümörleri, enfeksiyonlar ve hematomlar dahil edilmelidir.

Tedavi ve Prognoz

Rabdomiyosarkom tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiden oluşan multimodal tedavi uygulanır. Sağkalıma etki eden en önemli tedavi yöntemi tümörün ve tutulan lenf nodlarının tam çıkarılmasıdır. Metastaz varlığı ve alveoler tip kötü prognoz göstergesi olup genel sağkalım %70'dir.

RABDOMİYOSARKOM DIŞI YUMUŞAK DOKU SARKOMLARI

Çocukluk çağı malignitelerinin %3'ünü oluşturur. Ortanca tanı yaşı 2 yaştır. Erkek/kız oranı 2.3:1'dir. Genelde gövde ve alt ekstremiteden çıkar. En sık histolojik tipler sırasıyla sinovial sarkom (%42), fibrosarkom (%13), malign fibröz histiositom (%12) ve nörojenik tümörler (%10) şeklindedir. Alt tiplerin ayırımında moleküler yöntemler tanıda giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Kinik bulgu ve belirtiler ve ayırıcı tanısı rabdomiyosarkomla benzerdir.

Sinovial sarkom sıklıkla diz çevresi ve uylukta yerleşir. Ana tedavisi geniş rezeksiyondur, seçili olgularda kemoterapi ve radyoterapi uygulanabilir.

Nörofibrosarkom, güncel adıyla malign periferik sinir kılıfı tümörü nadir görülen bir sarkomdur. Ancak nörofibromatosis tip 1 tanılı hastaların %16'sında nörofibrosarkom gözlenirken, nörofibrosarkom olgularının %50'sinde nörofibromatosis tip 1 saptanır. Bu nedenle nörofibrosarkom saptanan hastalarda diğer stigmalar olmasa dahi nörofibromatosis tip 1 dışlanmalıdır. Tümör genellikle gövde ve ekstremitelerden köken alır. Lokal invazif bir tümör olduğu için cerrahi ile remisyon sağlanabilir. Genellikle kemoterapiye duyarlı bir tümör değildir. Fibrosarkom 1 yaş altının en sık yumuşak doku sarkomudur. Sıklıkla ekstremitelerde görülür ve düşük gradlıdır. Kemoterapiye çok duyarlı olduğu için agresif cerrahiden kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Arndt CAS. Softtissuesarcomas. In: Kliegman RM, Joseph W, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Elsevier; 2020: p.2685-9.
2. Kebudi R. Rabdomiyosarkom. Kanser Gündemi; 2016: p.163-71.

r- Ne Zaman Malinite Düşünelim? Pediatrik Kanselerde Uyarıcı Bulgular

Prof. Dr. Dildar Bahar Genç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Erişkinlerde sık görülen kanser çocuklarda nadir bir hastalıktır. Ülkemizde 18 yaş altında yıllık kanser insidansı yaklaşık 13/100.000 olarak bildirilmektedir. Erişkinlerde bu oran 227/100.000 civarındadır. Bir-14 yaş grubu çocuklarda ölüm nedenleri arasında ABD'de birinci sırada kazalar, %10,8 ile ikinci sırada kanser yer alırken, ülkemizde enfeksiyöz hastalıklar, kalp hastalıkları, kazalardan sonra %5 oranı ile 4. sırada yer almaktadır. Son 20 yıl süresinde, çocukluk kanseri tedavisinde diğer tıp disiplinleriyle karşılaştırılamayacak düzeyde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Örneğin, 40 yıl önce kaçınılmaz olarak ölümcül görülen akut lösemilerde 5-yıllık sağkalım günümüzde %80'lere yükselmiştir.

Çocukluk çağı kanser belirti ve bulguları özgül olmayıp (Tablo 1) diğer daha sık görülen çocuk hastalıklarının taklit edebildiğinden ayırıcı tanıda ilk olarak akla kanser gelmez ve dolayısıyla çocuk kanserleri hemen tanınmayabilir. Farklı çalışmalarda beyin tümörlerinin ortanca dokuz haftada, lösemilerin üç haftada solid tümörlerin ise 12 haftada tanı aldığı saptanmıştır. Çocuk kanserleri artık tedavi edilebilir hastalıklar olarak kabul edildiğinden erken teşhis prognozun iyileşmesine ve daha da önemlisi tedavi yoğunluğunun daha düşük olmasıyla yan etkilerin azaltılmasına katkıda bulunabilir.

Kanser bulgu ve belirtileri oluşum mekanizmalarına göre sınıflandığında en sık bası, invazyon veya komşu organ yayılımına bağlı fonksiyon kaybı bulgu ve belirtileri görülür. İkinci olarak konstitüsyonel bulgular, üçüncü sırada kansere bağlı komplikasyonlar (tümör lizis sendromuna bağlı böbrek yetersizliği, tromboemboli vb.) görülebilir. Son olarak tümör boyutu ve nütrisyonel sorunlardan bağımsız olarak gözlenebilen, tümöre karşı oluşan immünolojik yanıt veya tümörden salınan hormon veya biyolojik aktif peptidlere bağlı oluşan paraneoplastik sendromlar (opsoklonus, miyoklonus gibi) sayılabilir.

Jaffe ve ark.'nın çalışması çocuk kanser hastalarının %7,3'ünün acil servislerde tanı aldığını göstermiştir. Bu sonuç kısmen birinci basamak tıbbi süreçte aksamayı yansıttığı için primer hekimlerin, hem de acil serviste eksiksiz bakım için acil hekimlerinin eğitilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Özgül bulgu ve belirtileri olan hastalar (retinoblastomda lökokeri,

lösemide ekimoz ve kemik ağrısı ve nöroblastomda opsoklonus-miyoklonus sendromu gibi, Tablo 2) bekletilmeden ilgili bölümlere sevk edildiğinden burada çocukluk çağında kanser belirtisi olabilecek genel belirtilere yaklaşım özetlenmektedir.

KONSTITÜSYONEL SEMPTOMLAR: ATEŞ, KİLO KAYBI, İŞTAHSIZLIK, HALSİZLİK

Çocukluk çağında ateş en sık olarak enfeksiyona bağlıdır. Klasik olarak ateş malinitenin bir sebebi olarak kabul edilse de, çocuk kanserlerinde nadiren tek başına bir belirtidir. Ateşin 7 günden uzun sürmesi, non-spesifik tedaviye yanıtız oluşu ve belirgin bir sebep olmaması kanser düşündürmelidir. Ateşle başvuran hastalarda saptanan kanserler arasında en sık sebep lösemi ve lenfomalardır. Ateş kanserin kemik iliğini infiltre etmesi ya da kanserin immün sistem baskılaması sonucunda gerçekten iyileşemeyen enfeksiyonlara bağlı olabilir. Bunun yanı sıra kanserin kendisi immün/enflamatuvar yolaklar aracılığıyla ateşe sebep olabilir. Ateş+anemi+purpura lösemili hastaların üçte ikisinde bir arada gözlenir. Ateşin tek başına görüldüğü malinite sıklıkla lenfomadır. Bu hastalarda B semptomu adı verilen gece terlemesi ve kilo kaybının ayrıca kaşıntının sorgulanması malinite için ipucu sağlayabilir.

İştahsızlık çocukluk çağında doktora başvurunun en sık sebeplerinden biridir. İştahsızlığın yeni gelişmiş olması ve son 3 ayda %10'dan fazla istem dışı ya da nedeni bilinmeyen kilo kaybı malinite olasılığını düşündürmelidir. Yeni başlangıçlı gece terlemeleri ve kaşıntı lenfoma açısından sorgulanmalıdır. Beslenmenin yeterli ve lineer büyümenin normal olmasına rağmen kilo alamama durumunda özellikle nörofibromatosis tip 1 hastalarında görülen hipotalamik glioma bağlı diensefalik sendrom akla getirilmelidir. Halsizlik ve yorgunluk daha çok lösemi ve lenfomalarda görülen bir belirtidir. Çocuk her zaman oynadığı oyunlara katılmak istemez, oyunu çabuk bırakır ya da sık sık dinleme ve uyuma ihtiyacı duyar. Muayenede solukluk ve genellikle kan sayımında sitopeni, en sık anemi, fark edilir. Nöroblastomda kemik ve kemik iliği metastazları varlığında hasta ağrı nedeniyle çok hareket etmek istemez ve bu durum halsizlik olarak yorumlanabilir.

Tablo 1. Çocukluk çağı kanser bulgu ve belirtileri

Bulgu/belirti	Olası malinite
Genel kırıklık, ateş, LAP	Lenfoma, lösemi, EWS, NBL
Baş, boyun	
Baş ağrısı, bulantı, kusma	Beyin tm, lösemi
Ateşli nöbet	Beyin tm
Kulak ağrısı	Yumuşak doku sarkomu
Rinit	Yumuşak doku sarkomu
Epistaksis	Lösemi
Farenjit	Yumuşak doku sarkomu
Adenopati	NBL, tiroid, yumuşak doku sarkomu, lenfoma, lösemi
Toraks	
Ekstratorasik yumuşak doku kitlesi	Yumuşak doku sarkomu, PNET
Ekstratorasik kemik kitle	EWS, NBL
İntratorasik LAP	Lenfoma, lösemi
Batın/pelvis	
Eksternal; yumuşak doku	Yumuşak doku sarkomu, PNET
İnternal; ishal, kusma, hepatomegali ve/veya splenomegali	NBL, lenfoma, hepatik tümör, lösemi
Genitoüriner	
Hematüri	Wilms tümörü, yumuşak doku sarkomu
İşeme zorluğu	Prostat/mesane sarkomu
Vajinit	Yumuşak doku sarkomu
Paratestiküler kitle	Yumuşak doku sarkomu
Müskuloskeletal	
Yumuşak doku kitlesi	Rabdomiyosarkom, diğer yumuşak doku sarkomları, PNET
Kemik kitle/ağrı	Osteosarkom, EWS, NHL, NBL, lösemi
LAP: Lenfadenopati	

LENFADENOPATİ

Lenfadenopati (LAP) erken çocukluk döneminde nerdeyse her enfeksiyon sonrası görülebilen sık bir belirtidir. Ayrırcı tanısında malinite yer alsada çocukluk çağında lenf nodlarının fizyolojik boyutlarda palpabl olabildiği ve LAP'lerin büyük bir çoğunluğunun malinite dışı sebeplere bağlı olduğu unutulmamalıdır. Lenf nodu palpasyonunda o bölge için boyut sınırına ve kıvamına dikkat edilmelidir. Lenf bezinin drene ettiği bölge muayene edilmeli, enfeksiyon veya kitle açısından değerlendirilmelidir. Hastanın beden bakışı ve muayenesi ile bir tanı konulabilirse buna yönelik tedavi ve ailenin bilgilendirilmesi yeterlidir. Hastada tanı ilk bakıda konulamazsa birinci basamak tetkikler (tam kan sayımı, periferik yayma, sedimentasyon hızı, akciğer grafisi) yapılmalıdır. Eğer bu testlerde patoloji yoksa, hastanın genel durumu iyi ise, supraklaviküler ya da <3 cm LAP değilse hasta 2 hafta izlenebilir. Buna rağmen LAP'de küçülme

yoksa, sistemik bulgular varsa, sert ağrısız büyük ya da atipik lokalizasyonda LAP ise hastada ileri tetkik yapılması gerekir. Ultrason incelemesinin tedavi algoritmasındaki rolü kısıtlıdır. Daha çok apseleşme varlığında enfeksiyon düşündürülebilir ki bu durum fizik muayene ile de fark edilebilir. Ultrasonun esas olarak LAP ve diğer lezyonların ayırımında önemli rolü vardır (hemanjiom, brankial kleft kisti gibi). Yapılan testler etiyojijiyi aydınlatmada yetersizse;

- Enfeksiyon olmadan
- Kronik, ısrarcı, fikse, antibiyotiğe yanıt vermeyen veya progresif büyüyen 2 cm'den büyük LAP
- Supraklaviküler adenopati
- Generalize LAP
- Anormal akciğer filmi (mediastinal veya hilar LAP)
- Sistemik bulgular (ateş >1 hafta, gece terlemesi, kilo kaybı)
- Enfeksiyonla açıklanamayan sitopeni, sedimentasyon yüksekliği varlığında biyopsi yapılması önerilir ancak biyopsinin

her türlü moleküler, sitolojik ve histopatolojik incelemeyi yapabilecek ve yandal uzmanlarının olduğu deneyimli merkezlere yönlendirilmesi uygundur.

Kan sayımında bozukluk olan hastalarda lenf bezi biyopsisinden önce kemik iliği incelemesi yapılması daha hızlı ve invazif olmayan tanı şansı sağlayabilir.

BAŞ AĞRISI

Baş ağrısı çocuklarda sık belirti olsa da intrakraniyal tümörler baş ağrısının nadir bir sebebidir. Gece uykudan uyandıran ya da sabah uyanınca ortaya çıkan, generalize veya oksipital bölge yerleşimli başağrıları beyin tümörü açısından uyarıcı olmalıdır. Özellikle sabah kusmaları ve kusma sonrası ağrıda rahatlama gözleniyorsa intrakraniyal basınç artışı yönünden mutlaka göz dibi incelemesi, kan basıncı ölçümü, nörolojik muayene ve gerekli görülürse görüntüleme yapılmalıdır. Hastada okul başarısında düşme, iritabilite, kişilik değişiklikleri, uykuya meyil, nöbetler, görme bozuklukları, dengesizlik, büyüme gelişmede duraklamanın sorgulanması ek destekleyici ipucu sağlayabilir. Dengesizlik posterior fossa tümörlerinde gözlenebilir ayrıca göz bulguları olmadan nöroblastoma bağlı opsoklonomiyoklonus tablosunda da görülebilir. Altı aydan uzun süren baş ağrısı varlığında herhangi bir nörolojik bulgu ya da belirti gelişmediyse beyin tümörü ayırıcı tanıda ilk sırada düşünülmez.

KEMİK/YUMUŞAK DOKU AĞRISI

Genelde bir yumuşak doku şişliğinin takip ettiği kemik ağrısı malinite açısından sık bir belirtidir. Ağrı sıklıkla gece uykudan uyandırır. Generalize kemik ağrısı daha çok kemik iliği infiltrasyonunu düşündürür. Hematolojik malinitelerde ve kemik iliğine metastaz yapmış solid tümürlü olgularda sürekli keyfisz, huzursuz, yere basmak istemeyen ya da fiziksel aktivitelerden sakınan bir çocuk vardır, bu hastalarda çoğunlukla eşlik eden diğer konstitüsyonel belirtiler ya da primer bir kitle mevcuttur. Lokalize ağrılar daha çok sarkomatoz tümörlerde görülür. Müsküloskeletal ağrıların değerlendirilmesinde kafa karıştırıcı antitelardan birisi büyüme ağrısıdır. Literatürde hala tartışılan bu tabloda yoğun fiziksel egzersiz sonrası gece simetrik alt ekstremite ağrıları gözlenir. Ağrı masajla ya da analjezik tedavi ile rahatlar. Neoplastik ağrılar asimetrik olabilir, bu tedavilerden başlangıçta fayda görse de zamanla ağrının şiddeti artar ve topallama gibi diğer bulgular eklenir. Kemik tümörü teşhisi konulan çocukların çoğunda travma hikayesine rastlanır, bu yaşlarda travma sık görülebilir. Öykü ile orantısız ağrı varlığında akla malinite gelmelidir. Müsküloskeletal belirtiler arasında sırt ağrısı özel bir ilgiyi hak eder. Çocuklarda sırt travma veya zorlanmaya sık maruz kalan bir bölge değildir ve aksi ispatlanana dek sırt ağrıları malinite açısından değerlendirilmeli ve detaylı nörolojik muayene yapılmalıdır.

Sırt ağrısı spinal kord basısının ilk bulgusu olabilir ve tanıda gecikme geri dönüşümsüz sinir hasarına sebep olabilir.

KANAMA

Nispeten erken tanı koyduran belirtilerinden biri de kanamadır. Çoğunlukla hematolojik malinitelerde ve kemik iliği infiltrasyonuna bağlı görülür. Ayırıcı tanıya kanama diyatezi yapan hastalıklar girdiği için genelde erken dönemde kan sayımı yapılmasıyla tanı konulabilir. Burun kanamalarında kanamanın tek taraflı olması ve hep aynı taraftan kanama olması daha çok lokal sebeplere işaret eder. Çocukluk çağında tibia üzeri ekimozlar sıklıkla görülür ve normal kabul edilir, yumuşak dokunun bol olduğu yerlerde kanama olması araştırmaya gerektirir. Vajinal kanama, hematüri veya diğer lokal organ kanamalarında hematolojik parametreler normal sınırlarda bulunuyorsa tümörden kanama, örneğin; Wilms tümörü, vajinal rabdomyosarkom, görüntüleme ile dışlanmalıdır.

NÖBET

Beyin tümörleri açısından akılda tutulması gereken nöbetler genelde parankimal tutulum yapan ve glionöronal tümörlerle birlikte görülür. Refrakter, fokal nöbet ve eşlik eden kanser predispozisyonu sendrom varlığında görüntüleme endikasyonu vardır. Disembriyoplastik nöroepitelyal tümörler uzun süreli, ilaca dirençli nöbetlerle karakterizedir. Tümörden kaynaklanan morbiditeler (uygunsuz ADH sendromu, Diabetes insipidus gibi) metabolik bozukluk yaparak generalize nöbetlere sebep olabilir.

KUSMA/İSHAL

Kusma beyin tümörleri için önemli bir belirtidir. Baş ağrısı bölümünde ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Çocukluk çağında sık görülmesi de gastrointestinal stromal tümörler gibi primer sindirim sistemi tümörleri de kusma ile ortaya çıkabilir. Ayrıca mediasten kaynaklı LAP ve kitleler, batın kitleleri dışarıdan bası yaparak sindirim pasajını engeller ve kusmaya sebep olur. Bu tür olgularda genelde kusma giderek şiddetlenir ve eşlik eden karın ağrısı da mevcuttur. Hormon üreten tümörlerle (karsinoid tümörler, VIP üreten nöroblastom) paraneoplastik sendromlara bağlı, lenfomada gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı ya da primer sindirim sistemi tümörleriyle tedaviye dirençli refrakter ishaller görülebilir.

KİTLE

Kitle şikayeti ile başvuran hastaların çocuk onkoloji uzmanına yönlendirilmesi gerektiği aşıkardır. Önemli nokta hastanın uygun merkezle önceden görüşülerek yönlendirilmesi ve transferine engel olabilecek tıbbi durumların önceden belirlenmesidir. Örneğin; mediasten kitlesi tespit edilen bir hasta superior vana

Tablo 2. Özgül kanser düşündürülen bulguların yönetimi

Bulgu/belirti	Laboratuvar/görüntüleme /konsültasyon	Ana ilişkili tümör
*Hipertansiyon	Lab, PA AC, batin USG	Renal ya da adrenal tümör, nöroblastom
*İstemsiz ani başlangıçlı kilo kaybı	Lab, batin USG	Tüm maliniteler
*Peteşi	TKS, PY	Lösemi, nöroblastom
*Antibiyotiğe yanıtız LAP	TKS, PY, PA AC, biyopsi	Lösemi, lenfoma
Endokrin bozukluklar		
*Büyüme geriliği	Hormonal tetkikler	Hipofiz tümörleri
*Elektrolit bozukluğu	Hipotalamik bölge görüntülemesi	Hipotalamik tümörler
*Seksüel bozukluk	Batin görüntüleme	Gonadal tümörler
*Cushing sendromu	Endokrin konsültasyon	Adrenal tümörler
Beyin		
*Baş ağrısı, sabah kusması	Nöroloji/nöroşirürji konsültasyonu, görüntüleme	Beyin tümörü
*Kranial sinir felci, ataksi		
*Dilate pupil, papilödem		
*Afebril nöbetler		
*Halüsinasyon, afazi		
*Tek taraflı güçsüzlük, felç		
Baş/boyun		
*Lökokori, proptoz, körlük	Göz konsültasyonu	Retinoblastom, metastatik rabdomiyosarkom, nöroblastom
*Atipik göz hareketleri		
*İntraorbital kanama		
*Dış kulak yolunda bombelik, kitle	TKS, PY ve görüntüleme	Langerhans hücreli histiositoz, rabdomiyosarkom
*Mastoid hassasiyeti, şişlik		
*Yüzde ve boyunda şişlik	TKS, PY ve görüntüleme	Mediastinal tümörler
*Farenjeal kitle	TKS, PY ve görüntüleme	Rabdomiyosarkom, lenfoma, nazofarenjeal karsinom
*Periodontal kitle, gevşek diş	Dental konsültasyon, görüntüleme	Langerhans hücreli histiositoz, Burkitt lenfoma, nöroblastom, osteosarkom
Toraks		
*Ekstratorasik: kitle	TKS, PY ve görüntüleme	Yumuşak doku sarkomu, mediastinal tümör, metastatik tümör
*İntratorasik: Öksürük, ateş astım, allerji öyküsü olmadan dispne		
Batin/pelvis		
*İntraabdominal kitle	TKS, PY ve görüntüleme	Wilms tm, yumuşak doku sarkomu, nöroblastom, hepatoblastom, hepatoselüler karsinom
Genitoüriner		
*Testis, vajina kitlesi	TİT, TKS, PY, batin USG	Germ hücreli tümör, rabdomiyosarkom, adrenal tümör
*Maskülinizasyon, feminizasyon	Hormonal tetkikler	
Müskuloskeletal		
*Yumuşak doku/kemik kitle/ağrısı	TKS, PY, görüntüleme	Osteosarkom, Ewing sarkomu, lösemi, nöroblastom, yumuşak doku sarkomu
LAP: Lenfadenopati, USG: Ultrasonografi		

cava sendromu açısından veya masif kitlesi olan hastalar tümör lizis sendromu açısından uygun tedbirler alındıktan sonra nakledilemelidir. Ekstremitelerde kitlesi ya da intrakraniyal kitle gibi diğer disiplinleri ilgilendiren durumlarda hastanın öncesinde mutlaka çocuk onkolojisi branşı tarafından değerlendirilmesi önerilir.

KANSER RİSKİ YÜKSEK ÇOCUKLAR

Çocuk sağlığı ve hastalıkları ve aile hekimlerine düşen diğer bir görev bilinen ailesel kanser yatkınlığı yaratan sendromlar varlığında kanser gelişmeden önce hastaların izlemi, taranması ya da uygun merkezlere yönlendirilmesidir. Ne yazık ki bu tür sendromu olan hastaların önemli bir kısmı fenotipik özellikleri ya da klinik öyküleri uyarıcı olmasına rağmen altta yatan hastalıklarını kanser teşhisi konulduktan sonra öğrenmektedirler.

ÖNERİLER

Somut bir malinite şüphesi olmayan ancak izlemde net tanı konulamamış hastalar aileye yeterince aydınlatılmadan çocuk onkoloji polikliniklerine yönlendirilebilmektedir. Hastaların bir kısmı birinci basamak tetkikleri yapılmadan ya da ayrıntılı öyküleri alınmadan sadece ultrason raporuyla başvurmaktadır. Bu hastalar kanser hastalarıyla aynı ortamda bulduklarından hem çocuk hasta hem de ebeveynler açısından psikolojik travmaya sebep olmaktadır. Kliniğimizden yapılan bir çalışmada malinite ön tanısı ile yönlendirilen LAP'li hastalarda kanser bulunma oranı %5'tir. Diğer tarafta ise gerçekten malinite şüphesi olan hastaların merkezi randevu sistemine yönlendirilmesi hastanın randevu tarihine kadar tedavisiz kalmasına, tedavi gecikmesine ve hatta ölümüne sebep olabilir. Bu nedenle kanser şüphesi olan durumlarda hastanın karşılıklı iletişim içinde yönlendirilmesi hasta güvenliği açısından daha uygundur. Ayrıntılı öykü, muayene ve testlere rağmen tanının belirsiz olduğu durumlarda ayırıcı tanıda malinite birinci sırada değilse hastaların üçüncü basamak hastanelerin genel pediatri polikliniklerine yönlendirilmeleri önerilir.

Sonuç olarak çocuk kanserlerinde belirti ve bulguları genel çocuk hastalıklarında görülen spektrumla benzerdir. Özgül belirti ve bulgular yoksa makul bir bekleme süresi sonrası şikayetlerde gerileme olmaması hekimi uyarıcı en önemli ipucudur. Çocuk hastaların birinci basamak değerlendirmesi yapılmadan şikayetlerine göre branşlara başvurmaları (diz ağrısı olan hastanın ilk olarak ortopediye ya da kusması olan hastanın gastroenterolojiye başvurmaları) tanı gecikmesine sebep olabilir. Çocuk sağlığı izleminde birincil değerlendirmenin çocuğu takip eden hekim tarafından yapılması malinite yönünden uyarıcı bulgu ve belirtilerin erken fark edilmesinde rol oynayabilir.

KAYNAKLAR

1. Allen-Rhoades W, Steuber CP. Chapter 6: Clinical Assessment and Differential Diagnosis of Suspected Childhood Cancer. 105-113. Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology, 8. print. Wolters-Kluwer. Available from: <https://oncology.lwwhealthlibrary.com/book.aspx?bookid=2968>
2. Fragkandrea I, Nixon JA, Panagopoulou P. Signs and symptoms of childhood cancer: a guide for early recognition. Am Fam Physician. 2013;88:185-192.
3. Tugcu D, Karakaş Z. Neoplastik hastalıklar. XVII. Bölüm. Genel Bilgiler. 2021;1669-1672. Pediatri. Neyzi O, Ertuğrul T, Darendeliler F. Beşinci baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. 2021.
4. Ritchey AK, Friehling E. Cancer and Benign Tumors. Chapter 520. 2019;2634-2637. Nelson Textbook of Pediatrics. 21. Print. Elsevier. 2019
5. Harif M, Stefan DC. (2017). Early Warning Signs and Diagnostic Approach in Childhood Cancer. In: Pediatric Cancer in Africa. Springer, Cham. 2017;15-25.
6. Vural S, Karaman S. Signs and Symptoms Accompanying Childhood Cancers. J Child. 2014;14:16-21.
7. Mullen CJR, Barr RD, Franco EL. Timeliness of diagnosis and treatment: the challenge of childhood cancers. Br J Cancer. 2021;125:1612-1620. Erratum in: Br J Cancer. 2021;125:1178.
8. Saatci D, Oke J, Harnden A, Hippisley-Cox J. Identifying early symptoms associated with a diagnosis of childhood, adolescent and young adult cancers: a population-based nested case-control study. Br J Cancer. 2024;131:1032-1042.
9. PAHO Institutional Repository for Information Sharing (IRIS). Available from: <https://iris.paho.org/>
10. UpToDate? Overview of common presenting signs and symptoms of childhood cancer. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-common-presenting-signs-and-symptoms-of-childhood-cancer>



BÖLÜM 13

ENDOKRİN



ENDOKRİN

a- Nutrisyonel Rikets

Doç. Dr. Hatice Nilgün Selçuk Duru, Prof. Dr. Murat Elevli

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ VE TANIM

Rikets kelimesinin Almanca eğilip, bükülme anlamına gelen "wricken" sözcüğünden türetildiği düşünülmektedir. Büyüme çağındaki bir çocukta büyüme plaklarındaki matriksin mineral içeriğinin azalmasından kaynaklanan ve epifizler kapanmadan önce görülen bir metabolik kemik hastalığı olup, en sık nutrisyonel rikets olarak karşımıza çıkmaktadır. Herediter olarak D vitamini bağımlı (tip I ve tip II) ve hipofosfatemik rikets olmak üzere iki tipi vardır.

EPİDEMİYOLOJİ

Nutrisyonel rikets günümüzde D vitamini desteği ile önemli ölçüde azalmış olsa da halen gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler için önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir.

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Nutrisyonel rikets için risk faktörleri D vitamini ve kalsiyum (Ca) eksikliğidir. D vitamini yağda eriyen bir vitamin olup genellikle vücutta depolanır, idrarla atılmaz, fazlası toksik etki yaratır ve malabsorbsiyon sendromlarında emilimi bozulur. Doğal olarak bitkisel gıdada (ergokalsiferol; vit D2) ve hayvansal gıdada (kolekalsiferol; vit D3) bulunur (%5-10). Balık karaciğer yağları, yağlı balıklar ve yumurta sarısı yüksek miktarda D vitamini içeren besinsel kaynaklardır. Ancak asıl kaynak güneş ışınlarıyla deriden sentezlenen vitamin D3'tür (%90-95). Deriden sentezlenen D vitamini serumda D vitamini bağlayıcı protein ile taşınır. Karaciğerde 25 hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksi vitamin D'ye (25OHD) dönüşür. 25OHD böbrekte aktivitesi parathormon (PTH) tarafından sağlanan 1- α hidroksilaz enzimi aracılığı ile 1,25(OH)2D'ye (aktif D vitamini) dönüşür.

D vitamini dokuda üretilerek kana salınması, diğer dokular üzerine etki etmesi ve geri dönüşüm mekanizması bulunması nedeniyle bir hormon gibi değerlendirilebilir. Kalsiyumun bağırsaklardan emilimini (kalbindin-Ca bağlayıcı proteini indükler), böbrek tübüllerinden geri emilimini, kemikten osteoklastik rezorpsiyonunu artırır. Vitamin D eksikliği gelişmiş ülkelerde dahil olmak üzere nutrisyonel riketsin en

yaygın sebebidir. Son yıllarda meme, kolon, immün sistem, kan hücreleri, akciğer, pankreas ve prostat gibi birçok değişik dokuda D vitamini reseptörü ve fonksiyonu saptandığı için neoplaziler, otoimmün hastalıklar, tip 2 diyabet ve kalp damar hastalıkları gibi çeşitli durumlarda D vitamini etkisini araştıran çalışmalar yapılmaktadır.

D vitamini eksikliği konjenital olarak osteomalazili anne bebeklerinde görülür. Anne sütünün D vitamini düzeyleri düşük olduğu için yalnız anne sütü alan, destekverilmeyen, kış aylarında doğan ya da ev dışına çıkarılmayan bebekler de risk altındadır. Diyetle yetersiz D vitamini alınması, deride D vitamini yapımı ile ilgili bozukluklar (yetersiz güneş ışığı alımı, pigmentli deri yapısı) da eksikliğine neden olur. Sekonder nedenleri Çölyak, kısa bağırsak, gastrik bypass ve kistik fibrozis gibi malabsorbsiyon sendromları, ilaçlar (fenobarbital, karbamazepin, deksametazon, nifedipin, spironolakton, klotrimazol ve rifampin) ve kronik karaciğer ya da böbrek hastalıklarını içerir.

Yetersiz Ca alımı nedeniyle oluşan negatif Ca bilançosu da 25OHD düzeyi normal olan çocuklarda rikets neden olur. Rikets bulgularının yalnızca Ca verilmesi ile düzelmesi rikets gelişimi için D vitamini eksikliğinin şart olmadığını gösterir. Ca eksikliğine bağlı rikets daha nadirdir. Laktöz intoleransında, düşük sosyoekonomik koşullarda, birlikte aşırı fosfat alınması, fitatdan zengin tahıllar, oksalat içeren yeşil sebzeler gibi Ca bağlayan gıdaların alınması nedenleri arasındadır.

PATOLOJİ

Ca ve fosfor hidroksiapatit kristalleri şeklinde kemik dokusunda yer alır. Riketsli çocuklarda Ca ve/veya P eksikliğine bağlı büyüme plağında mineralizasyon ve kondrosit apoptozisi aksar. Sonuç olarak metafizler genişler ve düzensizleşir, kemikler yumuşar. Hipokalsemi PTH Ca kompensasyonunu sağlamak için arttıkça renalfosfatüri olmakta ve hipofosfatemi gelişmektedir. Osteoid doku mineralize olamayınca birikmekte hem alkalin fosfataz artışına hem de büyüme plağında genişlemeye neden olmaktadır.

KLİNİK BULGULAR

Rikets büyüyen kemiğin hastalığı olduğu için organizma hangi yaşta hastalıktan etkilenirse o dönemde en çok büyüyen kemikler hastalıktan en fazla etkilenir. Malnütrisyon gibi büyümeyi yavaşlatan durumlar rikets bulgularının gizli kalmasına neden olur.

Riketsli çocuklarda fontanelerin kapanması gecikir. Ön fontanel ve kraniyal sütürler geniştir. Alın çıkıklığı (frontal bossing) ve dört köşe kafa (kaput kuadratum) oluşur. Dişlerin çıkması gecikir, çürümeler olabilir. Kraniotabes olarak adlandırılan parietal kemiklerin arka kısmına parmak uçları ile basınç uygulanınca pinpon topu gibi içeri çökme hissi alınır. Ancak 2-3 aya kadar bebeklerde normal olabileceği ve osteogenesis imperfekta, hidrosefali, sifiliz gibi durumlarda saptanabileceği unutulmamalıdır. Kostakondral eklemelerdeki genişlemeler raşitik rozary olarak adlandırılır. Tespih şeklindeki bu oluşumlar başlangıçta sadece palpasyonla hissedilebilirken, ileri dönemde gözle bile fark edilebilir. İspirasyon sırasında yumuşayan kostaların içeri çekilmesiyle kosta alt yayı boyunca oluşan çukurluğa Harrison oluğu denir. Riketsli olgularda skolyoz, dorso lumbal kifoz ve hasta ayakta durduğunda lumbal lordoz dikkat çekebilir. Güvercin göğsü (pectus carinatus) deformitesi görülebilir. Pelvis girişinde darlıklar oluşur. Kızlarda bu durum ileride doğum zorluklarına yol açabilir. Büyüme plağı genişlemesine bağlı el ve ayak bileklerinde genişlemeler olur. Yeşil ağaç kırıkları olabilir. Alt ekstremitelerde genu varum (O bacak), genu valgum (X bacak), "windswept" (bir bacak varus, diğeri valgus) gibi deformiteler görülür. Hasta birinci yaştan sonra riketsten etkilenirse kas zayıflığı, kemik ağrıları ve motor gelişim geriliği ön plana çıkar.

Kemik doku dışı bulgular olarak tetani, konvülsiyon ve özellikle hipofosfatemi ile ilgili kas zayıflığı görülür. Ağır riketsli çocukların ayakta durma ve yürümesi gecikir. Kabızlık, iştahsızlık, kilo alamama, terleme, kardiyomyopati, kalp yetmezliği, hepatosplenomegali, anemi, pansitopeni görülebilir. Kostaların yumuşaklığından kaynaklanan ateletazive pnömoniye bağlı solunum sistemi yakınmaları olur. Diş çıkarmada gecikme ve bacaklarda eğrilik de başvuru yakınmaları arasında yer alır.

RADYOLOJİK BULGULAR

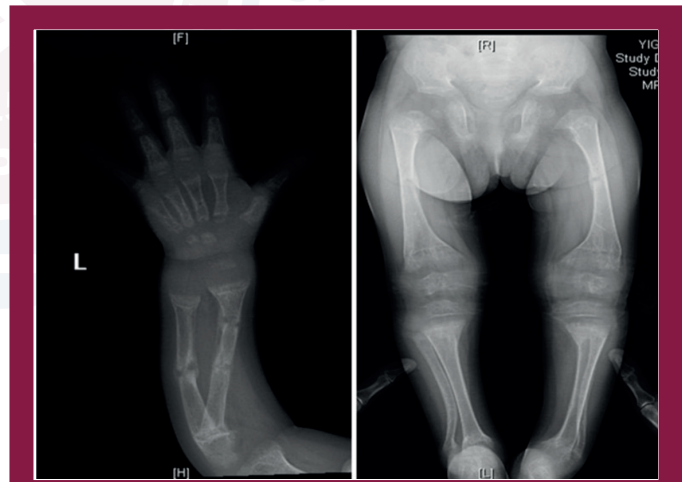
Radyolojik bulgular en fazla büyüme plağını etkiler. İlk bulgu metafiz ve büyüme plağı arasındaki demarkasyon çizgisinin silikleşmesidir. Mineralizasyonun bozuk olduğu bölgeler düzensiz "fırçamsı" görünümündedir. Normalde radius ve ulnanın distal uçları keskin kenarlı olup hafifçe konvekstir. El bileği grafisinde radius ve ulnanın distal ucu kadeh şeklinde konkavlaşmıştır (Şekil 1). Kalsifiye olamamış ve düzensiz dizilmiş kırık hücreleri tarafından doldurulan metafizler radyolüsent görünür.

Kemiklerdeki yaygın dekalsifikasyon ve kemik korteksinin incilmesi sonucu patolojik kırıklar ve yer yer kallus oluşumu görülebilir. Akciğer grafisinde kosta uçlarında genişleme ve konkavlaşma, akciğerde raşitik pnömoni bulguları tespit edilebilir. Tedavi ile rikets iyileşirken metafizlerde yoğun kalsifikasyon çizgisi göze çarpar.

LABORATUVAR

Nütrisyonel riketsin belirlenmesinde yarı ömrünün uzun olması ve 1,25(OH)₂D'den önce etkilenmesi nedeniyle 25OHD kullanılır. Vitamin D eksikliği tanımı için farklı veriler olmasına rağmen çocuklarda 25OHD düzeylerinin 12 ng/mL altı olması ortak görüş olarak kabul görmektedir. Amerikan Çocuk Endokrin Birliği'ne göre ağır eksiklik ≤5 ng/mL, eksiklik <15 ng/mL ve yetersizlik 15-20 ng/mL düzeyleri olarak belirlenmiştir.

Riketseait biyokimyasal parametreler evrelere göre değişir. Birinci evrede Ca düşmeye başlarken PTH artarak bu durumu kompanse etmeye çalışmaktadır. Buna bağlı olarak ikinci evrede Ca normal bulunurken artmış PTH'nin fosfatürik etkisiyle P düzeyleri düşük bulunmaktadır. Ancak ileri üçüncü evrede PTH kompensasyonu yeterli olamamakta hem Ca hem de P düşük bulunmaktadır. AP düzeyleri her üç evrede de yüksektir (Tablo 1).



Şekil 1. Rikets metafizlerinde görülen konkavlaşma, fırçalaşma, solda yaş ağaç kırıkları, sağda genu varum deformitesi

Tablo 1. Nütrisyonel rikets laboratuvar bulguları

Evre	Ca	P	AF	PTH	25-OHD	1,25(OH) ₂ D
I	↓	N↓	↑	↑	↓	N
II	N↓	↓	↑↑	↑↑	↓↓	↑
III	↓↓	↓↓	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓	N↓

AF: Alkalen fosfataz, Ca: Kalsiyum, PTH: Parathormon

TEDAVİ

Riketsli olgularda hipokalsemik olmasa da aç kemik sendromunu önlemek için Ca desteği önemli olup, %13 elementer Ca içeren Ca laktat ağızdan 30-75 mg/kg/gün 3 dozda 10-15 gün süre ile verilir. Semptomatik hipokalsemide Ca glukonat 1 mL/kg dozu ile 6 saat ara ile iv yavaş enfüzyonla verilir, %9 elementer Ca ihtiva eder.

D vitamini tedavisi yaşlara göre aşağıdaki şekilde verilir:

- 0-1 ay 1,000 IU/gün 6 hafta,
- 1 ay-1 yaş 1,000-2,000 IU/gün, 6 hafta,
- Bir yaş üstü çocuklar 2,000-5,000 IU/gün ya da 50,000 IU/hafta D vitamini 6 hafta süreyle verilir.
- Tedaviyi takiben kan D vitamini seviyesini yeterli düzeyde tutabilmek için yaşına uygun idame tedavisi ile devam edilir.

KORUNMA

D vitamini yetersizliği açısından riskli gebeler gebeliğin son 3 ayında en az 1,000 U/gün D vitamini desteği almalıdır. Anne sütünün D vitamini içeriği 10-60 ünite/L'dir. Bebeklere ilk bir yıl

her gün 400 Ü D vitamini verilmelidir. Bir-3 yaş arası da 600 Ü gün D vitamin desteği önerilmektedir. Anne ve bebekler güneş ışınlarından yeterince faydalandırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hatun Ş, Özkan B. D vitamini eksikliği venutrisyonelrikets. İçinde: Yurdakök M, editör. Yurdakök Pediatri. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2017:3905-5279.
2. Greenbaum, LA. Riketsve D hipervitaminozu. In: Kilegman RM, Stanton BF, Schor NF, Geme JW, Behrman RE, editors. Nelson Pediatri. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2015:1-2466
3. Orbak Z. Rikets. In: Cinaz P, Darendeliiler F, Akıncı A, Özkan B, Dünder BN, Abacı A, et al, editors. Çocuk Endokrinolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2014:1-960.
4. Berberoğlu, M. Paratiroid gland, kalsiyum, fosforve vitamin D metabolizması Hastalıkları In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, ve ark. Pediatrik Endokrinoloji. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları; 2003:1-807.

b- D Vitamini Bağımlı ve Dirençli Rikets

Doç. Dr. Hatice Nilgün Selçuk Duru, Prof. Dr. Murat Elevli

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

D VİTAMİNİ BAĞIMLI RİKETS

D vitaminine bağımlı rikets ilk kez 1961'de Prader ve ark.'ları tarafından tanımlanmıştır. "Otozomal resesif D vitamini eksikliği", "kalıtsal hipokalsemik rikets" adları ile de bilinir. Tip 1 ve 2 olmak üzere iki tipi vardır. Vitamin D bağımlı tip 1 kalıtsal psödo D vitamini eksikliği olarak da bilinir.

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Böbrekte 25OHD'nin 1- α hidroksilaz aktivitesi ile 1,25 (OH)₂D'ye dönüşümü yetersizdir. On ikinci kromozomun uzun kolundaki CYP27B1 genindeki bir mutasyon 1- α hidroksilaz enziminin fonksiyon kaybından sorumludur.

KLİNİK BULGULAR

Koruyucu dozlarda D vitamini desteği alan çocuklarda Rikets bulguları geliştiğinde akla getirilmelidir. Klinik olarak nütrisyonel riketsten ayırlamaz ancak 4 ay gibi erken yaşlarda başlayıp daha ciddi bulgular verir.

RADYOLOJİK BULGULAR

D vitamini eksikliğine bağlı rikets ile aynıdır.

LABORATUVAR BULGULARI

Hipokalsemi belirgindir. Serum Ca düzeyi 8 mg/dL'nin altındadır. Tetani ve konvülsiyona yol açar. Serum P'yi normal veya düşük, AP, PTH düzeyleri yüksektir. İdrarla Ca atılımı normal, P atılımı artmıştır. Yaygın aminoasidüri değişmeyen bir bulgudur. Serum 25OHD düzeyi normal, 1,25 (OH)₂D düzeyi düşüktür.

TEDAVİ

Ömür boyu olup ağızdan 10-20 ng/kg/gün dozu ile 1,25(OH)₂D verilir. Başlangıçta 50-75 mg/kg/gün dozunda elementer Ca desteği sağlanmalıdır. Kontrolde serum Ca, P, AP düzeylerine, 24 saatlik idrarda Ca atılımına, spot idrarda Ca/Cr oranına bakılmalıdır.

D VİTAMİNİ BAĞIMLI RİKETS TİP 2

Giriş ve Tanım

Otozomalresesif geçişlidir. D vitaminine hedef organ cevapsızlığı söz konusudur. D vitaminine bağlanan reseptörde fonksiyon kaybı vardır.

Klinik Bulgular

Raşitizm bulguları 4-16 ay arasında ve daha ağır gözlenir. Ancak klinik oldukça heterojen olup adölesan yaşlarda başlayan olgularda vardır. Kas güçsüzlüğü, kemik ağrısı, diş çıkmasında gecikme, kemik deformiteleri ve olguların yarısında alopesi görülür. Yüksek düzeydeki 1,25 (OH)₂D'nin kıl follikülleri üzerine toksik etkisi ile ilgili olabilir.

Laboratuvar Bulgular

Hipokalsemi, hipofosfatemik yüksek PTH ve AF düzeyleri görülür. Serum 1,25(OH)₂D düzeyi normalin çok üzerindedir.

Tedavi

Tedavide yüksek dozda 1,25(OH)₂D (1-6 μ g/kg/gün) ve Ca (1-3 g/kg/gün elementer Ca) verilir. Etkili olmazsa yüksek doz İV veya oral Ca verilir.

HİPOFOSFATEMİK RİKETS

Tanım ve Giriş

X'e bağlı (XBHR), otozomal dominant (ODHR) ve otozomal resesif (ORHR) tipleri vardır. İlk kez 1937 yılında Albright tarafından "D vitaminine dirençli raşitizm" ismi ile tanımlanır. X'e bağlı dominant tipi X kromozomu üzerinde bulunan dominant bir gen (PHEX geni) ile taşınır. Erkeklerde klinik bulgular ve kemiklerdeki şekil bozuklukları kızlardan daha şiddetlidir.

Klinik Bulgular

Doğumda çocuk normal iken 6. aydan sonra büyümede duraklama ve büyüme geriliği gözlenmektedir. Kafa ve göğüs kemikleri çok az etkilenir. Çocuklar paytak yürürler, O ve X bacak deformiteleri gözlenir. O nedenle eğer aile hikayesi yoksa çocuklar yürümeye başladığı zaman bacaklarındaki eğrilik ve bükülme nedeni ile tanı alırlar. Hastaların boyları orantısız kısa olup maksimum 130-160 cm'dir. Kas kuvvetinde azalma,

tetanive kraniotabes görülmez. Diş çıkmasında gecikme ve periradikuler apseler sık gözlenir.

Radyolojik ve Laboratuvar Bulgular

Nütrisyonel riketse benzer ancak alt ekstremiteler daha çok etkilenir. Takipte diz grafisi daha değerlidir. XLHR olgularda serum kalsiyum normal ya da hafif azalmış olabilir. AF riketsin diğer formlarında olduğu kadar olmasa da artmış bulunur ve ilk görülen laboratuvar bulgudur. PTH düzeyleri normal iken idrarla fosfat atılımı artmakta, serum fosfat düzeyi ise düşmektedir. ORHR diğerlerinden hiperkalsiüri olması ile ayrılır.

Tanı

Aile öyküsü, klinik, radyolojik bulgular, hipofosfatemi, normal Ca, PTH ve 25OHD düzeyleri ile tanı konur.

Ayırıcı Tanı

Fanconi sendromu, metabolik asidoz, hipörisemi, proteinüri, serum ve üriner elektrolit değişiklikleri, tekrarlayıcı dehidratasyon atakları ve nütrisyonel rikets ile yapılır.

Tedavi

Hipofosfatemik rikets tedavisi yaşam boyu sürer. Oral fosfat solüsyonları ve farmakolojik dozlarda $1,25(OH)_2D$ verilir. Elementer oral fosfat, 30-70 mg/kg dozunda günde 4-6 doza bölünerek verilir. $1,25(OH)_2D$ ise 20-30 ng/kg/gün dozu ile verilir. Yüksek dozlarda D vitamin tedavisine hiperkalsinoz, hiperkalsinoz ve böbrek hasarına neden olur. Takipte serum Ca'su 11 mg/dL'nin altında, serum P'su 4 mg/dL'nin üstünde, AP aktivitesi ise normal sınırlarda olmalıdır. İdrar ile Ca atılımı 4 mg/kg/gün'de tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Özşen A, Turan S. Hipofosfatemik rikets ve diğer herediter rikets türleri. In: Yurdakök M. Yurdakök Pediatri. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2017:3905-5279.
2. Döneray H. Riketsin nadir formları. In: Cinaz, P. Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dünder BN, Abacı A, Akçay T. Çocuk Endokrinolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2014:1-960.

c- Puberte Bozuklukları

Doç. Dr. Fatma Dursun

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

NORMAL PUBERTE

TANIM VE GENEL ÖZELLİKLER

Puberte, çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemi olarak tanımlanabilir. Bu dönemde büyüme gibi niceliksel (ölçülebilir) değişikliklerin yanı sıra üreme yeteneğinin kazanılması ve cinsel yönelim gibi niteliksel/gelişimsel değişiklikler olur. Birçok gen ve hormonun rol aldığı bu dönem, insan yaşamının bebeklik dönemi gibi kritik (aynı zamanda incinebilir) dönemlerinden birisidir. Puberte terimi, daha çok bu dönemdeki hormonal/biyolojik ve buna eşlik eden fiziksel (kız ve erkeklerde farklı şekilde oluşan cinse özgü bedensel değişiklikler) belirtileri anlatır. Puberte başlama yaşı zamanla değişmekle birlikte birlikte kızlarda en erken 8, erkeklerde ise 9 yaşında başlamaktadır.

Pubertenin “gonadarş” ve “adrenarş” olmak üzere iki ayrı bileşeni vardır. Gonadarş kızlarda ve erkeklerde hipotalamus/hipofiz bölgesinden salgılanan gonadotropinler [follikül sitümüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH)] etkisi ile başlar. Bu hormonlar kızlarda over, erkeklerde testis dokusunda morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere neden olur. FSH, erkeklerde sertoli hücrelerini etkileyerek spermatogenezi başlatır, LH ise Leydig hücrelerinde testosteron sentezini uyarmasının yanı sıra spermatogenezin devamından sorumludur. Kızlarda ise LH teka hücrelerinden androstenedion ve testosteron salgılanmasını, FSH ise granüloza hücrelerinde androjenlerin aromatisasyonu yoluyla östrojen oluşumunu sağlar.

Adrenarş ise adrenal korteksin aktivasyonu ve androjenlerin salgılanması ile ve genellikle gonadarştan önce başlar. Androjenler, pubik ve aksiller tüylenme gelişiminin yanı sıra ter bezlerinin matürasyonu ve buna bağlı olarak erişkin türü ter kokusu ve akne gibi deri bulgularının gelişiminden sorumludur. Pubik tüylenme gelişimi erkeklerde esas olarak testislerden, kızlarda ise adrenal bezden salgılanan androjenlerle olmaktadır. Adrenal androjen salgılanması büyük ölçüde hipotalamus/hipofiz/gonad aksının matürasyonundan bağımsız olduğundan kızlarda pubik tüylenme hipofiz/over matürasyonu konusunda bilgi vermez, bu nedenle puberte terimi aslında daha çok gonadarş ile ilişkili değişiklik ve bulguları kapsar. Seks steroidleri doğrudan ve büyüme hormonu sekresyonunu uyarak pubertedeki büyüme hızlanmasını sağlarlar. Bu sayede erişkin boyun %15-20'si pubertal dönemde kazanılır.

Hipotalamus/hipofiz/gonad eksenini fetal yaşamda etkinleştirir, yenidoğan ve erken bebeklik döneminde “mini-puberte” adı verilen aktif bir dönemden sonra çocukluk dönemi boyunca “uykuya dalar” ve daha sonra puberte ile birlikte yeniden aktive olur, “uyanır”. Puberte ile birlikte hipotalamus düzeyindeki “inhibisyon” kalkmakta ve LH ve FSH düzeyleri artmaktadır. Bu artış LH düzeyleri için daha belirgindir. Pubertenin başlangıcında, daha çok gece olan epizodik GnRH ve LH salınımı puberte ilerledikçe 24 saat boyunca devamlı bir hal almaktadır.

Pubertenin Genetik ve Moleküler Kontrolü

Puberte başlangıç zamanı genetik (ailesel ve etnik faktörler dahil) ve çevresel faktörlerin birleşik etkisi ile kişiler arasında büyük değişkenlik göstermektedir. Genel olarak pubertenin başlama zamanı ve temposunda %50-80 oranında genetik faktörlerin etkisi olduğu kabul edilmektedir. Pubertenin başlamasında kritik aşama GnRH salgılayan nöronların fonksiyonlarındaki değişim, bir başka deyişle santral inhibisyonun sonlanmasıdır.

GnRH sekresyonunu aktive eden moleküller

-Glutamat

-**Leptin:** Adipositler tarafından üretilen ve konsantrasyonu yağ kitlesi ile korele olan bir hormon olup eksikliğinde pubertenin gerçekleşmediği, ancak leptin tedavisinden sonra pubertenin başladığı gösterilmiştir.

-**Kisspeptin:** Hipotalamik nöronlardan salgılanır ve muhtemelen hipotalamik GnRH sekresyonunu uyarır.

-Nörokinin B'nin de puberteyi başlatan sinyallerden biri olduğu düşünülmektedir.

-Yine son yıllarda Kallmann sendromu olgularının bir kısmından (yaklaşık %20) sorumlu olan KAL-1 ve fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) genlerinin yanı sıra “prokineticin receptor-2” (PROKR2) ve “prokineticin- 2” (PROK2) genlerinin de puberte üzerindeki etkisi üzerinde durulmaktadır.

GnRH üzerinde inhibe edici etkisi olan moleküller

-GABA

-Son yıllarda, MKRN3 geninin kodladığı makorin ring finger protein 3'ün puberte öncesinde reproduktif endokrin fonksiyonu supresse edici bir rol oynadığı gösterilmiştir.

Puberte'nin Değerlendirilmesi

Ergenlik başlama yaşı konusunda kullanılan yaş sınırları (kızlarda en erken 8, ortalama 10.5, en geç 13; erkeklerde en erken 9, ortalama 11.5, en geç 14) olarak tanımlanmıştır.

Kızlarda ve erkeklerde puberteye giriş ve pubertal gelişimin değerlendirilmesi Tanner evrelendirme sistemi ile yapılmaktadır. Kızlarda puberteye giriş kararı meme gelişimi ile, erkeklerde ise testis hacminde (4 mL ve üzeri) veya testisin uzun çapında (25 mm ve üzeri) artma ile verilmekte; her iki cinsten de puberte gelişimi 5 evrede değerlendirilmektedir.

Kızlarda Normal Puberte

Kızlarda ortalama FSH, LH ve estradiol düzeylerinin yükselmesi ile puberteye ait fiziksel değişiklikler başlar. Kızlarda estradiolün etkisi ile oluşan meme tomurcuklanması (telarş) pubertenin ilk bulgusudur. Meme gelişimi tek taraflı olabilir ve başlangıç döneminde ağırlıdır. Tek taraflı ve/veya ağırlı meme gelişimi bazı ailelerde endişeye neden olabilir ve bazen hekimler de bu endişe ile görüntüleme yöntemlerine başvurabilir. Bu durumların ikisi de normal ve geçirdir. Yine estradiolün etkisi ile özellikle labia minora olmak üzere genital gelişme (mons pubiste yağ depolanması, klitoriste hafif büyüme) vaginal mukozanın matürasyonu (mukozanın kalınlaşması ve renginin parlak kırmızıdan donuk pembeye dönmesi), uterus ve endometrium boyutlarında artma ve kadınlara özgü yağ dağılımı gibi vücut kompozisyon değişiklikleri olur. Adrenarş, adrenal androjen sekresyonunun başlaması olarak tanımlanır ve adrenal hormonal aktivasyonun genel olarak 6 yaş civarında yani gonad aktivasyonundan önce olur. Bununla beraber, adrenarşa bağlı pubik ve aksiler tüylenme meme gelişiminden 6-9 ay sonra olmaktadır. Olguların %20'sinde pubik tüylenme puberte başlangıcının ilk bulgusu olabilir. Kızlarda pubertenin başlaması ile birlikte büyüme hızlanır ve meme gelişiminden sonraki 1 yılda "büyüme hızlanması doruğu" oluşur. Kızlar puberte süresince 20-25 cm boy kazanırlar. Her iki cinsten de önce ekstremiteler distalden proksimale doğru uzar, gövde uzaması ise daha sonra olur. Kızlarda meme gelişiminden ortalama 2 yıl sonra menarş başlar. Menarş yaşı doğrudan kemik matürasyonu ile ilgilidir. Normal zamanda menarş başlayan kızlarda menarş sonrası 4-6 cm kadar boy uzaması olurken, erken menarş olanlarda 10 cm kadar uzama olabilmektedir. Kızlarda puberte 3-4 yılda tamamlanır.

Erkeklerde Normal Puberte

Erkeklerde puberte başlangıcında FSH etkisi ile sertoli hücre kitlesindeki artmaya bağlı testis hacmi de artar. Bu nedenle erkeklerde puberteye giriş kararı testis hacminin 4 mL ve üzerinde olması ya da testis uzun çapının 25 mm ve üzerinde olması ile verilir. Testis hacmi Prader Orşidometresi ile kıyaslama yapılarak değerlendirilir. Pubik ve aksiler tüylenme kızlarda olduğu gibi erkeklerde de adrenal androjenlere bağlıdır.

Erkeklerde puberteye özgü fiziksel değişiklikler büyük ölçüde testesteron salgısındaki artışa bağlıdır. Genel olarak zirve büyüme hızlanması, ses değişiklikleri, akne ve aksiler tüylenme puberte ortasında meydana gelir. Genel olarak erkeklerde ses kalınlaşması 14, yüz kıllanması 14.5 yaşta başlamaktadır. Erkeklerde aksiler kıllanmadan sonra androjene bağımlı vücut bölgelerinde (yüz, göğüs, sırtın üst kısmı, karın ve bacakların üst kısmı) kıllanma olur. İlk ejakülasyon ve sperm oluşumu 13.5-14 yaş civarlarında Tanner Evre 3 puberte döneminde olmaktadır. Erkeklerde ve kızlarda kemik mineral dansitesinde belirgin artış olur. Her iki cinsiyette de kemik matürasyonu estradiol üzerinden olmakta ve erkeklerde puberte ortasındaki estradiol düzeyi kızlardaki puberte başlangıcı düzeyine ulaşmaktadır.

Erken Puberte ve Tedavisi

Puberteye ait fiziksel değişikliklerin (meme gelişimi, testis hacminin 4 mL ve üzerine çıkması, pubik/aksiler tüylenme, somatik gelişimde hızlanma vs. kızlarda 8 yaşından, erkeklerde 9 yaşından önce görülmesi) erken puberte (puberte prekoks) olarak değerlendirilmeye birlikte bunun üç nedeni olabilir:

1. Hipotalamus/hipofiz/gonad eksenini kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce aktive olmuştur. Bu durumda normal pubertede beklenen hormonal ve fiziksel gelişmeler belli bir sırayla meydana gelecektir. Bu durum "santral (gerçek) erken puberte" olarak tanımlanır. Santral erken puberte genel olarak kızlarda erkeklere göre 10 kat daha sık görülmektedir.
2. Erken puberte bulguları, hipotalamus/hipofiz/gonad eksenini aktive olmadan gonad ve gonad dışı (adrenal bez gibi) kaynaklardan seks steroidlerinin salgılanmasına bağlı gelişmişse "periferik (yalancı) erken puberte" tanısı konur. Periferik erken puberte erkeklerde daha sık görülür ve hemen daima spesifik bir etiyolojiye bağlıdır.
3. Üçüncü ana ihtimal ise meme gelişimi ve pubik kıllanma gibi pubertenin temel bulgularının tek başlarına ve hipotalamus/hipofiz/gonad eksenini aktive olmadan görülmesidir. Bu durum "inkomplet erken puberte" veya "puberte varyantları" olarak tanımlanır. Meme gelişiminin tek başına olması "prematür telarş", pubik tüylenmenin tek başına olması "prematür pubarş" olarak isimlendirilir.

Erken puberte tanısı konan olgularda ise santral veya periferik ayırımı yapıldıktan sonra spesifik etiyoloji araştırılmalıdır. Erken pubertenin klinik önemi, erken başlangıçlı veya hızlı ilerleyici olguların tedavi edilmemesi durumunda nihai boyun kısa kalması ve erken menstruasyonun getireceği sosyal/gelişimsel yüklerdir.

Tanı Yaklaşımı

Kızlarda 8 yaşından küçük, erkeklerde ise 9 yaşından küçük olup sekonder seks karakterleri ortaya çıkan olgular erken ergenlik açısından incelenmelidir. Başvuru yaşı ne kadar küçükse

bu değerlendirme o kadar hızlı yapılmalıdır. Yedi-sekiz yaş arasındaki kızlar ve sekiz-dokuz yaş arasındaki erkeklerde öykü ve fizik muayenede ek bir patoloji saptanmazsa izlem önerilebilir. Başlangıç aşamasında önce ayrıntılı bir öykü alınmalıdır. Erken puberte ile başvuran olgularda puberte bulgularının ne zaman başladığı ve nasıl ilerlediği, aile bireylerinde erken puberte olup olmadığı, eksojen seks steroid maruziyeti, büyüme temposunda ve davranışlarda değişiklikler, şiddetli baş ağrısı, nöbet (örneğin gelastik nöbet) gibi hamartom ve benzeri intrakranial patolojilere işaret edebilecek bulgular sorgulanmalıdır. Genel olarak erken puberte tanısı konan kızların %90'ında, erkeklerin ise %50 kadarında santral erken puberte tanısı konmakta; ve bunların etiyojisinde genellikle bir neden bulunmamaktadır. Nadiren ise santral erken puberteli hastalarda özellikle erkek hastalarda organik lezyonlar (beyin tümörleri, hamartom, nörofibromatozis) saptanır.

Fizik Muayene

Antropometrik ölçümler, güncel boy-hedef boy ilişkisi, puberte bulgularının değerlendirilmesi, dermatolojik muayene (örneğin; caffè-au lait lekelerinin bulunması Mc Cune Albright sendromu veya nörofibromatozis açısından uyarıcı olabilir) yapılır.

Gonadların boyutlarının artması gonadotropinlere bağlı olduğundan santral, periferik erken puberte ayırıcı tanısında en önemli bulgu erkeklerde testis hacmi, kızlarda ise over/uterus boyutlarıdır. Erkeklerde testis hacminin 4 mL ve üzerinde veya uzun çapının 25 mm üzerinde olması santral erken puberte lehine kabul edilmelidir.

Görüntüleme

Kemik yaşı: İskelet matürasyonunun değerlendirilmesinde önemlidir. Kemik yaşının takvim yaşı ile uyumlu olduğu olgularda erken ergenlik olma olasılığı çok düşüktür.

Ultrasonografi: Kızlarda over/uterus boyutları ultrasonografi ile değerlendirilir. Over hacminin 2-3 mL'nin üzerinde olması, uterus uzunluğunun 34-40 cm üzerinde olması santral erken puberte lehine kabul edilmelidir.

Laboratuvar

Hormonal değerlendirme için önce bazal LH, FSH, kızlarda estradiol, erkeklerde testesteron ölçümü, adrenarş bulgusu varsa DHEA-S ölçümü yapılmalıdır. Bazal estradiol (>12 pg/mL) ve testesteron (>20 ng/mL) yüksek olması anlamlıdır ama prepubertal değerlerde olması erken puberteyi ekarte ettirmez.

Santral Erken Pubertede MSS Görüntülenmesi

Santral erken pubertesi olan kızların %5-10'unda, erkeklerin ise %40-80'ininde organik lezyon saptanmaktadır. Hipotalamustan kaynaklanan hamartomlar, astrositom, kraniyofaringioma,

ektopik pinealom, ependimomalar, glioma gibi değişik tümörler, hidrosefali gibi lezyonlar santral erken puberteye neden olmaktadır. Neurofibromatozis type 1 (NF1) olgularında (özellikle optik glioma olanlarda) da santral erken puberte görülmektedir. Bu nedenlerle santral erken puberte tanısı konan çocuklarda MRI ile görüntüleme önerilmektedir.

Santral erken puberte tedavisinde GnRH analogları kullanılmaktadır. Bu analoglar, hipofizdeki gonadotropin salgılayan hücrelerin sürekli uyarılması yoluyla bir süre sonra "duyarsızlaşmalarına" ve dolayısıyla LH ve daha az olarak da FSH salgılanmasının inhibisyonunu sağlar. Tedavi başlangıcında hipofizer gonadotropin salınımında geçici bir uyarılma olmakla beraber bunu hipofizer-gonadal eksenin geri dönebilir bir şekilde baskılanması takip eder.

Periferik Erken Puberte ve Tedavisi

Periferik erken puberte (PEP) kavramı "yalancı erken puberte" veya "gonadotropin bağımsız erken puberte" olarak da bilinir. Erken puberte bulguları olan, seks steroid düzeyleri pubertal olduğu halde bazal veya uyarılmış LH düzeyleri pre-pubertal veya baskılanmış olan olgularda periferik erken puberte düşünülmelidir. Bu olgularda hipotalamus/hipofiz/gonad aksı aktive olmamıştır. Santral erken puberte daima izoseksüel (sekonder seks karakterlerinin çocuğun cinsiyetiyle uyumlu olması) olmasına rağmen periferik erken puberte kontra-seksüel (kızlarda virilizasyon, erkeklerde feminizasyon ile karakterize sekonder seks karakterleri bulunması) de olabilir.

Kızlarda periferik erken puberteye yol açabilen durumlar:

-Over kistleri: Overin büyük, fonksiyone, foliküler kistleri kızlarda periferik erken pubertenin en sık nedenidir. İlk bulgusu vajinal kanama olabilir. Bununla birlikte prepubertal kızlarda 8 mm'nin altında over kistleri görülmekte ve bunlar çoğunlukla spontan regresyona uğramaktadır. Tekrarlayan ve tek taraflı over kistlerinde Mc Cune Albright sendromu (MAS) düşünülmelidir.

-Over tümörleri: Nadir bir PEP nedenidir. Granüloza hücreli over tümörleri izoseksüel PEP'e neden olurken sertoli/Leydig hücreli tümörler, saf Leydig hücreli tümörler ve gonadoblastom kontra-seksüel PEP'e de yol açabilir.

Erkeklerde periferik puberteye yol açabilen durumlar:

-Leydig hücreli testis tümörleri: Asimetrik testis büyümesi olan olgularda akla gelmelidir.

-İnsan koryogonadotropini (hCG) salgılayan germ hücreli tümörler: HCG'nin etkisiyle Leydig hücrelerinde bulunan LH reseptörleri aktive olur ve testosteron sekresyonu meydana gelir.

-Ailesel erkeklere sınırlı puberte prekoks (testotoksikoz): LH reseptör geninde aktive edici heterozigot mutasyonlar sonucu ortaya çıkan otozomal dominant geçişli bir tablodur. Leydig hücrelerinin uyarılmasıyla testosteron sentezi gerçekleşir.

Hem kızlarda hem erkeklerde periferik erken puberteye yol açabilen nedenler:

-Adrenal nedenler

Kızlarda cinsel farklılaşma bozukluğuna yol açan konjenital adrenal hiperplazi (KAH), erkeklerde hızlı boy uzaması, kemik yaşında belirgin ilerleme, pubik kıllanma ve penis boyutlarında artma ile kendini gösteren periferik erken puberteye neden olur. Bu olgularda belirgin androjen etkisine karşın testis boyutları prepubertaldir. En sık görülen KAH tipi 21-hidroksilaz eksikliğine bağlıdır ve tuz kaybı ile gitmeyen erkek olgularda tanı gecikmesi sık görülen bir durumdur.

-McCune-Albright sendromu (MAS)

Deride orta hattı geçmeyen düzensiz ve kenarları "tırtıklı" hiperpigmente "café-au-lait" lekeleri, kemiklerde fibröz displazi ve periferik erken puberte ile karakterize bir sendromdur. Bu hastalarda endokrin hücrelerde ve diğer dokularda hücre içi sinyal iletiminde rol alan GNAS geninde mutasyon vardır.

-Seks steroidlerine eksojen maruziyet: Kremler, transdermal spreyler, fito-östrojenlere maruziyet, hormonlarla kontamine olmuş gıdaların tüketilmesi

-Tedavi edilmemiş ağır primer hipotiroidizm olgularında muhtemelen çok yüksek TSH'nin FSH reseptörlerini uyarmasına bağlı olarak kızlarda meme gelişimi, vaginal kanama ve over kistleri; erkeklerde testis büyümesi ile kendini gösteren erken ergenlik oluşabilmektedir.

Periferik Erken Puberte Olgularının Değerlendirilmesi

Santral erken puberte olgularında olduğu gibi ayrıntılı öykü, antropometrik ölçümler, puberte bulgularının ve somatik gelişimin değerlendirilmesi öncelikli olarak atılacak adımdır. Laboratuvar tetkiklerinde testosteron, estradiol, FSH, LH, kortizol, DHEA, DHEAS, 17OHP, HCG (özellikle HCG salgılayan mediastinal tümör olasılığı açısından) istenmelidir. Abdominal ve pelvik ultrason olası adrenal, gonadal tümörler ve ayrıca uterus, over büyüklüklerini saptamak için istenmelidir.

Periferik erken pubertede tedavi nedene yöneliktir, GnRH analogları ile tedavi edilmez.

Prematür Telarş/Pubarş ve Diğer Sinir Durumlar

Prematür Telarş: Diğer puberte bulguları olmadan izole meme gelişimi olarak tanımlanmaktadır. Sıklığı iki dönemde pik yapmaktadır. İlki ilk 2 yaş, ikincisi ise 6-8 yaş arasındadır. Altı-sekiz yaş arasındaki olgularda santral erken puberteden ayrımı önemlidir.

Prematür telarş tanısı koyarken anahtar bulgular şunlardır:

- İzole meme gelişimi (tek veya iki taraflı olabilir)
- Diğer sekonder seks karakterlerinin yokluğu
- Normal lineer büyüme

-Normal kemik yaşı

Prematür pubarş, kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce pubik kıllanmanın başlaması ile karakterizedir. "Prematür adrenarş" çoğu zaman prematür pubarş yerine kullanılan bir terim olup hafif bir androjen fazlalığı formudur ve kendini prematür pubarş ile gösterir. DHEA ve DHEA-S gibi adrenal androjenlerin erken salgılanmasına bağlı bu durum, 6-8 yaş arasındaki kızlarda ve daha çok siyah ırktan ve obez olanlarda sık görülmektedir. Bu olgularda santral erken puberte ile ilişkili meme gelişimi ya da testis hacminde artma görülmez; buna karşın akne, vücut kokusunda değişiklik, büyümede hafif hızlanma ve hafif kemik yaşı ileriliği görülebilir. Prematür adrenarş olgularında bazal 17OHP, DHEA-S, Testesteron düzeyleri ölçülebilir ve normal bulunan olgular izlenir. Adrenarşın başladığını gösteren en tipik biyokimyasal bulgu serum DHEA-S konsantrasyonunun 40 mcg/dL'nin üzerine çıkmasıdır.

Prematür adrenarş olgularını değerlendirirken göz önünde bulundurulması gereken bir durum da nadiren santral erken puberte olgularında ilk bulgunun pubarş olabileceğidir. Böyle bir durumda pubarşı takip eden kısa bir süre zarfında diğer sekonder seks karakterleri (kızlarda meme büyümesi, erkeklerde testislerin büyümesi) de ortaya çıkar.

Puberte Gecikmesi ve Hipogonadizm

Puberte gecikmesi kızlarda 13 yaşın doldurulmuş olmasına karşın hala Tanner evre 1 memeye, erkeklerde 14 yaşın doldurulmuş olmasına karşın hala 4 mL'nin altında bir testis hacmine sahip olunması olarak tanımlanır.

Puberte gecikmesinin nedenlerini dört başlıkta toplayabiliriz:

1. Konstitüsyonel (yapısal) büyüme ve puberte gecikmesi (YBPG): Genel olarak normal puberte başlangıç yaşının toplumdaki dağılımının bir aşırı ucunu temsil eder ve bir hastalık olarak değerlendirilmez. Epidemiyolojik olarak YBPG puberte gecikmesinin açık arayla en sık nedenidir. YBPG, erkeklerin yaklaşık 2/3'ü, kızların ise 1/3'ündeki puberte gecikmesinin nedenidir. YBPG tanısı ancak diğer nedenler dışlandıktan sonra koyulabilir. YBPG'nin nedeni bilinmemektedir ancak güçlü bir genetik temeli vardır. İnsan puberte başlangıcının zamanlamasındaki değişkenliği %50-80'inin genetik faktörlere bağlı olduğu tahmin edilmektedir. YBPG'li olguların %50-75'inde ailede benzer öykü vardır.

2. Hipogonadotropik hipogonadizm: Genel olarak hipogonadotropik hipogonadizmde primer sorun hipotalamus ve/veya hipofizdedir. Genetik mutasyonlar veya organik lezyonlara bağlı olabilir. Kallman sendromu en sık nedenlerden biridir.

3. Hipergonadotropik hipogonadizm: Hipergonadotropik hipogonadizmde ise sorun gonaddadır. En sık neden kızlarda Turner sendromu, erkeklerde Klifelter sendromudur.

4. Fonksiyonel olarak hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin maturasyonunu bozan durumlar puberte gecikmesine neden olabilir. Malnutrisyon, anoreksiya nervroza, yoğun ve ağır egzersiz, sistemik hastalıklar (enflamatuvar barsak hastalıkları, romatoid artrit) ve bunların tedavisinde kullanılan ilaçlar, malabsorbsiyon (kistik fibrozis, çölyak hastalığı), kötü kontrollü diyabet, ciddi ruhsal bozukluklar sekonder olarak hipogonadizme neden olabilir.

Hipogonadizimli Olgularda Etiyolojiye Yönelik Araştırma

İlk değerlendirme: Kişinin puberte değerlendirmesi ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene ile başlar. Pubertenin işareti olarak kızlarda meme büyümesi, erkeklerde testis büyümesi dikkate alınmalıdır. Pubik ve aksiller kıllanmayı ana puberte ölçütü olarak değerlendirmek sık yapılan yanlışlardan biridir. Zira pubik ve aksiller kıllanma tümüyle adrenal androjenlere bağlı olabilir. Prepubertal dönemde kızlarda puberte gecikmesine işaret eden fizik muayene bulgusu çoğunlukla yoktur, erkeklerde ise özellikle ağır olgularda mikropenis ve inmemiş testis olabilir. İlk değerlendirmeden sonra hastanın 6 aylık aralarla izlenmesi gerekir. Hastanın büyüme paterni dikkatlice değerlendirilmelidir. Hem kızlarda hem de erkeklerde 3 cm/yıl'dan daha yavaş büyüme hızı büyümeyi de inhibe eden bir kronik hastalığa ya da endokrinopatiye (büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi, Cushing sendromu gibi işaret eder. El bilek grafisi ile kemik olgunlaşma derecesi saptanmalıdır. Kemik olgunlaşma derecesi yaklaşık olarak 11 yaş ile uyumlu olduğunda pübertal sürecin başladığı gözlemlenmiştir.

Kronik hastalıklar için tarama paneli yapılmalıdır. Panel tam kan sayımı, sedimantasyon, serum glikoz, BUN, kreatinin, albumin, ALT, AST, kalsiyum, fosfor, serbest T4, TSH, Çölyak antikorları, tam idrar tahlilini içermelidir.

İlk değerlendirmede bazal gonadotropin ve cinsiyete uygun seks steroidi (erkeklerde testosteron, kızlarda estradiol) ölçümleri yapılmalıdır. Puberte gecikmesi olan birinde yükselmiş serum LH düzeyi hipergonadotropik hipogonadizme işaret eder. Genel olarak serum LH düzeyi FSH düzeyine göre pubertenin başlangıcının daha duyarlı bir göstergesidir. Diğer taraftan serum FSH düzeyi ise gonadal yetmezliğin (hipergonadotropik hipogonadizmin) daha iyi bir göstergesidir.

Beyin MR: Santral sinir sistemi hastalıklarını düşündüren bulguların (baş ağrısı, görme bozuklukları, davranış değişiklikleri) varlığında endikedir. Kallmann sendromlu olgularda olfaktör bulbus ve sulkus aplazi veya hipoplazisini gösterebilir.

Genetik Testler: Ailesel idiyomatik hipogonadotropik hipogonadizm olgularının %77'sinden *GNRHR*, *TACR3*, *TAC3*, *KISS1* ve *KISS1R* genlerindeki mutasyonlar sorumludur. Genel olarak gen mutasyon taramaları araştırma amaçlıdır ancak *GNRHR* ve *TACR3* mutasyonları bizim toplumumuzdaki

bütün ailesel IHH mutasyonlarının yaklaşık olarak 3/4'ünü açıkladığından bu iki küçük genin taranması familial olgularda tanılal test olarak düşünülmelidir.

Kromozom analizi özellikle Turner, Klinefelter gibi genetik sendromlar için tanı koydurucu testtir.

Tedavi

Hipogonadizmin özgün tanısı konduktan sonra tanıya uygun bir tedavi stratejisi geliştirilmelidir. Her iki cinste seksüel gerilikle ilişkili endokrinolojik ve psikolojik sorunları gidermek, yaşa ve puberte evresine uygunun beklenen fiziksel, duygusal ve cinsel işlevleri sağlamak primer amaç olmalıdır. Buna yönelik olarak düşük dozda tedrici bir şekilde cinsiyet steroidi yerine koyma tedavisine uygulanmalıdır. Bu başlangıçta erkeklerde ayda bir 50-100 miligram testosteron IM olacak şekilde, kızlarda ise günlük miligram 0,5 mg oral estradiol şeklinde olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Mutlu GY, Hatun Ş. Normal Pubertel gelişim ve Puberte endokrinolojisi. Hatun Ş. Endokrinolojik hastalıklar. Yurdakök M. Yurdakök pediatri, Ankara, Ayrıntı Basım Yayın ve Matbaacılık; 2017:3954-3972.
2. Biro MF, Chan YM. Normal puberty. 2015. https://uptodate.com/contents/normal-puberty?search=Biro%20MF%2C%20Chan%20YM.%20Normal%20puberty.%202015&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
3. Palmert MR, Hayden DL, Mansfield MJ, Crigler JF Jr, Crowley WF Jr, Chandler DW, et al. The longitudinal study of adrenal maturation during gonadal suppression: evidence that adrenarche is a gradual process. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:4536-4542
4. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. Horm Res. 2002;57(Suppl 2):2-14.
5. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. N Engl J Med. 2013;27:2467-2475.
6. Mutlu GY, Hatun Ş. Erken puberte ve tedavisi. Hatun Ş. Endokrinolojik hastalıklar. Yurdakök M. Yurdakök pediatri, Ankara, Ayrıntı Basım Yayın ve Matbaacılık; 2017:3954-3972.
7. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2009;1:164-174.
8. Saenger P. Definition, etiology, and evaluation of precocious puberty. 2015 <http://www.uptodate.com>.
9. Topaloğlu AK. Puberte gecikmesi ve hipogonadizm. Hatun Ş. Endokrinolojik hastalıklar. Yurdakök M. Yurdakök pediatri, Ankara, Ayrıntı Basım Yayın ve Matbaacılık; 2017:3954-3972.
10. Kaplowitz PB. Delayed puberty. Pediatr Rev. 2010;31:189-195.
11. Gürbüz F, Kotan LD, Mengen E, Şıklar Z, Berberoğlu M, Dökmetaş S, et al. Distribution of gene mutations associated with familial normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2012;4:121-126.
12. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2015;11:547-564.

d- Cinsiyet Gelişim Bozuklukları

Prof. Dr. Ahmet Uçar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Genel Bilgiler

Zigotun kromozomal cinsiyeti konsepsiyonda normal bir ovumun X- veya Y- taşıyan sperm ile fertilize olması ile belirlenir. Son yıllara kadar gonadın cinsiyetinin tamamen Y-kromozomu varlığı ile belirlendiği, X kromozomunun cinsel farklılaşmada rol oynamadığı, "sex determining region of Y" (SRY) yokluğunda gonadın spontan olarak overe dönüştüğü kabul edilirdi. Günümüzde X kromozomunun da gonad gelişiminde testis yönünde farklılaşmayı inhibe ederek rol oynadığı gösterilmiştir.

Cinsel Farklılaşma

Intrauterin dönemde altıncı gestasyon haftasına kadar gonadal cinsiyet tayin edilir. Cinsel farklılaşma (iç ve dış genital yapıların gelişimi) 6-12. gestasyon haftaları arasında gerçekleşir. Fonksiyonel bir testisin varlığı internal ve eksternal genital yapıların gelişimini kontrol eder.

Genital Kanalların Internal Cinsiyet Yapılarına Farklılaşması

Erken fetüste dişi ve erkek genital kanalları bir arada bulunur. Mülleryan kanallar fallop tüpleri, uterus ve üst vajene farklılaşır. Wolf kanalları epididimis, vas deferens ve seminal veziküllere farklılaşır. Mülleryan veya Wolf kanalları gelişir, diğer kanallar dejenerer olur. Genital kanalların iç cinsiyet yapılarına farklılaşmasında fetal testis belirleyici rol oynar. Fötal testis leydig hücrelerinden salgılanan testosteron Wolf kanallarının perzistansını lokal ve tek taraflı etki ile sağlar. Fetal testis sertoli hücrelerinden salgılanan anti-mülleryan hormon (AMH) mülleryan kanalların regresyonunu lokal ve tek taraflı etki ile sağlar.

Eksternal Genital Yapıların Farklılaşması

Eksternal genital yapılar başlangıçta her iki cinsten de aynı olup her iki yöne de farklılaşabilir. Testosteron varlığında erkek yönünde farklılaşma olur. Erkek eksternal yapısının gelişebilmesi için testosteronun 5-alfa-redüktaz tip 2 enzimi ile dihidrotestosterona (DHT) dönüşümünün gerçekleşmesi gerekir. On ikinci gestasyon haftasından sonra cinsel farklılaşma tamamlanmış olur.

On ikinci gestasyon haftasından sonra hormonal profil anomalileri kuşkulu genital yapıya neden olmaz. Son trimesterde

artmış maternal androjenlere maruz kalan dişi süt çocuğunda izole kliteromegali gelişebilir. Erkekte plasental insan koryonik gonadotropin (hCG) birinci trimesterde fetal testosteron üretiminden sorumlu olup ikinci ve üçüncü trimesterlerde fötal LH testosteron üretiminden sorumludur. Bu nedenle konjenital hipogonadotropik hipogonadizmi olan fetüste kuşkulu genital yapı beklenmez, ancak mikropenis ve/veya kriptorşidi olabilir.

Cinsiyet Hormon Reseptörleri

Androjen ve österojen reseptörleri etkilerini genomik olarak göstermekte olup hücre çekirdeğinde DNA ile etkileşir, ve gen transkripsiyonunu düzenler.

Kuşkulu genital yapı nedenleri

- Anatomik bozukluklar
- XX dişide virilizasyon
- XY erkekte yetersiz maskülinizasyon
- Ototestiküler bozukluk

Kuşkulu genital yapıda en sık üç neden 46 XX klasik 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi (KAH), 46 XY parsiyel androjen duyarsızlığı (reseptör kusuru) ve 45 X/46 XY karma gonadal disgenezi olarak sıralanabilir.

Kuşkulu genital yapı insidansı 1/4,500-1/5,500 olarak bilinmektedir. Kuşkulu genital yapının etiyolojik sınıflaması karyotip analizi sonucuna göre de yapılmaktadır:

1. Cins kromozom cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB): Turner sendromu, Klinefelter sendromu gibi.

2. 46 XY CGB.

- Anormal testis farklılaşması: Tam (Swyer sendromu) veya kısmi gonadal disgenezi, gonadal regresyon, ovotestis

- Androjen sentez kusuru (17-alfa hidroksilaz eksikliği, 5-alfa-redüktaz tip 2 eksikliği, 17-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 3 eksikliği)

- LH reseptör kusuru (leydig hücre hipoplazisi/aplazisi)

- Androjen duyarsızlık sendromları (androjen reseptör kusurları): Tam veya parsiyel androjen duyarsızlığı

- AMH eksikliği ya da AMH reseptör kusuru

- Endokrin bozucular

- Kloaka ekstrofisi

46 XY CGB testisler bilateral/unilateral olarak abdominal, inguinal veya skrotal yerleşimli olabilir. Müller kanal artıkları,

Wolf kanalları ve prostat varlığı etiyolojiye göre farklılık gösterebilir. 46 XY CGB'nin en sık nedeni parsiyel androjen duyarlılığıdır (reseptör kusuru).

3. 46 XX CGB.

- Overin gelişimsel bozuklukları: ovotestiküler CGB, gonadal disgenezi, testiküler CGB (SRY pozitif veya duplike SOX9)

- Prenatal androjen fazlalığı: a) Fetal kaynaklı: Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) (21 hidroksilaz eksikliği (en sık), 11 beta- hidroksilaz eksikliği, 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği), plasental aromataz eksikliği b) Anne kaynaklı: İyatrojenik, virilize over veya adrenal tümörler, gebelikte virilize luteoma, annede konjenital adrenal hiperplazi

- Ürogenital sinüsün androjen bağımlı olmayan farklılaşma kusurları

46XXCGB'nin en sık nedeni 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH'tır. % 75 oranında tuz kaybı ile seyreder. Kuşkulu genital yapısı olan, testisleri ele gelmeyen ve skrotal hiperpigmentasyonu olan tüm yenidoğanlarda acil tetkik yapılmalıdır. Klasik 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH 46 XX yenidoğanda izole kliteromegaliden kriptorşidili erkek görünümüne kadar değişebilen klinik bulgu verebilir. Pelvis ultrasonografisinde müller yapılarının varlığı ve serum 17-hidroksiprogesteron düzeylerinin yüksek oluşu genellikle tanı koydurucudur.

KAYNAK

Ahmed SF, Wayne G, Quigley CA, Cools M. Disorders of sex development. In: Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS. Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism. New York: McGraw Hill Education; 2017:681-717.



e- Konjenital Adrenal Hiperplazi

Prof. Dr. Heves Kırmızıbekmez

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ VE TANIM

Böbreküstü bezlerinden (adrenal bezler) kortizol hormonunun üretiminde yetersizliğe yol açan enzim eksiklikleri ile karakterize bir grup otozomal resesif hastalıktır. Kortizol eksikliği (adrenal yetmezlik) zamanında teşhis ve tedavi edilmezse potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir endokrin bozukluktur. Klinik bulgular çok ağır ve ölümcül adrenal krizden, adölesan yaşlarda tanı konulan hafif bulgulara kadar değişen bir spektrumda ortaya çıkar.

Tüm olguların %90-95'i 21-hidroksilaz eksikliği (21-OHE), %5'i 11-Beta-hidroksilaz eksikliği (11-Beta-OHE), %5'ten azı 3-Beta-hidroksilaz eksikliği (3-Beta-HSE), 17-Beta-hidroksilaz eksikliği (17Beta-OHE), 17-Beta hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği (17-Beta-HSE) ve lipoid konjenital adrenal hiperplazidir. 21-OHE, aldosteron eksikliği olsun veya olmasın kortizol eksikliği ve androjen fazlalığı ile karakterizedir.

EPİDEMİYOLOJİ

Klasik 21-OHE tüm dünyada 15.000 canlı doğumda bir görülür, fakat coğrafi bölge ve etnik kökene göre değişebilir. 21-OHE olan hastalarda %67-75'i klasik tuz kaybettiren tip, %25-33'ü ise klasik tuz kaybı olmayan basit virilizan tiptir. Yenidoğan taramalarında araştırılmadığı için non-klasik 21-OHE ile ilgili veriler yetersizdir. Kafkas ırkında non-klasik 21-OHE 1:1.000 olarak görülür. Prevalans akraba evliliğinin yaygın olduğu topluluklarda %2'ye kadar artar (örneğin, Aşkenazi Yahudilerinde). Non-klasik 21-OHE klasik formlardan çok daha sık görülür, hatta en sık otozomal resesif bozukluk olduğu düşünülmektedir.

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Kortizol üretiminde yetersizliğe yol açan adrenal steroidogenez bozukluğu ile karakterize bir grup otozomal resesif hastalıktır. Adrenal bezler gestasyonel 28-30 haftalarda oluşur. Gelişimi steroidojenik faktör-1 kontrolündedir. Adrenokortikotropik hormon (ACTH) adrenal bezin büyümesi, gelişimi, farklılaşması ve steroidojenik hormon sentezi için gerekli olantrofik hormondur. Adrenal bezler etrafı fibröz bir kapsül ve perirenal yağ dokusu ile çevrili, üç tabakadan oluşan adrenal korteks ve

en içte medulla tabakasından oluşurlar. Adrenal korteks en dışta mineralokortikoidleri sentezlendiği "zona glomeruloza", ortada glukokortikoidlerin sentezlendiği "zona fasikülata" ve en içte androjenlerin sentezlendiği "zona retikularis" tabakalarından oluşur. Hipotalamus-hipofiz sisteminin stres ve diurnal ritim ile uyarılması ile salgılanan kortikotropinreleasing hormon ön hipofizdeki kortikotrop hücrelerdeki reseptörlerine bağlanarak ACTH sentezini gerçekleştirir. ACTH ise adrenal kortekste reseptörlerine bağlanır ve adrenal steroidogenez başlar. ACTH sentez ve salınımı kortizol hormonunun negatif feed-back mekanizması ile kontrol altında tutulur.

PATOLOJİ

Kortizol sentezinin yeterli olmadığı durumlarda baskılanamadığı için ACTH çok artar. Uzun süre yüksek düzeyde olan ACTH adrenal korteksin büyümesine neden olur. Buna konjenital adrenal hiperplazi (KAH) adı verilir. ACTH, proopiomelanokortinin bölünmesi ile ortaya çıkarken bu bölünme ile ayrıca ortaya çıkan melanosit stimulan hormon nedeniyle deride ve mukozalarda renk koyulaşması olur.

Adrenal kortekste enzimlerin eksikliklerinde eksikliğin yeri ve hangi reaksiyonu gerçekleştirdiği ile ilişkili olarak sentez eksikliği ve o basamağın öncesindeki maddenin birikimi söz konusu olur. Mineralokortikoid eksikliği hastada sodyum ve su kaybı, potasyumun atılmaması ve metabolikasidoz tablolarına (tuz kaybı krizi) yol açarken, glukokortikoid eksikliği kortizol eksikliğine ait stres durumlarında hemodinamik dekompanseasyon, hipoglisemi, hipotansiyon gibi bulgulara yol açar. Androjenlerin yetersiz sentezlenmesi 46, XY bireyde yetersiz virilizasyon, normalden çok fazla üretilmeleri ise 46, XX bireyde virilizasyona bağlı cinsiyet gelişim kusurlarına yol açar.

Adrenal steroidogenez ACTH ile uyarılan adrenal korteks hücresine LDL ile alınan kolesterolün StAR isimli protein ile mitokondri içine girmesi ile başlar. Mitokondri içinde kolesterol desmolaz ile kolesterolden pregnanolon sentezlenir. StAR eksikliğinde mitokondri içine alınmadığı için sitoplazmada lipid birikimi olur, bu arada kortizol sentezlenemediği için artan ACTH daha fazla lipidin hücre içine girişine neden olur ve sonuç olarak lipid dolu hücrelerden oluşan büyük adrenal bezler meydana gelir (lipoid KAH). Lipoid KAH'de her üç tabakadan da hormon sentezlenemez. Tuz kaybı, adrenal

yetmezlik ve 46, XY bireyde yetersiz virilizasyon olur. Sorun 17 α -hidroksilaz enziminin eksikliği olduğunda pregnanoldan 17-OH-pregnanolon ve progesterondan 17-OH-progesteron dönüşümü gerçekleşemez ve hem kortizol hem de adrenal androjenler sentezlenemez. Mineralokortikoidlerin sentezinde sorun olmadığından, hatta mineralokortikoid öncülleri [Deoksikortikosteron (DOC), kortikosteron] birikime bağlı olarak arttığından hipertansiyon olur. Yine kortizol yetmezliği ve androjenlerin sentez kusuru nedeniyle 46, XY cinsiyet gelişim bozukluğu olur. 3 β -Hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β -HSD) eksikliğinde her üç tabakada da hormon sentezi gerçekleşemez. Tuz kaybı ve adrenal yetmezliğin yanı sıra zayıf androjenlerin potent androjenlere dönüşmemesi nedeniyle 46, XY fetüste yetersiz virilizasyon, potent olmasa da zayıf androjenlerin aşırı artması nedeniyle de 46, XX fetüste virilizasyona yol açabilir. Yani hem kız hem erkek bebek kuşkulu genital yapıya sahip olabilir. 11 β -hidroksilaz eksikliğinde aldosteron sentezlenemez fakat aşırı biriken miralokortikoid öncülleri (DOC) sayesinde tuz kaybı olmaz, hatta hipertansiyon olabilir, adrenal yetmezlik ve androjenlerin aşırı salımı nedeniyle 46, XX bireyde virilizasyon olur. KAH durumları arasında en sık görülen 21-hidroksilaz eksikliğinde mineralokortikoid eksikliğine bağlı tuz kaybı, kortizol eksikliğine bağlı adrenal yetmezlik ve androjenlerin aşırı sentezine bağlı 46, XX bireyde virilizasyona bağlı cinsiyet gelişim bozukluğu gelişir.

KLİNİK

En sık neden 21-hidroksilaz enziminin eksikliğine bağlı klasik konjenital adrenal hiperplazidir. Tüm dünyada insidansı 1:14.000-18.000 arasındadır. Tüm olguların %95'ten fazlası 21-hidroksilaz eksikliğine bağlıdır. Bu yüzden klinik bulgular ve yaklaşım konusu 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH için anlatılmıştır.

21-hidroksilaz enzimini kodlayan CYP21A2 geninde fonksiyon kaybına yol açan 200'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. CYP21A2 mutasyonu olan hastalarda klinik bulgular 21-hidroksilaz enzim aktivitesindeki azalmanın derecesine göre değişir. Geniş mutasyonlar veya delesyonlar sonucu enzim aktivitesinin tamamen yok olduğu durumda en ağır form olan hem kortizol hem de aldosteron eksikliği olan KAH'ye yol açar (tuz-kaybettiren tip). Bazı nokta mutasyonlarında %1-2 kadar enzim aktivitesinin olduğu durumda aldosteron sentezi normalken kortizol eksikliğinin olduğu tip KAH gelişir (basit-virilizan KAH). Enzim aktivitesinin %5-20 kadar mevcut olduğu en hafif form ise adölesan dönemde tanı alabilir (non-klasik KAH).

21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH'de güncel sınıflama, klinik ağırlığına göre "klasik form" ve "non-klasik form" şeklinde yapılır. Klasik form hayatın ilk haftalarında kız bebekte kuşkulu genital yapı, erkek bebekte skrotal hiperpigmentasyon/

makrogenitalya ve adrenal kriz ile karışımına gelebilir. Tuz kaybı yoksa erken dönemde tanı alamayabilir, çocukluk döneminde somatik büyümede hızlanma, genital büyüme, erken kıllanma, kemik yaşında hızlı ilerleme ile gelebilir. Non-klasik form ise en hafif tablo olup prepubertal çocuklarda erken genital/aksiller kıllanma, akne; adölesan kızlarda hirsutizm, akne ve adet düzensizliği nedeniyle tetkik edildiğinde saptanır.

Cinsiyet gelişim bozukluğu olan bir bebekle karşılaşıldığında öncelikle gerçekten kuşkulu genital yapı mı, gonad var mı, nerede, mülleriye yapı var mı, kromozom yapısı biliniyor mu ve acil bir durum var mı sorularına odaklanmak ve bunlara yanıt aramaktır. Acil durumlar adrenal kriz olasılığı ve yanlış cinsiyet belirlenmesidir. 21-hidroksilaz enzim eksikliğine bağlı KAH kuşkulu dış genital yapının en sık nedenidir. Kuşkulu/erkek dış genital yapıya sahip bir bebekte testisler iki taraflı ele gelmiyorsa 21-hidroksilaz enzim eksikliği akla gelmelidir. Aileye yapılacak olan uygunsuz bir bilgilendirme bireyin tüm hayatını olumsuz etkileyebilir. Artık terminolojide "kuşkulu", "belirsiz", "çift cinsiyet" gibi ifadeler yerine "cinsiyet gelişim bozukluğu" ifadesi kullanılmaktadır. Doğum odasında aceleyle söylenen yanlış bir cinsiyet, ilerde düzeltilmesi olanaksız sorunlara neden olabilir. Hekim böyle bir durumla karşılaştığında bebeğin henüz gelişimini tamamlamadığı, testisler sonucunda yetişeceği cinsiyete karar verileceği, bu durumun birçok bebekte görülebildiği ve kimlik belgesi için acele etmemeleri konularını anlatarak aileyi bilgilendirmelidir. Bu konuda yalnız olmadıkları ve beklenen cinsiyetten farklı doğan birçok bebek olduğu aileye ifade edilerek anne ve baba rahatlatılmaya çalışılmalıdır.

Adrenal yetmezlik zamanında fark edilip tedavi edilmezse ölümcüldür. Hipoglisemi, hipotansiyon, hiponatremi, hiperkalemi adrenal yetmezlik bulgularıdır. Biyokimyada Na/K oranının 20'nin altında olması "adrenal kriz" lehinedir.

RADYOLOJİ

Erkek görünümünde veya kuşkulu genital yapı ile doğan bebekte her iki testis de fizik muayenede saptanamıyorsa acil ultrasonografi gerekir. Gonadların kanalda veya karın içinde olup olmadığı ve en önemlisi de mülleriye yapı varlığı araştırılır. Böyle bir hastada ultrasonografi ile uterus saptanırsa antimülleriye hormon salgılayan gonadların olmadığı, yani hastanın büyük olasılıkla virilize olmuş bir 46, XX birey olduğu düşünülür. Bu tablonun da en sık nedeni 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH'dir. Görüntüleme olarak ayrıca tanı ve takipte kemik yaşının değerlendirilmesi için sol el bilek grafisi istenir, özel atlaslar yardımıyla kemik yaşı tayin edilir. Düzeltici operasyonların kararı multidisipliner ekiplerce alındıktan sonra sisto-vajinoskopi gerekebilir.

LABORATUVAR BULGULARI

Adrenal yetmezlikte hiponatremi, hiperkalemi ve metabolikasidoz tuz kaybı bulgularıdır. Zona glomerül ozada aldosteron sentezlenemediğinden tuz kaybı olurken renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi de aktive olur. Etiyolojiye yönelik kortizol, ACTH, 17-OH-Progesteron, androstenedion, dehidroepiandrosteron, testosteron, renin ve aldosteron düzeyleri için kan örneği ayrılıp tedaviye başlanır. Karyotip analizi için örnek en kısa zamanda gönderilir.

AYIRICI TANI

Gonadal farklılaşma bozuklukları, intrauterin dönemde maruz kalınan diğer androjen fazlalığı nedenleri (feto plasental aromataz eksikliği, annenin endojen veya eksojen androjenlere maruz kalması) ve diğer konjenital genitoüriner bozukluklar akla gelmelidir.

TEDAVİ VE PROGNOZ

Adrenal yetmezlikte acil tedavi prensipleri; tanısal tetkikler için kan örnekleri alınmasını, sıvı ve elektrolit tedavisi, glukokortikoid ve mineralokortikoid replasman tedavilerini içerir. Azalan intravasküler volümü yerine koymak için izotonik sıvı ile yükleme tedavisi yapılır. Sıvı tedavisi günlük ihtiyaca ek olarak dehidratasyon derecesine göre kaybedilen miktarı hesaplanarak verilir. Sodyum ve potasyum düzeyi çok yakından takip edilerek sıvı içeriği dinamik bir şekilde sürekli yeniden düzenlenir.

KAH'de tedavi ömür boyu sürecek olan hormon replasman tedavisidir. Tedavi hayati öneme sahiptir. Hastalar ve aile bireyleri acil durumlar konusunda eğitim almakta ve bilgilendirici belge taşımaktadırlar.

Tanı konulamazsa tuz kaybı krizi nedeniyle yüksek mortalite/morbidite riski mevcuttur. Genital anomalisi olmayan erkek bebeklerin tanı almadan kaybı, kızlarda ağır virilizasyona bağlı yanlış cinsiyet benimsenmesi söz konusu olabilir. Tuz kaybı olmayan olgularda erken çocukluk yaşlarında virilizasyon ve somatik büyümede hızlanma ile başvuru olur ve kemik yaşında hızlı ilerlemeye bağlı final boy kaybı olabilir.

Tedavi Hedefleri

1- Yeterli glukokortikoid replasmanını yaparak adrenal yetmezliği önlemek, homeostatik dengeyi ve normal büyümeyi sağlamak,

2- Mineralokortikoid eksikliği varsa yeterli replasmanı yapıp tuz kaybı krizini önlemek,

3- Adrenal androjenlerin baskılanmasını sağlayarak virilizasyon bulguları ve "kemik yaşının hızlı ilerlemesini" durdurmaktır.

Hastanın büyüme, puberte durumu, kemik yaşı ve adrenal androjen düzeyleri düzenli aralıklarla kontrol edilmeli, glukokortikoid replasmanı daima izlenmeli ve dengede tutulmaya çalışılmalıdır. Yetersiz replasman androjenlerin yeterince baskılanamaması, kemik yaşında ilerleme ve final boy kaybına yol açarken, fazla replasman ise glukokortikoidlerinsupra fizyolojik dozlarda büyümeyi baskılayıcı etkisi nedeniyle yine final boy kaybı yapabilir. Hastalar genel sağlık durumları, büyüme ve pubertal gelişim, psikososyal gelişimleri açısından izlenir. İzlemede erken puberte gelişirse GnRH analogları ile tedavi edilebilir, bazı durumlarda antiandrojen ilaçların tedaviye eklenmesi gerekebilir.

Genetik danışmanlık açısından aile yönlendirilir. Daha önce bilinen tanısı olan kardeş varlığında prenatal tanı yapılabilir. Fakat güncel bilgiler ışığında prenatal virilizasyonu önlemeye yönelik deneysel tedavi protokolleri uzun dönem istenmeyen etkiler nedeniyle uygulanmamaktadır. Yenidoğan taraması ile erken tanı ve tedavi olanağı sağlanabilmekte, yaşamın ilk birkaç haftasında ortaya çıkan adrenal kriz, ani ölüm ve yanlış cinsiyet benimsenmesi engellenebilmektedir. Sağlık Bakanlığı tarafından 3 Mart-15 Temmuz 2018 tarihleri arasında 4 pilot ilde (Adana, Kayseri, Konya, Samsun) yürütülen ön çalışmada 21-OH eksikliğine bağlı KAH sıklığı 1:7787 olarak saptanmıştır. Genişletilmiş pilot çalışmaya 12 ilde devam edilmesi planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Meghan Dutt, Chase J. Wehrle, Ishwarlal Jialal. Physiology, Adrenal Gland. NCBI Bookshelf (internet) Stat Pearls Publishing; 2020.
2. Merke DP, Auchus RJ. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. N Engl J Med. 2020;383:1248-1261.
3. Prentice P. Guideline review: congenital adrenal hyperplasia clinical practice guideline 2018. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2020;edpract-2019-317573.
4. Buonocore F, McGlacken-Byrne SM, Del Valle I, Achermann JC. Current Insights Into Adrenal Insufficiency in the Newborn and Young Infant. Front Pediatr. 2020;8:619041.
5. Çamurdan O, Yeşilkaya E. Adrenal Korteks ve Fonksiyonları. Temel Çocuk Endokrin, ed. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Bumin N Dündar, Abacı A, Akçay T. Nobel Tıp Yayınevleri: İstanbul; 2013.

f- Çocukluk Çağında Diyabet

Prof. Dr. Heves Kırmızıbekmez

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Diyabet, insülin hormonunun eksikliği veya etkisizliği sonucu oluşan, hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik hastalıktır. İnsülin pankreasın endokrin fonksiyonlarının gerçekleştiği “Langerhans adacıkları” ismi verilen bölgelerdeki beta hücrelerde üretilip salgılanmaktadır. İnsülin mRNA'sının translasyonu sonrası endoplazmik retikulumda “proinsülin” molekülü oluşur ve spesifik endopeptidazlarla parçalanarak “c-peptid” fragmanı ayrılır, matür insülin ve serbest c-peptid golgi cisimciğinde depolanır. Beta hücre mükemmel bir glukoz algılayıcısıdır ve kan glukozunu normal sınırlar içinde tutmak için insülin salgısını artırıp azaltır. Glukoz uyarısına bağlı insülin sekresyon yolu GLUT-2 isimli taşıyıcı aracılığıyla glukozun hücre içine alınmasıyla başlar. Glukokinaz glukozu fosfatlayarak glikolizi başlatır. Glikoliz hücre içi ATP/ADP oranını artırır. ATP plazma zarındaki ATP-bağımlı potasyum K-ATP kanalını inhibe eder. Dinlenme halinde iken, K-ATP kanalı açıktır. Glukoz uyarısıyla artan hücre içi ATP, K-ATP kanalını kapatarak hücre zarını depolarize eder. Depolarizasyon voltaj bağımlı Ca⁺⁺ kanallarını açar. Hücre içi Ca⁺⁺ yoğunluğunun artması depo granüllerini tetikleyerek insülinin hücre dışına salgılanmasını sağlar. C-peptid endojen insülin salınımının bir belirteci olarak klinikte tanısal amaçlı kullanılmakta ve kişinin beta-hücre rezervi ve insülin salgılama kapasitesi ile ilgili fikir vermektedir. İnsülin etkisini hedef hücre membranındaki reseptörleri aracılığı ile göstermektedir. İnsülin ile aktive olan reseptör hücre içi sinyal yollarını uyarır, taşıyıcı proteinler membrana taşınır ve glukoz hücre içine alınır. Hücre içine alınan glukozun yıkımı (glikoliz), enerjiye dönüşümü, glikojen olarak depolanması, yağ asitleri ve nükleik asitlerin sentezi basamaklarında insülin gereklidir. Ayrıca insülin reseptörünün uyarılması ile oluşan sinyal iletileri sonucu büyümeyi düzenleyen bazı genlerin ekspresyonu gerçekleşir.

Diyabet tanı kriterleri: [Amerikan Diyabet Akademisi-2017; Uluslararası Pediatrik ve Adolesan Diyabet Cemiyeti (ISPAD)-2018]:

*Diyabet semptomlarına ilave olarak herhangi bir zamanda plazma glukozunun 200 mg/dL ve üzerinde bulunması veya,

*Açlık plazma glukozunun 126 mg/dL ve üzerinde bulunması veya,

*Oral glukoz testinin 2. saatinde alınan plazma glukoz değerinin 200 mg/dL ve üzerinde bulunması

İnsülinin üretildiği β-hücrelerinin otolog sitotoksik T-hücre aracılı “destrüksiyonu” ile Tip-1 şeker hastalığı (DM), kas, yağ ve karaciğer hücrelerinde “insülin rezistansı” nedeniyle artan insülin ihtiyacının beta hücreler tarafından kompanzasyonunda yetersizlik sonucu Tip-2 DM gelişir.

Diyabetin sınıflaması (ada sınıflaması):

1. Tip-1 DM
 - * 1A: İmmün aracılı
 - * 1B: İdiyopatik
2. Tip-2 DM
3. Spesifik diyabet tipleri
4. Gestasyonel diyabet

Spesifik diyabet tipleri:

- * Beta-hücre fonksiyonunda genetik defektler [MODY (maturity-onset diabetes of youth), neonatal DM]]
- * İnsülin etkisinde genetik defektler (insülin reseptöründe genetik defektler)
- * Ekzokrin pankreas hastalıkları
- * Diğer endokrinopatiler
- * İlaçlarla indüklenen diyabet
- * Enfeksiyonlar
- * Nadir immün-aracılı diyabet tipleri
- * Genetik sendromlarla birlikte olan diyabet

Tip-1 Diyabet

Pankreasın beta-hücrelerinin yıkımı sonucu oluşan insülin yokluğu veya eksikliği ile gelişir. Çevresel ve genetik faktörlerin etkisiyle başlayan otoimmün bir süreç sonucu pankreasın adacık hücrelerinde ilerleyici hasar olur. İnsülin tedavisine bağımlıdır. Hastaların %90'ı 18 yaş altında tanı alır. Her yaşta ortaya çıkabilecek bir hastalık olmakla birlikte en sık 5-9 yaş arası ve pubertal dönemde insidansı daha yüksektir. Son yıllarda 5 yaş altı daha küçük çocuklarda tip-1 diyabet insidansının çok artmış olması çevresel koşullardaki değişimlere ve bunlarla ilişkili epigenetik değişimlere bağlanmaktadır. Mutlak insülin eksikliği yeni tanı diyabetlilerde, bilerek veya kaza ile insülin dozunu aksatanlarda gelişirken; göreceli insülin eksikliği stres

ve hastalık durumlarında insülin karşıtı hormonların artışı ve artan insülin ihtiyacının karşılanamaması sonucu gelişir. İnsülin eksikliği durumunda glukozun hücre içine alınması ve enerji üretiminde kullanılmaması sonucu yağlar yıkılır. Yağların yıkımı ile ortaya çıkan serbest yağ asitleri okside olduğunda açığa çıkan keton cisimleri dolaşımında artarsa buna “ketoz” denir. Asit yapıdaki ketonların çok artması ile gelişen DKA tablosu “diyabetik ketoasidoz” olarak adlandırılır. Hasta hiperglisemi, ketoz veya ketoasidoz tablosu ile gelebilir. Tedavi yaklaşımı klinik tablonun ağırlığına ve hastanın durumuna göre planlanır. Çocukluk çağında tanı alan diyabetlerin çoğunluğunu tip-1 diyabet oluşturmakla birlikte obezite sıklığında artışla başta ABD olmak üzere bir çok ülkeden yayınlanan yeni verilerde tip-2 diyabet insidansı da giderek artmaktadır. Ülkemizde 2018’de yapılan çok merkezli bir çalışmada yeni tanı alan diyabetli çocuklarda tip-1 diyabet %84, tip-2 diyabet %5,7 olarak saptanmış. Tip-1 diyabet tipik olarak akut başlangıçlı, ketozise daha fazla eğilimli, beyaz ırkta daha sık, HLA DR3 ve DR4 pozitifliği ile ilişkili, kalıcı insülin yetersizliği ve ömür boyu insülin tedavisi gerekliliği ile karakterizedir.

Çocuk, ergen veya genç erişkin hastada yeni tanı diyabette tanı karmaşası yaşanabilir. Ayırımında en önemli bulgulardan biri de tip-1 diyabette saptayabileceğimiz beta hücreye karşı antikordur (adacık hücre sitoplazmik antikordur, glutamik asit dekarboksilaz antikordur (anti-GAD), insülin otoantikordur, insülinoma ile ilişkili otoantikordur [(alfa ve beta/IA-2), adacık hücre çinko taşıyıcısına karşı gelişen otoantikör (ZnT8)]. Tanısal değerlendirmede ilk basamak olarak glukoz, c-peptid, HbA1C, anti-insülin ab, anti-GAD ab, anti-adacık ab yeterlidir.

Tip-1 Diyabette Tedavi

Tip 1 diyabette insülin tedavisi vücudun normal insülin salınım şeklini taklit etme temeline dayanır. Dolaşımında açlık durumunda dahi mevcut olan, kabaca sabit olan insülin düzeyi “bazal”, yemekten sonra artan kan şekerini (KŞ) düşürmek üzere salgılanan insülin piki ise “bolus” olarak adlandırılır. Biz bazal insülini uzun etkili insülinlerle (etkisi 1-2 saatte başlayıp 24 saat kadar süren), bolusları ise hızlı etkili (15 dkda başlayıp, 1-2 saatte pik yapıp, 3-4 saat süren) insülinler ile taklit ediyoruz. Pubertal çocuklarda 1 ünite/kg/gün, prepubertal çocuklarda 0,7 ünite/kg/gün dozunda hesaplanıp başlanır. Günlük dozun %40’ı bazal, %60’ı öğünlere bölünmüş hızlı etkili insülin olarak başlanır ve artık bundan sonra KŞ izlemine göre düzenlenir. Örneğin, hastanın açlıkta KŞ yüksek ise bazal ihtiyacı, tokluk KŞ yüksek ise öğünde uygulanan bolus ihtiyacı daha fazla demektir. Doğru dozları uygulayabilmek için de düzenli KŞ takibi ve çizelge tutulması önemlidir. Hastalardan sabah açlık, öğünlerden 2 saat sonra tokluk, gece yatmadan ve gece yarısı ölçümleri istenmekte veya sürekli glukoz monitörizasyon sistemlerini (sensör) kullanmalarını tavsiye etmekteyiz. Çocuklarda daha çok kullandığımız ISPAD önerilerine göre kullandığımız

glisemik hedefler açlıkta 70-130 mg/dL, toklukta 90-180 mg/dL, yatmadan önce 90-140 mg/dL’dir. Son 3 ay içindeki glisemik kontrol durumunu gösteren HbA1C değerinin %7 civarında olması hedeflenmektedir. İnsülin subkütan olarak özel kalem şeklinde aparatlarla veya insülin pompasıyla uygulanır. Hastanede yatış sürecinde hasta ve ebeveynlere insülin uygulama, KŞ ve keton ölçümleri, kayıt sistemi, hipogliseminin tanı ve tedavisi, beslenme programları, besin grupları gibi pratik eğitimler yanı sıra diyabetin nedenleri, hastalığın seyri, glisemik kontrol hedefleri ve diyabet komplikasyonları konularında teorik eğitimler verilmektedir. Diyabet eğitimi pedyatrik endokrinolog, diyabet hemşiresi, diyabet konusunda eğitilmiş beslenme uzmanı, deneyimli psikologdan oluşan bir ekip tarafından yapılmalıdır.

Uzun süreli izlemde yakınmalar dinlenir, tam bir fizik muayene (Lipodistrofi? Eklem sertliği? Büyüme hızı? Ergenlik? Ayak bakımı? Nöropati bulgusu?) uygulanır. KŞ takip çizelgesi incelenir ve HbA1C istenir. Eşlik edebilecek hastalıklar ve komplikasyonlar açısından yılda bir tam kan sayımı, biyokimya, lipid profili, tiroid hastalığı taraması, Çölyak hastalığı taraması, göz muayenesi (retinopati açısından), idrarda mikroalbumin (nefropati açısından) istenmektedir. Uzun süre izlemde amaç DKA ve hipoglisemi gibi akut ve mikro- ve makrovasküler hasara bağlı kronik komplikasyonları önlemektir.

Tip-2 Diyabet

Tip-2 diyabet çoğunlukla obezite ile ilişkili (>%80), adölesan yaşlarda gelişen, fizik muayenede akantozis nigrikans ve gövdesel yağlanma gibi insülin direnci bulgularının görülebildiği, poligenik kalıtmı ve aile öyküsünün güçlü olduğu tiptir. Genelde tesadüfen saptanabildiği gibi nadiren DKA gibi ağır bir tablo ile de tanı alabilir. İlk tanıda insülin ihtiyacı olsa bile zamanla sadece oral antidiyabetiklerle kontrol altına alınabilir. İnsülin direnci sendromu ile ilişkili hiperlipidemi, hipertansiyon, akantozis nigrikans, ovaryan hiperandrojenizm ve non-alkolik yağlı karaciğer eşlik edebilir. Tanı öncesi ne kadar zamandır var olduğu bilinmeyen bozulmuş glukoz ve yağ metabolizması ve “sessiz başlangıç” nedeniyle tanı anında bile “mikro ve makrovasküler komplikasyonlar” mevcut olabilir. Tedavi ve izlemde eğitim, diyet, egzersiz, ilaç tedavisi, gerektiğinde insülin tedavisi ve çok nadiren gastrik cerrahi uygulanmaktadır. Çocukluk çağında tip-2 diyabette onaylı tek oral antidiyabetik ilaç seçeneği olan metformin karaciğer, kas ve yağ dokuda insülin reseptörlerine etki eder. Karaciğerde glukoz üretimini azaltır, kas ve yağ hücrelerine insülinle uyarılan glukoz alımını artırır, trigliserit ve LDL düzeyini azaltır ve anorektik etki gösterir.

Diyabetin Komplikasyonları

Diyabette KŞ düzeylerinin yüksek seyretmesi; küçük ve büyük damarlarla birlikte sinirlerin de hasar görmesine yol açarak uzun dönemde komplikasyonlara neden olur.

Akut Komplikasyonlar

*Hipoglisemi, hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoz (DKA)

Kronik Komplikasyonlar

- * Mikrovasküler komplikasyonlar
- * Diyabetik retinopati, diyabetik nefropati, diyabetik noropati
- * Makrovasküler komplikasyonlar
- * Ateroskleroz, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, inme, diyabetik ayak.

Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Mikrovasküler bozukluğun en sık ve belirgin olarak görüldüğü yerler; retina, böbreklerdeki kılcal damarlar, periferik sinirlerdir. Makrovasküler Bozukluklar ise hızlanmış ateroskleroz sonucu gelişir. Ateroskleroz; intimal plaklara bağlı olarak meydana gelen, ilerleyici arteryel darlık ve tıkanmalar ile arterlerin esneklik ve anti-trombotik özelliklerinin bozulmasıdır. Patogenezde temel sorun ilerleyici endotel disfonksiyonudur. Ateroskleroz aslında bebeklikten itibaren başlayan ve ömür boyu devam eden bir süreçtir. Damar duvarı yaşamın ilk dekatlarında lipid birikimi ile kalınlaşmaya başlarken, sonra düz kas ve kollajen artışı ile, sonraları da mikrotromboz ve hematomlarla daha da artar. Bu sürecin hızını belirleyen ise endotel disfonksiyonunun derecesidir. Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar ve düz kas hücrelerinden oluşan intimal plaklar damar lümeninde daralmaya yol açarlar. Damarın kasılma ve gevşeme fonksiyonunda bozukluklar gelişir, lümendeki düzensiz darlıklar nedeniyle de normalde damarda düzgün akması gereken kan akımı bozulur. Lümeninden geçen kan artmış basınç ile de damar iç yüzeyinde artmış sürtünme hasarına yol açar ve süreci en başta başlatan endotel hasarı daha da artar. Hiperglisemide; nitrik oksit azalır, düz kas hücre fonksiyonları bozulur. Diyabette artmış glukoz ve serbest yağ asitleri endotel aktivasyonuna ve sistemik enflamasyon artışına neden olur. Tip-1 ve tip-2 DM'da, periferik ve koroner arterlerde "endotele bağlı vazodilatasyonda bozulma" gösterilmiştir, endotelde "pro-enflamatuvar" ve "pro-trombotik" bir fenotip söz konusudur.

Retina damarlarına hasar ile retinada mikroanevrizmalar, eksudalar (atılmış pamuk görünümü), kanamalar ve neovaskülarizasyon olur. Böbrek damarlarının hasarlanması ile proteinüri gelişir, diyabette böbreklerde hem glomerüler hem de tübüler hasar gelişebilmektedir. Büyük damarlar ve sinirler aslında duvarında yer alan küçük damarlarla beslenir. Sinir lifleri ve myelin kılıfı besleyen mikrodamarlardaki hasar nöropatiye yol açar. Diyabette önce başlayan küçük damar hasarının büyük damar duvarında fonksiyonları bozması ile makrovasküler komplikasyonlar gelişir. Damar duvarında gevşeme bozukluğuna bağlı sertlik, lümeninde daralma, kan basıncındaki artış ile artan endotel hasarı ve ateroskleroz plak oluşumu hedef organda hipoperfüzyon ve bazen de akut

tıkanma neticesinde enfarktlara yol açar. Örneğin ekstremitelerde arterlerinde tıkanıklıklar doku hasarı, nekrozu ve hatta uzuv kaybına yol açabilir. Kalbi besleyen damarlar tıkanırsa miyokard enfarktüsü olabilir. Erişkin diyabet hastalarında birinci sırada gelen ölüm nedeni koroner kalp hastalığıdır. Beyin damarlarında tıkanıklık (örneğin karotis artede yerleşimli ateroskleroz plağından kopan bir pıhtı nedeniyle olabilir) serebral enfarkta (inme/stroke) yol açar. Stroke (inme) dünyada kalıcı hasar bırakma yönünden birinci sırada yer almaktadır. Renal arterlerde, mezenter arterlerde, organları besleyen arterlerde tıkanıklık ilgili bölgenin nekrozu ile sonuçlanabilir. Diyabete bağlı damar ve sinir hasarı erkeklerde cinsel fonksiyon bozukluklarına yol açmaktadır. Hatta erişkin erkeklerde empotans diyabetik sinir hasarının ilk bulgusu olabilir.

Diyabetik nöropatide hareketi sağlayan sinir lifleri, duyu sinir lifleri ve otonom sinir lifleri etkilenebilir. Hareketi sağlayan sinirler etkilenirse kaslarda kuvvetsizlik, çabuk yorulma, güçsüzlük, el becerisinde azalma, sakarlıklar, merdiven çıkma, çömelip kalkma gibi hareketlerde güçlük olabilir. Duyusal sinirler etkilenirse; ayaklar ve ellerde uyuşukluklar, ayak tabanlarında çakıl taşına veya mantara basıyormuş veya eller şişiyormuş gibi hissetme, ince becerilerde bozulma, ağrı ve ısıyı algılamada azalma görülebilir. Vücut durumundan haberdar olmayı sağlayan sinirlerde etkilene sonucunda denge kusuru, ayak tabanında yanma veya aşırı üşüme hissi, iğnelenmeler, kramplar olabilir. Otonom sinir lifleri etkilenirse; ayakların ve ellerin kuruması, sırt ve yüzün aşırı terlemesi, uç kısımların ısınmaması, yataktan kalkarken şiddetli baş dönmesi, sık ishaller, mesane fonksiyonlarının bozulması, idrara çok seyrek gitme, idrar kaçırma ve cinsel fonksiyon bozukluğu gelişebilir. Diyabete bağlı otonom sinir hasarının en tehlikeli yanı; enfarktüs ve hipogliseminin hissedilmemesidir. Yanma, yabancı cisim batması, küçük kemik kırıkları gibi hasarlar farkedilmeyebilir, enfeksiyon ajanları eklenip doku hasarı artabilir. Diyabetik ayak diyabete bağlı damar hasarı ve sinir hasarı nedeniyle gelişir. Karpal tünel sendromu, eklem kontraktürleri, fleksör tenosinovit, sklerodaktili, eklem hareketlerinde kısıtlılık, tendinopatiler, nöropatik artropati, kas enfarktları gelişebilecek kas-iskelet sistemi sorunlarıdır. Diyabetin kronik hasarları iyi bir diyabet kontrolü ile önlenilmekte veya geciktirilebilmektedir.

Diyabetin Akut Komplikasyonları

Diyabetli hasta karşımıza yalnızca hiperglisemi ile gelmişse veya hafif keton yüksekliği varsa, ağızdan alımına engel olacak bir sorunu yoksa, intravenöz sıvı tedavisi gerekli değildir. Diyeti düzenlenerek, düzenli subkütan insülin tedavisine başlanabilir. Keton yüksekliği nedeniyle kusma, karın ağrısı nedeniyle ağızdan alımı yetersiz ise veya metabolik asidoz (DKA) gelişmişse parenteral sıvı tedavisi başlanır.

1. Diyabetik ketoasidoz:

* Hiperglisemi (KŞ 200 mg/dL'nin üzerinde)

* Ketoz (kan ketonu 3 mmol/L veya idrar ketonu: ++üzerinde)

* Metabolik asidoz (venöz pH <7,3/HCO₃ <18 mEq/L)

Yeni tanı diyabetlilerde, bilerek veya kaza ile insülin dozunu aksatanlarda, stres ve hastalık durumlarında, insülin karşıtı hormonların artışı ve artan insülin ihtiyacının karşılanamaması durumlarında gelişir. İnsülin karşıtı hormonlar kortizol, büyüme hormonu, glukagon ve katekolaminlerdir. DKA, yeni tanı veya kötü kontrollü tip-1 diyabette, kötü kontrollü tip-2 diyabetli erişkinlerde ve adölesanlarda yeni başlayan tip-2 diyabette rastlanmaktadır.

Klinik Bulgular

* Hiperglisemiye bağlı ortaya çıkan poliüri, nokturi veya enurezis, polidipsi, polifaji, kilo kaybı, ağız kuruluğu, halsizlik

* Ketozise bağlı ortaya çıkan kusma, karın ağrısı, ağızda aseton kokusu

* Asidoza bağlı ortaya çıkan kussmaul solunumu, letarji, iritabilite, kişilik değişiklikleri, baş ağrısı, uyku halı, ketoasidozun derecesi ve süresine göre koma.

Klinik bulgular sadece diyabete özgü bulgular olmadığından tanı karışıklığı olabilir. Kussmaul solunumu olan hastalar yanlılıkla akciğer enfeksiyonu tanısı alabilir. Kusma ve karın ağrısı ise cerrahi akut karın düşünülerek tanıda gecikmelere neden olabilir. Tersine enfeksiyonu olan hastalar ve akut karın hastaları stres hiperglisemisi, beslenememeye bağlı ketoz ve perfüzyon bozukluğuna bağlı asidoz nedeniyle yanlılıkla DKA tanısı da alabilirler. "Son haftalarda her zamankinden farklı olağanüstü bir su içme, idrara çıkma, yeni başlayan altını ıslatma yakınması var mı veya son haftalarda iştahı iyi olduğu halde kilo kaybı oldu mu?" soruları dikkatle sorgulandığında genellikle öyküde mevcuttur ve HbA1C testi ayırıcıdır çok yardımcıdır.

Diyabetik ketoasidozun derecesi dehidratasyon ve asidozun şiddeti ile başvuru anındaki bilinç durumuna göre belirlenir. KŞ'nin yüksekliği ketoasidozun derecesini belirlemede ölçü değildir.

DKA ciddiyeti asidozun ağırlığı ile ilgilidir.

Hafif: pH: 7,2-7,3 ve/veya HCO₃ 10-18 mmol/L

Orta: pH: 7,1-7,2 ve/veya HCO₃ 5-10 mmol/L

Ağır: pH: <7,1 ve/veya HCO₃ 5 mmol/L

Çok ağır: pH: <6,9

Hayati öneme sahip bir tablo olan DKA kardiyak kontraktilitede azalma, periferik vasküler dirençte azalma ve ilerleyici hipotansiyona yol açar. Ayrıca serebral perfüzyonda bozulma ile baş ağrısı, letarji, bulantı, kusma, stupor ve koma gelişebilir.

DKA Tedavisinde Ana Prensipler

- Sıvı ve elektrolit replasman tedavisi (resüsitasyon, idame, defisit)
- İnsülin replasman tedavisi

- Tedavi sırasında gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi

Resüsitasyon (yükleme) sıvısı:

Hasta ŞOK tablosundaysa: 20 cc/kg SF olabildiğince hızlı infüzyon!!

Şok tablosu yoksa: 10 cc/kg %0,9 NaCl (SF) 20-30 dk'de verilir (perfüzyon çok bozüksa 15-30 dk'de verilebilir) İlk yükleme sonrası perfüzyon hala çok bozüksa (kapiller refill>1,5-2 sn/ idrar çıkışı yok) tekrarlanabilir.

Yükleme sıvısının amacı azalan intravasküler hacmi doldurmak ve doku perfüzyonunu sağlamaktır.

İdame sıvısı: İdame sıvısının amacı hasta düzeline kadar ağızdan alamayacağı günlük sıvı ihtiyacını verebilmektir. Çocuklarda günlük idame sıvı ihtiyacı vücut ağırlığının ilk 10 kg'ı için 100 cc/kg; ikinci 10 kg'ı için 50 cc/kg; 20 kg üzeri için 20 cc/kg dir. Örneğin 40 kg ağırlığında olan çocukta 1000+500+400=1900 cc/gün

Defisit sıvısı: Defisit ise hastanın dehidratasyonun derecesine göre kaybetmiş olduğu sıvıdır. DKA'da fizik muayene ile dehidratasyonun derecesini değerlendirmek zordur. Defisit asidozun şiddetine göre öngörülebilir:

Hafif DKA: Vücut ağırlığının %5'i

Orta DKA: Vücut ağırlığının %7'si

Ağır DKA: Vücut ağırlığının %10'u

*Örnek: 20 kg çocukta %10 dehidratasyon varsa: 20x10/100=2 litre=2000 cc kayıp

20 kg hastanın kaybı olan (defisit) 2000 cc'yi 48 saatte vereceğiz.

Defisit+ 48 saatlik idame sıvısı= 2000 cc+ (2x1500 cc)= 5000 cc.

Yükleme için 1 saatte 10 cc/kg (200 cc) sıvı vermiş olduğumuzu düşünürsek:

47 saatlik sıvı= (Defisit + 48 st'lik idame)-yükleme

5000 cc-200 cc= 4800 cc/ 47= 102 cc/st hızında gidecek

Sıvı içeriğine hastanın Na düzeyi, ozmolaritesi, potasyum seviyesi ve asidoz derecesine göre hekim karar verebilir.

Asidozda H⁺- K⁺ pompası sayesinde potasyum hücre dışına çıkar ve dolaşımında hiperkalemi görülebilir. Böbreklerden atım devam ettiği sürece normal veya düşük bulunabilir. Asidozu olan bir hastada hücre içinden dışına potasyum akışına rağmen hipokalemi görülüyorsa vücudun çok ciddi potasyum kaybı var demektir. İnsülin tedavisi başladıktan sonra asidoz düzelirken H⁺-K⁺ pompası tersine çalışarak H⁺ iyonlarının hücre dışına, K⁺'nin ise tekrar hücre içine girmesiyle, yeterli potasyum verilmediği durumda ağır hipokalemi gelişebilir. Bunu önlemek için potasyumu yeterince takviye etmemiz ve elektrolit takibini yakından yapmamız gerekmektedir.

İnsülin tedavisi: Lipoliz, ketogenez ve glukoneogenez baskılayarak, diyabetik ketoasidozun düzelmesini sağlayacak temel tedavi insülinidir.

Beş yaş altı çocuklarda 0,05 Ü/kg/st, büyüklerde 0,1 IU/kg/saat hızında intravenöz infüzyon şeklinde tedaviye başlanır. Saatlik KŞ izleminde saatte 2-5 mmol/L (=36-90 mg/dL) düşme hedeflenir. İstenilen düşme sağlanamazsa doz artırılır, hızlı düşme olursa doz azaltılır. Asidoz devam ediyorsa insülin dozu azaltmaktan ziyade sıvının Dx içeriği artırılır (%12,5 konsantrasyona kadar artırılabilir).

Olası tedavi komplikasyonları, beyin ödemi, hipokalemi, hiperkloremik asidoz, hipoglisemi, yetersiz rehidrasyon ve artmış viskoziteye bağlı komplikasyonlardır.

Beyin ödemi diyabetik ketoasidozun en önemli mortalite nedenlerinden biridir. Beyin ödemi sıklığı %0,5-0,9 olarak, mortalite hızı da %21-24, kalıcı hasar %10 ile 20 oranında bildirilmiştir. Klinik şüphe durumunda tedaviye hemen başlanır, sonrasında tanısız görüntülemeler istenir.

DKA gelişimini önlemek için insülin tedavisini asla kesmemek, aksatmamak gerekir. Özellikle yüksek ateş, kusma, karın ağrısı, solunum/bilinç değişikliği, akut gastroenterit, dirençli hipoglisemi veya hiperglisemi, keton kokusu, çocuğun beslenmesini ve insülinini almasını engelleyecek derecede iştahsızlık, bulantı, kusma durumunda hastaneye getirmeleri söylenmelidir.

2. Hipoglisemi

Hipogliseminin tanımı normalde kan glukoz değerinin <50 mg/dL olmasıdır. Dışarıdan insülin tedavisi alan ve KŞ takibi parmak ucu ölçümlerle yapılmakta olan diyabetli hastalarda <70 mg/dL hipoglisemi olarak kabul edilir. Hastada bilinç kaybı veya konvülsiyon geçirme durumu varsa, ağır hipoglisemi söz konusudur. Diyabetlilerde glukagon cevabında bozulma, epinefrin salgılanmasında azalma, dolaşımdaki insülin ile insülin ihtiyacı arasında dengesizlik nedeniyle sık karşılaşılan akut komplikasyondur.

Hipoglisemi gelişimi için risk faktörleri: Yetersiz kalori alımı, öğün atlanması, enfeksiyonlar, aşırı egzersiz, kilo kaybı, ilaçlar, karaciğer ve böbrek hastalıkları, alkol alımı, fazla insülin yapma

beş yaşından küçük olma, eşlik eden hipotiroidizm, Çölyak hastalığı ve adrenal yetmezlik hipoglisemi riskini artıran durumlardır.

Hipoglisemi Bulguları

Adrenerjik semptomlar: Acıkma, solukluk, anksiyete, titreme, palpasyon, terleme, baş dönmesi.

Nöroglikopenik semptomlar: Baş ağrısı, ağlama, huzursuzluk, çabuk sinirlenme, kuvvetsizlik, sersemlik, konsantrasyon bozukluğu, uyku hali, görme ve konuşma bozukluğu, çift görme, konvülsiyon, gece korkuları.

Tedavi: Basit şeker (glukoz, fruktoz) almalı (sofra şekeri veya meyve suyu uygun 0,3 gr/kg dozunda (kabaca 10 kg'a bir kesme şeker), büyüklerde yaklaşık 20 gr glukozun ağızdan alınması yeterli). Hipoglisemi insülin yapma saatinden önce olduysa KŞ >100 mg/dL olmadan insülin yapılmamalı. Hipogliseminin acil tedavisinde yağ ve şekeri birlikte içeren, süt, dondurma, çikolata, hamur tatlıları vb. yiyecekler kullanılmaz. Ağır hipoglisemide ağızdan hiçbir şey verilmez, %10 dekstroz i.v verilebilir. Hastane dışı ortamda damar yolu yoksa glukagon [0,5 mg (<6 yaş) veya 1 mg (>6 yaş) glukagon] acil olarak uygulanır.

KAYNAKLAR

1. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl 27):7-19.
2. Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, Chew EY, Wong TY, Calliari LE, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl 27):262-274.
3. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, Rewers A, Cherubini V, Estrada S, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2022;23:835-856.
4. Gregory JW, Cameron FJ, Joshi K, Eiswirth M, Garrett C, Garvey K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes*. 2022;23:857-871.

g- Endokrin Aciller

Prof. Dr. Heves Kırmızıbekmez

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Kliniği, İstanbul

Endokrin aciller klinik bulguları non-spesifik olduğu için farklı tanımlara yönelip gözden kaçabilmektedir. Hızlı tanı konulup tedavi edilirse sonuçları yüz güldürücü olup sebep olan hastalıkların tedavisi mümkündür. Fakat hızlı tanı konulup tedavi edilmezse sonucu ölümcül olan durumlardır. Klinikte karşımıza çok farklı sistemlere ait durumlar olarak gelebilmektedir.

1. Çocukluk Çağında Diyabetin Akut Komplikasyonları

(Not: Çocukluk çağında diyabet ve komplikasyonları dersinde daha ayrıntılı anlatılmıştır).

Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

Hiperglisemi (kan şekeri 200 mg/dL'nin üzerinde), kanda keton yüksekliği (kan ketonu 3 mmol/L veya idrar ketonu: ++ üzerinde) ve metabolik asidoz (venöz pH <7,3/HCO₃ <18 mEq/L) ile karakterizedir.

Yeni tanı diyabetlilerde, bilerek veya kaza ile insülin dozunu aksatanlarda, stres ve hastalık durumlarında, insülin karşıtı hormonların artışı ve artan insülin ihtiyacının karşılanamaması durumlarında gelişir. İnsülin karşıtı hormonlar kortizol, büyüme hormonu, glukagon ve katekolaminlerdir. DKA'ya yeni tanı veya kötü kontrollü tip 1 diyabette, kötü kontrollü tip 2 diyabetli erişkinlerde ve adolesanlarda yeni başlayan tip 2 diyabette rastlanmaktadır.

Klinik Bulgular

Hiperglisemiye bağlı ortaya çıkan poliüri, nokturi veya enurezis, polidipsi, polifaji, kilo kaybı, ağız kuruluğu, halsizlik; ketonlara bağlı ortaya çıkan kusma, karın ağrısı, ağızda aseton kokusu; asidoza bağlı ortaya çıkan kussmaul solunumu, letarji, irritabilite, kişilik değişiklikleri, baş ağrısı, uyku hali, koma.

Klinik bulgular sadece diyabete özgü bulgular olmadığından tanı karışıklığı olabilir. Kussmaul solunumu olan hastalar yanlılıkla akciğer enfeksiyonu tanısı alabilir. Kusma ve karın ağrısı ise cerrahi akut karın düşünülerek tanıda gecikmelere neden olabilir. Tersine enfeksiyonu olan hastalar ve akut karın hastaları stres hiperglisemisi, beslenememeye bağlı ketoz ve perfüzyon bozukluğuna bağlı asidoz nedeniyle yanlılıkla DKA tanısı da alabilirler. "Son haftalarda her zamankinden farklı olağanüstü

bir su içme, idrara çıkma, yeni başlayan altını ıslatma yakınması var mı veya son haftalarda iştahı iyi olduğu halde kilo kaybı oldu mu?" soruları dikkatle sorgulandığında genellikle öyküde mevcuttur ve HbA1C testi ayırıcıda çok yardımcıdır.

DKA derecesi dehidratasyon ve asidozun şiddeti ile başvuru anındaki bilinç durumuna göre belirlenir. Kan şekerinin yüksekliği ketoasidozun derecesini belirlemede ölçü değildir. DKA ciddiyeti asidozun ağırlığı ile ilgilidir.

Hafif: pH: 7,2-7,3 ve/veya HCO₃ 10-18 mmol/L

Orta: pH: 7,1-7,2 ve/veya HCO₃ 5-10 mmol/L

Ağır: pH: <7,1 ve/veya HCO₃ 5 mmol/L

Çok ağır: pH: <6,9

Hayati öneme sahip bir tablo olan metabolik asidoz kardiyak kontraktilitede azalma, periferik vasküler dirençte azalma ve ilerleyici hipotansiyona yol açar. Ayrıca serebral perfüzyonda bozulma ile baş ağrısı, letarji, bulantı, kusma, stupor ve koma gelişebilir.

DKA tedavisinde ana prensipler: Sıvı ve elektrolit replasman tedavisi (resusitasyon, idame, defisit), insülin replasman tedavisi ve tedavi sırasında gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi ve tedavisidir. Resüsitasyon (yükleme) sıvısının amacı azalan intravasküler hacmi doldurmak ve doku perfüzyonunu sağlamaktır. İdame sıvısının amacı hasta düzelene kadar ağızdan alamayacağı günlük sıvı ihtiyacını verebilmektir. Defisit (kayıp) ise hastanın dehidratasyonun derecesine göre kaybetmiş olduğu sıvıdır. Beyin ödemi riskini artırmamak için ozmolariteyi çok yavaş düşürmek gerekir. Bu nedenle kaybedilen sıvıyı 48 saat gibi uzun sürede vermekteyiz. Sıvı içeriğine hastanın Na ve K düzeyi ve ozmolaritesine göre hekim karar vermelidir. DKA'nın düzelmesini sağlayacak temel tedavi insülinidir. Saatlik kan şekeri izlemi ile kan şekerinin yavaş bir şekilde kademeli olarak (saatte 40-90 mg/dL) düşmesi hedeflenir. İzlemede beyin ödemi, hipokalemi, hiperkloremi, hipofosfatem, hipoglisemi, yetersiz rehidrasyon ve artmış viskoziteye bağlı tromboz gibi komplikasyonlar açısından dikkat edilmelidir.

DKA gelişimini önlemek için diyabetli çocukta insülin tedavisini asla kesmemek, aksatmamak gerekir. Özellikle yüksek ateş, kusma, karın ağrısı, solunum/bilinç değişikliği, akut gastroenterit, dirençli hipoglisemi veya hiperglisemi, keton kokusu, çocuğun beslenmesini ve insülinini almasını engelleyecek derecede

iştahsızlık, bulantı, kusma durumunda insülininsiz kalmaması gerektiği ve hastaneye getirmeleri söylenmelidir.

İnsülin Kullanan Diyabetli Çocuk Hastada Hipoglisemi

Hipogliseminin tanımı normalde kan glukoz değerinin <50 mg/dL olmasıdır. Dışarıdan insülin tedavisi alan ve kan şekeri (KŞ) takibi parmak ucu ölçümlerle yapılmakta olan diyabetli hastalarda <70 mg/dL hipoglisemi olarak kabul edilir. Hastada bilinç kaybı veya konvülsiyon geçirme durumu varsa, ağır hipoglisemi söz konusudur. Diyabetlilerde glukagon cevabında bozulma, epinefrin salgılanmasında azalma, dolaşımdaki insülin ile insülin ihtiyacı arasında dengesizlik nedeniyle sık karşılaşılan akut komplikasyondur.

Hipoglisemi gelişimi için risk faktörleri: Yetersiz kalori alımı, öğün atlanması, enfeksiyonlar, aşırı egzersiz, kilo kaybı, ilaçlar, karaciğer ve böbrek hastalıkları, alkol alımı, fazla insülin yapma, beş yaşından küçük olma, eşlik eden hipotiroidizm, Çölyak hastalığı ve adrenal yetmezlik hipoglisemi riskini artıran durumlardır.

Hipoglisemi bulguları: Adrenerjik semptomlar (acıma, solukluk, anksiyete, titreme, palpasyon, terleme, baş dönmesi) ve nöroglükopenik semptomlardır (baş ağrısı, ağlama, huzursuzluk, çabuk sinirlenme, kuvvetsizlik, sersemlik, konsantrasyon bozukluğu, uyku hali, görme ve konuşma bozukluğu, çift görme, konvülsiyon, gece korkuları).

Tedavide basit şeker (glukoz, fruktoz) almalı (sofra şekeri veya meyve suyu uygun 0,3 gr/kg dozunda (kabaca 10 kg'a bir kesme şeker). Hipoglisemi insülin yapma saatinden önce olduyorsa kan şekeri >100 mg/dL olmadan insülin yapılmamalı. Hipogliseminin acil tedavisinde yağ ve şekeri birlikte içeren, süt, dondurma, çikolata, hamur tatlıları vb. yiyecekler kullanılmaz. Ağır hipoglisemide ağızdan hiçbir şey verilmez, damar yolu açılıp %10 dekstroz (2 cc/kg) i.v. verilebilir. Hastane dışı ortamda veya damar yolu yoksa glukagon [0,5 mg (<6 yaş) veya 1 mg (>6 yaş) glukagon] acil olarak uygulanabilir.

2. Hipoglisemi (Diyabetli olmayan çocukta)

Tanım: Whipple triadı.

Tipik hipoglisemi semptomları, semptomlar sırasında kan glukozunun 50 mg/dL'nin altında olması ve kan glukoz seviyesinin normal sınırlara yükseltilmesiyle semptomların düzelmesidir. Normal glukoz metabolizmasında plazma glukozu 80-85 mg/dL olunca insülin salgılanması durur. Glukoz 65-70 mg/dL olunca insülin karşıtı hormonlar artar, 50-55 mg/dL düzeyinde akut semptomlar olur, 50 mg/dL'nin altında ise bilinç bozulur.

Her yaş grubunda, 50 mg/dL'den daha düşük değerler semptom olsun veya olmasın acilen tedavi gerektirir. Plazma glukozunun 50-70 mg/dL arasındaki düzeyleri ideal değerlerin altında kabul edilmeli ve izlemde amaç plazma glukozunu 70 mg/dL'nin üzerinde tutmak olmalıdır.

Hipoglisemiye acil yaklaşım, damar yolu açılması, kritik kan örneklerinin alınması, ağızdan glukoz tedavisi veya damardan glukoz tedavisi veya glukagon tedavisini içerir. Hipoglisemi sırasında etiyolojik tanı için biyokimya, insülin, c-peptid, kortizol, büyüme hormonu, laktat, amonyak ve kan gazları için kan alınması, metabolik tarama için Guthrie kağıdına kan emdirilmesi, kan ketonuna bakılması, idrar örneği ayırılması istenir. Laboratuvarın kabul saati dışında olan örnekler santrifüj edilerek buzdolabında saklanabilir.

Acil tedavide bilinci açık, ağızdan alabilen hastaya acil tedavide basit şeker (vücut ağırlığına göre 10 kg'a 3 gr basit şeker, örn.: 3-4 adet kesme şeker, meyve suyu, glukoz tableti, bal, pekmez...) verilebilir. Damar yolu varsa 2 cc/kg %10 dekstroz i.v. puşe uygulanır. Sonrasında 6-8 mg/kg/dk olacak şekilde glukoz infüzyonuna geçilerek KŞ takibi yapılır. KŞ 70 mg/dL üzerinde olacak şekilde glukoz infüzyon hızı kademeli olarak artırılıp azaltılır. Semptomatik hipoglisemisi olan ve ağızdan glukoz verilemeyen hastaya damar yolu hemen açılmıyorsa glukagon yapılabilir [Glucagen Hypokit flakon; 0,5 mg (<6 yaş) veya 1 mg (>6 yaş) im/sc olarak yapılabilir. Glukagon yapılanlarda (glukagona yanıtın ne oranda olduğu tanıda faydalı olduğundan] 15. ve 30. dakikada ölçülen KŞ değerlerinin kaydedilmesi önemlidir.

3. Adrenal Yetmezlik

Birçok fizyolojik sürecin düzenlenmesinde görevli 3 ana steroid hormon grubu (mineralokortikoid, glukokortikoid, adrenal androjenler) adrenal kortekste sentezlenir. Adrenal yetmezlik zamanında tedavi edilmezse ölümcüldür. Adrenal yetmezlik primer (adrenal korteks kaynaklı) veya sekonder (hipotalamus-hipofiz kaynaklı), doğumsal veya kazanılmış olabilir.

Hastalar, akut dehidratasyon, hipotansiyon, hipoglisemi, mental değişiklikler gibi "akut bulgular" veya kronik yorgunluk, anoreksi, bulantı-kusma, tekrarlayan karın ağrıları, kilo kaybı gibi daha sinsi seyirli "kronik bulgularla" gelebilir. Kuşkulu dış genital yapı, hiperpigmentasyon, makrogenitalya, ani gelişen dehidratasyon ve şok, akraba evliliği ve ailede ani bebek ölümü öyküsü, uzun süre glukokortikoid tedavi alan hastada tedavinin hızlı kesilmesi, ailede bilinen adrenal hastalık gibi durumlarda özellikle akla gelmelidir. Şüphelenildiğinde acilen TA ölçümü, Glu, Na, K istenir. Hipoglisemi, hipotansiyon, hiponatremi ve hiperkalemi adrenal yetmezlik bulgularıdır. Na/K oranının 20'nin altında olması "adrenal kriz" lehinedir.

Acil Tedavi

- 1) Damar yolu açılır, açılırken kortizol, ACTH, 17OHP, androstenedion, DHEA-S, total testosteron, renin ve aldosteron için kan örnekleri alınır.
- 2) 20 cc/kg izotonik sıvı ile yükleme yapılır. Gerekirse tekrarlanır.

3) Devam sıvısı: 24 saatlik idame + dehidratasyon derecesine göre defisitinin yarısı ilk 8 saatte, diğer yarısı sonraki 16 saatte olacak şekilde SF konsantrasyonunda dekstrozlu sıvı olarak verilebilir. Kan şekeri durumuna göre sıvı %5 veya %10 dekstroz ile hazırlanabilir. Hipoglisemi varsa yükleme sırasında %10 dekstroz 2 cc/kg puşe yapılabilir, ihtiyaca göre tekrarlanabilir. Sıvıya K konulmaz. Bu şekilde başlanan sıvı tedavisi ile birçok hastada hiponatremi ve hiperkalemi güvenli şekilde düzeltilmektedir. İki-üç saatte bir elektrolit kontrolü yapılır. Na 130 mEq/L üzerine çıkınca sıvı derişimi 1 kısım SF, 1 kısım dekstroz olarak değiştirilebilir.

*Hastada hiponatremik konvülsiyon varsa %3'lük NaCl 4-6 mL/kg olacak şekilde i.v. puşe yapılabilir (her 1 mL/kg %3 NaCl, serum Na'sını yaklaşık 1 mEq/L artırır). Hiponatremi ağırsa ve 2-3 saatte bir yapılan kontrollerde yükselmeyorsa Na açığı hesaplanarak sıvı derişimi artırılabilir. Sıvı daha hipertonic Na preparatları ile hazırlanabilir. Na açığı: (istenen Na - ölçülen Na) x 0,6 x vücut ağırlığı. İki-üç saatte bir yapılan kontroller önemlidir. Hiponatreminin çok hızlı düzeltilmesi de "serebral pontin demyelinizasyona" yol açabileceğinden sakıncalıdır. Özellikle sinsi seyirli, kronik olarak hiponatremi gelişmiş olan olgularda bu risk fazladır. Serum Na'yı 24 saatte 12 mEq/L'den daha hızlı düzeltilmemelidir.

*Hiperkalemi ağır ise (>8 mEq/L) Ca-glukonat infüzyonu, antipotasyum granül (0,5-1 gr/kg), insülin + glukoz infüzyonu, çok acilse NaHCO₃ infüzyonu yapılabilir.

4) Glukokortikoid tedavi: Adrenal krizde gerekli kan örnekleri alındıktan sonra 200 mg/m² hidrokortizona eşdeğer glukokortikoid (prednizolon/metilprednizolon) hesaplanır. Hesaplanan dozun yarısı hemen, diğer yarısı 4'e bölünmüş olarak 6 saat arayla i.v. puşe olarak verilebilir. Glukokortikoid dozu klinik duruma göre ilerleyen günlerde azaltılmaya başlanacaktır.

5) Mineralokortikoid tedavi: Fludrokortizon (Astonin-H tb/Florinef tb/Cortineff tb 0,1 mg) 0,1-0,2 mg/gün dozunda verilir. Özellikle küçük bebeklerde mineralokortikoidlerin henüz etkinliği de az olduğunda 0,2 mg/gün başlanması, ağır hiponatremi olup ağızdan almasında sakınca yoksa 1 gr/gün sofraya tuzu verilmesi önerilmektedir. Mineralokortikoid dozu da klinik ve laboratuvar bulgularına göre sonradan azaltılacaktır.

4. Yenidoğanda Atipik Genital Yapı

Kromozomal, gonadal, anatomik olarak atipik cinsiyet gelişimi = Cinsiyet farklılaşma bozukluklarıdır. Normal kız yenidoğanda dış genital yapıda kabium majuslar, minuslar ve üretral ve vajinel açıklık olmak üzere çift açıklık olur ve ele gelen gonad veya başka bir kitle bulunmaz. Klitoris normalde 2-6 mm kadardır. 9 mm üzerinde klitoris, tek açıklık, labiumların birleşik olması ve ele gelen inguinal herni gibi bulgular kuşku ile karşılanmalıdır. Normal erkek yenidoğanda ise testisler skrotum kesesinde yerleşmiş, üretral meatus penis uç kısmına açılır.

Penis gerilmiş boyu ≤2,5 cm ve penis ortasından ölçülen çap ≤0,9 cm ise "mikropenis" olarak yorumlanır. Erkek görünümü dış genital yapıda gonadlar palpe edilemiyor, hipospadias veya ağır mikropenis varsa kuşkuyla karşılanmalıdır. Kuşku genital yapı yenidoğan bebeğin acil sorunları arasında yer almaktadır. Acil olan durumlar adrenal yetmezlik olasılığı, yanlış cinsiyet benimsenmesi ve aileye uygun olmayan bilgilendirme yapılma olasılığıdır. Doğum odasında aceleyle söylenen yanlış bir cinsiyet, ileride düzeltilmesi olanaksız sorunlara neden olabilir. Hekim böyle bir durumla karşılaştığında bebeğin henüz gelişimini tamamlamadığını, testler sonucunda yetişeceği cinsiyete karar verileceğini ve bu durumun birçok bebekte görülebildiğini belirtip anne ve babayı rahatlatmaya çalışmalıdır. Bu konuda yalnız olmadıklarının ve beklenen cinsiyetten farklı doğan birçok bebek olduğunun düzgünce ifade edilmesi gerekmektedir. Bebeğin; çocuk endokrinolojisi, çocuk cerrahisi/ürolojisi, çocuk psikiyatrisi/psikoloji, genetik uzmanlarının bulunduğu multidisipliner bir ekip tarafından araştırılması ve takip edilmesi gerektiğinden "cinsiyet araştırma komisyonu" olan bir merkeze sevkı gerekmektedir. En sık neden 46,XX bebekte intrauterin dönemde aşırı androjene maruziyet ile gelişen virilizasyondur; bunun da en sık nedeni konjenital adrenal hiperplazidir. Adrenal steroidogenez ve gonadal steroidogenezde rolü olan enzimlerin eksikliklerinde dış genital farklılaşmada rolü olan hormonların sentezi değişebildiği için bu bebeklerde adrenal yetmezlik riski acil olarak değerlendirilmelidir.

5. Hipofizer Yetmezlik

Hipofiz bezi birçok hormonun üretimi için gereken uyarıcı hormonları sentezleyen ve salgılayan, endokrin sistemin orkestra şefi olarak bilinen iç salgı bezidir. ACTH, TSH, büyüme hormonu, gonadotropinler, prolaktin, antidiüretik hormon ve oksitosin temel hormonlarıdır. Hipofiz yetmezliğinde bu hormonlardan bir veya birden fazlasının eksikliğine bağlı klinik bulgular ortaya çıkar. Şüphelendiren durumlarda araştırma için çocuk sağlığı ve hastalıkları araştırma merkezlerine sevkleri gerekir.

Hipofizer yetmezlik açısından değerlendirilmesi gereken klinik durumlar:

1. Yenidoğan döneminde hipoglisemi, uzamış sarılık, mikropenis, zor doğum öyküsü, makat geliş, orta hat defekti düşündürcek dismorfik bulgular (hipertelorizm, bifid uvula, yarı damak-dudak...).
2. Ağır boy kısalığı (<-3 SD), büyüme hızının yetersiz olması, puberte bozukluğu bulguları ile karşımıza gelebilecek santral hipotiroidi, santral adrenal yetmezlik, büyüme hormonu eksikliği, hipogonadotropik hipogonadizm veya santral diabetes insipidusa özgü klinik bulgular.

3. Kraniyal ışınlama, kafa travması, SSS enfeksiyonu, cerrahi hasar, intrakraniyal lezyon şüphesi, infiltratif hastalıklar (tüberküloz, sarkoidoz, hemokromatoz vb.), damarsal sorunlar, otoimmün SSS hastalıkları.

4. Hipotalamus ve/veya hipofizin gelişim kusurları (anensefali, holoprosensefali, septo-optik displazi, corpus callosum agenezisi, arka hipofiz ektopisi, boş sella...).

Hipofiz adenomu çocukluk çağında nadirdir. Adenomlar hormon salgılayan veya salgılamayan adenomlar olabilir. Salgılanan hormona bağlı klinik bulgular, adenom dışında diğer hormonların salgılanmasının baskılanmasına bağlı hormon eksiklikleri veya optik sinir basısına bağlı görme alanı kusurları (hemianopsi, körlük) olabilir.

Hipotalamus-hipofiz bölgesi ve komşuluğundaki patolojik durumlarda santral puberte prekoks gelişebilir. Kız çocuklarda 8 yaşından önce meme büyümesi, erkek çocuklarda 9 yaşından önce testis volümünün 4 mL üzerine çıkması durumunda erken ergenlikten şüphelenilerek incelenir. Santral puberte prekoks tanısı netleşince beyin ve hipofiz MRG istenir.

6. Hipokalsemi

Serum total Ca düzeyinin, doğum ağırlığı >1500 gr olan yenidoğanlarda ve daha büyük çocuklarda 8 mg/dL'nin altında (iyonize Ca <4,4 mg/dL (<1,1 mmol/L), <1500 gr olan prematürelde 7 mg/dL'nin altında olduğu durumdur. Albümin düzeyi, kan pH değeri gibi etkenlerle değişebildiği için iyonize Ca ile birlikte değerlendirilmeli.

Hipokalseminin klinik bulguları: Bebeklerde hiperirritabilite, konvülsiyon, beslenme güçlüğü, laringospazm, apne (hipoksi-beyin hasarı); büyük çocuklarda kas krampları, el ve ayaklarda spazm, tetani nöbetleri (ebe eli, balerin ayağı), parestezi, Chovestek ve Trousseau belirtileri, kronik olgularda katarakt, keratokonjunktivit, nadiren kalp yetersizliğidir.

Acil Tedavi (intravenöz Ca infüzyonu): Calcium Picken Ampul %10 (22,5 mg/mL Ca glukonat + 57,2 mg/mL Ca levulinat). %10'luk glukonat içeren 1 ampul (10 mL) yaklaşık 90 gr elementer Ca içerir. Kalsiyum glukonat ampulden 1 cc/kg/doz (maksimum 10 mL), 1/1 oranında serum fizyolojik ile sulandırılarak, en az 10 dk içinde hastanın kalp tepe atımı takip edilerek i.v. infüzyon yapılabilir. Bir ampul Ca glukonat 50 cc serum fizyolojik veya %5 dekstroz içinde 10-20 dk içinde infüzyon yapılabilir. Damardan Ca infüzyonu sırasında hastada kardiyak arrest gelişme riski vardır. Ca infüzyonu süresince hastanın kalp tepe atımı mutlaka devamlı takip edilmeli ve kalp hızı yavaşladığında infüzyona hemen ara verilmelidir. Ca içeren sıvının ekstrasvazyonu ağır doku nekrozu ve kalsiyumun yumuşak dokuda birikmesi ile sonuçlanan ağır tabloya yol açabilir. İnfüzyon çok iyi çalıştığından emin olunan damar yolundan, infüzyon süresince daima kontrol edilerek yapılmalı. Ca içeren sıvı asla seyreltilmeden uygulanmamalıdır.

Ağızdan Ca tedavisi: Bebeklerde 75 mg/kg/gün elementer Ca, 3-4 dozda başlanabilir. Büyük çocuklarda 1-2 gr/gün (maks. 4 gr) elementer Ca verilebilir. 1000 mg Ca laktat 130 mg elementer Ca içerir. Hastanın vücut ağırlığına göre hesaplanıp, eczanede hazırlattırılan şaşeler şeklinde temin edilebilir. Ağızdan Ca tedavisinde kullanılacak Ca karbonat, Ca asetat, Ca laktoglobulin içeren, elementer Ca içeriği değişen hazır preparatlarda mevcut olup, hastanın tanı sonrası idame tedavide ihtiyacına göre tercih yapılabilir (kalsiyum tuzlarının elementer kalsiyum içerikleri: karbonat %40; laktat %13; glukonat %8,8; klorid %36; glukobionat %6,5; Asetat %25).

Mg eksikliğinde de hipokalsemi, hipokalemi, hipertansiyon, astım, migren, kronik yorgunluk, osteoporoz görülür. Mg 1,2 mg/dL altında ise ağır ve semptomatik olur.

İntravenöz Mg tedavisi: 25-50 mg/kg MgSO₄ (%15'lik ampulden 0,2-0,3 cc/kg) 30-60 dk da i.v. inf, 6-8 saatte bir tekrarlanır. Digoksin kullanan hastada, böbrek yetmezliğinde ve infüzyon sırasında kardiyak yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Damar yolu sorunu varsa 250 mg/kg/gün MgSO₄, 4-6 saatte bir intramüsküler yapılabilir.

MgSO₄ %15 ampul (10 mL ampul = 1,5 gr MgSO₄): 1 cc'de 150 mg Mg var (1 mmol Mg = 2mEq = 250 mg).

Ağızdan Mg tedavisi: Hafif hipomagnezemi ve uzun dönem tedavi gerektiğinde oral Mg tedavisi verilir (10-20 mg/kg/gün elementer Mg, 3-4 dozda).

Mg tuzlarının elementer Mg miktarı (mg/500 mg tuz): Mg karbonat 140, Mg klorid 59, Mg glukonat 27, Mg laktat 50, Mg aspartat 50, Mg oksit 302, Mg sülfat 50.

7. Hiperkalsemi

Laboratuvarlara göre hafif değişiklikler olabilmekle birlikte yenidoğan ve infantlarda 10,8-11,3 mg/dL üzeri, daha büyük yaş gruplarında 10,5-11 mg/dL üzeri olarak tanımlanır. Hiperalbuminemi, trombositemi, multiple myelomada albümin düzeyinin 4 mg/dL'yi geçtiği durumlarda psödohiperkalsemi görülebilir. Düzeltilmiş Ca {ölçülen kalsiyum (mg/dL) + [0,8 x 4 - ölçülen albümin (mg/dL)]} kullanılmalıdır.

Hiperkalseminin Klinik Bulguları: Poliüri, polidipsi, nefrolitiazis, nefrokalsinozis, tübüler disfonksiyon, akut/kronik böbrek yetmezliği, anoreksi, bulantı, kusma, kabızlık, peptik ülser, pankreatit, kas güçsüzlüğü, kemik ağrıları, osteoporoz, halsizlik, konsantrasyon bozukluğu, letarji, konvülsiyon, stupor, koma, bradikardi, hipertansiyon, QT aralığında uzamadır.

Acil tedavi: Hafif hiperkalsemide (<12 mg/dL) acil tedavi gerekmez. Orta derecede hiperkalsemide (12-14 mg/dL) semptomlar mevcutsa acil tedavi gerekir. Ağır hiperkalsemide (>14 mg/dL) semptom olsun olmasın acil tedavi gereklidir.

Acil tedavide ilk olarak damar yolu açılır. Açılırken Ca, P, ALP, Mg, Üre, Cre, Na, K, Cl, albümin, kan gazları, 25OHD₃, PTH için kan

alınır. Altta yatan nedene bakılmaksızın tüm olgularda D vitamini ve Ca alımı kesilir. Dehidratasyonu düzeltmek ve Ca atılımını artırmak için 10-20 cc/kg %0,9 NaCl ile yükleme, sonrasında günlük ihtiyacın 2-4 katı kadar sıvı i.v. olarak verilmeye devam edilir. Böbrek yetmezliği ve kalp yetmezliği olan hastalarda sıvı yüklemesi tehlikeli olabilir. Hastanın altta yatan hastalığının özellikleri dikkate alınmalı, idrar çıkışı, kalp yetmezlik bulguları yakından izlenmelidir. Ca atılımını artırmak için furosemid 6 saatte bir 0,5-1 mg/kg dozunda i.v. olarak verilir. Yeterli düzelmeye olmazsa metilprednizolon (1-2 mg/kg/gün - günde 3 dozda), kalsitonin (nazal sprey veya parenteral, 6 saatte bir 2-8 IU/kg dozunda, 24-36 saat) kullanılabilir. Kalsitonin Ca düzeyini akut dönemde 2-3 mg/dL düşürebilir. Taşiflaksi gelişmesi sonucunda 1-2 gün içinde hipokalsemik etkisi kaybolduğundan uzun süreli kullanımda yeri yoktur. Bifosfonatlar oldukça etkilidir. Diğer kalsimimetik ajanlarla denenebilir. Neden olan hastalığın bir an önce tespit edilmesi ve spesifik tedavisi önemlidir.

8. Acil Tiroid Hastalıkları

Konjenital hipotiroidi: Önlenebilir zeka geriliğinin en sık nedenidir. Erken saptanarak en kısa zamanda tedavi edilmesi kognitif fonksiyonlardaki kaybı önler. Bu nedenle ulusal tarama programı kapsamındadır ve bebek hastaneden taburcu edilmeden topuk kanı alınmaktadır.

Topuk kanında TSH: 40 mU/L üzerinde ise venöz kan örneği alınır ve sonucu beklenmeden tedavisi başlanır. Topuk kanında **TSH:** 40 mU/L altında ise venöz kan örneği sonucu beklenebilir. Venöz TSH: 20 mU/L üzerinde ise tedavi başlanır. Venöz TSH: 6-20 mU/L arasında ise takip edilir, bu arada etiyolojiye yönelik görüntüleme yapılabilir ve 21 günlükten büyük bebekte hala 6-20 mU/L arasında ise sT4 düzeyi ve bebeğin klinik bulgularına göre tedavi başlayıp başlamamak tartışılır. Tedavide yenidoğanlara hastalığın şiddetine göre 10-15 mcg/kg/gün dozunda L-T4 tedavisi başlanır (Euthyrox/Levotiron), sonra TFT kontrollerinde TSH ve sT4 düzeyine göre doz düzenlemesi yapılır.

Hipertiroidi: Hasta yaş, olası etiyoloji, klinik bulgular açısından dikkatle değerlendirilir. Hipertansiyon, taşikardi, kalp yetmezliği, bilinen solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem hastalığı olan, ağır anemisi olan hastalar hastaneye yatırılarak takip edilir. Klinik olarak stabil olan büyük çocuklar ayaktan sık kontroller ile tedavi edilebilir. Hipertiroidide antitiroid ilaç olarak Metimazol (Thyromazol tbl®) ve kardiyak açıdan sakınca yoksa beta-bloker tedavi (propranolol/atenolol) başlanır.

Tiroid Hormonu ile Zehirlenme: En sık küçük çocuklarda levotiroksin içeren tabletler ile olur. Çocuklarda semptom ortaya çıkaran dozlar oldukça yüksektir. Genelde bir çocukta 3-4 mg (3000 mcg= Levotiron/Euthyrox 100 mcg tbl'den 30-40 adet) dozdan az alındığında belirgin klinik bulgu olmaz. Aşırı doz alımında ilk 1 saatte aktif kömür, kolestiramin 240 mg/kg/gün 3 dozda verilir. Tiroid hormonları düzeyi 48-72 saatte maksimum düzeye erişir ve 10 güne kadar yakın takip gerekir. Ayaktan takip edilebilir. Tirotoksikoz klinik bulgularına yol açacak kadar yüksek doz alımında yatırılır, parasetamol ve beta-bloker ile semptomatik tedavi yapılır. Nadiren kemik yıkımının aşırı artmasına bağlı hiperkalsemi görülebilir.

Akut Tiroidit: Tiroid bezinin nadir görülen bakteriyel enfeksiyöz bir hastalığı olan akut tiroidit genellikle tiroid bezin süpürasyonu ve apse formasyonu ile ortaya çıkar. Tiroid bezin bakteriyel enfeksiyonu hematojen veya lenfatik yollarla veya çevre organlardan direkt yayılım yoluyla ortaya çıkar. Pediatrik olguların %90'ı sol sinüs piriformis fistülü kaynaklıdır. Boyunun ön tarafında ani başlayan şiddetli bir ağrı, ateş ve titreme olur. Nadiren apse formasyonu gelişerek hayatı tehdit eden bası bulguları ve sepsis yol açabilir. Sefalosporin ve aminoglikozit antibiyotikler ile tedavi ve destek tedavi uygulanır.

Tiroid nodülleri: Tiroid bezinin içinde normal tiroid dokusundan farklı bir yapıda, yumru şeklinde oluşumdur. Boyunda ele gelen kitle şeklinde veya farklı nedenlerle uygulanan görüntülemelerde tesadüfen saptanır. Önemi malign olan ve olmayanın ayırt edilmesidir. Hasta nadiren nodül içine kanama nedeniyle boyunda ani şişlik ve şiddetli ağrı ile gelebilir. Analjezik uygulanabilir ve girişimsel radyolojik işlemlerin yapılabildiği bir merkeze sevk edilir.

KAYNAKLAR

1. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, Rewers A, Cherubini V, Estrada S, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2022;23:835-856.
2. Darendeliler F, Aycan Z, Kara C, Özen S, Eren E. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet. İstanbul Tıp Kitabevleri. İstanbul, 2021.
3. Kurtoğlu S. Çocuklarda Acil Endokrin Hastalıklar. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2013.
4. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dündar BN, Abacı A, et al. Temel Çocuk Endokrin. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2013.
5. Yurdakök M. Yurdakök Pediatri. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2017.

h- Çocuklarda Tiroid Hastalıkları

Prof. Dr. Heves Kırmızıbekmez

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Gebeliğin 16.-17. günlerinde yutak tabanı epitelinde önce bir kalınlaşma olur, bunu bir divertikül oluşumu izler. Tiroidin santral komponentini oluşturan bu divertikül gelişiminin ilerlemesi ile gebeliğin 4-7. haftalarında kaudal yönde iniş (migrasyon) gösterir. Gebeliğin 7. haftasında inişini tamamlayarak boynun ön yüzünde trakea ve tiroid kıkırdağının önündeki kesin lokalizasyonuna yerleşir. Sekizinci-dokuzuncu haftada sağ-sol loblar ve isthmus ile kalkan şeklinde normal tiroid bezi görünümü kazanılır. Adı Yunanca “thyreos (kalkan)” kelimesinden gelir.

Etrafı kuboid şekilli tiroid hormonu sentezinin gerçekleştiği follikül hücreleri ile çevrili glikoprotein yapıda kolloid içeren folliküller tiroidin fonksiyonel ünitesidir. Tek arterin beslediği 20-40 kadar follikül içeren birim lobüldür ve birleşerek lobları oluştururlar. Tiroid bezi, kendi salgısını kendi içinde çok miktarda depolayan tek iç salgı bezidir. Folliküllerin içinde 3 ay yetecek kadar hormonu bulunur.

Hipotalamustan salgılanan Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH-thyrotropin-releasing hormone) ön hipofizdeki “tirotrop” hücrelerdeki reseptörüne bağlanır ve tiroit uyarıcı hormon (TSH-thyroid stimulating hormone) salgılanır. TSH tiroid bezinin büyüüp gelişmesinde, follikül hücresine iyotun alımında ve tiroid hormonu sentezlenene kadarki aşamalarda rolü olan hormondur. Tiroid bezinden üretilen ve dokular üzerinde etkisi olan serbest tiroid hormonları ayrıca kendi üretimlerini de hem TRH hem de TSH üzerindeki baskılama ile (negative feedback) kontrol altında tutar.

Tiroid hormon sentezi: İyot ince barsaktan emilmeden önce iyodide indirgenir. Tiroid folikül hücreleri plazmadan iyodidi yakalayarak hücre içine alır. Bazal membranda bulunan “sodyum/iyodid symporter (NIS)” adı verilen protein iyodidi hücre içine iki Na iyonu ile aktif olarak taşır. Tiroid peroksidaz (TPO) enzimi iyodidi oksitleyerek iyodine çevirir. Tiroid bezinde üretilen temel protein olan tiroglobulin molekülünün üzerinde tirozin molekülleri bulunmaktadır. Oksidasyon işleminden sonra ortaya çıkan bir iyodin tirozine bağlandığında oluşan bileşik “mono-iyodotironin”, ikinci bir iyodin yapışınca oluşan ise “di-iyodotironin” olarak adlandırılır. Bunların birleşmeleri ile de T3 (tri-iyodotironin) ve T4 (tiroksin) molekülleri oluşur. Hedef hücre üzerindeki özel taşıyıcı proteinler ile hücre içine alınan tiroid hormonları nükleustaki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak

etki gösterir. T3 doğrudan nükleusa girerken, T4 hücre sitoplazmasında bulunan “deiyodinaz” etkisi ile T3'e dönüşerek girer. Yani biyolojik etkinliği oluşturan T3'tür. TRH sentezini etkileyen birçok hormon ve nörotransmitter mevcuttur. TRH uyarısı ile sentezlenen TSH tiroid follükül hücresi üzerindeki reseptörüne bağlanır, hücre içine iyotun alımı, oksidasyonu, tiroid hormonu sentezi gerçekleşir. Dolaşıma salgılanan tiroid hormonlarının önemli kısmı kanda taşıyıcı proteinler (albümin, transtiretin, tiroksin bağlayan globulin) ile taşınır ve biyolojik olarak serbest formları aktiftir. Hedef hücrelerde etkiyi T3 gösterdiğinden kanda ve periferik dokularda tip-1 ve tip-2 deiyodinaz enzimleri T4'ü T3'e dönüştürür. Diğer taraftan tip-3 deiyodinaz ise T4'ü revers-T3 ve T2 gibi inaktif formlara dönüştürerek denge sağlanır. Tiroid hormonları özellikle beyin gelişimi için (nöron oluşumu ve migrasyonu, sinapsların oluşumu, myelinizasyon) hayati öneme sahiptir.

Tiroid hormon sentezi için en önemli iki faktör TSH ve iyottur. TSH tiroid hormon sentez ve salınımının her basamağında etkilidir. TSH'nin aynı zamanda en önemli özelliği tiroid bezini büyütmesidir. İyot eksikliği veya başka bir nedenle tiroid hormon sentezinde yetersizlik TSH artışına ve guatra (büyümüş tiroid bezi) neden olur. Tiroid hormon düzeylerinde minimal azalma veya artma TSH düzeylerinde logaritmik değişikliklere neden olur.

GUATR EVRELERİ

EVRE 0: Guatr yok (tiroid bezi palpe edilmiyor).

EVRE 1: Tiroid bezi palpasyonla büyümüş olarak ele geliyor.

EVRE 2: Karşıdan bakıldığında görülebiliyor.

Vücutta toplam 15-20 mg iyot vardır. %80'i tiroid folliküllerindeki kolloid içinde bulunur. Her gün %1'i iyot döngüsü ile yenilenir. Bu iyot döngüsü diyet ile alınanın 3-5 katıdır ve en önemli kaynaktır. Başlıca bulunduğu yer topraktır. Balık, süt, yumurta, tahıl, sebze, su ile alınır. Diyetten sağlanan iyotun %90'ı gıdalardan, %10'u sudan sağlanır. Türkiye'de 1998'de “Türk Gıda Kodeksi” ile tuz iyotlanması zorunlu hale getirildi. Endemik olarak iyot eksikliği bölgesi olan ülkemizde ihtiyacı karşılayabilmek için iyotlu tuz tüketimi önerilmektedir.

Tiroid hormonu tüm hücrelerde mitokondrileri ve oksijen kullanımını artırarak bazal metabolizmayı hızlandırır, termogenezi artırır. Sinir hücreleri ve sinapsların oluşumu

için gerekli. Dokularda katekolaminlerin aktivitesini artırır. Pozitif inotropik ve kronotropik etkiye sahiptir (adrenerjik etki). Periferik vasküler direnci azaltıp intravasküler hacmi artırarak kardiyak debiyi artırır. Eritrositleri sayıca artırır ve dokulara oksijen sağlama kapasitesini artırır. Barsak motilitesinde ve kemik döngüsünde artışa yol açarlar.

Hipotiroidi santral (TSH eksikliği) ve primer (tiroid bezinin gelişim kusuru veya tiroid hormon sentezinde yetersizlik) olarak ayrılır. Her ikisi de genetik kusurlar sonucu konjenital (/doğumsal) veya sonradan ortaya çıkan sorunlarla kazanılmış (/edinsel) olabilir.

TSH yüksek ve sT4 düşük ise bu "primer hipotiroidi"; TSH yüksek fakat sT4 normal (kompanse edilebilmiş) ise bu "subklinik hipotiroidi" olarak adlandırılır. sT4 düzeyindeki küçük bir azalma sonucu bile normalde TSH çok yüksek düzeylere artar. sT4 düşük olduğu halde TSH normal, düşük veya çok az artmış olarak bulunursa TSH'nin yeterince artmadığı yani "santral hipotiroidi" düşünülür.

KONJENİTAL HİPOTİROİDİZM

Önlenabilir zeka geriliğinin en önde gelen nedenlerindedir. Sıklığı yenidoğan taramaları sonrası 1/2000-4000 civarındadır. Gebeliğin 15. haftasından 3 yaşına kadar beyin ve MSS'nin büyüme ve gelişmesinde esas rolü oynar. Bu dönemde; tiroid hormon yetmezliği olursa beyin ve MSS'nin gelişimi geri dönüşümsüz olarak bozulur.

Konjenital Primer Hipotiroidizm Nedenleri

1. Disgenetik (gelişimsel) bozuklukları (tiroid agenezisi, tiroid hipoplazisi, ektopik tiroid).
2. Dishormonogenez (tiroid hormonu sentez kusuru).

Konjenital Santral Hipotiroidizm Nedenleri

1. Hipotalamik-hipofizer gelişim kusurları.
2. Hipofizer hormon sentezi için gereken genlerde defektler.
3. Hipotalamik-hipofizer hormonların salınım paterni ve biyolojik aktivitelerinde kusurlar.

Konjenital hipotiroidinin klinik belirtileri:

Yenidoğanlarda %95 asemptomatiktir. Ağır ve intrauterin dönemde hipotiroidiye maruz kalanlarda postmaturite (doğum haftası >42 hf), LGA (doğum ağırlığı >4 kg), geniş ön ve arka fontanel, mekonyum geçişinde gecikme, hipotermi, cutis marmoratus, beslenme zorlukları olabilir. İlerleyen haftalarda ve aylarda uzamış sarılık, uykuya eğilim, az ağlama, gürültülü solunum, kabızlık, makroglossi, kalın sesle ağlama, umbilikal herni, büyüme geriliği, hipotoni, motor-mental gerilik, deride kuruluk, uçlarda siyanoz, ödem, karotenemi, kalın kuru saçlar gelişebilir. Hipotiroidinin nedeni tiroid bezinin gelişimsel kusuru (displazi) ise USG ile görüntüleme görülemeyebilir (agenezi? ektopi?) veya normal yerinde (gland *in situ*), boyutları küçük (hipoplazi?)

olarak saptanabilir. Tiroid bezi normal geliştiği halde tiroid hormon sentez basamaklarında sorun olursa (dishormonogenez) bebekte TSH uyarısına bağlı guatr olabilir. Hatta intrauterin dönemde dishormonogeneze bağlı ağır hipotiroidisi olan bebek solunum yollarını tıkayan dev guatr ile doğabilir. Klinik bulgular ortaya çıktığında tanıda gecikilmiş olur ve IQ puanında azalma beklenen sonuçtur. Erken tanı için yenidoğan tarama programları geliştirilmiş ve ülkemizde de 2006'dan beri tüm yenidoğanlarda topuk kanında TSH taraması yapılmaktadır. Yenidoğan döneminde klinik tanı güç olup tarama yöntemleri yeterince sensitif ve spesifiktir. Tarama ile tedavisi ucuz, basit, kolay uygulanabilir ve etkin olan bir hastalık olan konjenital hipotiroidinin geri dönüşümsüz zararları önlenmiş olmaktadır.

Tedavisi levotiroksin (L-T4) ile tiroid hormonu replasman tedavisidir. Taramada yüksek TSH saptanan bebekler en yakın çocuk sağlığı ve hastalıkları merkezine sevk edilir ve venöz TSH ve sT4 bakılır. TSH yüksek sT4 düşükse hemen tedavi başlanır. sT4 normal olsa bile TSH>20 mIU/mL ise tedavi başlanır, TSH 6-20 arası ve sT4 normal ise klinik ve TFT kontrolü ile izlenir.

EDİNSEL HİPOTİROİDİZM

Tiroid bezinin bizzat kendisinden kaynaklanan edinsel sorunlarda primer hipotiroidi, hipotalamus hipofiz bölgesindeki edinilmiş sorunlardan (travma, enfeksiyon, tümör, cerrahi, radyasyon, infiltratif hastalıklar, iskemik nekroz...) kaynaklanan TSH eksikliği var ise santral hipotiroidi gelişir.

Edinilmiş primer hipotiroidi etiyolojisinde ilk sırada Hashimoto tiroiditi yer alır. Hashimoto tiroiditi, tiroid bezinin antijenik yapılarına (tiroglobulin, tiroid peroksidaz...) karşı antikor gelişimi ve buna bağlı tiroid folliküllerinin destrüksiyonu ile gelişir. Hastalığın erken evrelerinde tiroid bezinde hasar sonucu depolanmış hormonların dolaşıma salınması ile geçici bir hipertiroidi evresi (Hashitoksikoz) olup, sonrasında hipotiroidi gelişebilir. Nadiren cerrahi, radyoterapi, ilaçlar gibi nedenlerle de primer hipotiroidi gelişebilir. Bazen de konjenital hipotiroidiye yol açan genetik kusurlar hafif olgularda ileri yaşlarda ortaya çıkabilir. Hashimoto tiroiditinin erken fazını Graves' hastalığından ayırmak zor olabilir. Hashitoksikozda oftalmopati çok nadirdir, klinik bulgular genellikle daha hafiftir, anti-tiroglobulin antikor ve tiroid peroksidaz antikor pozitif olmakla birlikte "TSH reseptör stimulan antikor (TRAb)" genellikle negatiftir.

HİPERTİROİDİ

Tirotoksikoz, serumda herhangi bir nedenle T3-T4 artışına bağlı klinik tablodur. Hipertiroidi, bizzat tiroid bezinde aşırı tiroid hormonu sentezi nedeniyle oluşan tirotoksikoz tablosudur.

Tiroid hormon fazlalığının klinik bulguları: İştah artışı olmasına rağmen kilo kaybı, sıcak intoleransı, titreme, sinirlilik, kaygı, uyku sorunları, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, halsizlik,

hiperaktivite, reflekslerde artış, taşikardi, sistolik hipertansiyon, aritmi, ishal, bulantı, abdominal hassasiyet, terlemede artış, adet bozuklukları, jinekomasti.

Tirotoksikozda tiroid hormonlarının dokular üzerindeki etkilerinde aşırı artış bulguları mevcut olabilirken, hipertiroidi de bu bulgulara ek olarak altta yatan tiroid hastalığına ait bulgular (göz bulguları, guatr, basıya bağlı bulgular, deri bulguları) saptanabilir.

Hipertiroidi Nedenleri

- Graves' hastalığı
- Tiroid bezinde otonom nodül
- Toksik multinodüler guatr
- TSH-ilişkili tirotoksikoz (TSH)
- Trofoblastik tümörler (beta-HCG)
- Graves hastalığı TSH tiroid hormon sentezini düzenler, tiroid folliküler hücrelerinin sayılarının ve büyüklüklerinin artışı sağlar. TSH follikül hücresindeki reseptörüne bağlandıktan sonra hücre içine iyotun alınması, oksidasyonu, tiroglobulin sentezi gibi basamakların hepsinde rolü vardır. Gelişimi ve fonksiyonları normal olan bir tiroid bezinde TSH uyarısı ne kadar fazla ise tiroid hormon sentezi de o kadar fazladır. Tiroid hormonlarının artışı durumunda negatif feedback etki ile TSH ölçülemeyecek düzeylere baskılanır. TSH reseptörü TSH veya TSH'yi taklit eden başka bir madde ile sürekli uyarıldığında hipertiroidi gelişir. Örneğin; Graves' hastalığında TSH reseptörüne karşı gelişen stimulan antikolarlar TSH'yi taklit ederek reseptörü sürekli uyarırlar ve sürekli tiroid hormonu sentezi olur. Bu arada negatif feedback ile TSH baskılanır fakat antikolarlar reseptörü sürekli uyardığından tiroid bezi hem büyür hem de hormon üretmeye devam eder. Graves' hastalığı çocukluk çağında nadirdir. Adölesan yaş grubu ve kızlarda daha sıktır. Diğer otoimmün hastalıklarda (Çölyak, tip 1 diyabet...), sendromlarda (Turner, Down, Di-George S), ailede otoimmün tiroidit varlığında sıklığı artar. Tüm otoimmün hastalıklarda olduğu gibi genetik zeminde çevresel tetikleyicilerin etkisi ile gelişen immün disregülasyon söz konusudur.

Tanı: sT4 yüksek, sT3 yüksek, TSH çok baskılı, anti-TPO pozitif, anti-TG pozitif, TSH reseptör antikor (TRAb) pozitif saptanır.

Tedavi: Amaç ötiroid durumu sağlamak, uygun metabolik süreci sağlamak, normal büyüme ve nörokognitif gelişim sağlamak. Tedavi seçenekleri antitiroid ilaçlarla medikal tedavi, radyoaktif iyot tedavisi veya cerrahi ile de radikal tedavi seçenekleridir. Çocukluk çağında genellikle oldukça başarılı olan medikal tedavi kullanılmakta çok nadiren radikal tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Neonatal Graves

'Gebelikte Graves' hastalığı prevalansı yaklaşık %0,2 ve bu annelerin bebeklerinin yaklaşık %2'sinde neonatal

hipertiroidizm gelişir. Mortalite ve morbidite yüksektir. Anneden plasenta yolu ile bebeğe geçen TSH stimulan antikolar sorumludur. İntrauterin 20. haftadan itibaren TSH reseptörlerine bağlanan antikolarla yanıt başlar. Fetusta taşikardi (fetal kalp hızı >160/dakika), USG ile saptanan guatr, ileri kemik yaşı bulgusu (distal femur epifizinde erken belirme), intrauterin büyüme geriliği saptanabilir. Komplikasyonlardan korunmak anneye uygulanacak antiroid ilaç tedavisi ile mümkündür. Gebelikte tespit edilemedi veya kontrol altına alınmadı ise yenidoğan bebek guatr, ekzoftalmus, kraniyosinotiz, taşikardi, aritmi, ishal, tartı kaybı, irritabilite, tremor, hepatosplenomegali, sarılık, trombositopeni, kalp ve solunum yetersizliği bulguları ile gelebilir.

TİROİD NODÜLLERİ

Boyunda ele gelen kitle şeklinde veya farklı nedenlerle uygulanan görüntülemelerde tesadüfen (insidentaloma) saptanır. Ultrasonografi kullanımının yaygınlaşması ile "tiroid nodülü" prevalansı belirgin olarak artmıştır. Çocuk ve adölesanlarda nodül sıklığı daha az fakat malignite olasılığı daha fazladır.

Öyküde Malignite Olasılığını Artıran Bulgular:

- * İyonizan radyasyon maruziyeti
- * Baş-boyun bölgesine radyoterapi
- * <20 yaş veya >70 yaş
- * Nodülün hızlı büyümesi
- * Altta yatan konjenital veya edinsel tiroid hastalığı
- * Yüksek doz iyot alımı
- * Ailede tiroid Ca.

Nodül saptanan hastada risk durumu değerlendirilip tanısal değerlendirme olarak USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisidir. Nodülü olan hastada TSH çok baskılı ise (hipertiroidi) otonom hiperfonksiyone bir nodül açısından sintigrafi istenir ve saptanırsa cerrahi olarak çıkarılır. Nodülleri takip ederken, ileri inceleme ve tedavi seçenekleri değerlendirilirken daima her hasta için kendine özgü risk faktörleri göz önüne alınır.

PARATİROİD HASTALIKLARI

KALSİYUM-FOSFOR METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Normal Ca ve P dengesi aktif D vitamini, parathormon ve kalsitonin hormonlarının etkileşim halinde çalışması ile sağlanır. Temel kaynağı deride UV ışınlarının etkisi ile kolesterolden endojen sentezi ve besinler/vitamin takviyesi şeklinde alınan D vitamininin temel etkisi dolaşımda Ca ve P'ü artırıcı yöndedir. Tiroid bezinin arka yüzünde yerleşmiş mercimek büyüklüğünde dört adet bezden (paratiroid bezler) üretilen Parathormonun (PTH) nihayi etkisi Ca'ü artırmak ve P'ü azaltmak yönündedir.

Tiroid folliküllerinin etrafında dağınık yerleşmiş parafolliküler C hücreler tarafından üretilen Kalsitonin hormonunun net etkisi ise Ca'ü azaltma yönündedir. Bu hormonların etkileri kemik, böbrek ve paratiroid dokuları ve birbirleri ile olan etkileşimleri ile dengede tutulur. Bu bileşenlerden herhangi birinde sorun olduğunda da Ca-P metabolizması bozukluğu gelişir.

Hücreler arası sıvıda "iyonize Ca" konsantrasyonu çok dar sınırlar içinde olabildiğince sabit tutulur. Ca iyon konsantrasyonunda çok küçük değişikliğe dahi duyarlı olan "Ca-algılayıcı reseptörler" sayesinde kalsiyum konsantrasyonu devamlı kontrol altındadır. Ekstraselüler "Ca-algılayıcı reseptörler (Ca-sensing receptors)" paratiroid, böbrek, kemikte bulunur. Normal Ca düzeyleri 8,6-10,2 mg/dL (2,1-2,5 mmol/L) arasında Kalsiyum iyon konsantrasyonunda çok küçük değişikliğe dahi duyarlı olan "Ca-algılayıcı reseptörler" kalsiyum konsantrasyonuna göre PTH etkisini düzenlerler. Ca yüksek ise PTH baskılanır, Ca düşük ise PTH salgılanır ve dolaşımda artar.

Kanda Ca arttığında kalsitonin salgılanır. Kalsitonin osteoklastları inhibe ve osteoblastları aktive ederek Ca'ün kemiğe geçişini artırır, böbreklerden geri emilimini azaltır ve Ca'ü düşürmeye çalışır. Kanda Ca azaldığında ise artan PTH ile kemikten kana Ca geçişi artar, böbreklerden Ca geri emilimi artar. Kalsitonin ve PTH böyle bir denge içinde birlikte çalışır. PTH osteoklastları aktive ederek kemik yıkımını artırır, kemikten kana Ca ve P geçişini artırır. Renal tübüllerde PTH Ca emilimini artırırken P emilimini azaltır. Kemik ve böbrek üzerinde doğrudan etki eden PTH ayrıca D vitamininin aktifleşmesini sağlayan 1-alfa hidroksilaz enzimini aktive ederek dolaylı olarak da etki gösterir. Aktif D vitamini arttıkça barsaktan Ca ve P emilimi artar. PTH'un kemik üzerindeki doğrudan ve barsak üzerindeki dolaylı etkisi sonucu P'ü artırıcı yönde katkısı olsa da böbrekten P atımı üzerindeki etkisi o kadar güçlü ki PTH'un net etkisi P'ü azaltma yönündedir.

UVB ışınları etkisi ile kolesterolden sentezlenen vitamin D3 karaciğerde 25-hidroksilaz etkisi ile 25(OH)D3'e, böbrekte 1-alfa hidroksilaz etkisi ile 1,25(OH)2D3'e yani biyolojik olarak aktif olan formuna dönüşür. D vit. etkisine ihtiyaç olmadığı durumda ise 24-hidroksilaz enzimi ile inaktif formu olan 24,25(OH)2D3'e dönüşür.

Aktif D vit. 1,25(OH)2 D3, vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanır. Vitamin bağlı VDR, nükleusa giderek DNA ile birleşir ve vit. D ilişkili gen transkripsiyonunu başlatır. D vitamininin temel görevi ince barsaktan kalsiyum ve fosfor emilimidir. Ayrıca düzgün kemik döngüsü için osteoklastların matürasyonuna katkıda bulunur ve böylece kemikten de kana Ca geçişine yardımcı olur. PTH kemikten kana Ca geçişi, böbreklerden Ca geri emiliminde artış ve D vit aktive eden 1-alfa hidroksilaz aktivitesini sağlayarak dolaylı olarak barsaktan emilimi artırarak dolaşımda Ca artırıcı etkiye sahip. Bu arada kanda artan Ca ve aktif D vit [1,25(OH)2D3] PTH salgısını negatif feedback ile baskılar.

HİPOKALSEMİ

Serum total Ca düzeyinin, prematürelde 7 mg/dL'nin altında olması, matür yenidoğanlar, tüm yaşlardaki çocuk ve adolesanlarda 8 mg/dL'nin altında olmasıdır.

Klinik Bulgular

Yenidoğanlar beslenme güçlüğü, kusma ve letarji gibi özgün olmayan belirtiler ile getirilebilirler. Miyoklonik atımlar tarzında nöromusküler irritabilite (seyirme), abartılı irkilme tepkileri ve konvülsiyonlar olabilir. Apne, siyanoz, takipne, taşikardi, laringospazm veya kalp yetersizliği de görülebilir. İyonize kalsiyum düzeyindeki belirgin azalma, elektrokardiyogramda QTc aralığında uzama ve kalp kasılmasında azalma ile ilişkili olabilir. Kas krampları ve paresteziler başlıca semptomlardır. Çoğu hastada ağız çevresinde uyuşma, ekstremitelerde uçlarında paresteziler ve kas kramplarının yanı sıra bazı hastalarda tetani veya konvülsiyon olabilir. Gizli ya da belirgin tetani, çocuklardaki hipokalseminin en önemli özellikleridir. Tipik tetani atağı ayak parmak uçlarında ve bazen de ayaklarda karıncalanma hissi ile başlar. Sonra kaslar gerginleşir ve spazm olur. Kas ağrısı, sertliği ve krampları erken belirtilerdir. Klasik karpal spazmda eller en sık olarak eşlik eder; başparmakta addüksiyon ve parmaklarda ekstansiyon şeklinde (ebe eli) olur. Ayak parmaklarında plantar fleksiyon, ayak yayının ve baldır kasında kasılma şeklinde ayaklarda spazm (balerin ayağı) görülebilir. Tetani atakları uzun süreli kas egzersizleri, emosyonel stres veya ateşli rahatsızlık ile provoke edilebilir. Larinks kasılmaları stridor veya tam hava yolu tıkanıklığına yol açabilir.

Hipokalsemi Nedenleri

Kan Ca normal düzeyde tutulması D vit., PTH ve Ca-algılayıcı reseptörlerin doğru iletişimi ile sağlanır. D vit ve PTH net etkisi kanda Ca'ü artırmak olduğuna göre hipokalsemiyi değerlendirirken D vit ile mi ilgili PTH ile mi ilgili diye düşünmek faydalı olur.

1. PTH ile ilgili: Hipoparatiroidizm (konjenital/iyatrojenik/otoimmün) ve paratiroid hormon direnci. İzole hipoPTH (OR/OD/XL) ve paratiroid bezlerin gelişimsel kusurlarının eşlik ettiği bazı kromozom bozuklukları veya sendromlarla (örn; Di-George sendromu) birlikte görülebilir. Psödohipoparatiroidi (PTH direnci) PTH'nin reseptöründe kusur sonucu gelişen duyarsızlık.
2. Ca-algılayıcı reseptör (CaSR) kusurları da uygun olmayan PTH salgısına yol açar. Normalde CaSR kan Ca düzeyindeki minimal azalmaya PTH salgısında artma ve minimal artmaya da PTH salgısında baskılanma şeklinde yanıt verilmesini sağlar. Bu reseptörlerde aktive mutasyon (fonksiyon kazanım mutasyonu) olduğunda düşük Ca'ü normal, normal Ca'ü yüksek algılar ve PTH salgısı baskılanır. Kemikten kana Ca geçişi azdır ve böbreklerde bulunan bu CaSR sayesinde renal tübüllerdeki Ca geri emilimi

de bozulur ve hiperkalsiüri olur. Hipokalsemi + paradoksal olarak hiperkalsiüri (ailevi hiperkalsiürik hipokalsemi). Tersine reseptörde inaktive mutasyon (fonksiyon kaybı mutasyonu) olduğunda yüksek Ca' u normal, normal Ca' u düşük algılar ve PTH salgısı artar. Kemikten kana Ca geçişi artar ve böbreklerde bulunan bu CaSR sayesinde renal tübüllerdeki Ca geri emilimi de artar ve hipokalsiüri olur. Hiperkalsemi + paradoksal olarak hipokalsiüri (ailevi hipokalsiürik hiperkalsemi).

**Ailevi Hiperkalsiürik Hipokalsemi: Ca düşük, P yüksek, idrar Ca/cre oranı yüksektir.

3. D vitamini ile ilgili: Malnütrisyon, karaciğer ve böbrek hastalıkları, 1- α -hidroksilaz eksikliği, D vitaminine direnç, İlaçlar-antikonvülzanlar.

Raşıtızm (Rikets): Vitamin ve mineral (kalsiyum, fosfor) eksikliği sonucu; Büyüme plağında yetersiz mineralizasyona bağlı gelişen hastalık. Kemik yapım parametresi olan alkalen fosfataz yüksektir. Riketsin en sık nedeni nutrisyoneldir (vitamin D eksikliğine bağlı yetersiz kalsiyum ve fosfor emilimi).

Rikets nedenleri

1. Mineral alımında azlık (Ca ve P alımında yetersizlik).
2. Barsaktan mineral emiliminde yetersizlik (D vitamini eksikliği, 1-alfa hidroksilaz eksikliği (VDDR tip1), vitamin D reseptöründe direnç (VDDR tip2), vit D'yi inaktive eden enzim artışı (VDDR tip3), ilaçlar (antacidler, antikonvülzanlar, steroidler), karaciğer ve böbrek yetmezliği, yağ emilim boz.
3. Böbrekten mineral atımında artış (diüretikler, hipofosfatemik rikets, renal tübüler bozukluklar, tümörün tetiklediği rikets).

D vitamini eksikliği nedenleri: Koyu deri rengi, güneş kremleri, kapalı giyim tarzı, yeterince dışarda güneş görmemek, hava kirliliği, prematürite, D vit. takviyesiz yalnız anne sütü ile beslenme.

Riketsi önlemek için 400 IU/gün D vitamini alımına ek olarak, 6. aydan itibaren tamamlayıcı gıdalar kalsiyum açısından zengin kaynakları içermelidir. Çocukluk ve ergenlik döneminde en az 500 mg/gün elementer kalsiyum alımı sağlanmalıdır.

Hipofosfatemik Rikets nedenleri

- Böbreklerden fosfor atımının arttığı genetik bozukluklar (OR, OD, XL)
- Aşırı fosfatonin (FGF23) üretimi ile ilişkili hipofosfatemik rikets (tümörler)
- Renal tübüler bozukluklar (Fanconi sendromu)
- Diğer hipokalsemi nedenleri: Yetersiz kalsiyum alımı, hipomagnezemi (PTH sentez ve salgısı azalır), hiperfosfatemi (ca'un kemikte birikimini artırır), diüretikler, fosfatlı lavmanlar, kronik böbrek yetmezliği.

HİPERKALSEMİ

Yenidoğan ve infantlarda: 10,8-11,3 mg/dL üzeri, daha büyük yaş gruplarında: 10,5-11 mg/dL üzeri.

Klinik Bulgular: Hafif hiperkalsemili hastalar (<12 mg/dL) genellikle semptomsuzdur. Orta derecede (12-14 mg/dL) ve ağır (>14 mg/dL) olan olgulardaki olası bulgular kas güçsüzlüğü, çabuk yorulma, böbrek taşı, osteopeni, halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, kabızlık, çok susama ve dehidratasyon yanı sıra kas güçsüzlüğü, reflekslerde azalma, konfüzyon, dikkat dağınıklığı ve huzursuzluktur.

Hiperkalsemi Nedenleri:

- **PTH ile ilgili:** Hiperparatiroidi (sporadik/ailesel), adenom, hiperplazi, karsinom
- **CaSR ile ilgili:** İnaktive mutasyon
- **D vit ile ilgili:** D vit fazlalığı, D vitamininin inaktif metabolitlerine dönüşümünü sağlayan enzim kusuru (24-hidroksilaz), granulomatoz hastalıklar (1-alfa hidroksilaz aktivitesi artar), lenfoma
- **Diğer nedenler:** Malignitelere tümörden salgılanan PTH-ilişkili peptidler, immobilizasyon, sendromlar (örn; Williams sendromu).

Ekstraselüler "Ca-algılayıcı reseptörler (CaSR)" paratiroid, böbrek, kemikte bulunur. Kan ca düzeyindeki eşik değerin altına düşer düşmez algılar ve paratiroid bezden PTH salgılanır. Eşik değerin üzerine çıkar çıkmaz algılanır ve PTH baskılanır. Her birey için normal kan düzeyini belirleyen işte bu CaSR'lerdir. Böbrekteki CaSR de kan Ca düzeyini algılar ve ona göre tübülden kana ca geri emilimini ayarlar. CaSR'de inaktive mutasyon (fonksiyon kaybı mut) varsa normal Ca' u düşük gibi algılar ve böbrekten Ca geri emilimini artırarak hiperkalsemiye yol açarlar. Bu arada kan Ca yüksek olduğu halde paradoksal olarak idrar Ca atılımı azalır ve hipokalsiüri olur (ailevi hipokalsiürik hiperkalsemi). Bu reseptörler kemikte de bulunduğu için kan Ca düzeyi yüksek olduğunda kemik yıkımı durdurulur, yapımı artırılır; düşük olduğunda ise kemik yıkımı artırılır, yapımı durdurulur ve normokalsemi sağlanmaya çalışılır. CaSR de inaktive mut olduğunda normal Ca düzeyini düşük gibi algılayarak kemik yıkım artışı ve hiperkalsemi gelişir.

** Ailevi Hipokalsiürik Hiperkalsemi: Ca yüksek, fosfor düşük, idrar Ca/cre oranı düşüktür.

CA-P BOZUKLUKLARINA TANISAL YAKLAŞIM

Bir hastada hipokalsemi veya hiperkalsemi saptandığında aşağıdaki tetkikler ile doğru tanıya gidilebilir.

Serum: * kalsiyum

... * fosfor
 ... * alkale fosfataz
 ... * parathormon (PTH)
 ... * 25 (OH) D3
 ... * albümin
 ... * kreatinin
 ... * magnezyum
 ... * 1,25 (OH)2 D3 (gerekirse)

İdrar: *Ca/Cre

(Bu parametreler eş zamanlı birbirleri ile ilişkili olarak değerlendirilmeli).

TANIDA ÖNEMLİ İPUÇLARI:

v PTH düzeyi Ca ve P düzeyi ile birlikte değerlendirilmelidir.

****Hipokalsemi durumunda PTH çok baskılı olmalıdır!!

HİPERKALSEMİ.....PTH N/YÜKSEK İSE = HİPERPARATİROİDİ
 Ca yüksek, P düşük ise bu artmış PTH etkisini gösterir.

****Hipokalsemi durumunda PTH çok artarak yanıt vermelidir!!

HİPOKALSEMİ.....PTH N/DÜŞÜK İSE = HİPOPARATİROİDİ
 Ca düşük, P yüksek ise bu azalmış PTH etkisini gösterir.

v Hipokalsemi veya hiperkalsemi saptandığında düşünmek gerekenler: PTH ile mi ilgili? D vit ile mi ilgili? CaSR ile mi ilgili? Mineral alımı veya atımı ile ilgili eksiklik veya fazlalık durumu mu var?

v Hipokalsemi:

PTH yanıtı yetersiz ?? (PTH eksikliği PTH reseptör kusuru/Mg eksikliği/CaSR kusuru).

D Vit etki sorunu ?? (D vit eksikliği /aktifleşme kusuru/reseptör kusuru)

Yetersiz Ca alımı ?? (alım azlığı/Ca emiliminde sorun/aşırı fosfor alımı)

v Hiperkalsemi: PTH yanıtında artış ?? (PTH fazlalığı/PTH-ilişkili peptidlerde artış (malignite, granüloamatöz hast)/CaSR sorunu)

D Vit fazlalığı ?? (Aşırı alım, inaktif metabolite dönüşüm kusuru)

Ca - Fosfor dengesizliği ? (Ca aşırı alımı/P alım azlığı, GIS veya böbrekten kaybı/kemik mineralizasyon kusuru)

TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Hipokalsemi

• Hipokalsemi PTH kusuru nedeniyle gelişmişse aktif D vit tedavisi (kalsitriol) verilir. PTH D vit aktif formu olan 1,25(OH)2D3 sentezi için gereken 1-alfa hidroksilaz enzimini aktive eder. Yokluğunda aktif D vit oluşumu azalır.

• Hipokalsemi D vit ve mineral alım azlığı nedeniyle gelişmişse yeterince mineral ve D vit verilir. Ağızdan veya ağır olgularda parenteral Ca verilebilir. Eğer hastada karaciğer veya böbrek yetmezliği veya aktif forma dönüştüren enzim eksikliği varsa aktif D vit (kalsitriol) verilir.

• Hipokalsemi ve rikets D vit reseptör kusuru nedeniyle geliyorsa barsaktan emilim olamadığından parenteral Ca ted gerekir.

• CaSR kusuruna bağlı hipokalsemide klinik genelde hafif olur ve tedavi gerektirmez. Ca'u yükseltmeye çalışmak idrarla atımı artırıp nefrokalsinoz riskini artırmaktadır. Bu olgularda idrarla Ca atımını azaltan hidroklorotiyazid kullanılabilir.

Hiperkalsemi

1. Hiperkalsemi saptanan hastada sebep PTH fazlalığı ise altta yatan neden saptanarak cerrahi olarak tedavi edilir.

2. Hiperkalsemi saptanan hastada sebep D vit fazlalığı ise D vit alımı durdurulur, Ca alımı kısıtlanır, ağır veya semptomatik olgularda zorlu diürez+loop diüretik, gerekirse glukokortikoid ve bifosfonatlar kullanılabilir. Akut durumlarda kalsitonin de kullanılabilir.

3. Hiperkalsemi CaSR'de kusura bağlı ise ağır ve semptomatik olmadığı sürece tedavi gerektirmez. Semptomatik ise CaSR'ün algılama eşliğini değiştiren kalsimimetik ajanlar kullanılabilir. Çok ağır olgularda paratiroidektomi gerekebilir.

KAYNAKLAR

1. Tiroid hastalıkları. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dünder BN, Abacı A, Akçay T, editörler. Temel Çocuk Endokrin. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul; 2013:315-382.
2. Kalsiyum-fosfor metabolizması ve vitamin D ile ilişkili hastalıklar. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dünder BN, Abacı A, Akçay T, editörler. Temel Çocuk Endokrin, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul; 2013:539-630.
3. Kalsiyum-fosfat dengesinin düzenlenmesi. Filiz Tütüncüler, Emine Dilek. Yurdakök Pediatri. Yurdakök M, editör. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara; 2017.
4. Tiroid hastalıkları. Darendeliler F, Aycan Z, Kara C, Özen S, Eren E, editörler. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet, İstanbul Tıp Kitabevleri, İstanbul; 2021:1057-1223.
5. Kalsiyum-fosfor metabolizması ve vitamin D ile ilişkili hastalıklar. Darendeliler F, Aycan Z, Kara C, Özen S, Eren E, editörler. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet, İstanbul Tıp Kitabevleri, İstanbul; 2021:1721-1912.

i- Hipofiz Hastalıkları, Diabetes İnsipidus ve Uygunsuz ADH

Prof. Dr. Ahmet Uçar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ

Erişkin insanda total vücut ağırlığının %60'ı sudan oluşur iken yenidoğan döneminde ve yaşamın ilk üç ayında bu oran %70-80 civarındadır. Organizmada ekstraselüler alanda ana iyon sodyum (Na⁺), intraselüler alanda ise potasyum (K⁺), magnezyum (Mg⁺⁺) ve organik fosfattır (PO₄-3). Bu iyonlar ekstraselüler ve intraselüler kompartmanların ozmolalitesinden sorumlu ana öğelerdir. Kompartmanlar arası tonisite farkını bu iyonlar sağlar iken glukoz ve üre gibi moleküller hastalık durumlarında ozmolalitenin belirlenmesinde daha önemli olmaktadır. Zira normal bireylerde bu moleküllerin kompartmanlar arasında pasif geçişi söz konusudur. Hastalık durumlarında (insülin bağımlı diyabet gibi) bu moleküllerin (glukoz gibi) kompartman tonisitesini artırıcı etkisi önemli olmaktadır. Organizmada plazma ozmolalitesi 285±2 mosm/kg gibi oldukça dar bir aralıkta tutulmaktadır. Plazma ozmolalitesi günümüzde ozmometri ile kolayca hesaplanmakla birlikte Pozm=2 x plazma [Na⁺]+ plazma [glukoz (mg/dL)]/18 + [üre (mg/dL)/28] formülü ile kabaca hesaplanabilir. Normal insanda idrar ozmolalitesi 400 mosm/kg ve 500 mosm/kg arasındadır. Böbreklerde idrarı maksimum konsantre edebilme yeteneği (~1 000 mosm/kg) postnatal altıncı ayda erişkin düzeylerine ulaşır. Ekstraselüler kompartmanda tonisiteyi ön hipotalamusta yer alan ozmoregülatör sistem kontrol eder; bu kontrol büyük oranda susama hissinde değişiklik ve arjinin vazopressin (AVP) salgısı ile sağlanır. Bulantı, ağrı, karın ağrısı gibi ozmotik olmayan uyaranlar da ekstraselüler kompartman ozmolalitesini AVP salgısını artırarak etkileyebilir. AVP memelilerdeki antidiüretik hormondur; ve serbest su dengesini ve plazma ozmolalitesinin ana düzenleyicisidir. Vazopressin plazma sodyum konsantrasyonunu regüle eder. Ancak, vücut total sodyum miktarını kontrol etmez. Dolayısı ile total vücut hacmi üzerindeki etkisi azdır. Vazopressin hipotalamusta magnozölüler nöronlardan salgılanarak aksonal transport ile hipofiz sapını geçerek akson sonlanmalarından oluşan arka hipofize gider. Hiperozmolalite ve volüm kaybı gibi fizyolojik uyarılar AVP salgısını uyarır. Dolaşımdaki AVP distal tübül ve toplayıcı kanallardaki epitel hücrelerinin bazolateral yüzeyindeki Vazopressin 2 reseptörlerine (V2R) bağlanarak su kanallarının [akuaporin 2 (AQP2)] epitel hücrelerinin luminal yüzeyine geçişini sağlar.

Susuzluk durumunda artan plazma ozmolalitesi arka hipofizden AVP salgısını uyarır. Vazopressin idrar ozmolalitesini plazma

ozmolalitesine göre daha fazla artırarak idrar ozmolalitesini 1000 mosm/kg'ye kadar çıkarabilir. Eğer AVP serbest su dengesini sağlayamaz ise plazma ozmolalitesinde artış susama hissinin uyarır. Susama hissi intakt olduğu sürece plazma ozmolalitesi normal aralıkta tutulabilir. AVP sentezi %80-90'ın altına düştüğünde veya AVP'ye reseptör düzeyinde yanıtızlığın olduğu durumlarda diabetes insipidus (Dİ) sendromu ortaya çıkar.

EPİDEMİYOLOJİ

Genel toplumda Dİ sıklığı 3/100 000 olarak tahmin edilmekte, erkeklerde (%60) kızlara göre biraz daha insidansı fazladır. X'e bağımlı nefrojen Dİ oldukça nadir olup VR2 gen mutasyonlarının erkeklerde sıklığı 4/1000000 olarak bildirilmektedir.

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Santral Dİ

Santral Dİ AVP sentezinin kalıcı veya geçici yetersizliği ile karakterizedir. Arjinin VP düzeyinde %80-90'ın üzerinde azalma serbest su klirensi kontrolünde yetersizliğe yol açabilir.

Başlıca santral Dİ nedenleri:

1. Kafa travması
 2. Primer/tümör metastazları
 3. Granüloma, sarkoidoz, histiositoz
 4. Enfeksiyonlar (örnek: Tüberküloz menenjit)
 5. Cerrahi
 6. Genetik nedenler-otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağımlı (AVP-Nörofizin II ve Akuaporin 2 gen mutasyonları)
 7. Otoimmünite-hipofizit
 8. İlaçlar (fenitoin, karbamazepin, valproat) nefrojen Dİ
- AVP böbreklerde etkisinde azalma veya yokluk ile karakterizedir.

Başlıca nefrojen Dİ nedenleri:

- *Akkiz nedenler
- Hipopotasemi, hiperkalsemi, hiperkalsiyuri
- Üreterlerin psödoobstrüksiyonu
- İlaçlar (demeklosiklin)
- *Genetik nedenler [%90 X'e bağımlı resesif (V2R), %10 otozomal resesif/dominant AQP2]

KLİNİK

Dİ'nin tanımlayıcı ana bulgusu polidipsi ve poliyuridir. Poliyuri genel olarak günlük idrar çıkışının yaklaşık olarak 40 mL/kg/gün veya 2 L/m²'nin üzerinde olması şeklinde tanımlanabilir.

Santral Dİ'de hastanın poliyuri ve polidipsi dışında bir yakınması yoktur. Altta yatan nedene göre iştah azlığı/fazlalığı, kabızlık ve nedeni bilinmeyen ateş poliyuriye eşlik edebilir. Hipotalamo-hipofizer bölgeye yönelik cerrahi veya travma sonrası izlemde su dengesinde üçlü yanıt gözlenebilir:

1. Cerrahiye/travmaya bağlı ödem nedeni ile dört güne kadar devam edebilen Dİ evresi.
2. Hasar gören bölgede nekroza bağlı artan serum AVP nedeni ile 4-12 gün sürebilen uygunsuz AVP/ADH sendromu
3. Kalıcı hücre ölümüne bağlı kalıcı santral Dİ.

Bazı hastalarda hasarın yerine göre izole ikinci faz da görülebilir. Nefrojen Dİ'de de klinik bulgular etiyojolojiye göre değişebilmektedir. Fizik bakıda büyüme gelişme geriliği saptanabilir. Kabızlık ve ateş gibi spesifik olmayan şikayetler gözlenebilir.

RADYOLOJİ

Radyolojik olarak hipofizde parlak nokta adı verilen oluşumun yokluğu Dİ lehine yorumlanabilir. Parlak nokta AVP- nörofizinin II ve kopeptin üçlüsünden oluşan paketleri temsil etmektedir. Ancak bu noktanın olmaması santral veya nefrojen Dİ ayırıcı tanısında çok faydalı değildir.

LABORATUVAR BULGULARI

Susama hissini intakt olduğu olgularda bazal serum Na⁺ ve plazma ozmolalitesi normaldir. Bu nedenle poliyuri bulgusu doğrulanmış hastalarda susuzluk/sıvı kısıtlama testi sıklıkla yapılmaktadır. Bu testte 6-10 saat süre ile hastalar saatlik/iki saatte bir vücut ağırlığı, serum Na⁺ düzeyi, plazma ve idrar ozmolalite ölçümleri ile izlenmektedir. İzlem sırasında hastanın tartısında %3'ten fazla kayıp veya serum Na⁺ düzeyi 145 meq/L üzerinde olur ise test sonlandırılarak dezmopressin (subkütan veya oral) uygulanarak yanıt değerlendirilir. Dezmopressin sonrası idrar ozmolalitesi 300 mozm/kg üzerine çıkmış ise santral Dİ, 300 mozm/kg altında ise nefrojen Dİ tanısı konulur. Parsiyel formların tanısının konulmasında plazma AVP ve plazma ozmolalite ilişkisini değerlendiren normogramdan yararlanılır.

AYIRICI TANI

Poliyuri bulgusu doğrulanmış hastada diabetes mellitus (DM) öncelikle dışlanmalıdır. Semptomatik hastada tam idrar tetkiki ve serum glukozu ölçümü DM dışlamada etkin tarama tetkikleridir.

Poliyuri ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken primer polidipsinin iki ana nedeni tanımlanır:

1. Psikojenik Polidipsi: Aşırı su alımı ve plazma AVP'nin baskılanması ile karakterizedir. Kognitif defekte bağlı olarak gelişir. Oyun çocukluğu döneminde dahi gözlenebilir.

2. Dipsojenik Polidipsi: Normal bireylerde susama hissini uyaran Pozm eşik değeri AVP salgısını uyaran Pozm değerinden daha yüksektir. Susama hissine yol açan Pozm eşikliğinin düşmesi dipsojenik polidipsiye yol açar. Otoimmün hastalıklarda ve sarkoidoz gibi granülomatöz hastalıklarda gözlenebilir.

TEDAVİ VE PROGNOZ

Santral Dİ

Santral Dİ tedavisinde büyük çocuk ve adolesanda dezmopressin ile yerine koyma tedavisi uygulanır. Bu ilacın çeşitli formları bulunmaktadır. Tedavi dozları bireysellik göstermektedir. Süt çocukluğunda ve küçük çocuklarda serbest sıvı alımının sağlanması, meyve suyu gibi solüt içeriği yüksek sıvıların alımının kısıtlanması semptomların remisyona yardımcı olabilmektedir. Seçilmiş olgularda düşük doz parenteral veya oral dezmopressin, tiazid diüretikleri, klorpropamid ve klofibrat denenebilmektedir. Kalıcı santral Dİ yaşam boyu tedavi gerektirmektedir. Otozomal dominant kalıtım gösteren bazı santral Dİ tanılı hastalarda erişkin dönemde medikal tedavi ihtiyacı kaybolabilmektedir. Dİ DM, optik atrofi ve sağırılık (DIDMOAD) sendromunda yıllık ön hipofiz hormon paneli değerlendirilmelidir. Etiyojinin belirlenemediği santral Dİ hastalarında iki yıl süre ile altı ayda bir, sonra yılda bir kez olmak üzere toplam beş yıl süre ile hipofiz manyetik rezonans görüntüleme ile malignite açısından izlem önerilmektedir.

Nefrojen Diabetes İnsipidus

Nefrojen Dİ'de düşük sodyumlu diyet, tiazid diüretikleri, amilorid ve steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaçlar (indometasin, ibuprofen gibi) kullanılmaktadır. Parsiyel nefrojen Dİ'de yüksek doz dezmopressin tedavisi denenebilir. Nefrojen Dİ yaşam boyu tedavi gerektirmektedir. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ve kronik böbrek yetersizliği gözlenir.

UYGUNSUZ ANTI-DİÜREZ SENDROMU

GİRİŞ

Uygunsuz anti-diürez sendromu hipotonik hiponatremi ve bozulmuş idrar dilüsyonu ile karakterizedir. Uygunsuz anti-diüretik hormon (ADH) sendromu olarak da adlandırılmaktadır. Ancak hastaların %90'ında plazma ozmolalite değeri ile uyumsuz olarak normal veya yüksek plazma ADH değeri saptanırken hastaların %10'unda plazma ADH değeri ölçülemez. Plazma ADH değerinin ölçülemediği hastalarda ADH benzeri bir maddenin aynı klinik ve biyokimyasal tabloya yol açabildiği gösterilmiştir. Ayrıca son yıllarda böbrek distal tübül ve toplayıcı

kanallarda esas hücrelerin interstisyel yüzeyinde yer alan V2 reseptörüne ait genin fonksiyon kazanım mutasyonuna bağlı olarak da X'e bağımlı kalıtım gösteren nefrojen uygunuz anti-diürez sendromu da tanımlanmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

Uygunuz anti-diürez sendromunun sıklığı yaş ile artmaktadır. Son yıllarda çocuklarda da sıklığında artış bildirilmektedir. Çocuklarda ve yaşlılarda çeşitli enfeksiyonlar (özellikle merkezi sinir sistemi ve akciğer enfeksiyonları) nedeni ile hastaneye yatırıldıklarında hiponatremi sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Uygunuz anti-diürez sendromu hipotonik sıvılar, ilaçlar ve organizmanın stres yanıtı gibi nedenlerle hastanede yatan post-operatif dönemdeki hastalarda da daha sık görülmektedir.

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Birçok hastada uygunuz anti-diürez sendromunun etiyolojisi ve patogenezi iyi bilinmemektedir. Bu hastalarda genel olarak ozmotik olarak uygunuz anti-diürez ve susama gözlenir. Polidipsiye idrarda hafif dilüsyon defekti ilave olabilir. Ekstraselüler sıvı artışı sonrası sempatik uyarı ile atriyal natriüretik peptid düzeyleri artar, renin-anjiyotensin-aldosteron eksenini baskılanır ve ekstraselüler sıvı hacminde minimal azalma olur. Ancak genel olarak hastalar övolemik kabul edilir. Uygunuz anti-diürez sendromu çeşitli malignitelerde (küçük hücreli akciğer kanseri gibi) paraneoplastik sendrom olarak da tanımlanmıştır. AVP reseptör 2'nin aktive edici mutasyonlarına bağlı olarak son yıllarda nefrojen uygunuz anti-diürez sendromu da tanımlanmıştır.

KLİNİK

Uygunuz anti-diürez sendromu tanısı konulan hastalar genellikle asemptomatiktir. Klinik bulgular hiponatreminin gelişme süresi ve hiponatreminin ağırlığı ile ilişkilidir. Nefrojenik uygunuz anti-diürez sendromunda klinik bulgular yaşamın ilk 3-12 ayında ortaya çıkar. Klinik asemptomatik olabileceği gibi halsizlik, güçsüzlük, anoreksi, baş ağrısı, konfüzyon ve koma tablosu gibi bulgularla gürültülü de olabilir. Hiporefleksi, ataksi ve miyokloni ile karakterize akut serebral ödem gözlenebilir.

LABORATUVAR BULGULARI

Hipoozmolalite, hiponatremi, düşük serum üre ve ürik asit düzeyleri sık görülen laboratuvar bulgularıdır. İdrarda sodyum atılımı artmıştır.

AYIRICI TANI

Uygunuz anti-diürez sendromu ayırıcı tanısında serebral tuz kaybı düşünülebilir. Serebral tuz kaybı olgularında hipovolemiye bağlı hemodinamik yetersizlik bulguları (hipotansiyon gibi) de klinik tabloya eşlik edebilmektedir. Ayrıca idrar sodyum atılımı uygunuz anti-diürez sendromda saptanana göre daha yüksektir. Son yıllarda serebral tuz kaybı tanısının geçerliliği tartışılmaktadır.

TEDAVİ VE PROGNOZ

Uygunuz anti-diürez sendromunda tedavi sıvı kısıtlamasına dayanır. Hastanın aldığı total sıvı miktarı idrar miktarından 500 mL/m² kadar düşük olmalıdır. Semptomatik hiponatremide sıvı kısıtlamanın yanında intravenöz %3 NaCl ile semptomlar kontrol altına alınmalıdır. Serum sodyum konsantrasyonundaki artış 1 meq/L/saat hızında olmalıdır. Serum sodyumunun hızlı artışı santral pontin miyelinoz tablosuna yol açabilir. Son yıllarda V2 R antagonistleri olan vaptan grubu ilaçlar (oral tolvaptan ve parenteral konivaptan) da uygunuz anti-diürez sendromu tanılı hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca sıvı kısıtlamasına ek olarak lityum, demeklosiklin ve oral üre tedavileri de denenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Robertson GL, Cheetham T. Disorders of water metabolism and transport systems. In: Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS, editors. Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism. New York: McGraw Hill Education; 2017:885-919.
2. Hochberg Z, Rogol AD, Chrousos GP, Belgorosky A. Water and electrolytes. In: Practical algorithms in pediatric endocrinology. Basel: Karger; 2017:56-64.
3. Sritvasa A, Majzoub J. Disorders of the posterior pituitary. In: Sperling M, Majzoub J, Menon RK, Stratakis C, editors. Sperling pediatric endocrinology. Elsevier; 2021:357-383.

j- Çocukluk Çağında Obezite ve Metabolik Sendrom

Doç. Dr. Fatma Dursun

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tanım

Obezite vücut yağ (adipozite) oranında artış ile karakterize bir durumdur. Obezitenin tanımında sıklıkla vücut kütle indeksi (VKİ) kullanılır. Vücut kütle indeksi vücut ağırlığının (kilogram) boyun karesine (metrekare) bölünmesiyle hesaplanan bir matematik formülüdür (kg/m^2). Popülasyon taramalarında VKİ ile adipozite ve aşırı kiloluluk arasında güçlü bir korelasyon bulunmaktadır. Ancak, hesaplanan VKİ değerinin bazı durumlarda güvenilir olmadığını hatırlamak gerekir. VKİ değeri her zaman yağ ve kas dokusu ayırımını yapamaz ve vücut yağ dağılımını göstermez. Örneğin; çok egzersiz yapan (atletik yapıda) bir çocukta kas kitlesi artmış olmasına rağmen VKİ yüksek olup yanlış olarak adipozitede artma izlenimi verebilir. Ancak yine de VKİ popülasyon taramalarında adipozite değerlendirmek için iyi bir yöntemdir.

Dünya Sağlık Örgütü VKİ değeri 25 ile 30 arasındaki erişkinleri aşırı kilolu, 35'in üzerindeki ise obez olarak tanımlar. Pediatrik yaş grubunda kız ve erkek çocuklar için farklı, yaşa göre VKİ persentil eğrileri kullanılmaktadır. Çocuk ve adolesanda VKİ persentili 85'in üzerinde fakat 95'in altında ise aşırı kilolu, 95'in üzerinde ise obez, 99'un üzerinde (VKİ Z-skoru $\geq 2,33$) ise aşırı obez olarak tanımlanır. Uluslararası Obezite Çalışma grubu (*The International Obesity Task Force*) prevalansların karşılaştırılmasına imkan veren uluslararası standart büyüme eğrileri oluşturmuştur. Ancak her ülke de kendi persentil eğrilerini oluşturmaktadır. Türk çocukları için de oluşturulmuş VKİ persentil eğrileri bulunmaktadır.

Prevalans ve Epidemiyoloji

Çocukluk çağı obezitesi prevalansı son 30 yılda dünya çapında büyük oranda artmıştır. Güncel raporlara göre ABD'de çocuk ve adolesanların yaklaşık üçte biri aşırı kilolu veya obezdir. Dünyada çocukluk çağı obezitesi prevalansı 1990'da %4,2'den 2010 yılında %6,7'ye çıkmıştır. Türkiye'de ülke çapında obezite prevalans verileri bulunmamaktadır. Ancak 2000-2010 yılları arasında çeşitli coğrafi alanlarda yapılan bölgesel çalışmalarda, 6-16 yaşlarda çocukluk çağı aşırı kiloluluk prevalansı %10,3-17,6, obezite prevalansı ise %1,9-7,8 olarak bildirilmiştir. Çalışmalarda bildirilen en sık risk faktörleri yüksek geliri aile, büyük şehirde yaşamak, anne babanın obez olması, yüksek doğum ağırlığı, şekerli içeceklerin tüketimi ve televizyon veya bilgisayarda uzun süre geçirilmesidir.

Etiyoloji, Belirleyiciler ve Risk Faktörleri

Obezite genetik ve genetik olmayan faktörlerden etkilenen kompleks, çok faktörlü bir durumdur. Obezite nedenlerini başlıca beş ana başlıkta sınıflandırabilir:

1. Eksojen (basit) obezite
2. Monojenik obezite
3. Sendromik obezite
4. Endokrin nedenlere bağlı obezite
5. İyatrojenik (ilaçlar, steroidler)

1. Eksojen obezite

En sık obezite nedenidir. Çocuk ve adolesanda obezite yetersiz fiziksel aktivite ve/veya sağlıksız beslenmenin yol açtığı enerji fazlalığı ya da aşırı enerji alımına bağlı gelişir. Enerji alımının enerji kullanımına göre orantısız olarak fazla olması nedeniyle sürekli bir pozitif enerji dengesinde bulunmanın doğurduğu bir sonuçtur. Genetik ve sosyal faktörler (sosyo-ekonomik durum, etnik köken, medya ve pazarlamanın etkisi ve fiziksel çevre) enerji alımını ve kullanımını etkilemektedir. Mevcut veriler süt çocukluğu döneminde yüksek enerji alımı ve çocukluk döneminde şekerle tatlandırılmış içeceklerin artmış miktarda tüketiminin çocukluk obezitesi riski ile prospektif olarak ilişkili olduğuna işaret eder. Enerji alımı ve enerji sarfi dengesi kapsamında düşük fiziksel aktivite seviyeleri televizyon ve bilgisayar gibi diğer ekranlı cihazlarda uzun zaman geçirilmesi de çocukluk obezite riskini artırmaktadır.

2. Monojenik obezite

Obezite nedenleri arasında nadir görülen tek gen defektleri bulunmakta olup leptin sinyal yolağında anormallikler monojenik obeziteye neden olur. Erken süt çocukluğu döneminde çok belirgin obezite görülürse leptin veya melanokortin-4 reseptör anomalileri konusunda şüphe uyanmalıdır. Bunlar son derece nadir durumlardır. Pediatrik obeziteye en sık neden olan tek gen defekti melanokortin-4 reseptör mutasyonudur.

3. Sendromik obezite

Obezite çeşitli genetik sendromlar ile birlikte de görülebilir. Bunlar arasında Prader-Willi sendromu, Bardet-Biedl sendromu

ve Alstrom sendromu sayılabilir. Genetik sendromlar ve tek gen defektleri obezitenin nadir görülen nedenleri olup referans merkezlerine yönlendirilen hastaların %1'inden azında tespit edilmiştir. Bu hastalarda obezite dışında dismorfik bulgular ve mental gerilik eşlik eder.

4. Endokrin nedenlere bağlı obezite

Obezitenin endokrin nedenleri arasında hipotiroidi, büyüme hormonu eksikliği veya direnci ve kortizol fazlalığı en klasik örnekler olarak sayılabilir. Psödohipoparatiroidizm, Gs-alfa inaktive edici mutasyonu ile ortaya çıkan bir durum olup obezite ile ilişkilidir. Bu hastalık kısa boy, obezite, iskelet defektleri ve hedef organlarında Gs-alfayı aktive eden çeşitli hormonlara (örneğin, paratiroid hormon) rezistans ile karakterizedir. Endokrin hastalıklara bağlı obezitede genellikle obeziteye boy kısalığı da eşlik eder.

Doğuştan veya kazanılmış hipotalamus anomalileri çocuk ya da adolesanlarda ciddi bir obezite durumuna yol açar. Hipotalamus hasarı (infiltratif hastalık, tümör ya da tedavi sonrası kazanılmış yapısal hasar) sıklıkla hızlı seyreden bir obeziteye yol açar. Kilo alımı hipotalamusta normalde açlık ve tokluk ile enerji dengesini kontrol eden merkezlerin hasarı sonrasında ortaya çıkar.

İyatrojenik Nedenler

İyatrojenik nedenler de obezite riskini artırmaktadır. Bunlar arasında hipotalamus hasarına yol açan kraniyal irradiasyon, veya cerrahi, psikotrop ilaçlar (olanzepin ve risperidon), steroidler ve hormonal kontrasepsiyon (depo medroksi progesteron asetat) sayılabilir.

Komorbiditeler ve Komplikasyonlar

Obezite pek çok kronik hastalık için riski artıran bir durumdur. Bunlar arasında hipertansiyon, dislipidemi, diabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalık (KVH), astım, uyku apnesi, osteoartrit, karaciğer yağlanması (alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması: NAFLD), polikistik over sendromu ve psikososyal komplikasyonlar bulunmaktadır. Burada total vücut yağı yanında adipoz dokunun depo edildiği spesifik bölge de (visseral veya subkütan) önem taşır. Yapılan pek çok çalışmada visseral yağ dokusunun insülin direnci, hipertansiyon ve hepatik steatoz gibi komorbiditeleler için prediktif önem taşıdığı gösterilmiştir.

Obezitenin pek çok metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonunun kökenindeki ortak payda insülin direncidir. Obeziteye en sık eşlik eden biyokimyasal bozukluk hiperinsülinemidir. Tip 2 DM'nin patogeneziindeki ilk basamak insülin direnci ve bunu telafi etmek için oluşan hiperinsülinemidir. Bundan sonraki basamak ise erken insülin salınımında (birinci faz insülin salınımı) bozulma olup bu, post prandiyel ve daha sonra açlık hiperglisemisine yol açar.

Metabolik Sendrom

Sendrom X ya da metabolik sendrom (MetS) olarak tanımlanan metabolik bozukluk grubunun kökenindeki ortak başlangıç noktası insülin direncidir. Çocukluk çağında metabolik sendrom kardiyovasküler hastalık ile ilişkili bir grup risk faktöründen oluşur ve bunlar arasında insülin direnci, obezite, hiperlipidemi ve hipertansiyon yer alır. Obez çocuklarda aterosklerotik sürecin erken basamakları gösterilmiştir. Ateroskleroz gelişiminde endotel disfonksiyonu erken basamağı oluşturur. Periferik arter intima-media kalınlığı (IMT) ateroskleroz için yardımcı bir belirteç olup IMT'de artma obez çocuk ve adolesanlarda gösterilmiştir.

Çocuk ve adolesanlarda metabolik sendromun tanımı için klinikte kullanılacak tanı kriterlerine gereksinim olduğu tartışılmış ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (*IDF-International Diabetes Foundation*) gençler için tanı kriterleri yayımlamıştır. IDF kriterleri 10 yaş üzeri için kullanılır:

Obezite ile; en az ikisinin varlığında metabolik sendrom tanısı konur;

1. Trigliserid düzeyinin 150 mg/dL'nin üzerinde olması
2. HDL <40 IU/L
3. Prediyabet/insülin direnci (açlık kan şekeri>100 mg/dL)
4. Hipertansiyon (130/85 mmHg>)

Artan obezite prevalansına paralel olarak karaciğer yağlanması (NAFLD) ABD'de çocuklarda en sık görülen kronik karaciğer hastalığı nedeni haline almıştır. NAFLD genellikle asemptomatik olduğu için tespit edilmesi için tarama gerekir. Serumda karaciğer enzimleri yüksek bulunursa bu karaciğer hasarına işaret edebilir.

Pulmoner komorbiditeler içerisinde obstrüktif uyku apnesi ve obezite hipoventilasyon sendromu bulunur. Bu sendromda uyku sırasında uzamış kısmi üst solunum yolu obstrüksiyonu ve/veya aralıklı tam obstrüksiyona (uyku apnesi) bağlı solunum bozukluğu söz konusudur. Semptomlar arasında gece horlama (aralıklı duraklamalar, iç çekme/nefes açlığı ve gürültülü solunum), uyku düzensizliği sayılabilir. Obstrüktif uyku apnesi ile hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, davranışsal bozukluklar ve düşük okul performansı arasında ilişki vardır. Obez çocuklarda astım sıklığı da artmıştır.

Ortopedik komplikasyonlar arasında femur başı epifizinde kayma, genu valga, tibia vara (Blount hastalığı) ve kırıklar sayılabilir. Femur başı epifizinde kayma kalça veya diz eklemine ağrı ve kalçanın internal rotasyonunda kısıtlanma ile bulgu verir. Blount hastalığı diz eklemine medial kısmında ağrı ile bulgu verir.

Dermatolojik komplikasyonlar: Obezite deri direncini değiştirir ve altta yatan psöriasis gibi hastalıkları olumsuz etkileyebilir. Obezitenin deri bulguları arasında akantozis nigrikans, fibroma pendulans (akrokordon ya da "skin tag") sayılabilir. Akantozis

nigrikans obezite, T2DM ve insülin direnci ile ilişkili bir deri bulgusudur. Akantozis nigrikans epiderminin kadifemsi kalınlaşması olup daha çok fleksör deri katlantılarında görülür: aksilla, arka servikal bölge ve umbilikus gibi. Fizik muayenede lezyonlar koyu kahverengi kalınlaşmış plaklar tarzında görülür. Obezite genç kızlarda ve kadınlarda hiperandrojenizm ile de ilişkili olup, akne vulgaris, hirsütizm ve androjenik alopesiye yol açar.

Klinikte Değerlendirme

İki yaş üzerindeki her çocuğun VKİ değeri yılda en az bir kere, ölçülmüş boy ve vücut ağırlığı değerleri ile hesaplanmalı ve uygun büyüme kartına işlenmelidir. Çocuğun VKİ persentili ve büyüme eğrisindeki trendler klinik izlemlerinde ara dönemdeki gelişmelerin gösterilmesi açısından da değer taşır. Vücut kütle indeksine göre düşük vücut ağırlığı (5 persentilin altı), normal kiloluluk (5 ve 85 persentil arası), aşırı kiloluluk (85 ve 95 persentil arası) ve obezite (95 persentil ve üzeri) tanımlanır.

Aşırı kilolu veya obez çocuğun değerlendirilmesi detaylı bir öykü ve fizik muayene ile başlamalıdır. Sonraki basamakta laboratuvar, radyoloji çalışmaları istenebilir. Değerlendirme aynı zamanda altta yatan tedavi edilebilecek nedenleri ve komorbiditeleri kapsamalıdır. Genel yaklaşımda tüm hastaların değerlendirmesinde belli tarama testleri kullanılmalı, ancak gerektiği zaman daha ileri değerlendirme için hastaya özgün testler yapılmalıdır.

Öykü

Öykü aşırı kilo alımının başlangıç yaşını, çocuğun beslenme ve egzersiz alışkanlıklarını içermelidir. Başlangıç yaşı aşırı beslenme ile genetik nedenler arasında ayırıcı tanı yapma açısından önemlidir. Zira sendromik obezite genel olarak iki yaştan önce başlar. Obezite ile ilişkili tek gen defektleri de erken başlangıçlı obezite nedenleri arasındadır. Beslenme ve fizik aktivite öyküsünden alınan bilgiler tedavide üzerinde durulması gereken alanları ortaya çıkarma açısından önemlidir. Örneğin; aşırı miktarda ve kontrolsüz gıda tüketimi bir yeme bozukluğuna işaret edebilir. Öğün atlama (özellikle sabah kahvaltısı) ile aşırı kiloluluk veya obezite arasında ilişki gösterilmiş olmakla beraber bu bir neden sonuç ilişkisi olarak gösterilememiştir. Öykü alınırken tüm ilaçlar ve bunlar arasında kilo alımına yol açanlar dikkatli incelenmelidir. Bu grupta antipsikotikler (tioridazin, risperidon ve lityum karbonat), trisiklik antidepresanlar (amitriptilin), anti epileptik ilaçlar (valproat, karbamezapin, gabapentin) ve hormonlar (özellikle kortikosteroidler) önem taşır.

Sistemlerin gözden geçirilmesi sırasında altta yatan nedenler ve komorbiditeler araştırılmalıdır. Örneğin; hızlı kilo alımı ile beraber kısa sürede ortaya çıkan obezitede şu olasılıklar dikkate gelmelidir: ilaca bağlı kilo alımı, majör psiko-sosyal tetikleyiciler (örneğin, depresyon), endokrin nedenler (örneğin; Cushing

hastalığı, hipotalamik tümör). Aile öyküsünde bir ya da her iki ebeveynde obezite bulunması çocuktaki obezitenin erişkin yaşa dek kalıcı olması konusunda önemli bir prediktördür. Aile öyküsü alınırken birinci derece akrabalarında (anne-baba ve kardeşler) obezite olup olmadığı sorulmalıdır.

Fizik muayenede komorbiditelerin varlığı ve altta yatan etiyolojiler araştırılmalıdır. Bu değerlendirmede dismorfik bulgular bulunması genetik bir sendromun altta yattığına dikkat çekebilir. Muayene sırasında vücut yağ dağılımına dikkat edilmelidir. Örneğin; aşırı gıda alımından kaynaklanan eksojen obezite durumlarında adipozitede gövde ve ekstremiteleri içeren genel bir artış vardır. Buna karşın, sentripetal yağ dağılımı (interskapular alan, yüz, boyun ve gövde) Cushing sendromu şüphesi uyandırır. Abdominal obezite (aynı zamanda santral, visseral, android veya erkek tipi obezite olarak da adlandırılır) MetS, PKOS ve insülin direnci gibi komorbiditeler ile bir arada görülür. Vücut kütle indeksi değerinin hesaplanması yanında bel çevresinin ölçümü bu komorbidite risklerini taşıyan hastaların ayırt edilmesinde önem taşır. Farklı etnik gruplardan gelen Amerikalı çocuklar için bel çevresi standartları mevcuttur.

Kan basıncı ölçümü uygun boyutta manşon kullanılarak yapılmalıdır. Manşonun içerisindeki hava torbası kol çevresinin en az %80'ini örtmelidir (hava kesesinin eni kol çevresinin yaklaşık %40'ı olmalıdır). Hipertansiyon aşırı kilolu veya obez çocuklarda uzun dönemde KVH riskini artırır. Buna ek olarak hipertansiyon Cushing sendromunun bir bulgusu olabilir. Hipertansiyon tanısı için kan basıncı ölçümünün yaş, cins ve boy için 95. persentilin üzerinde olması ve üç farklı zamanda ölçümde aynı şekilde yüksek bulunması gerekmektedir. Çocuk ve adölesanlarda cins, yaş ve boy için spesifik kan basıncı persentili referansları kullanılmalıdır.

Eksojen obezitenin genetik veya endokrin anomalilere bağlı obeziteden ayrımında boy ve boy uzama hızı yardımcı olur. Eksojen obezite boy uzama hızını artırır bu nedenle obez çocukların pek çoğu yaşları için uzun boyludur. Buna karşın endokrin ve genetik kökenli obezite durumlarının pek çoğunda boy kısalığı mevcuttur.

Baş, gözler ve boyun muayenesi de obezite ve/veya komorbiditedelerinin etiyolojisi için ipuçları verebilir. Retinada periferde pigment grupları görülmesi retinitis pigmentosa düşündürülebilir, bu durum Bardet-Biedl sendromunda görülür. Tonsil hipertrofisi obstrüktif uyku apnesi durumunu düşündürülebilir. Hipotiroidi durumunda kuru, kaba veya kolay kırılan saç mevcut olabilir. Stria veya ekimozlar Cushing sendromunun bulguları olabilir ancak stria esas olarak hızlı kilo alımına bağlı olarak subkütan yağ dokusunda hızlı artışa işaret eden bir durumdur. Akantozis nigrikans, insülin direncinin bir bulgusu olup T2DM riskine işaret eder. Hirsütizm, PKOS veya Cushing sendromunda görülebilir.

Kas ve iskelet sisteminin muayenesi obezitenin etiyolojisi ve komorbiditeleri açısından önemli olabilir. Gode bırakmayan

ödem hipotiroidi işareti olabilir. Post aksiyel polidaktili Bardet-Biedl sendromunda görülebilir. Küçük el ve ayaklar Prader-Willi sendromu düşündürülebilir. İnmemiş testis, küçük penis ve skrotum hipoplazisi Prader-Willi veya Bardet-Biedl sendromunda görülebilir. Prader-Willi sendromunda süt çocukluğu döneminde belirgin hipotoni ve kaba motor becerilerde gecikme görülür.

Laboratuvar Testleri

Çocuk ve adölesanlarda aşırı kiloluluk ve obezitenin laboratuvar değerlendirmesi tam olarak standardize edilmemiştir. Öykü ve fizik muayeneden sonra aç karna kan elektrolitleri, glukoz, insülin, böbrek fonksiyonları, karaciğer transaminazları, kan lipid düzeyleri, tiroid fonksiyonları (serbest T4 ve TSH) ve hemoglobin A1c (HbA1c) testleri yapılır.

Amerikan Diyabet Cemiyeti uzlaş panelinin 2000 yılında yayımladığı bildiri itibarıyla 10 yaş üzerindeki aşırı kilolu veya obez çocuklarda (ya da puberte 10 yaş altında başladığı puberte başlangıcında) eğer iki ya da fazla ek risk faktörü var ise, diyabet taraması yapılmalıdır. Ek risk faktörleri arasında; birinci veya ikinci derece bir akrabada T2DM öyküsü, yüksek riskteki etnik gruplar, akantozis nigrikans, PKOS bulunur.

Prediyabet veya T2DM için risk faktörü taşıyan çocuk ve adölesanlar iki saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır. Bu test kapsamında açlıkta ve ikinci saatte glukoz ve insülin değerlerine bakılır. Risk belirleyiciler arasında T2DM için belirgin aile öyküsü veya annede gestasyonel DM, insülin direncinin klinik bulguları (akantozis nigrikans, PKOS) ve prediyabet için şüphe uyandıran HbA1c değeri (%5,7-6,4) sayılabilir. Açlık glukoz değerinin 100 ile 121 mg/dL arasında olması prediyabet (bozulmuş açlık şekeri) ve 126 mg/dL veya üzerinde olması diyabet tanısı ile uyumludur. İkinci saat kan glukozu 140 ile 199 mg/dL arasındaysa da prediyabet (bozulmuş glukoz toleransı) açısından anlamlıdır. Son besin alım zamanından ya da açlıktan bağımsız olarak herhangi bir zamanda alınan kan glukoz değerinin 200 mg/dL veya üzerinde olması aksi ispat edilmediği sürede DM'ye işaret eder.

Uyku apnesi veya PKOS gibi diğer komorbiditeler açısından değerlendirme mevcut risk faktörleri ve semptomlara göre her hasta için ayrı ayrı yapılmalıdır. Hipotiroidi, PKOS, Cushing sendromu veya uyku apnesi ile ilgili bulgular varsa ek testler yapılmalıdır. Gelişim geriliği ve veya dismorfik bulguları olan çocuklarda sendromik obezite araştırılmalıdır. Daha önce de değinildiği gibi, çocuk ve adölesanda boy kısalığı yok ise ve boy uzama hızı normal ise obezitenin endokrin nedenli olma olasılığı çok düşüktür.

Tedavi

Pediyatrik obezite tedavisinde farmakolojik tedavi seçenekleri çok kısıtlıdır. Bu nedenle uygun beslenme, fizik aktivite ve davranış değişimini içine alan geniş kapsamlı bir tedavi planı gereklidir. Beslenme tarzı ve fizik aktiviteyi içeren yaşam tarzı

modifikasyonu (farmakolojik olmayan tedavi) çocukluk çağı obezitesi tedavisinin temelinde yer almalıdır. Çocukluk çağı obezitesinin tedavisinde birincil ve ikincil koruma fikri esas alınmalıdır. Birincil koruma aşırı kiloluluk veya obezitenin önlenmesini hedef alır. İkincil korunma ise komplikasyon ve komorbiditeleri önlemeyi hedefler.

Obezite tedavisinde ilk hedef negatif enerji dengesinin elde edilmesidir. Aşırı kalori alımının azaltılması ve enerji sarfının artırılması bunun için esastır. Kalori alımının ve adipöz dokuya aşırı enerji depolanmasına yol açan artmış insülin üretiminin azaltılmasının temelinde beslenme (diyet) tedavisi yatar. Çocuklarda obeziteyi azaltan özel yaklaşımlar arasında şekerli içeceklerin azaltılması ve düşük glisemik indeksli beslenme tarzı önemli yer tutar. Ailelerin beslenme ile ilgili bilgisini artırmak, özellikle de şeker ile tatlandırılan içeceklerin kalori miktarı hakkında bilgi sahibi olmalarını sağlamak büyük önem taşır. Sonraki basamak ise aileyi şekerli içecek miktarını azaltmak üzerine eğitmektir.

Fiziksel aktivitenin artırılması da tedavinin ikinci temel noktasıdır. Davranış değişikliği sağlanması kapsamında sedanter zamanın azaltılması, bilgisayar, TV gibi ekranlı cihazlar ile geçirilen zamanın azaltılması, yeme ve egzersiz alışkanlıklarını sağlıklı yönde değiştirecek psikolojik eğitim yapılması sayılabilir. Çocuk ve adölesan yaş grubunda obeziteye ilaç tedavisi verme kararı alınırken şu kurallar dikkate alınmalıdır: 1) yaşam tarzı (beslenme, fiziksel aktivite) davranış modifikasyonuna rağmen kilo almaya devam eden obez çocuklar, 2) henüz obez değil aşırı kilolu olmalarına karşın yaşam tarzı modifikasyonu ile sonuç alamayan, obezite komorbiditelerine sahip olan ve T2DM, erken KVH morbiditesine ait aile öyküsü gibi yüksek risk grubunda bulunan çocuklar. Günümüzde Orlistat (gastrointestinal lipaz inhibitörü) ABD'de Gıda ve İlaç Dairesi (FDA-Food and Drug Administration) tarafından pediyatrik obezite tedavisinde 12-16 yaş için onaylıdır. Esas etkisi gıdalardaki yağın barsaktan absorpsiyonunu engellemek olup belli başlı yan etkisi olan steatore buna bağlıdır. Çocukluk çağında (10 yaş üzeri) T2DM tedavisi için FDA tarafından onaylanmış olan Metformin bazı kliniklerde aşırı insülin direnci ve/veya prediyabet tedavisi için kullanılmaktadır. Yakın zamanda GLP-1 analogları da Amerika'da adölesan obezite tedavisinde onay almıştır.

Bariatrik cerrahi günümüzde bariatrik cerrahi beslenme ve fizik aktivite yöntemleriyle kilo vermeyi başaramayan ve komorbiditeleri olan ciddi derecede obez adölesanlarda endikedir. Ancak bariatrik cerrahinin yara enfeksiyonlarından barsak obstrüksiyonu/perforasyonuna uzanan ve bazısı hayatı tehdit edici olan pek çok akut ve kronik komplikasyonu bulunmaktadır.

Obezite komplikasyonlarının da uygun tedavi yöntemleriyle ele alınması gerekmektedir. Örneğin; PKOS'de menstrüasyon bozukluklarının, hirsütizm ve aknenin tedavisinde ilk sırada hormonal kontraseptifler yer alır. Metforminin de adölesanda

PKOS tedavisinde yeri vardır. Hipertansiyonun medikal tedavisi gerekebilir.

KAYNAKLAR

1. Güngör NK. Çocuklarda obezite ve metabolik sendrom. Hatun Ş. Endokrinolojik hastalıklar. Yurdakök M. Yurdakök Pediatri, Ankara, Ayrıntı Basım Yayın ve Matbaacılık; 2017:4127.
2. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. Lancet. 2010;375:1737-1748.
3. Lustig RH, Weiss R. Disorders of energy balance. In: Sperling MA (ed). Pediatric endocrinology (third edition). Saunders Elsevier, Philadelphia, PA; 2008:788-838.
4. Nicolai JP, Lupiani JH, Wolf AJ. An Integrative approach to obesity. In: Rakei D, editor. Integrative Medicine (3rd ed). W.B. Saunders (Elsevier), Philadelphia, PA; 2012:364-375.
5. Klish WJ. Clinical evaluation of the obese child and adolescent. In: Motil KJ, Geffner M (section eds) and Hoppin AG (Deputy ed). Up to date. www.uptodate.com©2015 UpToDate.
6. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kütle indeksi referans değerleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2008;51:1-14.
7. Güngör NK. Overweight and obesity in children and adolescents. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2014;6:129-143.
8. Crocker MK, Yanovski JA. Pediatric obesity: Etiology and treatment. Pediatr Clin N Am. 2011;58:1217-1240.
9. Bereket A, Atay Z. Current status of childhood obesity and its associated morbidities in Turkey. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2012;4:1-7.
10. Gungor N, Libman IM, Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. In: Pescovitz OH, Eugster EA, editors. Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations and Management. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:450-466.
11. Lee L, Sanders RA. Metabolic syndrome. Pediatr Rev. 2012;33:459-466.
12. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2010;33(Suppl 1):S62-S69.
13. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. N Engl J Med. 2020;382:2117-2128.



k- Boy Kısaliğına Yaklaşım

Prof. Dr. Heves Kırmızıbekmez

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Büyüme Fizyolojisi

Büyüme döllenme ile başlar epifiz plaklarının kapandığı ergenlik dönemine kadar devam eder. Çocukta sağlık durumunu bozan her türlü fiziksel, zihinsel, ruhsal ve sosyal problem büyüme olumsuz etkiler. Büyüme dinamik bir süreç olup pediatrik izlemede büyüme takibi çok önemlidir.

İntrauterin dönem, büyüme ve gelişmenin en hızlı olduğu dönemdir. Maksimum büyüme 18. gestasyonel haftada gerçekleşir. İntrauterin büyüme genetik faktörler, maternal beslenme, metabolik etmenler, plasental hormonlar, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF-1) ile ve plasental laktojenler etkiler. Postnatal dönemde büyüme temel olarak beslenme, endokrin sistem ve genetik faktörler etkilemektedir. Yeterli beslenme, hücre çoğalma ve büyümesi için yeterli enerji ve proteinin, kemik mineralizasyonu için sağlıklı Ca ve P metabolizmasının, aneminin önlenmesi için yeterli demir ve vitaminlerin, bir çok enzimatik reaksiyonda kofaktör olan eser elementlerin (Zn, Cu vb.) ve vitaminlerin sağlanması için gereklidir.

Endokrin sistemin neredeyse tüm bileşenleri büyümede etkilidir. Büyüme hormonu (BH) ön hipofizden salgılanır. Hipotalamustan salgılanan BH salgılatıcı hormon (GHRH) ve açlıkta mideden salgılanan Ghrelin hormonu uyarıcı etki yaparken, hipotalamustan salgılanan somatostatin baskılayıcı etki ile denge sağlar. BH dokular üzerindeki etkisini karaciğerde sentezlenmesini sağladığı IGF-1 aracılığı ile gerçekleştirir. Tiroid hormonları BH salgılanmasını uyarır ve sinerjik etki ile IGF-1 sentezini artırır. Parathormon ve D vitamini Ca, P metabolizmasının ve kemik mineralizasyonunun ana düzenleyicileridir. Hayati fonksiyonları olan glukokortikoidler fizyolojik düzeylerde BH salınımı ve IGF-1'i artırırken, fazlalığında somatostatin artışı ile BH'nu azaltır. Cins steroidler IGF-1'i artırır. Östrojen, IGF artışı, osteoblastlarda aktivasyon, uzun kemiklerde büyüme ve epifiz kapanmasında, testosteron ise kemik ve kas büyümesinde etkilidir.

Normal Büyüme

Büyümenin değerlendirilmesi öncelikle normal büyümenin iyi bilinmesine bağlıdır. Büyüme çocuklarda sağlığın en önemli göstergelerinden birisidir. Bu nedenle tüm çocukların her doktor muayenesinde boy ve ağırlığının persentil eğrisine dikkatlice

işaretlenerek büyüme çizelgesi üzerindeki gidişinin kontrol edilmesi çocuk hekimlerinin temel görevlerindedir. Büyüme eğrisinden sapmalar altta yatan kronik hastalıkların habercisi olabilir.

Postnatal Büyüme

Süt çocukluğu, çocukluk ve puberte dönemi olmak üzere 3 fazda incelenebilir. Süt çocukluğu dönemi olan yaşamın ilk iki yılında boy uzaması çok hızlıdır ve bu hız giderek azalır. Bu dönemde çocuklar; ilk 6 ayda 16 cm, ikinci altı ayda 8 cm ve 1-2 yaş arası ise yılda 12 cm uzarlar. Yıllık uzama hızı üçüncü yıl 9 cm, dördüncü yıl ise 7 cm civarında gerçekleşir. Dört yaşından pubertenin başlamasına kadar ise bu hız 4,5-6 cm civarındadır. Pubertal dönemde ise seks steroidleri ve BH'nin sinerjistik etkisi sonucu büyüme sıçraması (serpilme) gerçekleşir. Doruk büyüme hızı yıllık ortalama 8-14 cm civarındadır. Büyüme sıçraması kız çocuklarında Tanner evre 2-3'te, erkek çocuklarda ise Tanner evre 4-5'te meydana gelir. Bu dönem kronolojik olarak ortalama kızlarda 12 yaşına, erkek çocuklarda ise ortalama 14 yaşına denk gelmektedir.

Büyümenin Değerlendirilmesi

Büyüme izleminin en iyi yolu ölçülen değerin persentil eğrisine (yüzdeler dilim) işlenmesidir. Büyüme genetik farklılıklara bağlı olarak değişebileceği için her ülkenin kendine özgü standart büyüme eğrilerini kullanması uygundur. Büyüme eğrilerinde 3-97. persentil arasını normal, 3. persentil altı düşük, 97. persentil üzeri yüksek olarak tanımlanır. Bir çocuğun büyüme çizgisinin genetik potansiyele uygun olup olmadığını anlamının en iyi yolu ebeveyn boylarından elde edilen hedef boyu da persentil eğrisine işaretlemektir. Hedef boy: Kız çocukta=[anne boyu+(baba boyu-13)]÷ 2; Erkek çocukta = [(anne boyu+ 13)+ baba boyu]÷ 2 olarak hesaplanmaktadır. Pratikte persentil eğrisinde erişkin yaşa denk gelen son kısma kız çocuk için "anne boyunu doğrudan, baba boyundan 13 çıkarıp", erkek çocuk için "baba boyunu doğrudan, anne boyuna 13 ekleyip" işaretlersek hedef aralığı saptamış oluruz. Bir çocuk anne babasına göre hedef aralığın altında veya üzerindeyse dikkatle değerlendirilmelidir.

Persentil eğrisinde 3. persentilin altında olan bireyler toplum normalinin altında olarak değerlendirilir. Toplum normalinin ne kadar altında (hafif/ağır/çok ağır gerilik?) olduğunu

anlamak için daha net rakamsal değerler olan “standart sapma skorunu (SDS)” kullanabiliriz. Toplum normallerinden çan eğrisi yöntemi ile elde edilen bu skorlar klinik ağırlığı ve tanısalla yaklaşımı belirler. Türk çocuklarından elde edilen referans veri kullanılarak Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği tarafından hazırlanmış olan “Child Metrics” uygulaması pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır.

Büyüme geriliğini yakalamak için hastanın yaşına göre belli aralıklarla yapılan ölçümleri çok önemlidir. Hastanın persentili normal bile olsa eğer büyümede duraklama varsa bu gözden kaçmamalıdır, Büyümede duraklama önemli bir hastalığın ilk semptomu olabilir ve hekimler tarafından her muayenede çocuğun boy ve ağırlığı ölçülüp değerlendirilmelidir.

Boy Kısalığı

Boyun yaşa ve cinsiyete göre -2 SDS'den düşük olması ya da boy persentil eğrilerinde 3. persentilin altında olması

- Büyüme hızının yaşa göre düşük olması
- Çocuğun boyunun hedef boyundan geride olması ve kemik yaşına göre öngörülen erişkin boyun hedef boyun 2 SDS altında kalması.

Patolojik Olmayan Boy Kısalıkları (Normal Varyantı)

Tüm boy kısalığı olgularının %70-80'ini oluşturur. Yapısal (konstitüsyonel) boy kısalığı, ailevi (familyal, genetik) boy kısalığı, ailevi+yapısal boy kısalığı ve idiopatik boy kısalığı bu gruptadır. En önemli özellik normal varyant kısalıklarda izlemde büyüme hızı normaldir. Yapısal (konstitüsyonel) boy kısalığında doğumda boy normal, büyüme yavaşlaması 3-6. aylarda başlar, 2-3 yaşlarına kadar sürer, sonra aynı tempoda devam eder. Vücut ağırlığı da azdır, bu çocuklar yavaş büyürler, puberte yaşında yaşitlarından geç puberteye girdikleri ve büyüme hızlanması olamadığı için boy kısalığı daha da belirginleşir. Kemik yaşı, kronolojik yaştan 2-4 yıl geridir, boy yaşına uygundur, gecikmiş de olsa gerçekleşen pubertal büyüme sonrası normal hedef boyuna ulaşırlar. Genelde ailede benzer öykü vardır ve erkek çocuklarda daha sık görülür. Genetik boy kısalığında anne-baba boyu kısa, doğum boyu normal, ilk 2-3 yaşta büyüme yavaşlar, büyüme 3. persentil altında fakat eğriye paralel gider. Öngörülen boy hedef boyu uygun, kemik yaşı takvim yaşına uygun, puberte gelişimi normal yaşta olur. Herhangi bir endokrin veya sistemik hastalık belirtisi göstermezler. Ailede genetik bir büyüme bozukluğu olabileceği olasılığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Patolojik boy kısalıkları: Boyları 3. persentilin altında ve büyüme hızları düşük olan çocuklardır. Orantılı kısalıklar ve orantısız kısalıklar olarak sınıflanır.

Orantısız boy kısalıkları: İskelet displazileri, dirençli raşitizm, gövde ve ekstremitelerde radyasyon hasarı gibi nedenlere bağlıdır. Orantılı boy kısalıkları nedenleri ise beslenme yetersizliği, intrauterine büyüme geriliği nedenleri, kromozom anomalileri (Down, Turner...), dismorfik sendromlar (Seckel,

Russel-Silver, Noonan...), kronik sistemik hastalıklar (kronik böbrek yetmezliği, kronik hepatit, talassemi...), sevgi yoksunluğu sendromu olarak adlandırılan ağır psikososyal sorunlar ve endokrin sorunlardır.

Endokrin sorunlar; BH eksikliği, hipotiroidi, glukokortikoid fazlalığı, psödohipoparatiroidi ve kemik yaşının hızla ilerleyerek büyümenin erken tamamlanması ve nihayi boy kaybı nedeni olan erken ergenliktir.

BH eksikliğinde 2-5 yaşlarında belirginleşen büyüme geriliği, infantil yüz görünümü, tiz ses, gövdesel yağlanma, mikropenis, saç, diş, tırnak gelişimi yavaş, puberte gecikmesi görülür. Etiyolojide hipotalamus/hipofiz gelişim kusurları, hipotalamus/hipofizin organik lezyonları ve hipotalamus/hipofizde hormon sentez veya salgı kusuru bulunur. BH reseptör direnci (Laron sendromu) durumunda ise primer olarak genetik nedenlerle BH reseptöründe direnç, sekonder olarak ise malnutrisyon, kr. karaciğer hast., otoimmünite gibi nedenlerle direnç olur. BH etkisiz, IGF-1, IGF-BP-3 düşüktür ve sorun hormonda değil reseptörde olduğundan BH tedavisine yanıt yoktur.

Boy Kısalığı Olan Hastanın Değerlendirilmesi

Takvim yaşı, kemik yaşı, boy yaşı, anne-baba boyu (hedef boy), doğum tartısı, beslenme durumu, puberte durumunun kaydedilmesi ile başlar. Öyküde daha önceki ölçümleri, gebelik özellikleri, sorunları, doğum şekli, doğum boy ve tartısı, doğum sonrası problem olup olmadığı, beslenme, nöromotor gelişim, geçirdiği hastalık, ameliyat, kaza, uzun süreli ilaç kullanımı, büyümeyi etkileyen hastalık şüphesi olup olmadığı sorgulanır. Ayrıca anne-baba boyu ve sağlık durumu, akrabalık, genetik ve endokrin hastalıklar, çocuğun psikososyal durumu ve ailenin sosyokültürel yapısı anlaşılmalı çalışılır. Fizik muayenede genel sağlık durumu, vücut yapısı, oranları, yüz görünümü, dismorfik bulgu olup olmadığı, mental-motor gelişim, el, ayak, parmak anomalisi, deri bulgusu, genital yapı özellikleri ve puberte durumu değerlendirilir. Tanısal yaklaşım ve izlemde kemik yaşı değerlendirilmesi çok yardımcıdır. Kemik yaşı kemik olgunluk derecesidir. Epifiz bölgelerinin kemikleşme derecesinin radyolojik olarak referans atlaslarla değerlendirilmesi ile saptanır. Büyüme potansiyelinin değerlendirilmesi için kullanılır.

Tanısal Tetkikler

1. Basamak tetkikler: Tam kan sayımı, Glu, BUN, Cre, Na, K, AST, ALT, Ca, P, ALP, Fe, FeBK, ferritin, tiroit uyarıcı hormon, sT4, idrar tetkiki, Çölyak hastalığı taraması, kemik yaşı.

Birinci basamak tetkikler sonrasında saptanan bozukluklar tedavi edilir ve hasta büyüme hızı izlemine alınır. İzlemde büyüme hızı yetersiz olan ve öykü ve fizik muayenede endokrin sorun düşünülen hastalara 2. basamak incelemeler yapılır.

2. Basamak tetkikler: IGF-1, BH uyarıcı testleri, gerekirse diğer hormonlar için testler, kromozom analizi, genetik incelemeler, ve gerekirse görüntülemeler.

Araştırılması gereken çocuklar:

- 1) Yaşa ve cinsiyete göre boyu 3.p veya -2 SDS'nun altında olanlar
- 2) Yaşa, cinsiyete ve puberte evresine göre düşük büyüme hızı olanlar
- 3) Büyüme eğrisinde persentil kaybı görülenler
- 4) Ebeveynlerin ortalama boylarına göre daha düşük persentil değerine sahip olanlar
- 5) Genetik bir bozukluğu düşündüren dismorfik bulgularla beraber yetersiz büyüme hızı olanlar
- 6) Orantısız boy kısaliğı veya iskelet anomalisi olanlar

7) Kemik yaşı ileri olduğu için tahmini boyu hedef boyun altında kalan çocuklar

8) SGA doğum öyküsü olanlardan 2 yaşında toplum normalini yakalayamamış, 4 yaşında hedef boyunu yakalayamamış olanlar.

KAYNAKLAR

1. Günöz H, Büyüme ve Büyüme Bozuklukları. Temel Çocuk Endokrinolojisi, Nobel Tıp Yayınevi, 2014.2.
2. Serpil Baş, Abdullah Bereket. Boy Kısaliğına Yaklaşım. Yurdakök Pediatri, Güneş Tıp Kitabevi, 2017.3.
3. Demir K, zen S, Konakçı E, Aydın M, Darendeliler F. A Comprehensive online calculator for pediatric endocrinologists: EDD zm/TPEDS metrics. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2017;9:182-184.





BÖLÜM 14

ALERJİ VE İMMÜNOLOJİ



ALERJİ VE İMMÜNOLOJİ

a- Hışıltılı Çocuk

Doç. Dr. Çiğdem Aydoğmuş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Hışiltı çocukluk çağında en sık karşılaşılan solunum semptomlarından biridir. Özellikle erken çocukluk döneminde hastaneye başvurunun en önemli nedenini oluşturmaktadır.

EPİDEMİYOLOJİ

Epidemiyolojik çalışmalara göre hışiltı sıklığı hayatın ilk 3 yılında %25,5 yılında ise %46 olup bu veriler okul öncesi dönemde neredeyse her iki çocuktan birinin çeşitli nedenlerle en az 1 kez hışiltı atağı geçirdiğini göstermektedir. Bir çocukta hışiltı atağının 3'ten fazla tekrarlama durumu "hışiltılı çocuk" terimi kullanılır.

PATOFİZYOLOJİ

Hışiltı; oskültasyon ile göğüste veya sırtta duyulabilen yüksek perdeli müzikal bir sestir. Normal sağlıklı bir hava yolunda duyulmaz. Enflamasyon, bronş duvarında ödem, kitle gibi lümeni içeriden daraltan veya dışarıdan bası yapan herhangi bir nedenle alt solunum yollarında daralma olması hışiltı oluşumuna zemin hazırlar. Özellikle hava yollarının fizyolojik olarak daraldığı ekspiryum safhasında, hava akımı çeşitli nedenlerle lümeni daralmış hava yolundan geçerken zorlanarak ve bronş duvarlarına çarparak türbülant akım oluşturarak hışiltı gelişimine neden olmaktadır. Çocuklarda hava yolları erişkinlere göre daha dar, akciğer kompliyansı düşük ve kollateral hava kanalı sayısı daha az olduğu için hışiltı çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülür. Lümeni daraltan durumun değişken veya sabit olmasına göre hışiltı polifonik ya da monofoniktir. Hava yolu darlığının geri dönüşümlü olduğu veya enflamasyondan kaynaklandığı astım, bronşiyolit gibi durumlarda hışiltı polifoniktir. Kitle, vasküler ring ve lenfadenopati basısı gibi sabit darlığın olduğu durumlarda ise monofoniktir.

ETİYOLOJİ

Hışiltı sebepleri yaş gruplarına göre değişkenlik gösterir. Süt çocukluğu döneminde; solunum yolu enfeksiyonları

(viral, bakteriyel, atipik etkenler), immün yetersizlikler, astım, bronkopulmoner displazi, mukosilyer klirens bozuklukları (kistik fibroz, bronşektazi, primer siliyer diskinezi), gastroözofagial reflü, trakeoözofagial fistül, yutma disfonksiyonu, bronşiolitis obliterans) ile anatomik anomaliler/hava yolu obstrüksiyonu (larinks, trakea, bronş malazisi, trakealstenoz, vasküler halka, mediastinal kitle, konjenitallober amfizem, yabancı cisim vb.) en sık nedenleri oluşturmaktadır. Çocukluk çağında enfeksiyonlar, astım, hava yolu malazisi, yabancı cisim aspirasyonu, primer siliyer diskinezi, kistik fibrozis, bronşektazi ile lenfadenopati ve kitleler en sık hışiltı nedenleridir. Adölesanlarda ise enfeksiyonlar, astım, vokal kord disfonksiyonu, primer siliyer diskinezi, kistik fibrozis, bronşektazi, lenfadenopati ve kitleler ile endobronşiyal tüberküloz hışiltıya neden olmaktadır.

TANI

Tanıda kam kan sayımı, sedimantasyon, akut faz yanıtı göstergeleri bakılır. Ayrıca radyolojik görüntüleme önemlidir. Serum immünoglobulin düzeyleri, ter testi, PPD, kültürler (boğaz, balgam, nazofaringeal aspirat), gastroözofagial reflü sintigrafisi, özofagial pH monitorizasyonu ile endoskopik yöntemler diğer yardımcı tanı yöntemleridir.

TEDAVİ

Hışiltılı çocuklarda tedavi altta yatan nedene göre planlanır.

KAYNAK

Yılmaz Arık E, Şekerel BE. Hışiltılı çocuk. In: Şekerel BE, editör. Çocukluk çağında alerji astım immünoloji. Ankara: Ada Basım Yayımları Ltd. 2015, 397-410.

b- Astım

Doç. Dr. Çiğdem Aydoğmuş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Astım; hava yollarında geri dönüşümlü obstrüksiyona neden olan, bronşlarda aşırı duyarlılık ve kronik enflamasyonla karakterize kompleks bir akciğer hastalığıdır. Kronik enflamasyon hava yollarının uyarılara karşı aşırı duyarlı olmasına yol açmaktadır. Hava yolu epiteline astıma özgü olarak epiteliyal hasar, subepitelyal kollajen birikimi sonucunda bazal membranda kalınlaşma, mukus bezi ve düz kaslarda hipertrofi meydana gelmektedir.

ETİYOLOJİ

Çocukluk çağı astımının nedeni tam olarak bilinmese de hastalığın gelişimini etkileyen bireysel ve çevresel takım risk faktörleri mevcuttur. Genetik faktörler, obezite ve cinsiyet bireysel risk faktörleridir. Atopiye yatkınlık yaratan genetik defektler ile bronş aşırı duyarlılığına yatkınlık yaratan genetik defektler genetik nedenler olarak tanımlanır. Alerjenler, özellikle viral enfeksiyonlar olmak üzere enfeksiyöz nedenler, mesleksel duyarlaştırıcılar, sigara dumanı, ev içi/dışı hava kirleticileri ve beslenme ise çevresel risk faktörleridir.

EPİDEMİYOLOJİ

Astım sık rastlanan ve önemli morbiditeye yol açan kronik akciğer hastalığıdır. Tüm dünyada yaklaşık 300 milyon insanı etkilediği tahmin edilmektedir. Prevalansı %1-18 arasında değişmektedir.

PATOGENEZ

Hastalığın ana karakteri hava yollarında daralma, bronşlarda aşırı cevap oluşumu ve solunum yolu enflamasyonudur. Astımın alerjik ve alerjik olmayan iki formu bulunmaktadır. Çocukluk çağı astımlarının %80'i alerjiktir ve alerjik form immünoglobulin E (IgE) antikoru ile ilişkilidir. Alerjik olmayan formda mekanizma henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Astımlı hastaların hava yollarında ayrı ayrı ve aynı anda üç olay gerçekleşmektedir. IgE aracılı veya IgE aracılı olmayan mekanizmalarla mediyatör salınımı ve buna bağlı olarak gelişen enflamasyon ilk olaydır. İkinci olay enflamasyon ile bronş duvarındaki düz kas hücreleri ve epitel hücrelerinde aşırı yanıt oluşumudur. Sonucusu ise dokunun yeniden yapılandırılması ve doku hasarının ileri

derecede tamiridir. Astımda gözlenen yoğun enflamasyon; hem hava yollarındaki mevcut hücrelerden hem de hava yollarına göç eden enflamatuvar hücrelerden kaynaklanır. Başta eozinofiller olmak üzere nötrofil, lenfosit ve mast hücreleri enflamasyonu oluşturan hücrelerdir. Mast hücreleri hava yolunda bulunurken diğerleri hava yoluna göç etmektedirler.

KLİNİK BULGULAR

Astımda klinik bulgular, hava yollarında daralma olup olmamasına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Hava yollarında daralma olduğunda kuru öksürük, nefes darlığı, hırıltı, hışıltı, wheezing ve göğüste baskı hissi olabilir. Bu belirtiler tekrarlayıcı karakterde olup nöbetler halinde görülür, sıklıkla gece ve sabaha karşıdır, mevsimsel değişkenlik gösterir ve semptomlar kendiliğinden veya ilaçla düzelir.

TANI

Öykü, fizik muayene ve laboratuvar testleri ile tanı konulur. Astımda tanıya özel laboratuvar testleri olmadığından klinik özelliklere göre tanı konur. Tanı için klinik öykü ve iyi alınmış anamnez oldukça yardımcıdır. Fizik muayenede atak aralarında muayene tamamen normal iken atak sırasında ekspiryumda uzama, ronküs ve vizing duyulabilir, solunum sesleri azalmış olabilir. Sekresyonlara bağlı ral duyulabilir. Ağır ataklarda solunum sıkıntısının süresine ve ağırlığına göre burun kanadı solunumu, subkostal, interkostal suprasternal çekilmeler olabilir, wheezing hem inspiryum sonu hem de ekspiryumda duyulabilir. Eğer çok ağır bir atak varsa sessiz akciğer olabilir.

LABORATUVAR

Laboratuvar olarak radyolojik görüntüleme, tam kan sayımı, total ve serum spesifik IgE ölçümü, alerji deri testleri, solunum fonksiyon testleri ve bronş provakasyon testleri değerlendirilir.

TEDAVİ

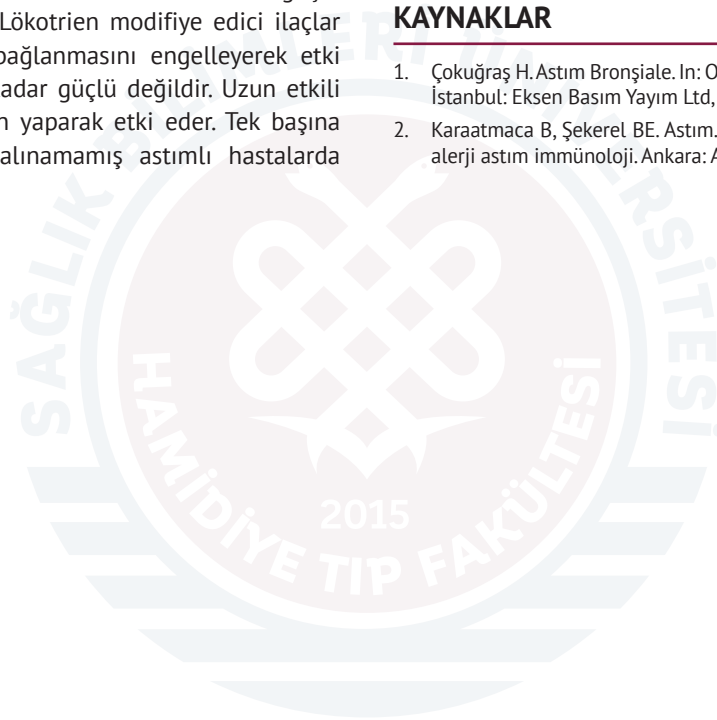
Tedavide hedef; semptomları önlemek veya en aza indirmek, kortikosteroid ilaç gereksinimini ortadan kaldırmak veya en aza indirmek, normal ya da normale yakın solunum fonksiyonlarını sağlamak, egzersiz dahil olmak üzere herhangi bir aktivite

kısıtlılığının olmamasını sağlamak ve atakları önlemektir. Tedavide koruyucu ya da kontrol sağlayan ilaçlar ile kurtarıcı ya da rahatlatıcı ilaçlar olmak üzere iki grup ilaç kullanılır. İnhale kortikosteroidler, lökotrien modifiye edici ilaçlar, uzun etkili $\beta 2$ agonistler, teofilin ve omalizumab kontrol edici ilaçlardır. İnhale kortikosteroidler astım tedavisinde kullanılan en etkili ilaçlardır. Tüm yaş gruplarında ilk seçenektirler. Solunum yollarında meydana gelen enflamasyonu baskılayarak etki ederler. Kullanılmaya başladıktan sonraki 1-2 hafta içerisinde semptomlar ortadan kalkar, akciğer fonksiyonları düzelmeye başlar. Bronş duyarlılığı aylar sonra düzelir. Yüksek dozlarda uzun süreli kullanımlarda yan etkiler görülebilir. Lökotrien modifiye edici ilaçlarda bu gruptadır. Astım patogenezinde rol oynayan pek çok mediyatör vardır. Bunlardan sisteinil lökotrienler güçlü bronkokonstrüksiyon yaparlar. Lökotrien modifiye edici ilaçlar bu mediyatörlerin reseptöre bağlanmasını engelleyerek etki gösterirler. Etkileri steroidler kadar güçlü değildir. Uzun etkili $\beta 2$ agonistler bronkodilatasyon yaparak etki eder. Tek başına kullanılmayıp kontrol altına alınamamış astımlı hastalarda

inhale kortikosteroidlere kombine edilerek kullanılırlar. Beş yaş üstü hastalarda kullanımı önerilir. Teofilin steroidlerden daha düşük etkiye sahiptir. Toksik-terapotik doz aralığı düşüktür. Tek başına kullanımlarından ziyade steroidlerle kombine kullanımı önerilir. Omalizumab ise direkt anti-IgE etkili insan monoklonal antikorudur. Ağır astım olgularında kullanılır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 12 yaş üstü kullanılması önerilmektedir. Salbutamol ve ipratropium bromür ise kurtarıcı rahatlatıcı ilaçlardır. Salbutamol, kısa etkili $\beta 2$ mimetik olup atak anında ilk uygulanacak ilaçtır. Etkili bronkodilatasyon yapar. İpratropium bromürün etkisi salbutamola kıyasla daha düşüktür. Salbutamol ile kombine kullanıldığında sinerjistik etki ile salbutamolun bronkodilatasyon etkisini artırır.

KAYNAKLAR

1. Çokuğraş H. Astım Bronşiale. In: Onat T, editör. Çocuk sağlığı ve hastalıkları. İstanbul: Eksen Basım Yayım Ltd, 1996, 411-416.
2. Karaatmaca B, Şekerel BE. Astım. In: Şekerel BE, editor. Çocukluk çağında alerji astım immünoloji. Ankara: Ada Basım Yayım Ltd. 2015, 411-444.



c- Alerjik Reaksiyon Tipleri

Doç. Dr. Çiğdem Aydoğmuş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Organizmaya zarar veren antijenlere karşı oluşan bağışık yanıt, organizmaya yarar sağlamak yerine reaksiyonlar doku hasarı ile sonlanıyorsa bu olaylara "aşırı duyarlılık reaksiyonları" denir. Alerjik (hipersensitivite-aşırı duyarlılık) reaksiyonlar dört gruba ayrılır.

Tip I reaksiyonlar: İmmünoglobulin E (IgE) aracılıdır. Th2 hücrelerden salgılanan sitokinler ve ekzojen antijenlere karşı oluşturulmuş IgE aracılığı ile gerçekleşir. Sorumlu antikor olan IgE, antijen ile bağlandığı zaman üzerinde bulunduğu mast hücrelerini aktive ederek bu hücrelerden birtakım mediyatörlerin salınımına neden olur. Bunun sonucu dokuya kan akımında ve hücrelerin damardan dokuya geçişinde artış ve düz kaslarda kasılma oluşur. Bu mediyatörler ani hipersensitivite reaksiyonu oluşturmaları yanı sıra sistemik olarak bölgedeki enflamasyonun artışına da katkıda bulunurlar. Astım, alerjik rinit ve anafilaksi tip I reaksiyonlara örnektir.

Tip II reaksiyonlar: İmmünoglobulin G (IgG) aracılıklı olup, hücre veya matrikse bağlı bulunan antikorlar veya hücre yüzeyinde yer alan reseptörler reaksiyonu tetikler. Fagositik hücreler ve NK hücreler bu tip reaksiyonda rol oynar. Penisilin, sefalosporinler gibi bazı antibiyotikler ile bazı ilaçlar eritrosit ve trombositlerin antikor aracılıklı yıkımına neden olur. İlaç hücre yüzeyine bağlandığında, ilaca hassas olan kişilerde daha önce oluşmuş olan IgG antikorları bu hücrelere bağlanarak fagositik hücreler tarafından temizlenmesi için bu hücreler adeta işaretlenmektedir.

Tip III reaksiyonlar: Tip I reaksiyonlarda olduğu gibi çözülmüş antijenler tarafından tetiklenmektedir. Çözülmüş antijenler yine çözülmüş durumda bulunan antikorlar ile kompleks oluşturarak belirli dokularda birikmektedir. Büyük agregatlar komplemen sistemini harekete geçirmekte ve dokudan fagositik

makrofajlar aracılığıyla temizlenmektedir. Arthus reaksiyonu ve serum hastalığı tip III reaksiyonlara örnektir.

Tip IV reaksiyonlar: Gecikmiş tip aşırı duyarlılık olup hücre aracılıklı oluşan reaksiyonlardır. Antijene özgül T hücre aracılığıyla veya doku reddi reaksiyonlarında olduğu gibi sitotoksik T hücreler tarafından oluşturulmaktadır. Hem membrana bağlı hem de çözülmüş antijenlere karşı gelişebilmektedir. Üç gruba ayrılır:

Tip IV a: Th1 hücreler tarafından makrofajların uyarılmasıyla doku hasarı gerçekleşir. Tüberkülin testi bu tip reaksiyonlara örnektir. Bu test daha önce kişinin tüberküloz enfeksiyonu geçirip geçirmediğini belirlemeye yöneliktir. Tüberkülin deri altına enjekte edildiği zaman, eğer kişi daha önce enfeksiyonu geçirmiş ya da BCG aşısı ile immünize olmuşsa enjeksiyon bölgesinde 24-72 saat sonra T hücre aracılıklı lokal reaksiyon oluşur. Enjeksiyon bölgesine gelen Th1 hücreler antijen sunan hücre yüzeyindeki antijen-MHCII molekül kompleksini tanıyarak IFN- γ -TNF- β salınımına neden olur. Böylece damar geçirgenliği artar, plazma ve aksesuar hücreler dokuya geçerek ödem ve endurasyon oluşur.

Tip IV b: Th2 hücrelerden salınan kemokinler, sitokinler ve enflamatuvar mediyatörler doku hasarından sorumludur. Eozinofillerin aktivasyonu belirgin özelliğidir. Kronik astım, kronik alerjik rinitte görülen geç faz reaksiyonlar buna örnektir. Tip IV c: Sitotoksik T hücreler tarafından doku hasarı oluşturulur. Doku reddi buna örnektir.

KAYNAK

Çokuğraş H. Aşırı duyarlılık reaksiyonları. In: Onat T, editor. Çocuk sağlığı ve hastalıkları. İstanbul: Eksen Basım Yayım Ltd, 1996;408-410.

d- Akut Alerjik Reaksiyonlar ve Anafilaksi

Doç. Dr. Çiğdem Aydoğmuş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÜRTİKER VE ANJİYOÖDEM

İnsanların %20'si yaşamlarının bir döneminde ürtiker atağı yaşamaktadır. Altı haftadan kısa süreler akut, >6 hafta devam edenler ise kronik ürtiker olarak sınıflandırılır. Her iki grupta nedenler ve tedavi yaklaşımları farklıdır. Ürtikerde daha çok epidermis ve üst dermiş etkilenirken anjiyoödemde daha derin tabakalar etkilenmektedir.

Ürtikerdeki deri kabartısının üç tipik özelliği vardır. Farklı boyutlarda merkezi bir kabarıklık ve etrafında eritemli bir bölge bulunmaktadır. Kaşıntı ve bazen yanma eşlik etmektedir. Yaklaşık 1-24 saat içinde derinin eski normal haline geri dönmektedir. Anjiyoödemde ise karakteristik olarak subkütan bölgede ve alt dermişte ani ortaya çıkan şişlik mevcuttur. Kaşıntıdan daha çok ağrı hissedilmektedir. Burada mukoz membranlar daha çok tutulmaktadır. Son olarak, ürtikere göre daha yavaş bir şekilde ve 72 saat içinde düzleme görülmektedir. Akut ürtiker besinler, ilaçlar, venom gibi alerjenlerle karşılaşıldığında mast hücrelerinden ani immünoglobulin E (IgE) salınımı sonucu ortaya çıkar, etioloji %80 tespit edilebilir ve çoğu hastada basit tetkikler dışında ayrıntılı incelemeye gerek yoktur. Ancak uzayan (>15-20 gün), kişisel atopi öyküsü olan ve bilinen bir alerjik reaksiyon sonrası ürtiker gelişen hastalar alerji uzmanlarına gönderilmelidir. Radyokontrast maddeler, viral enfeksiyonlar, opiatlar ve non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar ise IgE aracılığı olmadan mast hücrelerini uyarak ürtiker gelişimine neden olur. Anjiyoödem genellikle kronik ürtikere eşlik ederken, tek başına anjiyoödem daha nadir görülür. Fiziksel ürtikerde lezyonlar genellikle 1-2 saatte gerilerken, ilaç-besin reaksiyonları, otoimmün hastalıklar gibi durumlarda 6-36 saate kadar uzayabilir. Kaşıntıdan çok kabarıklık olan, >24 saat aynı yerde sebat eden ve basmakla solmayan lezyonların varlığı ürtikeryal vaskülit olarak tanımlanır ve başka sistemik hastalıkların varlığını araştırmayı gerektirir.

Akut ürtiker nedenleri olarak;

- Besinler:** süt, yumurta, buğday, fıstık, fındık, soya, deniz ürünleri
- İlaçlar:** tüm ilaçlar sorumlu olabilir, özellikle antibiyotikler, kan ürünleri
- Böcek sokmaları:** arı türleri, karıncalar
- Enfeksiyonlar:** bakteriyel, viral, paraziter, mantarlar

5. Temas ürtikeri: lateks, polen, bitkiler sayılabilir.

Kronik idiyopatik ürtiker, kronik ürtikerin en sık nedenidir. Genelde anjiyoödem eşlik eder. Tüm laboratuvar tetkikleri normal bulunur ve sistemik hastalık bulgusu eşlik etmez. Genellikle alerjik reaksiyon sonucu gelişmez.

Kronik ürtiker nedenleri;

- Kronik idiyopatik ürtiker (%75-90),
- Fiziksel: dermografizm, kolinerjik ürtiker, soğuk, basınç, solar, vibratuar, akuajenik
- Romatolojik: sistemik lupus eritematozus, JRA, serum hastalığı
- Endokrinolojik: hipertiroidi veya hipotiroidi
- Maligniteler: lenfoma, lösemi, mastositoz
- Anioödem: herediter veya kazanılmış anjiyoödem
- Herediter hastalıklar, herediter anjiyoödem ve ailesel soğuk ürtiker olarak sayılabilir.

TANISAL TESTLER

Akut ürtikerlerin çoğunda temel ve ileri tetkike gerek yoktur. İlaç ve besin reaksiyonlarında deri testi, eliminasyon diyeti ve oral yükleme testi yapılır. Otoimmün hastalıklarda otolog serum testi, anti-tiroid antikorları, anti nükleer antikor, anti-dsDNA bakılır. Maliniteler deperiferik yayma ve eritrosit sedimantasyon hızı önemlidir. Tiroid hastalıklarında tiroid fonksiyon testleri, enfeksiyonlarda spesifik IgM ve IgG, kültürler yapılmalıdır. Soğuk ürtikerde buz küp testi uygulanırken, dermografizm için deri ince uçlu bir materyel ile çizilir. Vibratuar ürtikerde 4 dakika vibrasyon uygulanırken, akuajenik ürtikerde değişik sıcaklıklarda musluk suyuna maruziyet sağlanır. Herediter anjiyoödemde C4 ve C-INH düzeyi değerlendirilir.

TEDAVİ

Akut ürtikerde anti-histaminik dışında genelde tedavi gerekli olmayıp, etkenden uzak durmak gerekir. Hem sedatif hem de non-sedatif H1 blokörler tek başına ya da kombine olarak tedavide kullanılabilir. Anti-histaminiklere yanıtız ağır akut ürtiker olgularında kısa süreli oral kortikosteroidler verilebilir. Kronik ürtikerlerde ise sedatif olmayan anti-histaminikler uzun süre kullanılabilir.

ANAFLAKSİ

Ani oluşan, hayatı tehdit edebilen bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Gerçek anafilaksi, mast hücre ve bazofillerden IgE aracılığıyla mediatörlerin salınımı sonucu olur. Anafilaksiye benzeyen fakat IgE aracılığı olmadan mast hücre ve bazofillerden mediatör salınımına neden olan reaksiyonlar ise anafloktoid veya psödoalerjik reaksiyonlar olarak tanımlanır.

Anafilaksi nedenleri:

1. Gıdalar (en sık)
2. İlaçlar (en sık ikinci neden)
3. Böcek sokmaları
4. Lateks
5. Alerjen aşılı
6. Hormonlar, enzimler, polisakkaritler
7. Hayvansal proteinler olarak belirtilebilir.

Anafloktoid Reaksiyon Nedenleri Ve Patofizyolojik Sınıflaması

1. Mast hücre ve bazofillerden direkt mediatör salınımı; ilaçlar, idiyopatik, egzersiz, fiziksel faktörler (sıcak, soğuk),
 2. Araşidonik asit metabolizmasında bozukluklar; aspirin, non-steroid ilaçlar,
 3. İmmünoagregatlar; gamaglobülin, IgG, anti IgA,
 4. Dekstran ve albümin
 5. Diğerleri
- Antijen antikor aracılı olmayan kompleman aktivasyonu: radyokontrast madde, protamine karşı reaksiyonların bir kısmı, diyaliz membranları
- Kontakt sistem aktivasyonu: diyaliz membranları, radyokontrast madde

KLİNİK

Deride kızarma, eritem, kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem, makülopapüler döküntü görülür. Solunum sistemi bulguları olarak burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı, hapşırık, burun akıntısı, orofarinks ve larinks ödemi, öksürük, nefes darlığı, hışıltı,

bronkospazm, takipne, siyanoz, ve solunum durması görülebilir. Kardiyovasküler sistemde taşikardi, hipotansiyon, aritmi, göğüs ağrısı, iskemi ya da enfarktüs ya da kalp durmasına neden olabilir. Gastrointestinal sistem bulguları bulantı, kusma, kramp tarzı karın ağrısı ve diyare şeklinde olabilir. Nörolojik sistemde baş dönmesi, baş ağrısı, halsizlik, senkopve nöbet bulgular arasındadır.

AYIRICI TANI

Karsinoid tümör gibi flashinge neden olan sendromlar, tiroid medüller karsinom, otonom epilepsi gibi vazodepresör reaksiyonlar bu gruptadır. Monosodyum glutamat, ve sülfidler gibi restoran sendromları ayırıcı tanıda yer alır. Hemorajik, kardiyojenik, endotoksinojenik şok benzer tablo oluşturabilir. Sistemik mastositoz, ürtikerya pigmentoza, bazofilik lösemi, kist hidatik ve akut promiyelositik lösemi gibi endojen histamin üretim sendromları düşünülmelidir. Panik atak, vokal kord disfonksiyon sendromu, globus histerikus gibi organik nedenli olmayan hastalıklar ayırıcı tanıda yer alır. Son olarak herediter anjiyoödem, progesteron anafilaksisi, ürtikeryal vaskülit, feokromasitoma, hiper IgE sendromu, kapiller kaçak sendromu gibi nadir nedenler de akılda tutulmalıdır.

ANAFLAKSİ TEDAVİSİ

Tedavide acil olarak 1/1.000'lik epinefrin 0,3 mL intramusküler uygulanmalı, gerekirse 10-15 dk ara ile tekrarlanmalıdır. Kan basıncı ve nabız kaydedilmelidir. Difenhidramin ve metilprednizolon uygulanmalı, oksijen verilmeli, entübasyon ve hipotansiyon için hazırlıklı olunmalıdır. Bronkospazm varsa nebulize beta-2-agonist verilebilir. Kan basıncı düşük ise iki yönlü damar yolu açılmalı, sıvı yüklemesi yapılmalıdır. Beta bloker alan hastalarda glukagon hazırda bulundurulmalı ve bradikardi varsa atropin verilmelidir.

KAYNAK

Göncü Kocatürk E, Aktan Ş, Atakan N, Bülbül Başkan E, Erdem T, Koca Rafet, et al. Türkiye ürtiker tanı ve tedavi kılavuzu

e- Akut Ürtiker ve Anjiyoödem

Prof. Dr. Ferah Genel

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji Kliniği, İzmir, Türkiye

Ürtiker tüm yaş gruplarında sık görülen ve aniden ortaya çıkıp aynı gün içinde kendiliğinden kaybolan kaşıntılı ve ödemli plaklar ile karakterize bir deri hastalığıdır. Hastalığın yaklaşık altı haftadan daha kısa süren formları akut ürtiker olarak tanımlanmaktadır. Hastaların %50'sinde ürtiker ve anjiyoödem birlikte %40'ında yalnız ürtiker, %10'unda yalnızca anjiyoödem görülür. Ürtiker toplumun %20'sinde yaşamlarının bir döneminde ortaya çıkar. Çocuklarda ürtiker prevalansı %2-6,7'dir. Anjiyoödem ise daha az sıklıkta görülmektedir.

PATOFİZYOLOJİ

Çoğunlukla mast hücreleri ve bazofillerin aktive olması ile başta histamin olmak üzere çeşitli mediyatörler ve sitokinler salınarak deride vazodilatasyon, duysal sinir aktivasyonu ve plazma ekstrasvazasyonu gerçekleşir. Bu durum derinin üst tabakalarında (epidermis) geliştiğinde ürtikere, dermisin derin tabakaları ve subkütan doku veya mukozalarda geliştiğinde ise anjiyoödeme neden olur.

ETİYOLOJİ

Akut ürtikere yol açan neden her zaman belirlenemese de çocuklarda akut ürtikerdeki en önemli etiyolojik nedenler enfeksiyonlar, ilaçlar, besinler ve böcek sokmalarıdır. Uygun ve ayrıntılı anamnez alınarak etiyoloji belirlenmeye çalışılmalıdır. Viral, bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlar sürecinde çocuklarda akut ürtiker ortaya çıkabilir. Antibiyotikler ve nonsteroid anti enflamatuvar ilaçlar başta olmak üzere narkotikler, radyokontrast maddeler akut ürtikere yol açabilir. İnek sütü, yumurta, deniz ürünleri, fıstık ve kuru yemişler en sık akut ürtiker nedeni olan besinlerdir. Arı, örümcek sokması gibi böcek sokmaları da akut ürtiker nedeni olabilmektedir.

KLİNİK

Ürtiker, dermisin üst tabakalarını tutan, basmakla solan kızarıklık şeklinde birkaç mm'den 8-10 cm boyutlara kadar ulaşabilen sınırları belirgin, deriden kabarık, kaşıntılı deri lezyonlarıdır. Dakikalar içinde ortaya çıkabilir ve genellikle 1-24 saatte solma izlenir ancak başka deri bölgelerinde tekrarlar. Anjiyoödem ise ani başlangıçlı vasküler permeabilite artması ve dokulara sıvı kaçağı sonucu dermisin alt katmanları ile subkütan ve mukozalarda şişlik sonucu ortaya çıkar. Sınırları daha az belirgin

olup ödem gode bırakmaz. Kaşıntıdan çok gerginlik, yanma ve ağrı hissi vardır. Düzilmesi 72 saate uzayabilir. Ürtiker tüm deri alanlarında görülebilirken anjiyoödem ise daha çok derinin esnek olduğu bölgelerde; dudaklar, göz çevresi, genital bölge, el ve ayaklarda görülür.

TANI

Akut ürtiker tanısı için öykü ve fizik muayene çok önemlidir. Eşlik eden ateş, halsizlik gibi semptomlar enfeksiyon göstergesi olabilir. Ürtiker ortaya çıkmadan önce aldığı besinler ve ilaçlar sorgulanmalıdır. Özellikle erken süt çocukluğu döneminde besin alerjileri akılda tutulmalıdır. Ürtiker anafilaksin bir parçası olabileceği için ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Nefes darlığı, ses kısıklığı, bulantı kusma gibi anafilaksin diğer sistem bulguları yönünden hasta değerlendirilmelidir. Akut ürtiker olgularında genellikle spesifik laboratuvar testlerine gerek yoktur. Enfeksiyona ait bulguların varlığında buna yönelik tetkikler istenebilir. Kronik ürtiker varlığında ise tetkikler yapılır.

AYIRICI TANI

Ürtikerin ayırıcı tanısında ürtikeryal vaskülit ilk ayırt edilmesi gereken hastalıklardandır. Ürtikeryal vaskülitte ürtiker plaklarına benzer lezyonlar aynı yerde 24 saatten uzun kalır, kaybolurken purpurik, ekimotik veya hiperpigmente alanlar kalır. Hastalarda ateş, artralji, artrit, sedimantasyon artışı, hipokomplementemi bulunabilir. Histopatolojide lökositoklastik vaskülit bulguları görülür. Ürtikerya pigmentosa ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer bir hastalıktır. Ürtikerya pigmentosa deride mast hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize lokal mastositozdur. Ürtikerya pigmentozalı olgularda lezyonlar maküler, papüler veya nodüler olabilir, boyutları birkaç milimetre ile birkaç santimetre arasında, renkleri sarımsı kahverengiden koyu kahverengiye dek değişebilir. Ürtikerin ayırıcı tanısında düşünülecek diğer önemli bir grup hastalık ise oto-enflamatuvar hastalıklardır. Oto-enflamatuvar hastalıkları düşündürülen bulgular periyodik ateş, eklem ağrısı, halsizlik gibi sistemik semptomların varlığı, histopatolojide nötrofil baskınlığı ve sistemik amiloidoz gelişimine eğilimdir. Ürtiker olmaksızın tekrarlayan anjiyoödem varlığında beraberinde karın ağrıları da eşlik ediyorsa mutlaka herediter veya kazanılmış anjiyoödem düşünülmalıdır.

TEDAVİ

Akut ürtiker tedavisinin temel iki ayağını nedenin ortadan kaldırılması ve semptomların giderilmesi oluşturur. Etiyolojik araştırma yapılırken gecikmeden semptomatik tedavi başlanmalıdır. Ürtikeri tetikleyebilecek ya da alevlendirebilecek etmenlerden sakınılması tüm ürtiker hastalarına önerilmektedir. Akut ürtikerde antihistaminikler seçilince ilk ilaç grubudur. Yan etkilerinin daha az olması ve günde tek doz kullanım kolaylıkları nedeniyle ikinci kuşak H1 antihistaminikler (loratadin, desloratadin, setirizin, levosetirizin, feksofenadin) önerilmektedir. Belirgin anjiyoödemli olan ya da antihistaminiklerle kontrol altına alınamayan hastalarda kısa süreli sistemik steroid verilebilir. Antihistaminikler ihtiyaç olduğunda değil, her gün düzenli olarak kullanılmalıdır. Anjiyoödem eşlik eden olgular anafilaksi yönünden değerlendirilmeli ve uygun tedavi verilmelidir.

HEREDİTER ANJİYOÖDEM

Ürtikerin eşlik etmediği tekrarlayan anjiyoödem atakları ile seyreden, hayatı tehdit edebilen kalıtsal bir hastalıktır. Otozomal dominant kalıtım görülür. Herhangi bir yaşta başlayabilir. İlk atak olguların %40'ında 5 yaş öncesi, %75'inde 15 yaş öncesi görülür. C1 inhibitör kompleman, kallikrein ve koagülasyon sistemini kontrol etmektedir. C1 inhibitör faktör XIIa ve kallikreini inhibe ederek ödeme neden olan son ürün olan bradikinin oluşumunu engellemektedir. C1 inhibitör eksikliğinde bol miktarda üretilen bradikinin damar geçirgenliğini artırmakta vazodilatasyona neden olmaktadır. Genellikle deri, üst solunum yolu ve gastrointestinal sistem mukozasında tekrarlayıcı lokalize ödeme neden olur. Larenks ödemi asfiksiye neden olarak ölüme yol açabilir. Ekstremitelerdeki kütanöz anjiyoödem, olguların %75'inde ilk görülen bulgudur. Tekrarlayıcı karın ağrısı %52, üst solunum yolu ve fasiyal ödem %36 oranında izlenmektedir. Oluşan ödem ağrısız ve kaşıntısızdır, ürtiker eşlik etmez, gode bırakmaz ve 1-4 günde düzelir. Atakların sıklığı, şiddeti değişkendir. Travma, emosyonel stres, tıbbi müdahaleler, menstrüasyon, hormon replasman tedavisi, anjiyotensin dönüştürücü enzim

inhibitörleri gibi bazı ilaçların kullanımı ve enfeksiyonlar en iyi bilinen tetikleyicilerdir. Herediter anjiyoödemli hastalarda hem atak sırasında hem de ataklar arasında kompleman C4 düzeyi düşüktür. Nadiren ataklar arasında C4 normal olabilir. C1 inhibitör düzeyi ve C1 inhibitör fonksiyonu tanıda kullanılır. Olguların %80-85'ini oluşturan tip 1 herediter anjiyoödemde kanda C1 inhibitör miktarı düşüktür. Tip 2 herediter anjiyoödemde (%15-20) ise kanda C1 inhibitör miktarı normal olmasına rağmen fonksiyonu bozuktur. Nadiren hem C1 inhibitör düzeyinin hem de C1 inhibitör fonksiyonunun normal olduğu hastalarda tip 3 herediter anjiyoödem olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu grubun bir kısmında faktör 12, plazminojen, anjiyopoetin-1 gibi gen mutasyonları belirlenmiştir. Herediter anjiyoödem atak tedavisinde, C1 inhibitör konsantrasi ilk seçenektir. Kallikrein inhibitörü veya bradikinin reseptör antagonisti de atak tedavisinde kullanılabilir. Bunlara ulaşamaması halinde taze donmuş plazma verilebilir. Kortikosteroidler ve anti histaminikler etkisizdir. Atakları tetiklediği bilinen üst hava yolları ve gastrointestinal sisteme yönelik girişimsel, cerrahi ve dental işlemler öncesi kısa dönem koruyucu tedavi önerilir. C1-inhibitör konsantrasi ilk seçenektir ve stres faktöründen tercihen 30-60 dakika önce (1-<6 saat) uygulanmalıdır. Mevcut olmadığında erişkinlerde zayıf anabolik androjenler, çocuklarda ise traneksamik asit kısa süreli profilaksiste kullanılabilir. Gerekli olan olgularda uzun süreli profilaksi uygulanır.

KAYNAKLAR

1. Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urticaria and angioedema: an update on classification and pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54:88-101.
2. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77:734-766.
3. Pier J, Bingemann TA. Urticaria, Angioedema, and Anaphylaxis. *Pediatr Rev*. 2020;41:283-292.
4. Pattanaik D, Lieberman JA. Pediatric Angioedema. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17:60.
5. Herediter anjiyoödem tanı ve tedavi ulusal rehberi 2022. Güleç M, Gelincik A (editörler). Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri, 2022, Ankara.

f- Atopik Dermatit ve Alerjik Deri Sorunları

Prof. Dr. Ferah Genel

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji Kliniği, İzmir, Türkiye

Atopik dermatit çocukluk çağında en sık görülen enflamatuvar deri hastalığıdır. Deri kuruluğu ve şiddetli kaşıntı mevcut olup iyileşme ve relaps dönemleri ile seyredir. Sıklıkla diğer alerjik hastalıklarla birlikte görülür. Görülme sıklığı çocuklarda %10-20, erişkinlerde %1-3 dür. Çocuklarda %45 ilk 6 ayda, %60 ilk bir yaşta ve %85 ilk beş yaşta başlamaktadır. Ailesel atopi öyküsü hastalık gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Atopik dermatitli olguların %50 kadarında sonraki yıllarda bronşial astım, %75'inde alerjik rinit ortaya çıkmaktadır. Atopik yürüyüş olarak adlandırdığımız sürecin ilk basamağında yer almaktadır. Bu özelliği ile ileriki yaşlarda astım ve alerjik rinit gibi diğer alerjik hastalıkların gelişiminin habercisi olma özelliğini taşımaktadır.

İMMÜNOPATOGENEZ

Hastalığın patogenezi multifaktöriyel olup genetik yatkınlık, immünolojik anormallikler, deri bariyer fonksiyonunda bozukluk, çevresel etkenler ve enfeksiyonlar etkili olmaktadır. Deri bariyer fonksiyon bozukluğunda öne sürülen patogenetik mekanizmalar filagrin ve çeşitli epidermal farklılaşma kompleksine ait proteinlerde bozukluk, deri seramidlerinde azalma, (su tutucu molekül) stratum korneum pH'ında bozulmalardır. Atopik dermatitte görülen deri bariyer bozukluğunun en iyi bilinen nedenlerinden biri filagrin genindeki mutasyondur ve atopik dermatit hastalarının yaklaşık %10-30'unda görülür. Filagrin normal deri bariyeri için temel olan epidermal proteindir. Bu bozukluklar epidermisten su kaybının artmasına ve iritan faktörlerin deriye geçişine yol açar.

Genetik veya çevresel faktörlerle oluşan epidermisteki bariyer bozukluğuna bağlı gelişen proteaz aktivasyonu ile hasarlanmış keratinositler tarafından timik stromal lenfopöietin, interlökin 25 (IL-25) ve IL-33 üretilmektedir. Bu sitokinler Th2 hücre aktivasyonunu başlatır. Aktive Th2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-13, IL-25 ve IL-31 üretir. Th2 hücreler, birçok başka immün sistem hücresi ile birlikte atopik dermatit lezyonlarındaki artmış IL-4 ve IL-13 seviyelerinden sorumludur. IL-4 ve IL-13 deriye enflamatuvar hücre infiltrasyonunun artmasına ve keratinositlerin filagrin ekspresyonunun azalmasına dolayısı ile deri bariyer fonksiyonunun bozulmasına neden olur. IL-4 B hücrelerinden IgE üretimini indüklerken IL-5 eozinofil aktivasyonunu sağlar. Lezyonlar kronikleştikçe hücre infiltrasyonunda farklılıklar gözlemlenir; akut fazda baskın olan Th2 sitokinleri kronik fazda yerini interferon-gama (IFN- γ) ve IL-12 gibi Th1 ilişkili

sitokinlere bırakır. Atopik dermatitin geç lezyonlarında Th2 hücrelerine IL-22 üreten Th22 hücreleri eşlik etmektedir. IL-22 keratinosit proliferasyonu ve buna bağlı gelişen akantozdan sorumludur. Mikrobiyal patojenlerin atopik dermatit gelişiminde rolü gösterilmiştir. *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* atopik dermatit patogenezinde rolü olan mikrobiyal patojenlerdir. *Staphylococcus aureus* ile olan bakteriyel kolonizasyon deride proteaz aktivitesinde artışa bağlı deri bariyer fonksiyon bozukluğu ve deride bazofil aktivasyonu ve pro-enflamatuvar sitokin seviyelerinde artış ile ilişkilidir. Lezyonel ve non-lezyonel deride *Staphylococcus aureus* yoğunluğu ekzema şiddeti ile korelasyon göstermektedir.

KLİNİK

Tipik olarak bebeklik döneminde başlar. Yoğun kaşıntı en önemli bulgudur ve genellikle geceleri artar. Besinler, inhalan alerjenler, bakteriyel enfeksiyonlar, nemliliğin azalması, aşırı terleme, yün, akrilik, sabun ve deterjan gibi iritanlar kaşıntıyı artırır. Akut fazda kaşıntılı eritematöz papüller, ödem, küçük veziküller, erozyonlar şeklinde deri lezyonları olup sızıntı ve kabuklanma görülür. Deri ıslak ve nemlidir. Subaküt fazda ek olarak hafif pullanma, deride kalınlaşma (likenifikasyon) ve ekzorsiyon izlenir. Kronik fazda ise eritem minimaldir, likenifikasyon belirgindir. Kronik olgularda üç faz aynı anda görülebilir.

Süt Çocukluğu Döneminde AD (0-2 Yaş): Yüz, saçlı deri ve ekstremitelerin ekstensör yüzlerinde simetrik yerleşim görülür. Yanaklarda ve çenede sınırlı olma eğiliminde olan eritem, kuruluk, fissür ve veziküller görülür. Preauriküler fissürler sıktır. Emekleme ile sürtünmeye bağlı önkol ve bacakların ekstensör yüzlerine, bileklere ve alına yayılım gösterir. Diaper bölgesinde genellikle tutulma olmaz. Bu yaştaki olguların yaklaşık yarısı 2 yaşına dek iyileşir.

Çocukluk Döneminde AD (2-12 Yaş): Döküntüler antekübital, popliteal kıvrımları, boyun ve bilekleri tutar, likenifikasyon ve bazen hipo veya hiperpigmentasyon meydana gelir. Ellerde tutulum ve tırnak değişiklikleri görülür.

Adölesan ve Erişkin Yaş Grubunda (12-18 Yaş): Kaşıntı ve likenifikasyon belirgindir. Lezyonların dağılımı çocukluk dönemine benzer, ayrıca boyun, yüz ve gövdenin üst kesiminde daha sıktır. Terlemenin fazla olduğu yerlerde kaşıntı fazladır.

LABORATUVAR

Spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Periferik kanda eozinofili ve serumda total IgE artışı görülebilir. Spesifik IgE testleri ile duyarlı olunan alerjen belirlenebilir. Besin alerjisi ya da inhalan alerjenler düşünülüyor ise deri prik testi, spesifik IgE, besin eliminasyon ve takiben besin yükleme testleri yapılabilir. Deri biyopsisi zorunlu değildir, ancak ayırıcı tanı için gerekebilir. Besinlere karşı gecikmiş duyarlılığı saptamak için yama testinin yararlı olduğunu bildiren çalışmalar vardır.

TANI

Tanıda spesifik bir test olmayıp tanı öykü ve klinik bulgular ile konur. Tanıda farklı tanı kriteri kullanılmakta olup Hanifin ve Rajka tanı kriterleri aşağıda yer almaktadır;

Majör (ana) kriterler (en az 3 tanesi bulunmalıdır):

- Kaşıntı
- Deri lezyonlarının tipik morfoloji ve dağılımı (adölesan ve erişkinlerde fleksural alanların, bebek ve küçük çocuklarda ise ekstansör bölümler ve yüz tutulumu)
- Kronik, yineleyen dermatit
- Kişisel ya da ailesel atopi öyküsü

Minör (yardımcı) tanı kriterleri (en az üç tanesi bulunmalıdır):

- Deride kuruluk
- İktiyoz, avuç içi çizgilerinde artış, keratozis pilaris
- Deride pozitif erken aşırı duyarlılık testi
- Artmış serum IgE
- Erken başlangıç yaşı
- Deri enfeksiyonlarına eğilim
- Non-spesifik el ve ayak dermatitlerine eğilim
- Meme başı egzeması
- Ağızda keilitis (dudaklarda çatlaklar, soyulma)
- Yineleyen konjunktivit
- "Dennie-Morgan" infraorbital kıvrımları
- Keratokonus
- Anterior subkapsüler katarakt
- Orbital koyulaşma
- Yüzde solukluk ya da eritem
- Pitriyazis alba
- Ön boyun kıvrımları
- Terlemeye bağlı kaşıntı
- Yün ve lipid çözücülere karşı intolerans
- Perifolliküler belirginleşme
- Besin intoleransı
- Çevresel ve emosyonel faktörlerden etkilenme
- Beyaz dermografizm

Tanı için; 3 majör ve 3 minör kriter gerekmektedir.

AYIRICI TANI

- Konjenital bozukluklar
- Netherton sendromu
- Kronik dermatozlar
- Seboreik dermatit
- Kontakt dermatit (alerjik veya tahriş edici)
- Nummular egzama
- Psöriazis
- İktiyozis
- Enfeksiyonlar
- Uyuz
- HIV
- Malignite
- Kutanöz T hücreli lenfoma

KOMPLİKASYONLAR

Stafilokok, beta hemolitik streptokok ile enfeksiyonlar en önemli komplikasyonlardır. Herpes simpleks enfeksiyonları da görülebilir. Egzema herpeticum sıklıkla atopik dermatit zemininde gelişir.

TEDAVİ

Atopik dermatitte tam olarak kür elde edilememesi nedeniyle tedavinin asıl amacı akut atakların ve semptomların baskılanması ve hastalığın uzun süreli kontrol altına alınmasıdır. Kuru olan cildin nemlendirilmesi önemlidir. Günlük banyo sonrası ve günde en az iki kez nemlendirici kullanılmalıdır. En iyi uygulama banyodan çıktıktan hemen sonraki 5 dakika içinde, fazla su bir havluyla silindikten sonra, yapılan uygulamadır. Nemlendiriciler derinin hidrasyonunu artırmanın yanı sıra atopik dermatitin kaşıntı, eritem, fissürasyon ve likenifikasyon gibi bulguları da azaltmaktadır. Nemlendirici sürüldükten sonra anti-enflamatuvar ajanı sürmek için en az 1 saat beklenmelidir. Sıkmayan pamuklu kumaşlar tercih edilmelidir. Islak kompresler şiddetli bulguların olduğu bölgelere uygulanabilir, ancak maserasyondan kaçınılmalıdır. Kaşınma ve çizik oluşumunu önlemek için tırnaklar kısa kesilmeli, küçük bebeklere eldiven veya çorap takılmalıdır. Streslerin çözümü önemlidir. Antihistaminiklerin tedavide yeri yoktur. Kaşıntının giderilmesindeki etkileri çok zayıftır. Ancak gece kaşıntısının engellenmesinde yararlı olabilirler. Şiddetli kaşıntı varlığında deri bütünlüğünü korumak ve sekonder bakteriyel enfeksiyonları engellemek için antihistaminikler kullanılabilir. Topikal antihistaminikler önerilmez. Sıcak ortam ve fazla terleme de kaşıntıyı uyarabilir. Terleme ve sıcaktan kaçınılmalıdır.

Topikal Kortikosteroidler

Atopik dermatit tedavisinde en önemli ilaçlardır. Topikal kortikosteroidler atopik dermatitte hem atakların tedavisinde hem de uzun süreli remisyonun sağlanmasında ilk tercih edilen ajanlardır. Kortikosteroid kullanımında hem etkili bir sonuca ulaşmak hem de hastayı yan etkilerinden korumak amacıyla dikkat edilmesi gereken en önemli nokta doğru güçte ve uygun korikosteroid seçimidir. Bu seçimde lezyonun özelliği, lokalizasyonu ve hasta yaşı gibi faktörler göz önünde tutulmalıdır. Lokal yan etkiler için daha duyarlı olan yüz, göz kapakları, genital bölge, boyun ve intertriginöz alanlarda çok güçlü topikal kortikosteroidler tercih edilmemelidir. Bebekler ve çocuklar hem lokal hem de sistemik yan etkiler açısından erişkinlere göre daha riskli olmaları nedeniyle bu yaş grubundaki hastalara da çok güçlü steroidler kullanılmamalıdır.

Topikal Steroidler;

Sınıf I-Zayıf: Hidrokortizon, hidrokortizon asetat, prednizolon

Sınıf II-Orta: Flukotolon, flumetazon pivalet, metilprednizolon aseponat, triamsinolon asetonid

Sınıf III-Güçlü: Mometazon furoate, flutikazon propiyonat, betametazon valerat

Sınıf IV-Çok güçlü: Betametazon dipropiyonat

Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Topikal kalsinörin inhibitörleri, etkilerini sitoplazmik bir enzim olan kalsinörin fosfatazı inhibe ederek gösteren takrolimus ve pimekrolimus T hücrelerinde, keratinositlerde ve Langerhans hücrelerinde enflamatuvar sitokinlerin sentezini baskılar. Hem takrolimus hem de pimekrolimusun 2 yaşın altında kullanım onayı yoktur. Herpes simpleks enfeksiyonuna yatkınlık yaratabilir. Karsinojenite riskini artırmamak için uygulama sonrası ultraviyole maruziyetinden kaçınılmalıdır.

Topikal Anti-mikrobialler, Antiseptikler

Hem fiziksel bariyerin yetersiz olması hem de anti-mikrobiyal peptid üretiminin bozuk olması nedeniyle atopik dermatitli hastalarda deri enfeksiyonları daha sık görülür. Anti-mikrobiyal tedavi gerekir.

Sistemik Tedavi

Topikal tedavi ile hastalığın tam olarak kontrol altına alınmadığı orta ve şiddetli hastalarda sistemik tedavi gereksinimleri ortaya çıkabilir. Bu ilaçlar hastalığı kontrol altına alan en düşük dozlarda kullanılmalıdır ve idame de mümkün olan en düşük dozlarla yapılmalıdır. Atopik dermatitin tedavisinde siklosporin, metotreksat, mikofenolat mofetil ve azatiyoprin en çok kullanılan

tedavilerdir. Sistemik kortikosteroidler akut enflamasyon ve alevlenmeyi baskılamakta kullanılan önemli ajanlar olmakla birlikte, tedavinin kesilmesi durumunda hızlı alevlenmelere yol açmaları ve yan etkileri nedeniyle kısa süreli bile olsa sık tercih edilmemektedir. Biyolojik ajanların kullanımına ilişkin çalışmalar sürmektedir.

ALERJİK KONTAKT DERMATİT

Kimyasal, fiziksel veya biyolojik bir alerjen ile daha önce duyarlanmış kişinin sonraki temaslarında ortaya çıkan geç tip hipersensitivite reaksiyonuna bağlı deri reaksiyonudur. Nikel, kobalt, potasyum dikromat, saç boyalarının içerisinde yer alan kimyasallar, kozmetik ürünlerin içerisindeki maddeler, kremler, lokal olarak kullanılan ilaçlar içerisindeki koruyucular ve parfümler en sık kontakt dermatit gelişimine neden olan maddelerdir. Bebeklerde deri bakımında kullanılan kozmetik ürünleri, ıslak mendiller neden olabilir. Kesin tanıda kuşku maddelere karşı deri yama testleri yapılır.

Klinik Bulgular: Akut dönemde eritemli makül, papül, vezikül ve büller izlenir. Genital bölge ve göz kapağı gibi derinin ince olduğu alanlarda eritem ve ödem ön plandadır, vezikül görülmez. Lezyonlar keskin sınırlı olup temas bölgesine lokalizedir. 1-2 hafta sonra sulantı azalır. Subaküt dönemde veziküllerin yerini krutlar alır, deskuamasyon belirgindir. Alerjenle temas devam ederse kronikleşir. Kronik dönemde tüm bölgelerde kuruluk, deride kalınlaşma, likenifikasyon ve fissürler oluşur.

Tedavi: Sorumlu etkenin tanımlanması ve bundan uzak durulması tedavinin esasını oluşturmaktadır. Alerjik kontakt dermatit tedavisinde kortikosteroid içeren merhemler ve nemlendiriciler kullanılabilir. Topikal kalsinörin inhibitörleri, ultraviyole ışınları (PUVA) da tedavide kullanılmaktadır. Nemlendiriciler cildin bozulmuş yapısını onarmak amacıyla kullanılmaktadır ve uzun süre devam edilmelidir. Hücresel bağışıklıkta histaminin rolü olmadığı için antihistaminiklerin tedavide yeri yoktur. Ancak çok kaşıntılı hastalarda sedasyon amacı ile kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Sidbury R, Kodama S. Atopic dermatitis guidelines: Diagnosis, systemic therapy, and adjunctive care. Clin Dermatol. 2018;36:648-652.
2. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. Int J Mol Sci. 2021;22:4130.
3. Tracy A, Bhatti S, Eichenfield LF. Update on pediatric atopic dermatitis. Cutis. 2020;106:143-146.
4. Yang YB, Gohari A, Lam J. Brief Academic Review and Clinical Practice Guidelines for Pediatric Atopic Dermatitis. Curr Pediatr Rev. 2021;17:229-237.
5. Belloni Fortina A, Caroppo F, Tadiotto Cicogna G. Allergic contact dermatitis in children. Expert Rev Clin Immunol. 2020;16:579-589.



BÖLÜM 15

NÖROLOJİ



NÖROLOJİ

a- Febril Konvülsiyon

Prof. Dr. Murat Elevli

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı, İstanbul, Türkiye

Febril konvülsiyon (FK) çocuklarda en yaygın görülen, yaşa bağımlı, ateşle ortaya çıkan bir durumdur.

Tanım

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) tarafından ise; "6-60 ay arası intrakraniyal enfeksiyon, metabolik bozukluk veya afebril nöbet öyküsü olmayan ateşli çocuklarda gelişen nöbetler" olarak tanımlanmıştır.

Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Derneği (ILAE) febril konvülsiyonu; çocukluk çağında yenidoğan dönemi dışında, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu olmadan, ateş 38 °C üzerine çıktığında ortaya çıkan konvülsiyon olarak tanımlamaktadır. AAP'ye göre yaş 6 ay-60 ay, ateş: ≥ 38 °C, herhangi bir Merkezi Sinir Sistemi enfeksiyonuna veya metabolik bozukluğa bağlı olmayan, daha önce bir afebril konvülsiyon öyküsü olmadığı durumlarda febril konvülsiyondan bahsedilir.

İnsidans

Çocukların %2-5'inde görülmektedir. En sık 12-18. aylar arasında görülür. Altı ay altında veya 3 yaştan sonra görülme olasılığı daha düşüktür. En geniş görülme yaş aralığı 1-60 ay arasındadır. Bir ayın altında ve 5 yaşın üzerinde görülmez. Japon Mariana adalarında çok yüksek oranda görülmektedir. Erkek/kız oranı 1,6/1 ile erkeklerde daha siktir.

Çoğunlukla hastalığın ilk gününde görülür ve bazı olgularda hastalığın ilk bulgusu olabilmektedir. Ateş derecesi çocuğun konvülsiyon eşiğine göre değişkenlik gösterir, genellikle >39 °C'dir. %25 olguda ateşin 38-39 °C arasında olduğu görülmüştür. FK sıklıkla ateş çok hızla yükseldiğinde görülür, fakat ateşin derecesi en önemli etkidir. Ateş düşerken de görülebilir.

Bir çalışmada nöbet öncesi ateş süresi nöbetin tekrarlama riski ile ilintili bulunmuştur:

- Ateşin başlangıcından sonraki ilk 1 saatte nöbet geçirenlerin %44'ünde,
- Birinci-yirmi dördüncü saatler arası geçirenlerin %23'ünde,
- Yirmi dört saat sonra geçirenlerin %13'ünde FK'nin tekrarladığı saptanmıştır.

Sınıflama

1. Basit febril konvülsiyonlar

Primer olarak jeneralize konvülsiyonlardır. Genellikle tonik-klonik ateşli nöbetler tarzında görülür. Süresi 15 dakikayı geçmez ve 24 saat içinde tekrarlamazlar.

2. Kompleks febril konvülsiyonlar

Genellikle fokal nöbetler olarak görülür. On beş dakikanın üzerinde olmak üzere, daha uzun süreli nöbetler şeklinde olabilir ve/veya 24 saat içinde tekrarlar.

Febril status epileptikus (Fse)

Tanım olarak; 30 dakika veya daha uzun süren bir nöbet veya arada tam olarak düzelme olmadan 30 dakika içerisinde tekrarlayan seri nöbetler olarak tanımlanır.

Status epileptikus, çocukluk çağında en sık görülen hayatı tehdit edici nörolojik acil bir durumdur.

Bir çalışmada FSE; basit FK geçiren çocuklara kıyasla, daha küçük yaşta, daha düşük ateşle geçirilen nöbetler, ateş başlangıcı ile nöbet arası 1-24 saat, kız cinsiyet, yapısal temporal lob anomalisi olanlar ve 1. derece akrabada FK öyküsü olanlarla ilintili bulunmuştur.

Febril Konvülsiyonlar

- Basit FK'li çoğu hastada çok kısa postiktal dönem vardır. Genellikle nöbet sonrası birkaç dakika içerisinde normal davranış ve bilinç durumuna döner.
- Bir kez veya daha fazla basit FK geçirmenin uzun dönem yan etkisi yoktur.
- Aynı yaştaki kontrollere kıyasla, FK geçirmiş çocuklarda davranış, okul başarısı, nörokognitif fonksiyon veya dikkat açısından anormalite insidansının artmadığı gözlenmiştir.
- Ailelerin endişelerine rağmen basit FK'de mortalite riski yüksek değildir.
- Kompleks FK'lerin; sonraki 2 yıl içinde genel popülasyona kıyasla mortalite riski 2 kat daha yüksektir.

Nüks:

- Birinci nöbetten sonra %30
- ≥ 2 . nöbetten sonra %50
- İlk nöbetini <1 yaş geçirende %50 oranında nüks görülebilmektedir.

Febril konvülsiyon nüks riskini etkileyen faktörler

1. Majör faktörler

- Yaşın ilk bir yaş içinde olması,
- Ateş süresinin 24 saatten uzun olması,
- Ateşin 38-39 derece arasında olması majör faktörler arasındadır.

2. Minör faktörler

- FK aile öyküsü bulunması,
- Ailede epilepsi öyküsü olması,
- Kompleks FK olması,
- Kreşte bakım çocuğu olması,
- Erkek cinsiyet olması,
- Düşük serum sodyumu olması minör faktörler arasındadır.

Not: Risk faktörü olmayanlarda nüks oranı %12, bir tane risk faktörü olanlarda nüks oranı %25-50, 2 tane risk faktörü olanlarda nüks oranı %50-59, 3 ve daha fazla risk faktörü olanlarda ise nüks oranı %73-100 oranındadır. FK bazı epilepsilerin ilk bulgusu olabilir.

- Bazı epilepsi sendromları ise tipik olarak FK ile başlar.
- Bunlar:
 1. Febril konvülsiyon plus (ile birlikte) jeneralize epilepsi (GEFS+)
 2. Süt çocukluğunun şiddetli myoklonik epilepsisi (Dravet sendromu)
 3. Birçok hastada temporal lop epilepsisi

Febril konvülsiyon plus (ile birlikte) jeneralize epilepsi (GEFS+)

- Otosomal dominant geçişlidir.
- Genellikle erken çocukluk döneminde başlar.
- Remisyon çocukluk çağı ortalarında olur.
- Multipl FK'lerle ve birçok çeşitli afebril jeneralize konvülsiyonlarla karakterizedir.
- Fokal tip FK ile birlikte epilepsi de bildirilmiştir.

Süt çocukluğunun şiddetli myoklonik epilepsisi (Dravet sendromu)

FK ile birlikte olan epilepsilerin en şiddetlisi Dravet sendromudur. İkinci yaştan itibaren bilişsel işlevleri ve davranışlarında gerileme başlar, zamanla 2-3 yaşlarında nöbetler artık ateşsiz de olmaya başlar ve nöbetler antiepileptik ilaçlara dirençlidir. Aşılarda, ateşli hastalıklar ve sıcak su banyosu nöbetleri tetikleyebilir.

- Yaşamın ilk yılında (süt çocukluğunda) başlar.
- Febril ve afebril unilateral klonik nöbetler her 1-2 ayda bir tekrarlar.
- Bu erken nöbetler tipik olarak ateşle uyarılır.
- Basit FK'den farkı; daha uzun süreli, daha sık ve fokal olmasıdır.
- Zamanla daha düşük derecelere uyarılır, daha sonra afebril nöbetler görülmeye başlanır.
- Beyin hücrelerinin düzgün çalışması için gerekli olan SCN1A geninde tespit edilen varyantlar (mutasyonlar) Dravet sendromu ile ilişkili bulunmuştur.

Yaşamın 2. yılında myoklonus, atipik absans nöbetleri, parsiyel kasılmalar sıklıkla görülür. Genellikle mental ve motor gelişme geriliği başlar. Ayrıca bu hastalarda hareket ve denge bozuklukları, ortopedik sorunlar, gecikmiş dil ve konuşma problemleri, büyüme ve beslenme sorunları, mental retardasyon, uyku zorlukları ve duyuşsal entegrasyon bozukluklarına da rastlanabilir.

FK Risk Faktörleri

1. Yüksek ateş,
2. Enfeksiyon
3. İmmünizasyon (aşılama)
4. Genetik yatkınlık
5. Fe eksikliği en önemli risk faktörleridir.

FK Nedenleri**En sık nedenler:**

- Üst solunum yolunun viral enfeksiyonları,
- Otitis media ve 6. hastalık (roseola infantum) en sık FK nedenleridir.
- FK son yıllarda sıklıkla human herpes virüs (HHV) 6 ve 7 enfeksiyonları ile birlikte olduğu bildirilmekte, HHV-6 büyük çoğunluğunu oluşturacak şekilde tüm olguların 1/3'ünün bu etkenlere bağlı olduğu ileri sürülmektedir.
- Bir araştırmada ABD'de ilk FK ile gelen çocukların 1/3'ünde HHV-6 saptanmıştır.
- Asya'da influenza A virüsü en sık FK nedeni olup, ayrıca parainfluenza, adenovirüs de oldukça sık görülmektedir.
- DTWP ve KKK aşılama sonrasında da çok düşük bir risk tanımlanmıştır.
- Bazı çalışmalarda demir eksikliğinin risk faktörü olabileceği ileri sürülmektedir.
- Çeşitli çalışmalarda ferritin seviyelerinin FK'lı çocuklarda çok düşük olduğu bulunmuştur.

Febril konvülsiyonlarda genetik faktörlerin rolü

- Ailede FK öyküsü olması kesin risk faktörlerinden bir tanesidir.
- Pek çok hastada pozitif aile öyküsü olması genetik yatkınlığı göstermektedir.

- %25-40 oranında pozitif aile öyküsü gösterilmiştir.
- Genetik geçiş şekli tam olarak bilinmemektedir.
- Bazı ailelerde otosomal dominant, olguların çoğunda ise hastalık poligenik olarak saptanmıştır.

FK etiyopatogenezi

- Patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır.
- Küçük çocuklarda uyarıcı ve baskılayıcı nörotransmitterler arası dengenin henüz tam olarak olgunlaşmadığı ve duyarlı olan çocuklarda ateşin etkisi ile konvülsiyonların ortaya çıktığı düşünülmektedir.
- Son çalışmalarda sitokinlerin FK patogenezindeki rolü üzerinde durulmaktadır.

Tanı;

- Öncelikle teşhis için ayrıntılı bir öykü alınmalıdır.
- Tam bir fizik muayene yapılmalıdır.
- Öyküsü tipik, fizik muayenesi normal olanlarda kan testleri gerekli değildir.
- İlk kez FK geçirenlerde lomber ponksiyon (PL) ancak menenjit düşündürülen bulgular varsa yapılır.

Kan tahlili (serum elektrolitleri, Ca, P, Mg, tam kan sayımı):

- İlk basit FK'da rutin olarak gerekli değildir.
- Klinik ve nöbet tipine göre gereksinim olabilir.
- Kanda glukoz; uzamış postiktal dönem veya oral alımın azalmasında bakılmalıdır.
- Serum elektrolitleri: FK sonrası bozuk olabilir, öykü ve FM sonuçlarına göre istenilebilir.
- Düşük sodyum düzeyleri; FK'nın ilk 24 saati içinde tekrarına yol açabilir.

FK tanısı için lomber ponksiyon

- Kesin PL önerisi
- Ateş ve nöbetle gelen 6 aydan küçük her çocuğa LP yapılması önerilir.
- Düşkün ve toksik yüz görünümlü her çocuğa da lomber ponksiyon önerilir.
- Klinik bulgu ve semptomları menenjit düşündürülen her çocuğa lomber ponksiyon yapılmalıdır.
- Febril de lomber ponksiyon önerilir.

PL önerisi kimlere yapılmalıdır:

- Altı-on iki ay arası → HIB ve pnömokok aşuları yapılmamış her çocuğa LP düşünülmelidir.
- (*Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae*)
- Aşılama durumu bilinmeyen her çocuğa LP düşünülmelidir.
- Nöbet öncesi antibiyotik tedavisi almakta olan çocuklara da LP düşünülmelidir.

Tanı amacıyla kraniyal görüntüleme ve EEG çekimi gerekir mi?

- İlk basit FK sonrası rutin görüntülemeye gerek yoktur.

- Tekrarlayan komplike FK'lar da yapısal lezyonlardan şüphe edildiğinde tomografi ve MR kullanılabilir.
- FK'lı çocuklarda EEG sıklıkla çekilmekte fakat tanısal değeri sınırlı, FK'ya özgü tipik bulgu yoktur.
- EEG; FK tekrarını, ilerde epilepsi gelişme riskini veya prognozu belirlemez.
- Bu nedenle rutin olarak yapılması önerilmez.
- İlk basit FK'da nörolojik bulgu yok ise EEG gereksizdir. EEG gerekli ise FK'den en az 2 hafta sonra çekilmelidir. EEG;
- Kuvvetli epilepsi şüphesi varsa; varlığını kanıtlamak yerine tipini belirlemek için yapılmalıdır.

EEG ayrıca;

- Nöbet mi devam ediyor yoksa uzamış bir postiktal dönem mi var? Bunların ayrımını yapmak için yardımcı olabilir.
- EEG; febril status epileptikus tanımlamakta yardımcı bir tetkiktir.

FK prognozu

- Sıklıkla iyi seyirlidir.
- Doğumdan itibaren 5 yaşa kadar izlenen hastalarda, normal kontrollara kıyasla; davranış, boy, baş çevresi ve zeka testlerinde farklılık saptanmamıştır.
- İlk FK sonrası olguların 1/3'ünde nöbet tekrarlayabilir.
- FK'lı çocukların yüzde onunda 3 veya daha fazla nöbet görülür.
- Tekrarlama açısından en önemli risk faktörleri aile öyküsü ve nöbetin 18 aydan küçük iken geçirilmesidir.
- Düşük derecelerde nöbet geçirme ve nöbet öncesi ateş süresinin kısa olması da tekrarlama riskini artırır.
- Tek basit FK sonrası epilepsiye dönme riski nöbet geçirmeyen çocuklarla aynı orandadır.
- FK sonrası epilepsi gelişme riskinin %2-10 oranında olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.
- Daha önce nörolojik anomalilerin varlığı, ailede epilepsi öyküsü ve komplike tipte FK geçirmiş olmak en önemli risk faktörleridir.
- Yirmi dört saat içinde çok sayıda FK geçirme ve FSE de bu riski artırmaktadır.
- Nöbet öncesi ateş süresinin kısa olması hem FK'nın tekrarı hem de epilepsi gelişmesi açısından önemli bir risk faktörüdür.

FK hastalarına tedavi yaklaşımı;

- A. Akut FK tedavisi,
- B. Profilaktik tedavi
- C. Aile eğitimi başlıkları altında üç grupta toplanabilir.

A. Akut FK Tedavisi

- Akut FK tedavisi, herhangi bir epileptik nöbet tedavisi gibidir.
- Çoğunlukla FK kendiliğinden sonlanır.

- Acil serviste uygulanan konvülsiyon tedavisi prensipleri uygulanmalıdır.
- Benzodiazepinler ilk tercihtir.
- Diazepam (0,2-0,3 mg/kg/doz) IV yolla veya
- Diazepam veya midazolam (0,2-0,7 mg/kg/doz) IM, rektal, intranasal yolla uygulanabilir.
- Parasetamol cinsi ateş düşürücü ilaçlar ve ılık su uygulaması yapılmalıdır.
- Basit FK'de koruyucu ilaç başlanması önerilmemektedir.
- Aile konu hakkında bilgilendirilmeli, endişeleri giderilmelidir.
- Nöbet anında yapılması gerekenler ve ateş kontrolü anlatılmalıdır.

B. Profilaktik Tedavi

Ne zaman koruyucu tedavi başlayalım?

- Nörolojik gelişme geriliği olan,
- Komplike ve tekrarlayan FK geçiren,
- Ailesinde epilepsi öyküsü olan,
- İlk FK'sını 12 aydan önce geçiren,
- Yirmi dört saat içinde çok sayıda FK öyküsü olan hastalara koruyucu tedavi başlanabilir. Ateşli konvülsiyonlarda koruyucu tedavi ikiye ayrılır.

1- Uzun süreli koruyucu tedavi (sürekli tedavi)

2- Ateşli dönemlerde uygulanan aralıklı tedavi (intermittan)

Ateşli konvülsiyonlarda koruyucu tedavi

1. Uzun süreli koruyucu tedavi (sürekli); FK tekrarını azaltabilir ancak epilepsi gelişimini önlemez.

- Uzun süreli tedavide fenobarbital 5 mg/kg/gün ya da valproik asid 20 mg/kg/gün 2 dozda kullanılabilir
- Fenobarbital çocuklarda olası bilişsel ve davranışsal yan etkilere yol açabilmektedir.

• Valproik asitin; kilo alımı, KC toksisitesi, trombositopeni, pankreatit yapabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

• Nöbetlerin erken tedavisi mortalite, morbidite ve uzamış nöbete bağlı gelişebilecek olası epilepsi riskini azaltabilir.

2. Ateşli dönemlerde uygulanan aralıklı tedavide (intermittan) ateş sırasında ilk 24-48 saatte oral veya rektal diazepam verilebilir.

- Oral diazepam kullanımı sedasyon yapması nedeni ile tartışmalıdır (0,3 mg/kg/doz, 8-12 saatte bir),

rektal diazepam 10 kg'a kadar 5 mgr, 10 kg üzerinde 10 mgr 12 saatte bir; ebeveynlerin kaygılı olduğu, hastaneden uzakta olan çocuklarda FK'nın uzamasını engellemek amacı ile uygulanabilir. Ancak bunun da sedasyon ve solunum depresyonu yapabileceği unutulmamalıdır.

• Eğer nöbet evde 5 dakikadan uzun sürerse rektal diazepam önerilebilir.

• Bazı aileler bukkal veya intranasal midazolam (0,2 mgr/kg) kullanmakla rahat etmektedirler.

• Antipiretik tedavisi çocuğu rahatlatır ama nüksü önlemez, çünkü nöbet genelde ateş inerken veya çıkarken görülebilir.

• Epilepsi riski yüksek olanlara, uzun süreli antiepileptik tedavi uygulanır.

• Demir eksikliği yüksek oranda FK ile birlikte. Fe eksikliği taraması ve tedavisi de yapılmalıdır.

C. Aile Eğitimi

Nöbet geçirme sırasında çocuğun rahat nefes alabileceği pozisyona getirme, kusmuğunu önlemek için yana çevirme, elbiselerin gevşetilir çıkarılması, ağızda sakız, leblebi, şeker gibi aspire edilebilecek yabancı cisimlerin çıkarılması faydalı olabilir. Ancak çenesi kilitlemiş olan çocukta zorla ağızını açmaya çalışmak, uyandırmak için yüze şamar vurmamak, saçını çekmek, kolonya sürme gibi uygulamaların bir faydasının olmadığı, hatta zarar verebileceği unutulmamalıdır. En yakın bir sağlık kuruluşuna ulaşıncaya kadar ateşi düşürmek için parasetamol cinsi antipiretik bir ilaç kullanımı ve ılık su uygulaması dışında çocuğa müdahale yapılmaması gerektiği aileye anlatılmalıdır. Ayrıca ateşli hallerde 5 yaşına kadar nöbetlerin tekrarlayabileceği ve basit ateşli konvülsiyonların çocukta kalıcı bir sekel bırakmayacağı söylenerek ailenin endişeleri giderilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Hashimoto R, Suto M, Tsuji M, Sasaki H, Takehara K, Ishiguro A, et al. Use of antipyretics for preventing febrile seizure recurrence in children: a systematic review and meta-analysis. Eur J Pediatr. 2021;180:987-997.
2. Smith DK, Sadler KP, Benedum M. Febrile Seizures. Risks, evaluation, and prognosis. Am Fam Physician. 2019;99:445-450.
3. Laino D, Mencaroni E, Esposito S. Management of pediatric febrile seizures. Int J Environ Res Public Health. 2018;15:2232.
4. Elmas B, Tabanlı G. Approach to febrile convulsion. Sakarya Med J. 2016;6:254-261.

b- Hipotonik Bebek

Doç. Dr. Nilüfer Eldeş Hacıfazlıoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tonus eklemlerin pasif hareketlerine karşı kasın gösterdiği dirençtir. Tonus yoğun gerilime karşı kaslarda hızlı kontraksiyon sırasında değerlendirilebileceği gibi (derin tendon refleksi ve postural tonus) yerçekiminin düşük gerilimine karşı olan antigravite kaslarda uzun süreli kontraksiyon sırasında da değerlendirilebilir (gövde ve ekstremitelerde hipotoni). Hipotonisite pasif harekete karşı kasların gösterdiği direncin azalmasıdır.

Tonusu etkileyen nörolojik yapılar supraspinal (suprasegmental) yapılar ve motor ünite elemanlarıdır. Supraspinal (suprasegmental) yapılar motor korteks, bazal ganglion ve striatum (inhibitör), beyin sapı, rednükleus (inhibitör), serebellum ve servikospinal bileşkedir. Motor ünite (segmental) yapılar ise ön boynuz, periferik sinir, nöromusküler bileşke ve kaslardır.

Kaslar dinlenim halinde kısmen kasılı durumdadırlar, bu kası kasılmaya hazır tutmak içindir. Tonusfusimotor sistem tarafından düzenlenir. Kas içcikleri ve golgitendon organı gibi gerilime duyarlı kas reseptörleri kas tonusu üzerinde etkilidirler. Kas içcikleri, kas lifleri arasında kas liflerine paralel bağlantılı konumda bulunurlar. Kasın boyu ve boyundaki değişmelerin hızı hakkında sinir sistemine bilgi gönderirler. Çalıştıklarında kası kasılmaya sevk ederler. Medulla spinalis ön boynuzundan çıkan γ motor nöron tarafından innerve edilirler. Golgitendon organı ise kas tendonları içine yerleşmiştir. Kasın gerimi ve gerimindeki değişimin hızı hakkında sinir sistemine bilgi taşırlar. Uyarıldıklarında kasın çalışmasını inhibe ederek aşırı kas kasılmasını önlerler. Kasa ani bir gerim uygulandığında, nükleer kese lifleri uyarılır ve bu bilgiyi hızla medulla spinalise yollar.

Hipotonik bebek değerlendirilirken nörolojik muayenede traksiyon, vertikal süspansiyon, horizontal süspansiyon, aksiller asma ve eşarp belirtisi manevraları mutlaka yapılmalıdır. Servikospinal bileşke, beyin sapı ve beyindeki patolojiler nedeni ile oluşan hipotoniye santral (supraspinal) hipotoni denir. Santral hipotonide derin tendon refleksleri normaldir. Medulla spinalis ön boynuz hücreleri (nöronopati), periferik sinir (nöropati), nöromusküler bileşke ve kasda (miyopati) bulunan patolojiler sonucunda görülen hipotoniye periferik hipotoni denir. Periferik hipotonide derin tendon refleksleri azalmıştır ya da hiç alınmaz. Sistemik muayenede dismorfik özelliklerin bulunması genetik sendromlar, organ fonksiyon bozuklukları ise metabolik hastalıklar hakkında ipucu verir. Kas hastalıkları ve

mitokondriyal hastalıklarda kalp yetmezliği bulguları görülebilir. Glikojen depo hastalıkları ve lizozomal depo hastalıklarında hepatosplenomegali olabilir.

Santral Hipotoni

Santral hipotonide öyküde santral sinir sistemi hasarını düşündürerek özellikler (doğumda asfiksi, yenidoğan döneminde hipoglisemi) vardır. Konvülsiyon, mental ve motor gerilik eşlik edebilir. Dismorfik yüz görüntüsü olabilir. Kas gücü genellikle normaldir. Eller yumruk halindedir. Diğer organlarda malformasyon eşlik edebilir. Derin tendon refleksleri (DTR) normal veya artmıştır. Ancak hayatın ilk günlerinde derin tendon refleksleri alınmayabilir. Vertikal süspansiyonda makaslama, kortikal fisting görülebilir. Babinski ve klonus gibi muayene bulguları birinci motor nöron hasarını gösteren bulgulardır. Ayrıca moro ve tonik boyun refleksi gibi ilkel reflekslerde de abartılı cevap görülebilir ya da nörolojik gelişim sırasında kaybolmaları gereken zamanda kaybolmazlar.

ETİYOLOJİ

Santral Hipotoni Nedenleri

Sistemik hastalıklar (konjenital kalp hastalığı, sepsis, hipoksik iskemik ensefalopati, hipoglisemi, hipotiroidi ve hipokalsemi) olabilir.

Santral hipotonisendromik ve non-sendromik hipotoni olarak iki grupta incelenir. Sendromik santral hipotonide dismorfik bulgular mevcuttur.

Sendromik santral hipotoni yapan sendromlar;

1. Down sendromu,
2. Smith Lemli Opitz sendromu,
3. Prader Willi sendromu,
4. Cerebro-oculo-fascial sendrom,
5. Sotos sendromu,
6. Coffin Lowry sendromu,
7. Angelman sendromu,
8. Joubert sendromu,
9. Shprintzen sendromu,
10. Marfan sendromu,
11. Osteogenesis imperfecta olarak sıralanabilir.

Prader Willi sendromu; hipotoni, hipogonadizm, inmemiş testis, daralmış bifrontal alın çapı, badem göz, kısa boy, kronik açlık, obezite, küçük el ve ayaklar, emme güclüğü ile puberte tarda klinik özellikleri ile karakterizedir.

Smith Lemli Opitz sendromunda; psikomotor ve büyüme geriliği, yarık damak, polidaktili, sindaktili, mikrosefali, düşük üst göz kapakları, hipospadias, inmemiş testis, hipotoni, epikantus, düşük kulak, küçük burun ve mikrognatı görülür.

Sotos sendromunda; serebralji gantizm, dismorfik yüz, öğrenme güclüğü ve hipotoni mevcuttur.

Sendromik Olmayan Santral Hipotoni Nedenleri

Serebral malformasyonlar, kranioservikal bileşke lezyonlarına bağlı hipotoni, spinalkord hastalıkları, hipoksik iskemik miyelopati ve spinalkord travması olabilir. Serebral malformasyonlarda (şizensefali, lizensefali, holoprosensefali) mikrosefali, kognitif bozukluk ve motor gerilik eşlik eder. Chiari tip 2 malformasyonunda ise medulla oblongata, serebellum, dördüncü ventrikülün bir kısmı ya da tamamı foramen magnumdan spinal kanala doğru protrudedir. Erken dönemde hipotoni geç dönemde ise hipertoni görülür.

Hipoksik iskemik miyelopati; hipoksik iskemik ensefalopatide beyin gibi medulla spinalis gri cevherinin etkilenmesidir. Genellikle uzamış ve zor doğum eylemi sonrasında görülür. Nörolojik bakıda bilinç kaybı, hipotoni, sfinkter fonksiyon bozukluğu ve göğüsten aşağıda duyu kaybı görülebilir. Spinal kord travması ise makat gelişimi ile olan doğumlarda %75 baş gelişimi ile olan doğumlarda %25 oranında görülür.

Periferik Hipotoni

Periferik hipotoni ön boynuz hücresi, periferik sinir, nöromusküler bileşke ve kaslardan kaynaklanan patolojilerde görülür. Nörolojik muayenede hipotoni, DTR'lerde azalma ya da hiç alınamama, güçsüzlük ve kaslarda atrofi tespit edilebilir. Periferik hipotonide DTR'lerde azalma, fasikülasyon ve kas atrofisi olurken diğer organlarda anomaliye rastlanmaz. Proksimalde belirgin güçsüzlük ve azalmış DTR'leri kas hastalıklarını düşündürür. Neonatal miyotonik distrofi ve neonatal miyasteniyi gravis hastalıklarında ise annenin muayenesi ipucu verebilir.

Spinomusküler Atrofi

Programlanmış hücre ölümünde defekt nedeni ile medulla spinalis ön boynuz hücresi ve beyin sapı motor hücrelerinde kayıp mevcuttur. Toplumda taşıyıcılık oranı 1/50-1/80; insidans 1/10.000-25.000 olarak bildirilmiştir. Otozomal resesif olarak kalıtılır. SMN gen defekti nedeni ile medulla spinalis ön boynuzunda SMN proteini yeterli olarak sentezlenemez. SMN geninin SMNt (telomerik) (SMN1) ve SMN2 (senromerik) olarak iki komponenti vardır. Genellikle infantil dönemde başlayan jeneralize güçsüzlük ve hipotoni vardır. Medulla spinalis ön boynuz, N. hypoglossus motor çekirdeği ve N. trigeminus motor

çekirdeği etkilenir. Burada 4 ve 6. kranial sinir motor çekirdeği (hastalığın geç döneminde bile göz hareketleri normal), sakral motor nöron (sfinkter kusuru olmaz), diyafram, kalp kası ve düz kaslar korunur.

SMA Tip 0; ağır fetal bir durumdur.

SMA Tip 1 (Werdnig Hoffman Hastalığı); klinik bulgular infantil (0-6 ay) dönemde görülür. Olguların yaklaşık ¼'ü SMA tip 1'dir.

SMA Tip 2; klinik bulgular 6-18 ay arasında başlar. Olguların ½'si SMA tip 2'dir.

SMA Tip 3; (Kugelber Welander Hastalığı); klinik bulgular 18 ay ile erişkin dönem arasında herhangi bir zamanda başlayabilir.

SMA Tip 4; klinik bulgular 30 yaşından sonra başlar.

SMA Tip 1 (Werdnig Hoffman Hastalığı); 6 aydan önce tanı konur, 2 yaşından önce kaybedilirler. Kas gücü ve spontan hareketlerde azalma vardır. Traksiyonda baş kontrolü yoktur. Oturamazlar. Kas tutulumu simetrik ve proksimal kas grupları etkilenir. Gövde boyun ve toraks kasları eşit olarak etkilenir. Etkilenen kaslarda atrofi, dilde atrofi ve fasikülasyon vardır. DTR'ler azalmış veya alınamaz. Paradoksik solunum ve bellshaped (çan tipi) toraks vardır. Sık sık aspirasyon pnömonisi geçirirler. Zeka normaldir. Tanı genetik çalışma ile konur. SMNt (telomerik) (SMN1) (survival motor nöron geni) 7. eksonda homozigot delesyon saptanır. SMN2 geni kopya sayısı yüksek olanlarda klinik daha hafif seyredir. Anne-baba gen analizi taşıyıcılık tespiti açısından önemlidir. Bir sonraki gebelikte risk %25'tir. Planlı gebelik (preimplantasyon) tekniği ile sağlıklı çocuk sahibi olabilirler. Tip 1'de kreatinkinaz (CK) normaldir. Diğer tiplerde normal veya hafifçe yükselmiştir. Yeni bir molekül olan Nusinersen (Spinraza) tedavide kullanılmaya başlanmıştır. SMA hastalarında, motor nöronların (omur ilikte kas hareketlerini kontrol eden sinir hücreleri) işlev görebilmesi ve hayatta kalımı için gerekli olan survival motor neuron proteini (SMN) eksiktir. Bu protein SMN1 ve SMN2 genlerinden yapılır. SMA hastalarında SMN1 geni çalışmaz ancak orjinal proteinden daha kısa SMN proteini oluşturan SMN2 geni mevcuttur. Bu kısa protein orjinal protein kadar işlev gösteremez. Spinraza, sentetik anti-sense oligonukleottir. SMN2 geninin normal işlev gösteren orjinal uzunlukta protein oluşturmaya sağlar; böylelikle hastalığın belirtileri kaybolur. İntratekal olarak uygulanır.

Periferik sinir hastalıkları;

1. Charcot Marie Tooth tip 1,
2. Charcot Marie Tooth tip 2,
3. Charcot Marie Tooth tip 3 (Dejerine Sottas sendromu),
4. Kalıtsal sensoriyal otonom nöropati.

Charcot Marie Tooth Tip 1; 17p11.2 PMP 22 gen defektine bağlı olarak otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Demiyelinizan nöropatidir. İlk tutulan sinir peroneal sinir ve tibial sinirlerdir. Klinik bulguları yürümede güçlük, ayakları dolanarak yürüme, distal kaslarda güçsüzlük, DTR'ler alınamaz, elin intrensek ve ekstrensek kaslarında atrofi, pençe eli ve duyu kaybı

vardır. Periferik sinirler hipertrofi nedeni ile palpe edilebilir. Elektronöromiyografide (ENMG) motor ve sensoriyel ileti hızları uzamıştır. Sural sinir biyopsisinde soğan zarı görünümü mevcuttur.

Nöromusküler Bileşke Hastalıkları

1. İnfantil botulizm
2. Yenidoğan hipermağnezemisi
3. Neonatal miyasteni gravis
4. Konjenital miyastenik sendromlar

İnfantil botulizm; 6 hafta-1 yaş bebeklerde *C. botulinum* sporuyla kontamine bal ile beslenme sonrası görülür. Klinik bulguları konstipasyon, kayıtsızlık, neşesizlik, fasiyal güçsüzlük, göz hareketlerinde azalma, pitozis, pupillerde dilatasyon, ışık refleksinde azalma, beslenme problemleri ve solunum yetmezliğidir. Tanı elektrofizyolojik çalışma ile konur. Presinaptik blok ve hızlı tekrarlayan uyarılarda düşük amplitüdü motor potansiyeller patognomoniktir. Gayta kültürü de tanı da yardımcı olabilir.

Yenidoğan hiper magnezemisi; eklampsi nedeniyle magnezyum kullanan annelerin bebeklerinde ve yenidoğan döneminde magnezyumlu antiasit kullanımı sonrasında olabilir. Yüksek serum Mg düzeyi nöromusküler iletiyi yavaşlatır. Klinik bulguları hipotoni, ensefalopati, ileusa bağlı abdominal distansiyon ve kardiyak ritim bozukluklarıdır.

Geçici neonatal miyasteni; Miyasteni gravis tanısı ile izlenen anne bebeklerinde gebelik sırasında anneden transplasental olarak geçen anti-AChR antikoru nedeni ile yenidoğan döneminde miyasteni klinik bulguları görülür. Semptomlar ilk 24 saat ile en geç 3 gün arasında ortaya çıkar. Klinik bulguları hipotoni, emmeme, emerken çabuk yorulma, (aç emmek isteyen çocuk emerken çabuk yorulur) ve zayıf sesle ağlamadır. Tanı serumda anti-AchR antikoru tanısı ile konur.

Konjenital miyastenik sendrom; bebek miyastenik, annede miyasteni gravis yoktur. Güçsüzlük oküler bulbar ve ekstremite kaslarını etkiler. Klinik bulgular egzersizle ortaya çıkan güçsüzlük, doğumda ya da hemen sonra simetrik pitozis ve oftalmopleji, neonatal hipotoni, tekrarlayan aspirasyonlar, beslenme güçlüğü, siyanoz ve apnedir. Ailede miyasteni öyküsü olması tanı koymada yardımcıdır.

Kas Hastalıkları

Hipotoni, kuvvet azlığı, DTR'lerde azalma, patolojik refleks ve his kusuru yoktur.

1. Konjenital miyopatiler
2. Konjenital musküler distrofiler
3. Pompe hastalığı
4. Sitokrom C oksidaz eksikliği
5. Fosfofruktokinaz eksikliği
6. Fosforilaz eksikliği

Konjenital miyopatiler; ilk bir yılda hipotoni belirginleşir. Hipotoninin şiddeti değişkendir. Zamanla yavaş progresyon gösterir. Serum CK normaldir. Tanı kas biyopsisi ile konur. Tedavisi yoktur. Kas biyopsisinde histokimyasal çalışma ile kas liflerinin morfolojisine göre sınıflandırılırlar.

1. Santral kor hastalığı
2. Nemaline miyopati
3. Sentronükleer miyopati

Konjenital musküler distrofiler; klinik bulguları doğumda ciddi kas güçsüzlüğü, hipotoni, solunum yetersizliği, erken dönemde eklem kontraktürleri, beyin, göz ve diğer organların tutulumu şeklindedir. CK yüksektir. Kas biyopsisinde kas lifi nekrozu vardır. Kas dokusu yerini fibröz doku ve yağ dokusu alır.

1. Non-sendromik KMD (beyin tutulumu yok)

- a) Merozin deficient KMD
- b) Parsiyel merosin deficient KMD
- c) KMD tip 1C
- d) KMD ITGA 7 mutasyonu
- e) Omurga rijiditesiyle beraber KMD
- f) Ullrich hastalığı

2. Sendromik KMD (beyin tutulumu var)

- a) Fukuyama KMD
- b) Muscle eye brain Hastalığı
- c) Walker Warburg hastalığı
- d) KMD tip 1 D

Konjenital miyotonik distrofi; yenidoğan döneminde hipotoni mevcuttur. Otozomal dominant olarak kalıtılır ve 19q13 DMPK geninde triplet tekrarı vardır. Klinik bulguları fetal hareket azlığı, polihidramnion, prematüre doğum, uzamış doğum eylemi, forsepsle doğum, solunum problemleri, fasiyal dipleji, Δ şeklinde üst dudak, ince yanaklar, konkavlaşmış temporal kas, hipotoni, clubfoot, artrogripozis ve gastrointestinal sistem disfonksiyonunu içerir. Ekstremitelerde güçsüzlüğü proksimal kaslarda distal kaslara göre daha belirgindir. DTR'ler azalmıştır veya alınmaz. Neonatal mortalite %16'dır. Mental retardasyon eşlik edebilir. Tanı annenin muayenesi, anneye EMG yapılması, DNA testi (anne ve bebek) ve ailede taşıyıcıların tespit edilmesi ile konur.

Sonuç olarak hipotonik infant ayırıcı tanının çok geniş olduğu bir klinik durumdur. Yaklaşımında santral/periferik hipotoni ayırımının yapılması ayırıcı tanının daraltılması açısından önemlidir. Klinik, laboratuvar tetkikleri göz önünde bulundurularak, yaşa uygun en sık görülen patolojiler sürekli hatırlanarak ve seri muayeneler ile olası tanıların her vizitte gözden geçirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Kumandaş S, Gümüş H. Hipotonik infant. Epilepsiye Çocuk Nörolojisi (Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği) Ankara: 2010:271-279.
2. www.uptodate.com/contents/Approachtotheinfantwithhypotoniaand weakness, internet sitesi, giriş tarihi 02.01.2020

c- Mikrosefali – Makrosefali

Doç. Dr. Nilüfer Eldeş Hacıfazlıoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Baş çevresi ölçümü, rutin bebek ve çocuk muayenesinin bir parçasıdır. Baş çevresi ölçümü beyin gelişiminin değerlendirilmesinde önemli bir göstergedir. Bebeklerde ve çocuklarda beş yaşına kadar kaşların, kulakların üstünden ve oksipital kemiklerin en çıkıntılı noktasından geçecek şekilde esnemeyen bir mezür ile ölçülür. Percentil çizgisinde yaşa göre işaretlenir. Doğumda baş çevresi 35-36 cm'dir. Ortalama değerler 3. ayda 40,5 cm, 6. ayda 43 cm ve 12. ayda 46 cm'dir. Baş çevresi, boy ve kilo ölçümleri ile birlikte değerlendirilir.

Uzamış doğum eylemi ile doğan bebeklerde sefal hematoma ve caput succadenum varlığı baş çevresini belirgin olarak artırır. Bu nedenle baş çevresi değerlendirilir iken tek bir ölçüm ile değil seri ölçümlerle değerlendirmek daha doğrudur. Preterm olarak doğan bebeklerin baş çevresi büyüme hızı term doğan bebeklere göre daha hızlıdır. Prematüre bebeklerin baş çevresi ölçüsü konseptiyonel yaşa göre değil düzeltilmiş yaşa göre değerlendirilmelidir.

Mikrosefali

Mikrosefali, baş çevresinin yaşa ve cinsiyete göre ortalamadan altındaki iki standart sapma ve %3 persentilden daha küçük olduğu nörogelişimsel bir bozukluktur. Mikrocefali insidansı tüm canlı doğumlarda 12/10,000'dir. Mikrocefali olan kişilerin beklenen yaşam süreleri daha kısa olabilir ve normal beyin fonksiyonlarında azalma görülebilir. Beyin fonksiyonlarının azalmasının şiddeti eşlik eden anomalilerin varlığına bağlı olarak farklılıklar gösterir. Mikrocefalinin tedavisi yoktur, yaşam boyu süren bir hastalıktır. Mikrocefali başlangıç zamanına göre primer (birincil mikrocefali) veya sekonder (ikincil mikrocefali), etiyojijiye göre genetik veya çevresel, diğer diğer büyüme parametreleriyle ilişkili olarak simetrik (orantılı) veya asimetrik (orantısız) olarak sınıflandırılabilir. Eşlik eden başka anomali yok ise izole (veya saf) mikrocefali, diğer anomalilerle ilişkili ise sendromal (veya kompleks) mikrocefali olarak adlandırılabilir.

Mikrocefalinin erken teşhisi bebeğin zihinsel ve fiziksel gelişimi için son derece önem taşır. Mikrocefali tanısının erken konulması ile nörolojik problemler en aza indirilebilir ve bebeğin yaşam kalitesi artırılabilir. Mikrocefalisi olan çocuklar değerlendirilir iken anamnezde gebelikte diabetes mellitus, alkol, ilaç, radyasyon, sigara, enfeksiyon, madde kullanımı, radyasyon maruziyeti ve doğum komplikasyonları (prematürite,

asfiksi) sorgulanmalıdır. Öz ve soygeçmişte ayrıca nöbet ve akraba evliliği de sorgulanmalıdır. Fizik ve nörolojik muayenede baş çevresi, boy ve vücut ağırlığı ölçülmeli, fontaneler, baş şekli, dismorf ve çocuğun nörolojik gelişimi değerlendirilmelidir. Göz muayenesi, abdomen muayenesi (hepatomegali splenomegali) ve nörolojik muayene mutlaka yapılmalıdır. Anne ve babanın baş çevresi de ölçülmelidir.

Primer (Birincil mikrocefali)

Gebeliğin ilk yedi ayında olan anormal gelişimin sonucunda ortaya çıkar. Doğumda baş çevresi yaşa göre beklenen baş çevresi ölçümünden küçüktür. Primer mikrocefali nedenleri genetik veya çevresel nedenlerdir.

Genetik nedenler:

1. Mikrocefali vera (genetik)
2. Kromozomal bozukluklar (Down sendromu, Cri du Chat sendromu, Seckel sendromu, Rubinstein-Taybi sendromu, trizomi 13, trizomi 18, Smith-Lemli-Opitz sendromu, Cornelia de Lange sendromu, Rett sendromu)
3. İzole otozomal resesif geçiş gösteren mikrocefali
4. Sinir sistemi gelişim anomalileri (anensefali, ensefalosel, korpus kallozum agenezisi, holoprozensefali)
5. Metabolik hastalıklar

Çevresel nedenler:

1. Perinatal enfeksiyonlar
2. İyonize radyasyon ile gebelikte karşılaşmak
3. Alkol alımı
4. İlaç kullanımı
5. Travma

Sekonder Mikrocefali (İkincil mikrocefali)

Sekonder mikrocefali beynin normal olarak geliştiği fakat bir hastalık nedeni ile ilerideki gelişiminin bozulduğu durumları ifade etmektedir. İkincil mikrocefali gebeliğin son iki ayında ya da perinatal dönemde olan bir hasar sonucunda ortaya çıkar. Sekonder mikrocefalide, çoğunlukla doğumdaki baş çevresi normaldir.

Sekonder mikrosefali nedenleri:

1. Enfeksiyonlar (menenjit, ensefalit, Zika virüs, Herpes ensefaliti)
2. Beslenme yetersizliği ve malnütrisyon
3. Nöronal migrasyon anomalileri
4. Serebral malformasyonlar (şizensefali, lizensefali), holoprosensefali
5. Konjenital enfeksiyonlar (konjenital CMV enfeksiyonu, konjenital toksoplazmozis)
6. Fetal dönemde ilaç ve zararlı madde maruziyeti (fetal alkol sendromu, fetal fenitoin sendromu)
7. Kraniosinostozis

MAKROSEFALİ

Makrosefali, baş çevresinin yaş ve cinsiyete göre iki standard sapma ya da ≥ 97 th persentilden daha büyük olduğu nörogelişimsel bir bozukluktur. Kafatası içindeki, kan, beyin, omurilik sıvısı artışı, kitle ve beyin parankiminin artışı makrosefaliye neden olabilir. Beyin parankiminin normalden büyük olmasına megalensefali denir.

Baş çevresi ≥ 97 veya $+2SD$ 'nin üzerinde, seri baş çevresi ölçümlerinde persentilde artma ya da 6 aydan küçük bebeklerde ayda 2 cm'den fazla baş çevresi büyümesi olan hastalar makrosefali açısından değerlendirilmelidir.

Megalensefali nedenleri:

1. Ailesel (genetik) megalensefali
2. Nörokutan hastalıklar (Neurofibromatosis, Tuberous Sclerosis hastalığı, Linear sebaceous nevus sendromu ve Hypomelanosis of Ito)
3. Otistik spektrum bozukluğu
4. Akondroplazi
5. Genetik hastalıklar [Serebral gigantizm (Sotos sendromu), Frajil X sendromu, Cowden sendromu]
6. Metabolik hastalıklar (Alexander hastalığı, Canavan hastalığı, Megalencephalic leukoensefalopati, Tay-Sachs hastalığı, Mukopolisakkaridoz, organik asidemilerden Glutarik asiduria tip 1)

Ailesel Megalensefali (Genetik megalensefali)

Anatomik megalensefalinin en yaygın türü iyi huylu ailesel megalensefalidir. Ailesel megalensefali olan çocuklar büyük başlı ve normal vücut ölçülü olarak doğarlar. Bebeklik döneminde baş çevresi haftada (0,6-1 cm artabilir) (normali 0,4 cm). Baş büyüme hızı, yaklaşık altı aylıktan normal bir hıza yavaşlar. Nörolojik muayeneleri ve nörolojik gelişimleri normaldir. Fizik muayenelerinde dismorfik özellik yoktur. Ailede anormal nörolojik veya gelişimsel problem öyküsü yoktur. Hastanın ebeveynlerinin baş çevreleri de büyüktür. Beyin görüntülemesi gerekli değildir.

Makrosefali Nedenleri

1. Hidrosefali
2. Benign subaraknoid mesafenin artışı
3. Beyinde kan miktarında artış (kanama, arteriovenöz malformasyon)
4. Kafatası kemiğinin kalınlaşması (talassemi, iskelet ve kraniyal displaziler)
5. Enfeksiyon
6. Kurşun zehirlenmesi
7. Vitamin A eksikliği
8. Galaktozemi
9. Kitle (kist, tümör, apse)

Benign Subaraknoid Mesafenin Artışı

Benign ekstraaksiyal sıvı, idiyopatik eksternal hidrosefali, ekstrasventriküler hidrosefali ve iyi huylu subdural efüzyon olarak da adlandırılır. Subaraknoid boşluğun iyi huylu genişlemesi nispeten yaygındır ve makrosefalisi olan bebeklerin yüzde 16'sını oluşturur. Erkeklerde kadınlara göre daha sıktır ve sıklıkla diğer aile bireylerinde de görülür. Baş çevresi hızla 95. persentilin üzerine çıkar ve daha sonra eğriye paralel olma eğilimi gösterir. Çocuk altı aylık oluncaya kadar kafa büyüme hızı tipik olarak normale döner. Tanı koymak için görüntüleme incelemesi (kafa ultrasonografisi, manyetik rezonans görüntüleme veya bilgisayarlı tomografi) gereklidir. Görüntüleme incelemelerinde belirgin interhemisferik fissür ve normal ventriküller ile frontal veya frontoparietal alanlarda subaraknoid boşluğun genişlemesi saptanabilir. Benign subaraknoid mesafenin artışında sıvı koleksiyonunun anteriorda iken serebral atrofide sıvı koleksiyonu öne ve arkaya dağılmıştır. Zamanında doğan ve subaraknoid boşlukta genişleme olan çocuklar, normal gelişime ve normal nörolojik muayeneye sahiptir. Ancak yine de bu çocuklar gelişimsel veya nörolojik sorunlar açısından yakından izlenmelidirler. Baş çevresi ölçümleri, kafa büyümesinin normal bir hıza yavaşladığından ve normal eğriye paralel olmaya başladığından emin olmak için altı ay boyunca aylık olarak ölçülmelidir. Baş büyümesi normal eğriden normal, nörolojik muayene normal veya gelişme gecikmesi yok ise tekrar görüntüleme incelemesinin yapılması gereksizdir.

HİDROSEFALİ

Serebro-spinal sıvının beyindeki ventriküllerde ve subaraknoid mesafede fazla miktarda birikmesidir. Hidrosefalinin diğer muayene bulguları batan güneş manzarası, kafa venlerinde belirginlik, fontanellerin geniş ve pulsatil olmasıdır.

Etiyolojik nedenler:

- 1) Koroid pleksuslerde BOS yapımının fazla olması
- 2) Beyin ventriküllerinde ve subaraknoid alanda enfeksiyon, travma gibi nedenlerle tıkanıklık olması
- 3) Subaraknoid alanda emilim bozukluğunun olması

Ön fontaneli zamanında kapanmayan, öyküsünde travma veya merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, ailede nörolojik hastalık ya da nörokutan hastalık öyküsü, nörolojik gelişimi anormal ve dismorfik görüntüsü olan olgularda görüntüleme incelemesi (kraniyal ultrasonografi, tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme incelemeleri) yapılmalıdır. Kafa içi basınç artışı bulguları (baş ağrısı, kusma, mental durum değişikliği, bingıldak gerginliği, papil ödem) olan hastalar ile santral sinir sistemi travması ve enfeksiyonu geçiren hastalarda ise görüntüleme incelemesi acil olarak yapılmalıdır.

Sonuç olarak baş çevresi bebek ve çocuk muayenesinin ayrılmaz bir parçasıdır. Mikrosefali ve makrosefalisi olan

bebeklerin beklenen yaşam süreleri daha kısa olabilir ve normal beyin fonksiyonlarında azalma görülebilir. Mikrosefali ve makrosefalinin erken teşhisi bebeğin zihinsel ve fiziksel gelişimi için son derece önem taşır. Tanının konulması ile nörolojik problemler en aza indirilebilir ve bebeğin yaşam kalitesi artırılabilir.

KAYNAKLAR

1. Fenichel GM. Disorders of cranial volume and shape. In: Fenichel GM. Clinical Pediatric Neurology. Signs and symptoms approach. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005;363-367.
2. Swaiman FK. Neurologic examination of the term and preterm infant. In: Swaiman FK, Ashwal S, Ferriero DM. Pediatric Neurology. Principles and Practice. Philadelphia: Elsevier, 2006;48-50.
3. Akşit S. Çocuklarda büyüme ve gelişme. In: Erkan T, Kutlu T, Satar M, et al. Pediatriinin esasları. İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık, 2016;4-15.
4. Neyzi O, Ertuğrul T, Özmen M. Öykü ve fizik muayene. In: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatriinin esasları. Nobel, 2010;28-29.



d- Çocukluk Çağı Konvülsiyonları

Doç. Dr. Nilüfer Eldeş Hacıfazlıoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ

Nöbet bir grup serebral nöronun ani, anormal ve aşırı boşalmasına bağlı, geçici olarak ortaya çıkan bulgu ve semptomlardır. Belli bir süreyle sınırlı olarak bilinç, davranış, duyu, hareket ve/veya algılama fonksiyonlarında ani başlayan, kısa süreli ve geçici tekrarlayan değişiklik durumudur. Her insanın hayat boyu en az bir nöbet geçirme riski %10'dur. Nöbetler ani ve genellikle kendi kendini sınırlayan durumlardır. Saniyeler ve dakikalar sürer. Bitişi postiktal dönem nedeniyle başlangıç kadar net belirlenemeyebilir. Nöbetin klinik görünümünü epileptik deşarjın çıktığı nöronlar, yayıldığı anatomik yollar ve bölgeler belirler. Nöbetler bilinç değişikliği (dalma, kendinin ve etrafının farkında olmama), anormal motor hareketler (kasılma, ani atmalar, sıçrama) ve duyu belirti (uyuşma, farklı kokular algılama, ışık renk ve şekil görme) şeklinde olabilir. Konvülsiyonise nöbet esnasında oluşan kas kontraksiyonlarını ifade eder. Tüm nöbetler konvülsif olmadığı (absans) gibi tüm konvülsiyonlarda nöbet değildir (senkopal atak vb.). Provake (uyarılmış) nöbetler diğer yönlerden sağlıklı bir beyinde akut metabolik olaylar, akut nörolojik zedelenmeler ve ilaçların tetiklediği nöbetlerdir. Akut nörolojik olaylar kalıcı beyin hasarına yol açarak uyarılmamış nöbetler ile epilepsiye yakınlık oluşturabilir. Provoke nöbetlerde en yaygın nedenler metabolik anormallikler (hipoglisemi, hiperglisemi, hiponatremi, hipokalsemi), akut nörolojik zedelenme, enfeksiyonlar, inme, kafa travması, intoksikasyon, nöbet eşliğini düşüren ilaçlar (teofilin, trisiklikantidepresan) ile çocuklarda yüksek ateştir. Epilepsi ise uyarılmamış nöbetlerin en az 24 saat ara ile kendiliğinden tekrarlaması ile karakterize bir hastalıktır. Nöbetler klinik bulgu iken epilepsi tekrarlayan nöbetlerle karakterli bir hastalıktır. Heterotopi ve kortikaldislazi gibi konjenital nedenler, dejeneratif hastalıklar, enfeksiyon, travma, tümör, vasküler malformasyon, inme ve subaraknoid kanama epilepsiye meyil yaratan yapısal durumlardır.

ILAE Nöbet Sınıflaması

1. Jeneralize başlangıçlı nöbetler

- I. Motor nöbetler
 1. Tonik klonik
 2. Klonik

3. Tonik
4. Miyoklonik
5. Miyoklonik-tonik-klonik
6. Miyoklonik-atonik
7. Atonik
8. Epileptik spazm
- II. Motor olmayan nöbetler
 1. Tipik
 2. Atipik
 3. Miyoklonik
 4. Göz kapağı klonisi

2. Fokal başlangıçlı nöbetler

- I. Motor başlangıçlı (bilinç açık veya bilinç kapalı, bilinç durumu bilinmiyor)
 1. Otomatizma
 2. Atonik
 3. Klonik
 4. Epileptik spazm
 5. Hiperkinetik
 6. Miyoklonik
 7. Tonik
- II. Motor başlangıçlı olmayan (bilinç açık veya bilinç kapalı, bilinç durumu bilinmiyor)
 1. Otonomik
 2. Davranışın durması
 3. Kognitif
 4. Emosyonel
 5. Duyusal

3. Başlangıçlı bilinmeyen nöbetler

- I. Motor
- II. Tonik-klonik
- III. Epileptik spazm
- IV. Motor olmayan
- V. Davranış durması

4.Sınıflandırılmayan nöbetler

Fokal motor nöbetler; versiv nöbet (baş ve gövdenin bir tarafa dönmesi), konuşmanın aniden durması veya vokalizasyon; duyuşal nöbetler somatosensoryel (görme, işitme, koku, tat, vertiginöz) hisler; otonomik nöbetler sıcaklık hissi, epigastrik duyuşlar, terleme, solukluk, kızarıklık, pupildilatasyonu ve piloereksiyon; psişik nöbetler disamnezi (deja-vu, jamais-vu), kognitif (rüyada olmak, zaman kavramında bozulma), affektif (korku, kızgınlık, aşırı hoşlanma) illüzyonlar halüsinasyonlar şeklinde olabilir. Jeneralize nöbetler subkortikal yapılardan kaynaklanan kortekse bilateral olarak yayılan anormal deşarjlar sonucu gelişir. Klinik ve elektroensefalografi (EEG) bulguları jeneralizedir. Çocuklarda yaş ve zamanla farklı nöbet tipleri görülebilir. Bir yaşımdan küçük bebeklerde daha çok enfantil spazm ve sıçrama şeklinde nöbetler görülürken daha büyük yaşlarda jeneralize tonik klonik nöbetler görülür. Aynı hastada birden fazla farklı nöbet tipi görülebilir. Nöbetin klinik görüntüsü nöbet odağının yerine, deşarjın yayılımına, çocuğun yaşına bağlı olarak değışir. Tanı nöbeti görenlerden ve mümkünse hastadan ayrıntılı anamnez alınması, nöbetin görülmesi veya video ile görüntülenmesi ile konur. EEG yapılır. Etiyolojik değıerlendirmede radyolojik ve metabolik incelemeler yapılır. Epilepsi ve epileptik sendromu tanısı konmaya çalışılır. Ayrıca video-EEG, ayrıntılı nöroradyolojik incelemeler (MRG, MRS, DW-MRG, SPECT, PET, fMRG), invaziv EEG kayıtlamaları ve kortikalstimulasyon çalışmaları gibi ileri tetkikler epilepsi cerrahisi adayları olgularda yapılabilir.

Status Epileptikus

Status epileptikus; epileptik tek nöbet aktivitesinin 30 dakikadan daha uzun sürmesi veya iki ve daha fazla nöbetin aralarında hasta bilinci açılmadan seriler halinde gelmesidir. Bir nöbetin aynı tip nöbeti gösteren hastaların çoğunda durduğı sürede durmaması veya santal sinir sistemi fonksiyonlarının interiktal dönemde düzelmediğı, tekrarlayan nöbetlerin oluşturduğı bir durumdur. Tonik klonik nöbetlerin çoğı 2-3 dakikadan kısa sürer ve nöbetlerin %92'si spontan olarak sonlanır. Beş dakikadan uzun süren nöbetlerin %95'inden fazlası 30 dakikaya kadar uzamaktadır.

Akut Nöbetle Gelen Hastaya Yaklaşım ve Tedavi

Tedaviye başlamadan önce epileptik nöbet olduğundan emin olmak gereklidir. Ayırıcı tanıda kafa içi basınç artışı posterior

fossa tümörleri (uzamış distonik postür), deserebre postür hareket bozuklukları, ekstrapramidal hastalıklar ve psödo nöbetler düşünölmelidir. Statusun tanımını erken yapıp (tanıyıp, teşhis etmek), tedaviye erken başlamak önemlidir. Tedavide amaç nöbetin durdurulması, tekrarlanmasının önlenmesi, altta yatan nedenin veya provoke eden faktörün bulunarak mümkünse tedavidir. İlk olarak hastanın ventilasyon ve dolaşımı değıerlendirilir. Sekresyonlar aspire edilir. Nazogastrik tüp takılır. Maske ile oksijen gerekirse entübe edilir ve damar yolu açılarak kan tetkikleri alınır (kan şekeri, üre, elektrolitler, Ca, Mg, serum antiepileptik seviyesi) ve uygun sıvı infüzyonuna başlanır. Bu işlemler devam ederken hızlıca nöbet öyküsü ile birlikte ateş, önceki nöbetler, kullandığı ilaçlar, travma, intoksikasyon açısından anamnez alınır. İntravenöz yol açılmışsa benzodiazepinler gibi kısa etkili antikonvülsanlar ile tedaviye başlanır. İntravenöz diazepam (0.3 mg/kg; maximum 10 mg; hız: 2 mg/dakika), midazolam; 0,15-0,2 mg/kg, lorazepam (0,1 mg/kg, 2 mg/dakika, 2-4 mg doz) verilir. Nöbet durmazsa, 5-10 dakika ara ile 2-3 kez verilebilir. Damar yolu açılmazsa; diazepam (rektal) 0,5 mg/kg (maksimum 10 mg), midazolam (nazal) 0,2-0,3 mg/kg (5 mg/mL), midazolam (intramusküler) 0.15 mg/kg (maximum 10 mg) verilebilir. İki yaş altı çocuklarda intravenöz piridoksin 100 mg unutulmamalıdır. Nöbet devam ederse 15-20 mg/kg difenil hidantoin (maximum 1000 mg) 1 mg/kg/dakika hızla glikoz içermeyen solüsyon içerisinde verilir. Difenil hidantoin tedavisi sırasında hipotansiyon ve aritmiye dikkat edilmelidir. Fenobarbital 15-20 mg/kg, maksimum 600 mg, 1 mg/kg/dakika hızla verilir ancak solunum depresyonuna dikkat edilmelidir. Akut nöbet sırasında altta yatan nedenin tanı ve tedavisi de önemlidir. Örneğın hastanın ateşı var ise ateş kontrol altına alınmalı, enfeksiyon varsa tedavi edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Mikati MAM, Hani AJ. Seizures in childhood. In: Nelson Textbook of Pediatrics, Nelson Pediatri 19. Baskı Türkçe yayını: Nobel Tıp Kitabevleri 2015:2013-2037.
2. Iehan F. Epilepsiye giriş, epileptik nöbet ve sendromların sınıflandırılması. In: Çocuk Nörolojisi (Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneğı) Ankara: 2010:271-279.
3. Erişim adresi: www.uptodate.com/contents/Seizuresandepilepsy_in_children:Classification,etiology,andclinicalfeatures, internet sitesi, giriş tarihi 02.01.2020.
4. Erişim adresi: www.uptodate.com/contents/Seizuresandepilepsy_in_children:Initialtreatmentandmonitoring, internet sitesi, giriş tarihi 02.01.2020.

e- Çocukluk Çağı Epilepsiler

Doç. Dr. Nilüfer Eldeş Hacıfazlıoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ

Epilepsi kronik olarak tekrarlayan, tetiklenmemiş (non-provoke) nöbetlerle giden tablodur. Epilepsi insidansı gelişmekte olan ülkelerde 68,7/100.000, gelişmiş ülkelerde 43,4/100.000, ortalama 47,4-56/100.000'dir. Tüm çocukların %5'i hayatlarında en az bir kez nöbet geçirirler. Çocuk acil ünitelerine başvuran çocukların %1-5'inde nöbet mevcuttur. Yaşlara göre epilepsi insidansı ise 0-4 yaş arası 190/100.000, 10 yaş altı 80-100/100.000'dir. Epilepsi olgunlaşmamış ve gelişmekte olan beynin özellikleri nedeni ile çocuklarda daha sıktır. Ayrıca epilepsiye neden olan edinsel veya doğuştan beyin anomalileri çocuklarda daha sıktır. Genetik geçişli-yaşa bağlı epilepsilerin çoğu da çocuklukta başlar. Epileptik çocuklarda mortalite ve morbidite sağlıklı çocuklara göre daha yüksektir. Bunun nedenleri altta yatan hastalık, nöbet sırasında yaralanmalar, ani-beklenmeyen ölüm ve status epileptikustur. Kognitif fonksiyonlarda azalma, sık nöbet geçirme, eğitimden mahrum kalma, uzun süreli izlem ve ilaç kullanılması gerekliliği ile ilaç yan etkileri epilepsi çocuklarda yaşam kalitesinin düşmesine neden olurlar. Çocuklarda epileptik nöbet nedenleri arasında altta yatan strüktürel nedenler, gelişimsel serebral anomaliler, intrauterine enfeksiyonlar, geçirilmiş serebral hasar sekelleri (Hipoksik-iskemik ensefalopati, hipoglisemi, serebrovasküler hastalık, travma, intrakranial enfeksiyonlar), nörokütan displaziler ile menenjit ve ensefalit sekeli sayılabilir. Epileptik sendrom ise nöbet tipi, başlangıç yaşı, elektroensefalografi (EEG) paterni ve prognoz yönünden ortak tipik özellikler gösteren epilepsilere denir. Epileptik ensefalopati beyin işlevlerinde ilerleyici bozulmaya neden olan epilepsilere denir. Epileptik sendrom tanısı kovülziyonun tipine, başlangıç yaşına, EEG bulgularına ve prognoza göre konur. Sendrom tanısı tedavinin belirlenmesi, prognozun belirlenmesi ve etiyolojik nedenin belirlenmesi açısından önemlidir.

EPİLEPTİK SENDROM SINIFLAMASI (ILAE 1989)

1. Lokalizasyona göre

- I.Parsiyel (focal)
- II.Generalize
- III.Belirlenemeyen

2. Etiyolojiye göre

- I.İdiyopatik (nedeni belli olmayan, genetik)
- II.Kriptojenik (belli bir nedene bağlı olduğu sanılan ama kanıtlanamayan)
- III.Semptomatik (belli bir nedene bağlı olduğu saptanan) İdiyopatik epilepsiler altta yatan herhangi bir neden bulunmayan genetik kökenli epilepsilerdir. İdiyopatik epilepsilerde aile öyküsü vardır, yaşla ilişki gösterirler, nöropsikolojik gelişim normal ve kranial görüntüleme normaldir. Semptomatik epilepsiler, nedeni bilinen konjenital veya edinsel beyin lezyonlarına bağlı veya sistemik hastalıkların komplikasyonu olan epilepsilerdir. Nöropsikolojik, nörolojik bozukluk (mental gerilik) ve nöroradyolojik bulgular sıktır. Kriptojenik epilepsi, belli bir nedene bağlı olduğu sanılan ama kanıtlanamayan epilepsilerdir.

EPİLEPSİ VE EPİLEPTİK SENDROM SINIFLAMASI (ILAE 1989)

1.Lokalizasyona (Parsiyel) Bağlı Epilepsiler

I.İdiyopatik

- 1.Sentrot temporal dikenli epilepsi

2.Oksipitalparoksizmal epilepsi

3.Primer okuma epilepsi

II.Semptomatik

- 1.Epilepsi parsialiskontinüa
- 2.Uyaranlarla gelen epilepsi
- 3.Temporal, frontal, parietal, oksipital lob epilepsisi

III.Kriptojenik

2.Generalize Epilepsiler/Sendromlar

I.İdiyopatik

- 1.Süt çocuğunun selim miyoklonik epilepsisi
- 2.Çocukluk çağı absans epilepsisi
- 3.Jüvenilmiyoklonik epilepsisi
- 4.Uyanınca gelen tonik-klonik konvülziyonlu epilepsi

- 5.Uyaranlarla gelen epilepsi
- 6.Diğer idiyopatik generalize epilepsiler

II.Kriptojenik veya semptomatik epilepsiler

- 1.West sendromu
- 2.Lennox -Gastaut sendromu
- 3.Miyoklonik astatik konvülsiyonlu epilepsi
- 4.Miyoklonik absanslı epilepsi

III.Semptomatik

- 1.Non-spesifik etiyoloji
- 2.Erken miyoklonik ensefalopati
- 3.Süpresyon-Burst'lü erken epileptik ensefalopati
- 4.Diğer semptomatik generalizeep.
- 5.Spesifik sendromlar

3.Fokal/Generalize Olduğu Belirlenemeyen

I.Fokal + generalize konvülsiyonlu

- a.Süt çocuğunun ciddi miyoklonik epilepsisi
- b.Yavaş dalgalı uykuda devamlı diken dalgalı epilepsisi
- c.Edinsel epileptik afazi
- d.Diğer belirlenemeyen epilepsi.

4.Duruma Bağlı Nöbetler

Febril konvülsiyon

İsole nöbet ya da status epilepsi

Akut metabolik ya da toksik nedenlere bağlı nöbetler

West Sendromu

Başlangıç yaşı bir yaş altı genellikle 4-7 ay, kız erkek oranı 1/1,5'tir. Enfantil spazmlar, psikomotor gelişim geriliği ve EEG'de hipsaritmi ile karakterize bir epileptik sendromdur. Etiyoloji %85-95 semptomatiktir. Prognozu kötü ve özürsüz iyileşme oranı %10'dur. West sendromunda görülen nöbet tipleri enfantil spazmlardır (fleksör, ekstansör, miks tip). Enfantil spazmlar simetrik veya asimetrik olabilirler. Ağlama, gülme ve bağırma bu nöbetlere eşlik edebilirler. Ayrıca semptomatik etiyolojisi olan West sendromlu olgularda jeneralize (en sık tonik-klonik) ve parsiyel nöbetler de görülebilir.

Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi

Başlangıç yaşı en sık 5-7 yaş olmak üzere 3-10 yaş arasındır. Tipik absans nöbetleri dalma nöbetleridir. On saniyeden kısa sürerse basit absans nöbeti, uzarsa 30 saniyeden uzun sürerse otomatizmalar, göz kapağı klonileri ve tonus değişikliği eşlik ederse kompleks absans nöbetleri denir. Günde çok sayıda

nöbet geçirirler. Bu nöbetleri hiperventilasyon uyarır. EEG'de hiperventilasyon ile uyarılan jeneralize senkron 3Hz diken dalga yavaş aktivitesi tipiktir. Tedaviye yanıt iyidir ve püberteden önce remisyona girer.

Çocukluk Çağının İyi Huylu Parsiyel Epilepsisi, Sentro-Temporal Dikenli Parsiyel Epilepsi (Benign Rolandik Epilepsi)

Pediyatrik epileptik hastalarının %15-20'si benign rolandik epilepsidir. Başlama yaşı en sık 5-10 yaş olmak üzere 3-15 yaşdır. Rolandik epilepsi nöbetler sıklıkla uykuda yüzde tek taraflı parestezi, gargara yapma sesine benzetilen hırıldama, hokurtu şeklinde tanımlanan sesler, aynı taraf ağız kenarında tonik veya klonik kasılma, afazi ve hipersalivasyondur. Olguların %60'ında bilinç açıktır. Nöbetler 1-2 dakika sürer, %30-70 olguda sekonder generalizasyon görülebilir. Tipik EEG bulgusu sentro-temporal diken ve keskin dalga yavaş dalga aktiviteleridir.

Erken Başlangıçlı Benign Çocukluk Çağı Oksipital Epilepsisi (Panayiotopoulos Sendromu)

Çocukluk çağı epilepsileri arasında görülme oranı %6'dır. Başlangıç 3-6 yaşdır. Nöbet tipi kusma ve buna eşlik eden otonomik bulgulardır. Tam emetik triad bulantı, öğürme ve kusmadır. Solukluk, kızarma, morarma, midriyazis, miyozis, kardiyorespiratuvar ve termoregülasyon değişiklikleri, öksürük, idrar ve gaita inkontinansı ile hipersalivasyon başlıca eşlik eden otonomik belirtilerdir.

Geç Başlangıçlı Benign Çocukluk Çağı Oksipital Epilepsisi (Gastaut tipi)

Çocukluk epilepsilerin %1-2'sini oluşturur. Başlama yaşı ortalama 8 yaşdır. Asıl nöbet tipi görsel basit parsiyel nöbetlerdir. Bu nöbetler vizüel halisünasyondan körlüğe kadar değişebilir. Görme alanının periferinde ortaya çıkan küçük çok renkli yuvarlak cisimler olabilir. Nöbetler saniyeler veya dakikalar (1-3 dk) sürebilirler. Bilinç açıktır. Diğer oksipital semptomlar (göz ağrısı, gözün tonik deviasyonu, tekrarlayan göz kırpmaları) eşlik edebilir, %40 hemiklonik nöbet, %50 postiktal baş ağrısı gelişir. Migren nöbetleri ile karıştırılır.

Juvenil Myoklonik Epilepsi (JME)

Tüm epilepsilerin %5-10'unu oluşturur. Puberte civarında (12-13 yaş) ortaya çıkan, daha çok üst ekstremitelerde gözlenen, bilateral, tek veya tekrarlayan, aritmik, düzensiz, spontan, senkron, değişen amplitüdlere, simetrik, kısa, ani, istemsiz myoklonik jerklerle karakterizedir. Erkek kız oranı eşittir. Bilinç değişikliği eşlik etmez. Tipik olarak, sabah uyandıktan sonraki ilk yarım saat içinde görülürler. Elindekilerin düşürülmesi (çay bardağı, demlik, diş fırçası, tarak) tipiktir. Hafif JME'li olgular aileler tarafından sakarlık olarak değerlendirilebilirler.

TANI

Epilepsi klinik bir tanıdır. Anamnez, ev tipi video ve cep telefonu kayıtları, ayrıntılı sistemik ve nörolojik muayene, EEG bulguları önemlidir. Anamnezde nöbet anı, hastanın yaşı, uyaran faktörler, nöbetin zamanı, nöbetin süresi, nöbet sonrası, nöbeti uyaran faktörler (fotik uyarı, sıcak su, müzik, yeme, okuma) sorgulanmalıdır. Nöbet sonrası (postiktal dönem) de konfüzyon, yorgunluk, uyku hali, baş ve kas ağrıları, güçsüzlük (todd parezisi) epileptik nöbeti düşündürür. Anamnezde ateş, letarji, baş ağrısı olması menenjit, ishal, kusma olması ise elektrolit bozukluğunu düşündürür. Ayrıca travma öyküsü, ilaç kullanım öyküsü (bazı ilaçlar nöbet eşiğini düşürebilir) gelişim öyküsü sorgulanmalıdır. Ayrıca aile öyküsünde akraba evliliği, ailede benzer hastalık olup olmadığı sorulmalıdır.

Fizik muayenede ateş, kan basıncı, baş çevresi, fundus muayenesi, dismorfik bulgular, organomegali, meninks irritasyon bulguları ve deri bulgularının varlığı açısından değerlendirilmelidir. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı, biyokimyasal incelemeler, toksikolojik analiz, metabolik taramalar istenir. Nöro görüntüleme için MRG tercih edilir. Fokal defisit varsa, nöbetten sonraki saatler içinde çocuk normal haline dönmüyorsa görüntüleme acil olarak yapılmalıdır. EEG tüm ilk afebril nöbette önerilmektedir. Mümkünse ilk 24 saat içinde çekilmelidir. Epileptik-nonpileptik nöbet ayrımı, epileptik sendromun tanımlanması, prognoz ve rekürrens tahmini, antiepileptik ilaç (AED) seçimi ve bazı metabolik hastalıklar için yol gösterici olması nedeni ile EEG çekimi önemlidir.

TEDAVİ

İlk nöbetten sonra nöbet ile ilişkili hasar çok yüksek olmadıkça AED başlanmaz. Etiyolojik yönden serebral bir sürece bağlı olmayan, ailede epilepsi öyküsü olmayan, EEG ve beyin görüntüleme bulguları normal olan olgularda antiepileptik tedaviye gerek yoktur. İkinci nöbetten sonra veya ilk nöbetten sonra tekrar riski yüksek olan olgularda AED başlanır. Organik beyin lezyonu, spesifik EEG bozukluğu, gelişim geriliği olması, fokal nöbet, fokal nörolojik bulgu ve ailede epilepsi varlığı tekrar riski açısından risk faktörleridir. Tedavide monoterapi kuraldır. Doğru seçilen tek ilaçla %60-70 olguda tam nöbet kontrolü sağlanır. İlk AED seçiminde hasta ile ilgili faktörler (nöbet tipi, nöbet sıklığı ve şiddeti, epileptik sendrom, hastanın yaşı ve cinsiyet, başka hastalık varlığı) ile başka ilaç kullanımı önemlidir. İlaça bağlı yan etkileri azaltmak için AED'ler günlük veya haftalık yavaş şekilde artırılarak başlanır. İlaç kan düzeyi toksik etki veya tedaviye uyumsuzluk şüphesi olursa kontrol edilir. Fenobarbital, fenitoin, pirimidon, karbamezapin, benzodiazepin ve sodyum valproat klasik AED'lerdir. Vigabatrin, lamotrijin, gabapentin, topiramet, okskarbamezapin, levatiresetam, zonisamid ve

lacosamid yeni nesil AED'lerdir. AED'ler voltaj kapılı iyon kanallarının modülasyonu (sodyum, kalsiyum ve potasyum kanalları), sinaptik inhibisyonun artması (GABA artırıcılar) ve sinaptik eksitasyonun azaltılması (glutamat blokörleri) ile nöbet eşiğini düşürürler.

Fokal nöbetlerde karbamazepin, okskarbamezapin, fenitoin ve lacosamid; fokal ve jeneralize nöbetler birlikte olduğunda levatiresetam, fenobarbital, lamotrigine, topiramet ve sodyum valproat; jeneralize nöbetlerden absans nöbetlerde valproat, etosüksimit ve lamotrijin; miyoklonik nöbetlerde valproat, klonozepam ve levatiresetam; West sendromunda ise ACTH, vigabatrin, valproat ve B6 vitamini tercih edilir. İlk ilaca yanıt yoksa epilepsi tanısı tekrar gözden geçirilmeli, non-epileptik olaylar göz önüne alınmalı, tedaviye uyumsuzluk veya tetikleyen faktörler incelenmelidir. Nöbetsiz geçen 2 yıldan sonra ilaç kesilmesi düşünülür. Düşürürken ilaçlar 6 haftalık aralarla kademeli olarak azaltılır. Çoklu ilaç alanda bu azaltma tek ilaçla başlanır. İlaç kesiminde epileptik sendrom ve etiyolojiyi de göz önünde bulundurmak gerekir. Epilepsi tipine uygun, tolere edilebilir doz ve aralıkla verilen 2 AED'ye cevap vermeyen epilepsiler tedaviye dirençli epilepsi olarak düşünülür. AED'lere başlarken ve devam ederken ilacın dozu yavaş yavaş artırılmalıdır. Ailelere ilacın düzenli olarak doz atlamadan verilmesi gerektiği, doktorlarına sormadan doz yükseltmemeleri, yan etki gelişirse takip eden doktora bildirmeleri, ilaç aniden kesilmemesi gerektiği, mutlaka yedek ilaç bulundurulmaları, nöbet günlüğü tutulmaları ve çocuk nöbet geçirirse mümkünse video görüntüsü almaları konusunda bilgilendirilmelidirler. İlacı ani kesme, ilacı düzensiz kullanma, yeterli dozda kullanmama, doz atlama, uzun süre aç kalınması, kahve ve çay tüketiminin çok miktarda olması, uykusuzluk, aşırı yorgunluk, enfeksiyon ve ateş nöbet gelişme riskini artıran nedenlerdir. Tedaviye dirençli epilepsilerde ketojenik diyet tedavisi denenebilir. Bu konuda eğitimli profesyoneller tarafından yapılmalı ve takip edilmelidir. Hemen yanıt alınmaz ve yan etkiler açısından doktor gözetiminde yapılmalıdır. Vagal sinir pili ilaç tedavisine dirençli hastalara uygulanabilir. Deneyimli bir ekip tarafından hastanın değerlendirilmesi gerekir. Hastanın tamamen nöbetsiz kalacağı ya da ilaç kullanmayacağı anlamına gelmez. Uyku apnesi, ses kısıklığı, öksürük gibi yan etkileri olabilir. Epilepsi cerrahisi ise ilaca dirençli epilepsi hastalarına yapılır. Bu konuda deneyimli merkezlerde yapılmalıdır. Her hastaya yapılmaz, cerrahiye uygun olduğu düşünülen hastalara yapılır. Hastanın bir daha ilaç kullanmayacağı anlamına gelmez.

KAYNAKLAR

1. Mikati MAM, Hani AJ. Seizures in childhood. In: Nelson Textbook of Pediatrics, Nelson Pediatri 19. Baskı Türkçe yayını: Nobel Tıp Kitabevleri 2015;2013-2037.

2. Alehan F. Epilepsiye giriş, epileptik nöbet ve sendromların sınıflandırılması. In: Çocuk Nörolojisi (Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği) Ankara: 2010;271-279.
3. Erişim adresi: www.uptodate.com/contents/Seizuresandepilepsy_in_children: Classification, etiology, andclinicalfeatures, internet sitesi, giriş tarihi 02.01.2020.
4. Erişim adresi: www.uptodate.com/contents/Seizuresandepilepsy_in_children: Initialtreatmentandmonitoring, internet sitesi, giriş tarihi 02.01.2020.



f- Koma (Bilinci Kapalı Hastaya Yaklaşım)

Doç. Dr. Nilüfer Eldeş Hacıfazlıoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Çocuklarda akut bilinç değişikliği en önemli nörolojik acillerinden birisidir. Bilinçlilik kişinin spontan olarak kendisinden ve çevresinden haberdar olma halidir. İki önemli parçası vardır. Uyanıklık ve farkında olma hali. Retiküler aktive edici sistem (ARAS), serebral korteks ve bunları birbirine bağlayan yapılar bilinçli olmak için gerekli olan nöral yapılardır. ARAS tüm duysal girdilere yanıt olarak uyanıklığı düzenleyen, mezensefalon ve ponstan başlayıp diensefalon ve kortekse uzanan nöron ağıdır. Uyanıklık için, ARAS ile onun talamus-hipotalamus ve serebral kortekste hedefleri arasındaki yolların ve duysal uyarıların kortekse ulaştırılan yolların sağlam olması gerekir iken farkındalık için serebral korteks ve subkortikal yapılar arasındaki bağlantıların sağlam olması gerekir.

Akut bilinç bozukluğu iki ana alt grupta düşünülebilir.

1. Aktive mental durum ile birlikte olan bilinç bozukluğu ile seyreden bilinç bozukluğu: Deliryum

2. Deprese mental durumla birlikte olan bilinç bozukluğu: Letarji, obduntasyon stupor ve koma

Aktive Mental Durum ile Birlikte Olan Bilinç Bozukluğu:

Deliryum; hiperaktivite, iritabilite, delüzyon, halüsinasyon, oryantasyon bozukluğu ve illüzyona taşıkardi ve terlemede artışın eşlik ettiği bir durumdur. Delüzyon doğru olmayan düşünce ve inanışlardır. Halüsinasyon; yılan canavar görme gibi olmayan duygusal girdilerin algılanmasıdır. Oryantasyon bozukluğunda hasta yer zaman ve kişileri bilmez. İllüzyon ise duysal girdilerin yanlış yorumlandığı bir durumdur (cisimleri olduğundan büyük ve küçük görme). Zehirlenmeler, enfeksiyon, ateş, metabolik bozukluklar ve epilepsi deliryum tablosuna neden olabilir. Küçük çocuklarda gece uykuda görülen gece terörü deliryum ayırıcı tanısında düşünülmelidir.

Deprese Mental Durum ile Birlikte Bilinç Bozukluğu: Letarji; hasta uyaran yokluğunda uyku halindedir, uyandırıldığında sözel iletişim kurulabilir ve emirleri yerine getirebilir.

Obduntasyon; uyanıklıkta hafif-orta azalma, çevreye ilgisizlik, uyarana tepkide yavaşlama, uyku hali ve kendi haline bırakılınca uyuma mevcuttur.

Stupor; derin bir uyku hali mevcuttur. Hasta ancak şiddetli ve tekrarlayan uyarılarla uyandırılabilir, iletişim kuramaz.

Koma; hasta hiç uyandırılmaz, hiç cevap yoktur. Hem uyanıklık hem de farkında olma tamamen yoktur. En az 1 saat sürmesi ile senkoptan ayrılır.

Kronik Bilinç Bozuklukları:

1. Minimal bilinçli olma hali
2. Persistan vejetatif durum
3. Locked-in sendrom = defferantasyon sendromu
4. Akinetik mutizm
5. Beyin ölümü

Minimal bilinçli olma hali: Hasta kendinin veya çevresinin farkında olduğuna dair minimal, fakat kesin davranış belirtileri gösterir. Basit emirlere uyar, anlaşılır sözlü ifadeler kurar. İşaretle veya sesli olarak evet-hayır cevapları verir. Hareket edebilir veya refleksif olmayan çevresindeki durumla ilgili affektif davranışlar gösterebilir. Prognoz etiyolojiye bağlı olmakla birlikte persistan vejetatif duruma göre daha iyidir.

Persistan vejetatif durum: Hastada uyanıklık var ancak farkındalık yoktur. Uyku ve uyanıklık siklusları mevcuttur. Beyin sapı refleksleri mevcut, solunum desteksiz olarak sürer. Uyarılara amaçsız ve anlamsız yanıtlar verir. Ses çıkarma, emosyonel davranış (gülümseme, ağlama) ve amaçsız vücut hareketleri olabilir. İdrar-gaita denetimi yoktur. Baş ve göz çevirme hareketleri tutarsızdır. Görsel fiksasyon ve takip devamlı değildir. Gövde ve ekstremiteler hareketleri tutarsız ve amaca yönelik değildir. Kafa travması, akut nontravmatik beyin hasarı (hipoksi, vasküler, enfeksiyon, entoksikasyon, boğulma), metabolik ve dejeneratif hastalıklar, santral sinir sisteminin gelişim anomalileri, (anensefali, hidransefali) ve perinatal dönemde beyin hasarına neden olan durumlar (asfiksi, kernikterus, menenjit, hipoglisemi) persistan vejetatif duruma neden olabilir.

Locked-in tablosu (defferantasyon sendromu): Hastada uyanıklık ve farkında olma hali mevcuttur. Volanter motor aktivite hiç yoktur. Lezyon pons düzeyi altında, kortikospinal, kortikobulber traktuslarda ise ve ağır periferik sinir sistemi hasarında olur. Koma tanısı konulan her hastada bu durumu atlama amacı ile "beni duyuyorsan aşağıya doğru bak" gibi bir emrin verilmesi ile göz hareketlerinin gözlenmesi bu tanıya kolaylıkla götürülebilir.

Akinetik mutizm: Kendisi için farkındalık korunmuştur. Uyku-uyanıklık siklusu vardır. Mental fonksiyonlar etkilenmiştir. Hareket yok veya yavaş, konuşma hiç yoktur. Mental fonksiyonlarda azalma vardır. Bilateral inferior frontal lop, bazal diensefalon, paramedyan mezensefalonun yavaş gelişen ve subaküt lezyonlarında (enfeksiyon, tümör, hidrosefali, postoperatif santral hasar) görülür. Değişik bilinç bozukluğu durumlarında eşlik eden klinik bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir.

BİLİNÇ BOZUKLUĞU VE KOMADA ETİYOLOJİ

Travmatik ve nontravmatik koma insidansı aynıdır. Bilinç bozukluğu insidansı 16 yaş altında yılda 30,8/100000, ilk 1 yaşta insidans yılda 160/100.000 olarak bildirilmiştir. Bilinç bozukluğu ve koma nedenleri:

1. Enfeksiyonlar

a. Santral sinir sistemi enfeksiyonları: Menenjit, ensefalit, apse

b. Sistemik enfeksiyonlar: Sepsis

2. Enflamasyona neden olan durumlar: Akut demiyelinizan ensefalomyelit, akut hemorajik lökoensefalopati, akut nekrotizan ensefalit

3. Antikor ilişkili ensefalitler: Anti-NMDAR ensefaliti, Hashimoto ensefaliti

4. Vaskülitler: Primer ve sekonder santral sinir sistemi vaskülitleri

5. Romatolojik hastalıklar: Sistemik lupus eritematozus, SLE, hemofagositik lenfositik lenfositosis, makrofaj aktivasyon sendromu

6. Metabolik nedenler: Diyabetik ketoasidoz, hipoglisemi, elektrolit bozuklukları, serum osmolalite ve asit-baz dengesi bozuklukları. Serum osmolalitesi; >330 mosmol/kg'nin üzerinde veya <260 mosmol/kg'nin altındadır.

7. Doğuştan metabolik hastalıklar: Organik asidemiler, aminoasidemiler, üre siklus defektleri., mitokondriyal hastalıkları, yağ asidi oksidasyon defektleri

8. Organ disfonksiyonu: Renal: Üremik ensefalopati, hepatik ensefalopati, sürrenal yetmezliği, kalp yetmezliği, solunum yetmezliği (hipoksi, hiperkarbi), lösemik blastik kriz

9. Paroksizmal nedenler: Epilepsi, status epileptikus, non-konvülfif status epileptikus

10. İntrakraniyal basınç artışına neden olan nedenler: Beyin ödemi, intrakraniyal kitle, hidrosefali, herniasyon sendromları, intrakraniyal kanama ve intra kraniyal apse

11. Endokrin nedenler: Hipotiroidi, hipertiroidi, hipoparatiroidi hipoglisemi, hiperglisemi

12. Hipoksi ve iskemi: Hipoksik iskemik ensefalopati, solunum yetmezliği, suda boğulma, duman inhalasyonu

13. Toksik nedenler: İlaç yan etkisi, suicidal girişim amacı ile ilaç içme, mantar zehirlenmesi, endüstriyel toksinler, madde kullanımı

14. Vasküler hemorajik: Arteriovenöz malformasyonlar, koagülopatiler, iskemik (tromboz ve emboli), venöz sinüs trombozu

15. Vitamin eksiklikleri: Thiamine eksikliği, niasin/nikotinik asit eksikliği, piridoksin bağımlılığı, folat ve vitamin B12 eksikliği

16. Hipotermi ve hipertermi

17. Diğer nedenler: Hipertansif ensefalopati, posterior reversibl ensefalopati

Yaşa göre en sık bilinç değişikliği ve komaya neden olan durumlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Değişik bilinç bozukluğu durumlarında eşlik eden klinik bulgular

Durum	Kendinin farkında olma	Ağrı ve acıya yanıt	Uyku uyanıklık siklusu	Motor fonksiyon	Solunum	Sonuç
Koma	Yok	Yok	Yok	Amaçlı motor hareket	Yok	Değişken deprese ölebilir, devamlı vejetatif duruma geçebilir, veya 2-4 haftada iyileşebilir.
Vejetatif durum	Yok	Yok	Var	Amaçlı motor hareket yok	Normal	Etiyolojiye bağlı
Minimal bilinçli olma hali	Çok sınırlı	Var	Var	Çok sınırlı amaçlı motor hareket	Değişken deprese	İyileşme bilinmiyor
Akinetik mutizm	Var	Var	Var	Orta sınırlı hareket	Normalden değişken depreseye kadar	İyileşme muhtemel değil veya sınırlı
Locked-in sendromu	Var	Var	Var	Kuadrupleji, psödobulber paralizisi, vertikal göz hareketleri korunur	Normalden değişken depreseye kadar	İyileşme muhtemel değil, kuadruplejik kalır
Beyin ölümü	Yok	Yok	Yok	Yok veya sadece refleks spinal hareketler	Yok	Ölüm

Bilinç Bozukluğu ve Koma ile Gelen Hastaya Yaklaşım:

Bilinç bozukluğu ile gelen hastada ilk olarak hava yolu ve dolaşım değerlendirilir. Bir taraftan hava yolu, solunum ve dolaşım desteği sağlanırken aynı anda anamnez alınıp fizik ve nörolojik muayene yapılır. Hasta değerlendirilir iken bilinç bozukluğunun derecesi, nedeni, acil tedavi girişiminin ne olacağı ve nedene yönelik tedavinin ne olacağı belirlenmeye çalışılır. Komanın prognozunu ön görmek, uzun dönemde ne tedavi verileceği de belirlenmeye çalışılır. Bilinç bozukluğunun derecelendirilmesinde Glaskow Koma skoru (GKS) kullanılır (Tablo 3).

GKS; 8 ve 8 in altında olması bilincin kapalı olduğunu, 9 ve 12 arasında olması bilinçte orta derecede bozulma olduğunu, 13 ve üzerinde olması ise bilinçte hafif derecede bozulma olduğunu düşündürür. GKS'nin 3'ün altında olması kötü prognoz işaretidir. GKS 8 ve altında, hava yolu bütünlüğünün bozuk, apne veya düzensiz solunumu, herniasyon bulguları, bilinç kaybı uzun süreli olan hastalar ile hava yolu koruyucu refleksleri olmayan, gastrik lavaj uygulanması gereken ve nakil sırasında entübasyon ihtiyacı doğacağı şüphesi olan hastalar entübe olmalıdır.

Tablo 2. Yaşa göre en sık bilinç değişikliği ve komaya neden olan durumlar

Süt çocuğu	Çocuk	Adölesan
Enfeksiyonlar	Zehirlenme	Zehirlenme
Metabolik	Enfeksiyonlar	Travma
Doğumsal metabolik hastalıklar	Konvülsiyon	Psikiyatrik
Konvülsiyon	Çocuk istismarı	Konvülsiyon
Çocuk istismarı	Travma	

Bilinç Bulanıklığı ve Komada Olan Hastanın Anamnezi:

Komanın akut başlangıçlı olması, intra kraniyal kanama, nöbet, aritmi ve zehirlenmeyi, subaküt olması enfeksiyonu düşündürür. Epizodik koma atakları doğumsal metabolik hastalıkları düşündürür. Komanın kronik ilerleyici olup olmadığı sorgulanmalıdır. Komanın kronik ilerlediği durumlarda enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar, intra kraniyal kitle ve kafa içi basınç artışına (KİBAS) neden olan durumlar düşünülmelidir. Travma, ateş, ishal, kusma, enfeksiyon ve konvülsiyon gibi yakın geçmişteki yakınmalar, bilinen kronik hastalıklar (epilepsi, hidrosefali, hepatit, diabetes mellitus, astma, böbrek yetmezliği, endokrin hastalıklar, ilaç alımı ve madde alışkanlığı) sorgulanmalıdır.

Bilinç Bulanıklığı ve Komada Olan Hastanın Fizik ve Nörolojik Bakışı:

İlk olarak vital bulgular değerlendirilir.

Ateş yüksekliği: Sistemik veya intrakraniyal enfeksiyonları, enflamatuvar nedenleri, sıcak çarpmasını ve antikolinergik entoksikasyonunu

Hipotermi: Enfeksiyon, ilaç entoksikasyonu ve soğuğa maruziyet

Takepne: Akciğer problemleri, konjestif kalp yetmezliği ve metabolik asidoz

Yavaş düzensiz periyodik solunum: Barbiturat ve benzodiyazepin zehirlenmesi ile pons bulbus lezyonları

Hipotansiyon: Hipovolemik, septik ve kardiyojenik şok ile adrenal yetmezlik

Hipertansiyon: Ağrı, zehirlenme ve böbrek yetmezliği

Bradikardi: Hipoksik iskemik miyokardiyal zedelenme, KİBAS

Tablo 3. Glaskow Koma skoru

>2 yaş		<2 yaş
Göz açma		
4	Spontan	Spontan
3	Emirle	Sesle
2	Ağrıyla	Ağrıyla
1	Yok	Yok
Sözlü cevap		
5	Oryante	Yaşına/ayına uygun iletişim, uyanık
4	Konfü	İrritabl ağlama
3	Uygunsuz kelime	Ağrı ile ağlama
2	Anlamsız sesler	Ağrı ile inleme
1	Yanıt yok	Yanıt yok
Motor cevap		
6	Emirlere uyar	Normal spontan hareket
5	Ağrıyı lokalize eder	Dokunmayı/ağrıyı lokalize eder
4	Ağrıyı uzaklaştırır	Ağrıyı uzaklaştırır
3	Ağrıya fleksör cevap	Fleksör cevap
2	Ağrıya ekstansör cevap	Ekstansör cevap
1	Ağrıya cevap yok	Cevap yok

Cheyne-stokes solunumu: Hiperpninin ardından giderek solunum sayı ve derinliğinin azalarak apne periyoduna girmesi durumudur. Hemisfer ve diensefalon lezyonlarında, santral nörojenik hiperventilasyon mezensefalon ve üst pons lezyonlarında

Apneik solunum: Uzun bir inspirasyondan sonra apnenin görülmesiyle karakterize düzensiz solunum şeklidir. Pons lezyonlarında görülür.

Biot solunumu (ataksik ve düzensiz solunum): Hiperpne ve apne periyodlarıyla karakterize alt pons ve üst bulbus lezyonlarında, apneik solunum ise bulbus lezyonlarında görülür.

Siyanoz, sarılık, pallor, ekimoz, kanama ve döküntü açısından deri değerlendirilmelidir. Hastada koku diyabetik ketoasidoz, üremi, hepatik koma ve metabolik hastalıklarda tespit edilir. Sefal hematoma, rinore ve otre travmayı, meninks irritasyon bulguları menenjit ve subaraknoid kanamayı düşündürmelidir. Göz dibi incelemesinde papil ödem KİBAS, retinal kanama sarsılmış bebek sendromu bulgusudur. Göz muayenesinde pupil reaksiyonları, kornea refleksi, okulosefalik refleks ve okülovestibüler refleks değerlendirilmelidir. Normal pupil 4 mm genişliktedir. Sempatik sistem aktivasyonu pupillerde dilatasyona, parasempatik sistemik aktivasyon ise pupillerde daralmaya neden olur. Her iki pupil çapının birbirinden farklı olması (anizokori) beyin sapı ile 3. kranial sinir ve nukleusa bası yapan lezyonlarda, bilateral dilate fiks pupil ise 3. kranial sinir ile sempatik-parasempatik hasar sistem hasarını düşündürür. Pons lezyonlarında ve bazı zehirlenmelerde kornea refleksi alınmaz. Gözlerin konjuge lateral deviasyonu ipsilateral hemisfer veya beyin sapı lezyonlarını gösterir. Gözlerin konjuge lateral deviasyonuna nistagmus eşlik etmesi ise nöbeti düşündürür.

Okülofalik refleks: Komada beyin sapı sağlamsa baş bir yöne çevrilirken göz aksi yöne hareket eder. Okülofalik refleksin olmamasına taş bebek gözü denir. Servikal spinal hasar düşünülüyor ise bu refleks bakılmamalıdır.

Okülovestibüler refleks: Timpanik membran kontrol edilip ve baş 30° yukarı kaldırıldıktan sonra dış kulak yoluna 10-30 mL soğuk su verilir. Normalde soğuk su verildiğinde yavaş fazı uyarılan kulağa doğru olan nistagmus oluşur. Beyin sapı lezyonlarında okülovestibüler refleks asimetriktir. Bilateral okülovestibüler refleks kaybı ise hem metabolik hem de strüktürel olayları düşündürür. Bilinci kapalı hastaya ağırlı uyarın verildiğinde iki türlü cevap alınır. Uygun ve uygun olmayan cevap. Ağırlı uyarınla hasta uyarını uzaklaştırmak için ekstremitesini çeker ise bu uygun cevaptır. Ağırlı uyarına uygun olmayan cevap ise dekortikasyon ve deserebrasyon postürüdür.

Dekortikasyon postürü: Ağırlı uyarın sonrası üst ekstremiteelerde fleksiyon ile alt ekstremiteelerde ekstansiyon ve içe rotasyon olmasıdır. Bilateral dekortikasyon postürü hemisfer ve diensefalik lezyon, spontan dekortikasyon ise diensefalik lezyon bulgusudur.

Deserebrasyon postürü: Ağırlı uyarın sonrası üst ve alt ekstremiteelerin ekstansiyonudur. Mezensefalon lezyonu bulgusudur.

Herniasyon Sendromları

Santral transtentoryel herniasyon: Dekortike veya deserebre postür, Cheyne-Stokes, kussmaul veya ataksik solunum, unilateral ve bilateral pupil anormallikleri, hipertansiyon ve bradikardi olur.

Unkal herniasyon: Tek taraflı 3. kranial sinir paralizisi ve kontrateral hemiparezi olur.

LABORATUVAR İNCELEMELERİ

Hastanın ilk değerlendirmesi yapıldıktan sonra öyküsü ve fizik muayene bulguları da göz önünde bulundurularak komanın etiyojisine yönelik tanısal testler istenir. Laboratuvar incelemelerinde hemogram, kan şekeri, kan gazı, elektrolitler, böbrek fonksiyon testi ve karaciğer fonksiyon testi C-reaktif protein değerlendirilmelidir. Metabolik hastalık düşünülüyor ise idrar-kan aminoasit profili, idrarda organik asit, karnitin-açilkarnitin düzeyleri, amonyak, laktat ve piruvat düzeyleri istenmelidir. Ateş ve meninks irritasyon bulguları varlığında lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır. Enfeksiyona yönelik tetkikler istenmelidir. KİBAS varlığı, anormal postür, fiks dilate pupil, anizokori, akut gelişimli fokal nörolojik defisit, vital bulgular stabil değil, hastada koagülopati ve trombositopeni var ise ve LP yapılacak bölgede lokal yüzeysel enfeksiyon var ise LP kontrendikedir. Zehirlenmeden şüpheleniliyor ise mide aspiratı, idrar ve kan örnekleri istenmelidir. Hastanın klinik bulgularına göre kortizol, tiroid fonksiyon testi, koagülasyon testleri, ilaç kan düzeyleri de istenebilir. Eğer çocuk derin komada, fokal nörolojik bulguları ve papil ödemi var ise intraserebral kanama, iskemik inme, hidrosefali veya tümörü ekarte etmek için bilgisayarlı beyin tomografisi ve magnetik rezonans görüntüleme incelemeleri yapılmalıdır. Konvülfif-nonkonvülfif status epileptikus düşünülüyor ise elektroensefalografi (EEG) incelemesi yapılmalıdır.

BİLİNÇ BULANIKLIĞI VE KOMADA OLAN HASTALARIN TEDAVİSİ

Bilinci kapalı bir çocukta ilk olarak yapılması gereken vital fonksiyonların düzenlenmesidir. Amaç ikincil olarak gelişebilecek beyin hasarının önlenmesidir. Öncelikle hava yolu ve damar yolu açılmalı, dolaşım ve solunum düzenlenmeli, maske ile oksijen verilmeli, gerekirse endotrakeal tüp takılmalıdır (ancak entübasyon esnasında hastanın servikal veretebra fraktürünün olmadığından emin olunmalıdır). GKS 12 puanın altındaki hastalar yoğun bakımda takip edilmelidir, GKS 8 ve 8'in altında olan hastalar ile solunum yetmezliği olan hastalar entübe

edilmelidir. Travma öyküsü olan olgularda mutlaka servikal stabilizasyon sağlanmalıdır. Komada acil ve genel tedavi yaklaşımı ile birlikte komaya neden olan etiyolojik neden belirlenerek etiyolojik etiyolojiye yönelik tedavi düzenlenmelidir. Genel durumu kötü ve ateşi olan hastalara antibiyotik tedavisi başlanır. Yeterli beyin perfüzyonu normal kan basıncı ile sağlanacağı için dolaşım desteği verilmelidir. İlk tercih edilecek sıvı 0,9'luk serum fizyolojiktir. Hipoosmolar solusyonlar (%5-10 dekstroz) serebral ödem artırır, kullanılmamalıdır. Hipoglisemi varlığında 1 ayın altındaki bebeklerde %10 dekstroz 2,5 mL/kg bolus, 1 ayın üstündeki bebeklerde %10 dekstroz 5 mL/kg bolus olarak verilir. Konvülsiyon var ise, diazepam 0,5 mg/kg rektal -0.3 mg/kg intravenöz (maksimum 10 mg), midazolam 0,2 mg/kg intra muskuler, intravenöz ve bukkal, fenitoin 20 mg/kg intravenöz, na-valproat 20 mg/kg intravenöz olarak verilir. Etiyoloji zehirlenme ise, ilk 1 saatte mide lavajı yapılır. Spesifik antidot ve aktif kömür verilir. KİBAS varlığında hastanın başı ortada tutulur, 30 derece yükseltilir. Vazojenik ödemde (enfeksiyon, kitle, apse) dexametazon 0,5-1 mg/kg/g/4 doz intravenöz, (maksimum 16 mg/gün) verilir. Sitotoksik ödemde (hipoksi, iskemi, travma) ise mannitol 0,5-1 gr/kg olarak verilebilir. Beyin ödemi tedavisinde hipertonik salin (%3 NaCl) de kullanılır.

BİLİNÇ BULANIKLIĞI VE KOMADA OLAN HASTALARIN PROGNOZU

Prognozun tayininde komanın süresi ve derinliği, etiyolojisi, MRG bulguları, vücut ısısı ve seri EEG çekimleri önemlidir. Koma süresi 72 saatten uzun, GKS 5'in altında, 3. gün kalorik teste yanıt yok, EEG'de jeneralize supresyon ile burst-supresyon

paterni varlığında prognoz kötüdür. Enfeksiyöz etiyolojide prognoz daha iyidir.

Koma geçici, akut bir durumdur, hastalar iyileşebilir, kaybedilebilir veya daha kalıcı bir bilinç bozukluğuna (minimal bilinçli olma hali, vejetatif durum, locked-in sendromu, akinetik mutizm ve Beyin ölümü) evrilebilirler. Bu olguların erken tanı ve tedavisi, mortalite ve morbiteyi azaltmak açısından çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Stephen Ashwal. Brain Injury and Disorders of Consciousness. In: Swaiman KF editör. Swaiman's Pediatric Neurology. Principles and Practice. 6th ed. Philedaiphia, Elsevier Saunders. 2017;p.767-780.
2. Canpolat M, Kumandaş S. Bilinci kapalı çocuğa yaklaşım. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. Çocuk Nörolojik Aciller.1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri. 2018;p.1-19.
3. Swaiman KF, Stephen A. Neurologic Examination of the Older Child. In: Swaiman KF editör. Swaiman's Pediatric Neurology. Principles and Practice. 6th ed. Philedaiphia, Elsevier Saunders. 2017;p.7-13.
4. Swaiman KF, Stephen A. Neurologic Examination after the Newborn Period Until 2 Years of Age In: Swaiman KF editör. Swaiman's Pediatric Neurology. Principles and Practice. 6th ed. Philedaiphia, Elsevier Saunders. 2017;p.14-19.
5. Swaiman KF, Philips J. General Aspects of the Patient's Neurologic History. In: Swaiman KF editör. Swaiman's Pediatric Neurology. Principles and Practice. 6th ed. Philedaiphia, Elsevier Saunders. 2017;p.1-6.

g- Serebral Palsi

Prof. Dr. İhsan Kafadar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Bebeklerin beyin felci, beyinden kaynaklanan felç gibi adlarla da alınan serebral felç; prenatal (%50-60), perinatal (%30-40) ve postnatal (%10-15) dönemde gelişen lezyonlar sonucunda oluşan ilerleyici olmayan (non-progressif), nedenleri, prognozları değişiklik gösteren postür ve hareket bozukluğudur. Bin doğumda 1-3 oranında görülen bu klinik tablonun tespit edilebilen nedenleri içinde patogeneizde en önemli neden hipoksidir. Bununla birlikte konjenital malformasyonlar, kernikterus, intrauterin kanamalar, enfeksiyonlar, obstetrik komplikasyonlar, asidoz, yenidoğan hipoglisemisi gibi değişik etiyolojik nedenler de etiyolojide suçlanmaktadır. Öğrenme güçlüğü, zeka geriliği, görme bozuklukları ve epilepsi sıklıkla özellikle spastik serebral palsi grubunda klinik tabloya eşlik etmektedir. Serebral felç belirgin olan motor kayba göre sınıflandırılmaktadır.

Serebral Palsi Sınıflaması

Eski sınıflama	Yeni sınıflama
1.Spastik serebral palsi (%75) -Kuadripleji -Parapleji -Hemipleji -Monopleji	1.Spastik serebral palsi -Bilateral spastik (Kuadripleji, dipleji) -Unilateral spastik (Hemipleji)
2.Ekstrapiramidal serebral palsi (%15) -Koreoatetoz -Distoni	2.Diskinetik tip -Koreoatetoidik tip -Distonik tip
3.Atonik serebral palsi (<%1) -Atonik dipleji -Konjenital serebellar ataksi	3.Ataksik tip
4.Mikst tipler	

Spastik Serebral Palsi

En sık karşılaşılan tipidir, olguların %75'ini oluşturur. 1. motor nöron hasarı, aynı bölgeye ait adele grubunda tonus artışı, derin tendon reflekslerinde artış, klonus ve patolojik refleksler görülebilir. Hastaların gruplandırılmasında ve değerlendirilmesinde bacak ve ayak fonksiyonlarının standardizasyonu gerektiği için hastaların takibinde iki yeni skorlama sistemi kullanılmaktadır: Gross motor function classification system ve bimanuel fine motor function sistemleri.

Spastik tetrapleji: Serebral palsi gurubunun en ağır formudur ve sıklıkla mental retardasyonla birlikte. Hastaların çoğunda motor gelişim yenidoğan düzeyinde kalır ve ilkel reflekslere sık olarak rastlanılır.

Spastik hemipleji: Felç vücudun bir yarısını kapsar. İlk aylarda hareketlerde asimetri, o taraf elde sürekli yumruk yapma, erken el tercihi, oraklayarak yürüme, yürümenin gecikmesi, el işlerinde aşırı becerisizlik gibi bulgularla karşımıza çıkar. Zeka düzeyi bu hasta gurubunda genelde normaldir, fakat fokal konvülsiyonlara oldukça sık rastlanır. Kraniyal görüntüleme unilateral serebral atrofi tesbit edilebilir. Özellikle miadında doğanlarda karşımıza çıkan bu klinik tablo bazan çok küçük erken doğanlarda da görülebilmektedir. Miadında doğan bebeklerin %30'unda a.cerebri media sulama bölgesine uyan alanda enfarkt karşımıza çıkmaktadır.

Spastik dipleji: Alt ekstremiteler üst ekstremitelerden daha çok etkilenmiştir. En sık prematürüteden dolayı oluşur. Kraniyal görüntüleme periventriküler lokomalazi tesbit edilebilir. Alt ekstremitelerde makaslama, ayaklarda ekinovarus deformitesi ve ayak uçlarında yürüme görülür.

Ekstrapiramidal Serebral Palsi

En sık perinatal dönemdeki hipoksik iskemik ansefalopati ve kernikterus sonucu oluşur. Bebeklerde ilk aylarda spontan motilitede azlık ve hipotoni ön plandayken zaman içinde distoni, atetoz gibi ekstrapiramidal sistem bulguları tabloya eşlik eder. Hastaların %50'sinden fazlasında talamus veya bazal ganglion bölgesinde asfiksi veya şok sonrası gelişen hipoksik iskemik değişikliklere bağlı bulgular tesbit edilir. Kernikterusa bağlı oluşan tipinde genellikle işitme kusuru ve konuşma problemleri olmasına karşın zeka normal olabilir.

Atonik Serebral Palsi

Santral sinir sistemi hasarına bağlı hipotoni ve motor bozukluk görülür. Spastisite çoğunlukla ileri çocukluk döneminde belirginleşir. Günümüzde atonik serebral palsi teriminin kullanılmaması görüşü giderek ağırlık kazanmıştır.

Mikst Tip

Hastada çeşitli nörolojik semptomlar farklı ağırlıkta kombine bir şekilde bulunur. Ancak hastalığın yani serebral palsi tipinin tanımlanması ön planda olan semptomla göre olmaktadır.

Ataksik Tip

Bozulmuş vücut balansının olduğu yürüyüş ve duruş ataksisi ile karakterize bir klinik tablodur. Yavaş bir intansiyonel tremor, dismetri ve azalmış kas tonusu tabloya eşlik eder. Bu hastaların büyük kısmında hastaların zeka geriliği motor gelişim geriliğinin önüne geçmektedir. Hastaların %10'u hayatları boyunca tek başlarına yürüyememekte ve ek olarak bir çok hastada epilepsi de görülmektedir. Bu serebral palsi alt grubunun %50'sinde kraniyal görüntüleme yöntemleri hastalığın etiolojisine yönelik olarak bir bulgu verebilmektedir. Kraniyal görüntüleme yöntemlerinin %30-40'ında ise hastalığın kliniği ile paralellik göstermeyen değişik derecelerde serebellar hipoplazi görülmektedir. Serebral palsi infantil nöroaksonal distrofi, metakromatik lökodistrofi, herediter motor sensoryel nöropati gibi yavaş ilerleyen nörodejeneratif hastalıklar, abetalipoproteinemi, ataksi telenjektazi gibi ataksi ile giden hastalıklar, nöromuskuler hastalıklar, siringomyeli ve diastometamiyeli gibi spinal kord hatalıkları, herediter spastik parapleji gibi genetik temelli hastalıklar, zaman zaman brakial pleksus zedelenmeleri serebral palsi klinik tablosu ile karıştırılabilmektedir. Serebral palsi hastalarına motor kusurları yanında konvulsyonlar (%25-30), mental retardasyon (%25-75), strabismus, refraksiyon kusurları, görme alanı defektleri (vizüel anomalilerin tamamı %60), işitme kaybı, öğrenme ve

konuşma problemleri, davranış kusurları gibi ek patolojiler eşlik edebilir. Hastanın ön planda olan motor klinik tablosuna ayrıca beslenme güçlüğü ve oral motor yetersizlik, kronik akciğer hastalıkları, ortopedik sorunlar, uyku bozuklukları ve üriner sistem bozukluklarının hepsi veya bazıları eşlik edebilir. Epileptik nöbetler en sık spastik hemiplejik grupta karşımıza çıkmakta olup serebral palsi grubunda hastanın yaşına uygun olarak farklı epilepsi formları ile de karşılaşılır. Yaşamın erken aylarında kas tonüsü ile derin tendon reflekslerinin belirsiz ve değişken olması, ayrıca serebral palsinin tipik nörolojik bulgularının yaşamın daha geç dönemlerinde ortaya çıkması ve kısaca ayırıcı tanıda değinilen hastalık tabolarının klinik özellikleri nedeniyle kesin serebral palsi tanısının en az üç yaş civarında konması günümüzde önerilmektedir. Ancak serebral palsiyi düşündüren klinik bulguların olduğu olgularda tanının kesinleşmesi beklenmeden tedaviye başlanılmalıdır. Tedaviye ne kadar erken başlanırsa sonuçlar o kadar yüz güldürücü olduğu için serebral palsiyi düşündüren klinik bulguların erken dönemde tesbiti çok önemlidir. Erken dönemde serebral palsiyi düşündüren bulgular; a) yenidoğan dönemindeki generalize spontan motor aktivite anormallikleri, b) çocuğun anormal tonus ve postürü (hipotoni, hipertoni, asimetrik postür, opustotonik postür, anormal el postürü vb.), c) ilkel reflekslerin kaybolmaması, d) nöromotor gelişim basmalarında gerilik

Primitif refleksler

Primitif refleks	Başlama/sonlanma yaşı	Özellikleri
Emme/arama refleksi	34.GH'da belirir 5.aya kadar devam eder	Bebek çok uyuklu ise alınmayabilir. Doğumdan sonra olmaması veya kaybolması hipoksi, intrakraniyal kanama, SSS enfeksiyonu, sepsis, hipoglisemi vb. düşündürür.
Yakalama refleksi	32.GH'da belirir 3-4. aya kadar devam eder	Serebral veya periferik sinirlerde zedelenmeye bağlı olabilir. 3-4. aylardan sonra devam etmesi frontal lobun kortikal lezyonları sonucu olur.
Moro refleksi	32.GH'da belirir 4-5. aylarda kaybolur	Normal yenidoğanların hepsinde olması gerekir. Uyarı ile dört ekstremitede abdüksiyon ve ekstansiyon gelişir. Alınmamasında beyin hasarı ve anomalisi düşünülmelidir. 4-5. aydan sonrada devam etmesi santral sinir sisteminin yavaş geliştiğini gösterir. Tek üst ekstremitede alınmaması klavikula veya humerus kırığına, brakial pleksus zedelenmesine bağlı olabilir. Kernikterusta normal moro refleksi kaybolur.
Tonik boyun refleksi	2-3. haftada ortaya çıkar;en iyi 2-4. aylar arasında görülür ve 6. ayda kaybolur	Tamamen kaybolmaması motor bozukluğun belirtisidir. Refleks muskuler atrofi, spinal kord zedelenmesi gibi durumları serebral bozukluklardan ayırd etmek için kullanılır.
Boyun doğrultma refleksi	Tonik boyun refleksinin kaybolmasından sonra ortaya çıkar, bir-iki yaşına kadar devam eder	
Yürüme refleksi	2-3. aylarda kaybolur.	
Yerbulma refleksi	2-3. aylarda kaybolur	
Landau refleksi	6-7. aylardan sonra ortaya çıkar ve bir yaşında tam gelişir	Paraşüt pozisyonu görülür, asimetrik ise hemipareziye eşlik eder.

Gelişim basamakları	
Yaş/dönem	Yapabilinenler
Yenidoğan	Fizyolojik hipotoni, birkaç günlükken hareketli cisimlere bakabilir, işitme ve tad duyusu gelişmiştir.
İlk 3 ay	Baş orta hatta kol ve bacaklar hafifçe fleksiyondadır. Gülümseme ve sert konuşmaya yanıt, gözlerini ses yönüne çevirir, elleri ile oynar.
3-6 ay	Oturtulursa başını rahatça tutar, annesini tanır, moro refleksi alınmaz.
6-9 ay	Yardımsız yüzüstünden arka üstüne dönebilir, yardımsız oturabilir, cisimleri bir elinden diğerine geçirebilir.
9-12 ay	Yatar durumdan oturur duruma geçebilir, emekleyerek veya oturur durumda sürünerek hareket edebilir. Baş ve işaret parmakları arasında cisimleri tutabilir, ba ba, ma ma gibi kelimeleri heceliyebilir.
12-18 ay	Ayakta yardımsız durabilir, yürümeye başlar. Genellikle 12-15 ay içinde yürür, 18. aya kadar yürümemişse gecikmeden söz edilir. Kalem ile çizgi çizer, iki-altı kelimeyi söyleyebilir. Bir yaşından sonra tek kelimeleri söyleyebilir iken kısa cümleler haline getirilmesi 2 yaş civarında olur.
18-24 ay	Renkleri ayırt edebilir, yemeği kendisi yemeğe başlar, merdiven çıkabilir, üç küpü üst üste koyabilir.

olarak gruplandırılabilir. Ayrıca; postür bozuklukları/zayıf kas kontrolü ve gücü, Orofaringeal problemler, strabismus/şaşıklık, tonus (hiper, hipotonus), Evrimsel yetersiz gelişme/gelişme geriliği, Refleksler (örneğin, artmış refleksler) adı altında gruplandırabileceğimiz ve kısaca akrostik bir şekilde POSTER olarak kısaltacağımız altı ana klinik bulgunun dört tanesinde anormal bulgu tespit edilmesi büyük olasılıkla serebral palsiye eşlik etmektedir.

Serebral palsi tablosunun bu kompleks yapısı nedeni ile multidisipliner bir yaklaşım gerekir. Kontraktürlerin önlenmesi için fizyoterapi (Bobath yöntemi, Vojta yöntemi) önemlidir. Ayrıca olgunun klinik değerlendirilmesine göre 5-10 yaş arasında ortopedik cerrahi müdahale de gerekli olabilmektedir. Spastisiteyi azaltmak için benzodiazepinler, baklofen, dantrolen gibi ilaçlar kullanılabilir. Son yıllarda ağır spastisitelerde baklofen pompası da yeni ek tedavi yöntemi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca olgunun klinik durumuna göre intramusküler botulinum toksin uygulamasında klinik rutinde yer bulmuştur. Ayrıca selektif dorsal rizotomi adı verilen cerrahi yöntemde diğer tedavi yöntemlerinden yararlanamayan diplejik

hastalarda uygulanmakta olan yeni bir tedavi yöntemidir. Hastanın klinik tablosuna eşlik eden diğer semptomlara göre farklı ilaçlar tedaviye eklenir veya eğitim tedavileri uygulanır. Eğitim tedavileri hastanın mental durumuna göre, işitme veya görme yetisine göre ve kendi ihtiyaçlarını yerine getirmesi göz önüne alınarak bu temel konulara yönelik yapılan eğitimleri kapsamaktadır. Serebral palsi tedavisindeki amaçlardan en önemlisi olası gelişim aşamalarını ulaşmayı sağlamak ve ortaya çıkabilecek olan ikincil komplikasyonları önlemektir.

KAYNAKLAR

1. Kafadar İ. Pediatri notları (Nörolojik hastalıklar 1). İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu.2002;1-40.
2. Kafadar İ. Pediatri notları (Nörolojik hastalıklar 2). İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu.2002;1-40.
3. Ferrari A, Cioni G. Infantile zerebralparese. Springer Verlag.1998.
4. Krägeloh-Mann I. Zerebralparesen, monatschrift kinderheilkunde. Ausgabe.2007.
5. Stefan Martin, Infantile cerebral palsy, Orthopade. 2021;50.

h- Nöral Tüp Defektleri

Prof. Dr. Ünsal Yılmaz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

Nöral tüp defektleri (NTD), en sık görülen ikinci, merkezi sinir sisteminin de en sık görülen konjenital anomalileridir. Daha çok kraniyal ve kaudal uçlarında olmak üzere nöral tüpün bir kısmının intrauterin dönemde 3-4. haftada spontan olarak kapanmaması nedeniyle ortaya çıkar (1). Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte pek çok genetik ve çevresel faktörün etkisiyle oluştuğu düşünülmektedir. En iyi bilinen nedeni annedeki gebelik öncesi ve gebeliğin erken dönemlerindeki folat eksikliğidir. Folatın NTD oluşumunda rol oynayan genetik ve moleküler yollar üzerinde de etkili olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında genetik nedenler (folata duyarlı veya folata bağımlı enzim yollarında mutasyonlar), çeşitli ilaçlar (retinoik asit, valproik asit, karbamazepin) ve kimyasallar, yetersiz beslenme, hipertermi, maternal obezite veya diyabet, gebelikten önce radyasyona maruz kalma durumunda NTD olasılığının arttığı bildirilmiştir (1). Son yıllarda un, pirinç gibi yaygın tüketilen besinlere folik asit eklenmesi ve gebelik öncesi folik asit takviyesi NTD sıklığını azaltmıştır. Folatın etkili olabilmesi için, folik asit takviyesine gebe kalmadan önce başlanmalı ve gebeliğin en az 12. haftasına kadar devam edilmelidir (2). Prevalansı 10.000 doğumda 5-20 arasında bildirilmiştir (3). NTD'ler açıklığın üzerinin deri ile örtülü olup olmamasına göre açık veya kapalı olarak ve tutulum yerlerine göre sınıflanır. Spina bifida vertebral kanalın kapanma anomalisi olup tüm tiplerinde kemikte kapanma defektidir. Bu defekt içinden nöral yapıların çıkıp çıkmamasına göre tiplere ayrılır. Açık NTD'ler (defekt yalnızca bir zarla kaplıdır veya nadiren hiçbir şey yoktur); NTD'lerin yüzde 80'ini oluşturur; en yaygın olanları miyelomeningosel (açık spina bifida) ve anensefalidir. Omurganın açık NTD'leri hidrosefali ile ilişkili olabilir. En sık görülen kapalı NTD'ler (defekt deriyle kaplıdır) lipomyelomeningosel ve lipomeningoseldir. Deriyle kaplı olmasına rağmen, kapalı NTD'ler bir saç öbeği, gamze, doğum lekesi, yumru veya defekt bölgesinde diğer deri anormalliklerinin yanı sıra serebral ventrikülomegali ile ilişkili olabilir. Başlıca NTD tipleri meningosel, miyelomeningosel, ensefalosel, anensefali, kaudal regresyon sendromu, dermal sinus, spina bifida okulta, gergin omurilik sendromu, siringomiyeli, diastometamiyeli, konus medullaris ve/veya filum terminaleyi içeren lipom ve nadir bir durum olan iniensefalidir (1).

AÇIK NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ

Kranioraşisis

Nöral tüpün hem kraniyal hem de spinal kısmını içeren nöral tüp kapanma defektidir. Açık nöral tüp defektlerinin en ağır formudur. Çok nadir olup 10.000 doğumda bir sıklıkta bildirilmiştir (4). Orta beyinden vertebraya kadar nöral tüp açıktır. Kranyum ve vertebral arktaki defekt hem anensefali hem de açık spina bifidaya neden olur. Ölümcül bir anomali olup herhangi bir tedavisi yoktur.

Anensefali

Anensefali genellikle gebeliğin 23-26. günlerinde beklenen nöral tüpün anterior ucunun kapanmaması nedeniyle ortaya çıkan ağır bir anomalidir. 10.000 doğumda 3 sıklıkta bildirilmiştir. Beyin ve kranyumun büyük bölümü yoktur. Bu bebeklerde ön beyin büyük bir bölümü oluşmamış olup körlük, sağırılık ve majör kraniyofasiyal anomaliler sıklıktır. Kafa tabanı ve yüz kemikleri çeşitli anomaliler olmakla birlikte oluşmuştur. Bağ dokusu, damarlar ve norogliadan oluşan primitif bir beyin vardır; serebral hemisferler ve serebellum genellikle yoktur. Olguların %10-20'sinde yarık damak ve doğumsal kalp anomalileri gibi ek anomaliler görülür. Anensefalik bebeklerin çoğu ölü doğar veya doğumdan sonraki birkaç saat/gün içinde kaybedilir (5,6).

Miyelomeningosel, Miyelosel

Miyelomeningosel, meningomiyelosel olarak da adlandırılan, en sık lumbosakral bölgede olmak üzere nöral tüpün spinal bölümünün posterior kısmının kapanma defektidir. Vertebral arktaki kemik defektten meninks ve sinirleri içeren kese fıtıklaşır. Bebeğin sırtındaki bir açıklıktan zarar görmüş omuriliğin bir kısmı ve sinirlerin olduğu genellikle deriyle örtülmeyen kese görünür. Spinal kord düzeyinde belirgin bir kemik defekt olup fıtıklaşan bir meningeal kese olmaması durumu miyelosel olarak adlandırılır. En sık açık spina bifida tipi olup 10.000 doğumda 1,8 sıklıkta bildirilmiştir. Kesenin şekli ve büyüklüğü çok değişken olup serebrospinal sıvı sızıntısı olabilir. Nöral dokular, çıkıntılı meningeal kese içinde yarı saydam görünür. Miyeloselde kistik kitle yoktur ve nöral doku vertebral yarıktan açıkça saptanabilir. Miyelomeningosel ve miyelosel genellikle Chiari tip 2 malformasyon (serebellar herniasyon, hidrosefali

ve miyelomeningosel birlikteliği) ile birliktedir. Santral ve periferik sinir sistemine ek olarak iskelet, deri, gastrointestinal ve genitoüriner sistemleri de etkileyebilir.

Nörolojik defisit derecesi miyelomeningoselin yerleşim yerine bağlıdır. Muayenede alt ekstremitelerde flask paralizi, derin tendon reflekslerinin yokluğu, dokunma ve ağrı duyularının kaybı, sıklıkla eşlik eden alt ekstremitelerde deformiteleri (pes ekinovarus, ayak bileği ve/veya diz kontraktürleri ve kalça sublüksasyonu) saptanır. İdrar ve gayta inkontinansı, nörojenik mesane görülebilir (5,7). Miyelomeningosel beyin cerrahi, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı, çocuk nöroloğu, fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı, çocuk nefroloğu gibi pek çok branşı içeren multidisipliner bir tedavi yaklaşımı gerektirir. Cerrahi tedavi genellikle doğumdan sonraki birkaç gün içinde uygulanır. Miyelomeningosel onarımı sonrası hastaların çoğuna hidrosefali için şant gerekmektedir. Hastalar daha sonra erken dönemde diğer doğumsal anomaliler, fizik tedavi ve rehabilitasyon ve genitoüriner fonksiyonlar açısından değerlendirilmelidir (7).

KAPALI NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ

Ensefalosel

Ensefalosel, beyin ve/veya meninkslerin kafatasındaki bir defektten kese şeklinde dışarı protrüzyonudur. Kese içinde sadece meninksler varsa meningosel; meninks ve beyin dokusu varsa ensefalo meningosel; meninks, beyin dokusu ve ventrikül varsa ensefalo meningo sistosel olarak adlandırılır. 10.000 doğumda bir sıklıkta bildirilmiştir. Daha çok orta hatta ve posteriorda (%75) olmak üzere kranyumun her yerinde olabilir. Oluşum yerine göre anterior, parietal ve posterior şeklinde sınıflandırılır. Frontal lezyonlar yarı dudak ve damak ile ilişkili olabilir. Posterior ensefalosel Chiari tip 3 malformasyonu (okspital ve/veya yüksek servikal ensefalosel, alt beyin sapının spinal kanala kaudal yer değiştirmesi ve serebellar dokuların fıtık kese içine fıtıklaşması) ile birlikte görülebilir. Akuaduktal stenoz, Chiari malformasyonu, Dandy-Walker sendromu gelişebilir (5,7,8). Ensefaloseli olan hastalarda görme sorunları, mikrosefali, bilişsel yetersizlik ve nöbet görülebilir (8). İzole görülebileceği gibi bir sendromun parçası da olabilir. Meckel-Gruber sendromu oksipital ensefalosel, yarı dudak veya damak, mikrosefali, mikroftalmi, genital anomali, polikistik böbrek ve polidaktili ile karakterize, nadir görülen otozomal resesif bir sendromdur (9). Tedavi cerrahidir (5).

Meningosel

Makroskopik olarak miyelomeningosel ile benzer olmasına rağmen, meningosel kapalı bir spina bifida tipi olup, yapı olarak ensefalosele benzer; meninkslerin vertebral kolon boyunca fıtıklaşmasından oluşur. Fıtıklaşmış kitle deri ekleri olmayan atrofik epidermis ile karakterize deri ile kaplıdır. Lezyon

değişen derecelerde pedünkülyasyonlu olup genellikle kolayca redukte edilebilir. Meninkslerin vertebral ark defekti yoluyla fıtıklaşmasına rağmen, omurilik spinal kanal içinde bulunur (3). Tedavi cerrahi düzeltmedir.

Spina Bifida Okulta, Okült Spinal Disrafizm

Alt lumbal ve sakral vertebra korpuslarındaki defektten spinal kord ya da meninkslerde protrüzyon olmaksızın ortaya çıkan ve sık görülen bir anomalidir. Spina bifidanın en hafif formu olup hastaların çoğu asemptomatiktir. Omurgada küçük bir kemik defekti olmakla birlikte dışarıdan her zaman bir açıklık görülmeyebilir. Beyin ve spinal kord fonksiyonları normaldir (10). Kapalı spinal kord malformasyonlarının klinik olarak önemli olan diğer formları ise okült spinal disrafizm olarak adlandırılır. Malformasyonun daha az şiddetli görüldüğü gruptur. Daha sık olarak, sinirler ve omurilik etkilenmediği ve bu nedenle genellikle sakatlıklarla sonuçlanmadığı için, yaşamın ancak ilerleyen dönemlerinde tespit edilebilir. Diğer durumlarda omurilik anomalileri oluşabilir ve bunlar arasında hidromiyeli (santral kanalın genişlemesi), diplomiyeli (omuriliğin boyuna duplikasyonu), diastematomiyeli (omuriliğin uzunlamasına bölünmesi) ve gergin omurilik sendromu sayılabilir (4). Çoğu olguda sakral bölgede hemanjiyom, renk değişikliği, sakral gamze (çukur), yumru, dermal sinüs ya da tüylenme gibi kutanöz belirtiler vardır (11). Spina bifida okultada vertebra grafisinde arka vertebral ark ve laminaların kapanma kusuru görülebilir; meninkslerde, omurilikte veya sinir köklerinde anormallik yoktur. Okült spinal disrafizmde en iyi görüntüleme yöntemi manyetik rezonans görüntülemedir. Yenidoğan döneminde ilk tarama ultrasonografi ile yapılabilir (12). Nörolojik semptomlar kord hasarı ve/veya traksiyonu meydana geldiğinde başlar. İntrauterin dönemde, spinal kord vertebradan daha yavaş büyür. Kaudal omurilik (konus medullaris) normal seviyesine ancak doğumdan sonra ulaşır ve semptomlar, spinal kord zarar gördüğünde ekstrauterin yaşam boyunca başlayabilir (5). Bu bazen çocuklukta, bazen de erişkin yaşta, filum terminale kalınlaşması (ilerleyici elastikiyet kaybına yol açan fibroz), artan fiziksel aktivite, spinal stenoz gelişimi veya lomber travma oluşumu durumunda ortaya çıkar (6). Tedavi cerrahidir.

KAYNAKLAR

1. Kinsman SL, Johnston MV. Congenital Anomalies of the Central Nervous System. In: Kliegman RM., St. Geme J (ed). Nelson Textbook of Pediatrics, 21th edition. Philadelphia: Elsevier. 2020;3063-3082.
2. Bitsko RH, Reefhuis J, Romitti PA, Moore CA, Honein MA. Periconceptional consumption of vitamins containing folic acid and risk for multiple congenital anomalies. Am J Med Genet A. 2007;143A:2397-2405.
3. Williams J, Mai CT, Mulinare J, et al. Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic acid fortification - United States, 1995-2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015;64:1-5.
4. Moore CA, Li S, Li Z, et al. Elevated rates of severe neural tube defects in a high-prevalence area in northern China. Am J Med Genet. 1997;73:113-118.

5. Gupta N, Ross ME. Disorders of Neural Tube Development. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM (ed). Pediatric Neurology, 6th edition. Edinburgh: Elsevier. 2018:e437-e458.
6. Dias MS, Partington M. Embryology of myelomeningocele and anencephaly. Neurosurg Focus. 2004;16:E1.
7. Blount JP, George TM, Koueik J, Iskandar BJ. Concepts in the neurosurgical care of patients with spinal neural tube defects: An embryologic approach. Birth defects Res. 2019;111:1564-1576.
8. Siffel C, Wong L-YC, Olney RS, Correa A. Survival of infants diagnosed with encephalocele in Atlanta, 1979-98. Paediatr Perinat Epidemiol. 2003;17:40-48.
9. Winger SJ, Donnfeld AE. Syndromes identified in fetuses with prenatally diagnosed cephaloceles. Prenat Diagn. 1994;14:839-843.
10. Kahn L, Biro EE, Smith RD, Bui CJ. Spina bifida occulta and aperta: a review of current treatment paradigms. J Neurosurg Sci. 2015;59:79-90.
11. Guggisberg D, Hadj-Rabia S, Viney C, et al. Skin markers of occult spinal dysraphism in children: a review of 54 cases. Arch Dermatol. 2004;140:1109-1115.
12. Kancherla V, Walani SR, Weakland AP, Bauwens L, Oakley GPJ, Warf BC. Scorecard for spina bifida research, prevention, and policy - A development process. Prev Med (Baltim). 2017;99:13-20.





BÖLÜM 16

ROMATOLOJİ



ROMATOLOJİ

a- Akut Artritler

Prof. Dr. Betül Sözeri

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

AKUT EKLEM AĞRILARI

Artralji eklem bölgesinde ağrı olarak tanımlanır. Artrit ise eklemden şişlik olması veya ağrı, ısı artışı, hareket kısıtlılığından en az ikisinin beraber olması olarak tanımlanır. Miyalji yaygın kas ağrısı olarak tanımlanır.

Tüm çocuk hastalıklarında %4-30'u ekstremitelerde ağrıya iken, yineleyen ağrı yakınmalarında ekstremitelerde ağrıya üçüncü sıradadır (1. baş ağrısı, 2. karın ağrısı). Artraljide şişlik ve sabah tutukluğu yoktur. Bulgular aktivite ile belirginleşir. Eklem yüzeyleri arasında ısı farkı yoktur. Bulgular aralıktır. Artritte ise şişlik ön plandadır, sabah tutukluğu belirgindir, bulgular aktivite ile düzelir. Eklem yüzeyi sıcaktır. Bulgular sürekli. Hastanın anamnezi alınırken, eklem yakınmasının süresi mutlaka sorulmalıdır. Ayrıca;

- Ağrı özellikleri, yeri, tutulan eklem sayısı, şiddeti, sıklığı, süresi
- Şişlik özellikleri, eşlik eden ısı artışı ve renk değişikliği
- Travma öyküsü
- Eşlik eden semptomlar: Ateş, döküntü, kilo kaybı, karın ağrısı ve göz bulgularının varlığı
- Eşlik eden başka hastalıklar: Enflamatuvar barsak hastalığı, kronik AC ya da kalp hastalığı, psoriasis ve ya kistik fibroz
- Ailede: Psoriasis, hipermobilité, IBH, spondilit, uveit, kemik displazileri, otoimmün hastalıklar, immün yetmezlik, FMF olup olmadığı mutlaka değerlendirilmelidir.

Ağrının karakterine göre aşağıdaki ayırıcı tanıları düşünülür:

Çok şiddetli

- Ağrı sendromu
- Osteomyelit
- Lösemi
- Metastatik nöroblastom
- Fraktür

Ağrısız dönemlerin ardından aşırı ağrı atakları

- Büyüme ağrısı
- Miyofasial ağrı, kompleks ağrı send.

Keskin, yayılan ya da zonklayan ağrı

- Artritte beklenmez
- Nöropatik ağrı, travma, psikojenik

Hastanın genel durumuna göre ise aşağıdaki durumları düşünülür:



Yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü, ishal, ateş, döküntü olup olmaması sorgulanmalıdır. Sabah tutukluğu enflamatuvar artrit düşünürken, gece uykudan uyandıran ağrı başta malignite düşünür. Eşlik eden döküntü, ateş, gastrointestinal sistem bulguları önemli yol gösterici olabilir. Yakın zamanda kene ısırığı öyküsü veya endemik bölgeye seyahat öyküsü olan bir hastada gezici artrit veya miyalji ile birlikte eritematöz döküntünün (eritema migrans) eşlik etmesi Lyme hastalığını düşünür.

Eklem bakışı: İnceleme ile başlar palpasyon aktif ve pasif hareket ile devam eder. Fizik bakıda aşağıdaki bulgulara göre ayırıcı tanı yapılır:

Vital bulgular; ateşin eşlik etmesi durumunda ailevi Akdeniz ateşi, sistemik JIA, SLE, akut romatizmal ateş, septik artrit düşünülür.

Döküntü; HSP, SLE, FMF, meningokoksemi, enfeksiyonlar düşünülür.

Eklem hareket açıklığı; kısıtlılık varsa çoğu eklem fleksiyon ve ekstansiyon hareketi ile sınırlı iken, birkaç eklem daha büyük bir ROM ile sonuçlanır (kalça, omuz, el bileği, ayak bileği). Eklem mobilitesinde artış ve ağrı varsa hipermobilité, Ehlers Danlos ya da Marfan's sendromudur. Hareket ile ağrı varsa, ağrılı eklemden hareket ile ağrı artmıyor ise yansıyan ağrı kalça artrit diz ağrısı düşünülür.

Eklem ağrısına eşlik eden bulgulara göre: 38 dereceden fazla ateş ve monoartrit; bakteriyel enfeksiyon (septik artrit, osteoartrit). Reaktif artrit öncesi olabilir ya da septik artrit kısmen tedavi edildi ise ateş olmaz. Günlük, pik yapan ateş

öğleden sonra ve akşam: soJIA. Aralıklı en az 1-2 gün spontan düzelir febril dönemde eklem şişlik: Periyodik ateş. Tipik olarak düşük sonra giderek artan aralıklı ateş: SLE

İştah kaybı, kilo kaybı; sistemik JIA, Crohn, ülseratif kolit, SLE, vaskülit, malignite veya tüberküloz ekstremitte ağrısında en başta istenmesi gereken laboratuvar testleri tam kan sayımı, periferik yayma, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, laktat dehidrogenazdır (LDH). Enfeksiyon açısından anamneze göre Lyme serolojisi, brusella serolojisi, tüberküloz için PPD, parvovirüs B19 serolojisi, Epstein-Barr virüs serolojisi testleri istenmelidir. Malignite şüphesinde tam kan sayımının yanında ürik asit ve LDH özellikle istenmelidir. Özellikle tam kan sayımında trombositopeni, lökopeni saptanması başta malignite olmak üzere viral enfeksiyonlar, makrofaj aktivasyon sendromu ve SLE tanısı açısından yol göstericidir. Trombositoz ise başta vaskülitler olmak üzere enflamasyon açısından uyarıcıdır. Eklem sıvısı aspirasyonu, monoartritte zorunlu değildir ancak, septik artrit şüphesi ya da kesinleştirilememişse mutlaka yapılmalıdır.

Osteokondrozlar: Büyüyen iskelete özel bir problemdir. Yetmişten fazla osteokondroz tarif edilmiştir. Epifiz hastalığıdır. Tekrarlayan stres ve kemiğin vasküler desteğindeki bozulma → avasküler nekroz tipik ortaya çıkış şekilleri; egzersiz tarafından tarafından alevlendirilen lokalize ağrı ve/veya şişme. Tanı: Klinik ve radyografik olarak konur. Genellikle birkaç ay ile 2 yıl arasında semptomlar düzelir.

Legg-Calve-Perthes hastalığı: Çocukluk çağında femur başının kanlanmasının bozulmasıyla ortaya çıkan aseptik nekrozdur. Travma, alerji, enfeksiyon ve artmış kan viskozitesi nedeniyle olabilir. En sık 4-9 yaş (2-13 yaş) 6 yaşında görülme oranı zirveye ulaşır. Olguların sadece %10'u iki taraflıdır ve erkeklerde 4 kat daha fazladır. En belirgin yakınma, ağrı ve topallamadır. Ağrı kalça çevresinde, uyluk ve diz iç yüzündedir. Fizik bakıda dizin iç yüzüne vuran ağrı, kalça abduksiyon ve medial rotasyon sınırlandırmıştır.

Osgood Schlatter hastalığı: Preadölesan dönemde, Tuberositas Tibia'da belirgin genişleme ve patellar tendon çevresinde şişlik ve duyarlılık vardır. Tuberositas Tibia'ya yapışan patellar tendon da travmatik stresler nedeniyle olur. Koşma, merdiven inip

çıkma ve çömelme hareketleri sırasında artar. Ağrı, istirahat ile azalır ve kaybolur. Fizik bakıda Tuberositas tibia ve çevresinde lokalize ağrı vardır. Palpasyon ile bu bölgede hassas şişlik vardır.

Patello-Femoral Sendrom

Diz ağrısının en sık nedenlerinden biridir. Spordan bağımsız, kızlarda daha siktir. Aktivite ile ortaya çıkan diz ağrısı, merdiven inip çıkarken ve çömelme ile ağrı vardır. Anatomik yapılar da patoloji vardır: Genu valgum/varum, iliotibial bant sendromu, kas güçsüzlüğü ve patellofemoral instabilitedir.

Kalçanın Akut Geçici Sinoviti

Çocukluk çağında en sık görülen kalça problemidir. Dört-on yaş, spontan başlar ve sonlanır. Ani başlayan topallama vardır. Öyküde yakın bir süre önce geçirilmiş üst solunum yolu öyküsü vardır. Fizik bakıda, çocuk genel olarak iyidir, ateş yoktur veya çok hafif yükselmiştir, kalça hareketleri özellikle iç ve dış rotasyonlarda minimal kısıtlı ve ağrılıdır. Yatak istirahati ve konservatif NSAİİ ile 7-10 günde düzelir, sekelsiz iyileşir. Ayırıcı tanıda: Perthes hastalığı, oligoartiküler JIA ve kalça eklemi tutan spondiloartropatilerdir. Toksik sinovitin komplikasyonu %1-3 sıklıkta Perthes hastalığı gelişir. Dışlamak için 6 ay içinde tekrar radyografi çekilmesi önerilmektedir. Tekrar oranı %4-17 ve çoğunlukla 6 ay içindedir.

Femur Başı Epifiz Kayması

Genel olarak, 10-14 yaş arası, aşırı kilolu erkek çocuklarında görülür. Tanı radyografi ile konulur. Semptomlar tek taraflı olsa bile %30 hastada bilateraldir. Bu nedenle her iki kalça da görüntülenmelidir. Tedavi istirahat, ağırlık vermeme, koltuk derneğidir.

Eklem Ağrısı Olan Çocuklarda Malignite Ayırıcı Tanısı

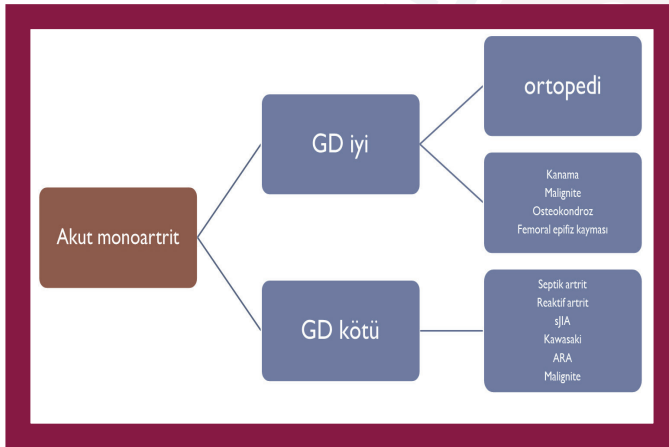
- Artritin derecesi ile uyumsuz/orantısız ağrı
- Kemik ağrısı ön planda/eklem odaklı değil
- Atipik başlangıç: Dirsek, sırt
- Gece ve gündüz ağrı, gezici ağrı
- Sabah katılığı olmayan artrit
- Ateş, kilo kaybı, gece terlemesi

	Normal	Noninflamatuvar	İnflamatuvar	SEPTİK
viskozite	Artmış	Artmış	azalmış	Değişken
Renk	Renksiz	sarı	sarı	Sarı
Berraklık	Berrak	Berrak	bulanık	bulanık
WBC	<200ml	<200-2000 ml	200-50000 ml	>50000
%PNL	<25	<25	>50	>50
kültür	Negatif	negatif	negatif	>%50 pozitif
Eşlik eden hast.		Osteoartrit, Travma.	Gut, Spondiloartropati lyme , SLE	Nongonokkal ve gonokkal septik artrit

- Lenfadenopati veya hepatosplenomegali
- Beklenenden düşük lökosit ve trombosit

Bening durumlar	Ciddi -Malign durumlar
<ul style="list-style-type: none"> • Dinlenme ile gerileyip, aktiviteyle kötüleşir • Ağrı gün sonunda • Gece ağrısı basit analjezik ve masaj ile geriler • Eklem şişliği yok • Hipermobilité (+) • Kemik ağrısı yok • Güç kaybı yok • Büyüme paterni normal • AFR ve radyolojik bulgular normal 	<ul style="list-style-type: none"> • Aktivite ile ağrı geriler istirahatte devam eder • Sabah ağrı ve kısıtlılık • Gece ağrısı basit analjezik ve masaj ile gerilemez • Eklem şişliği vardır • Kısıtlı eklem • Kemik ağrısı vardır • Kas güçsüzlüğü vardır • Büyüme kaybı ve kilo kaybı • AFR yüksektir anormal radyolojik bulgu vardır

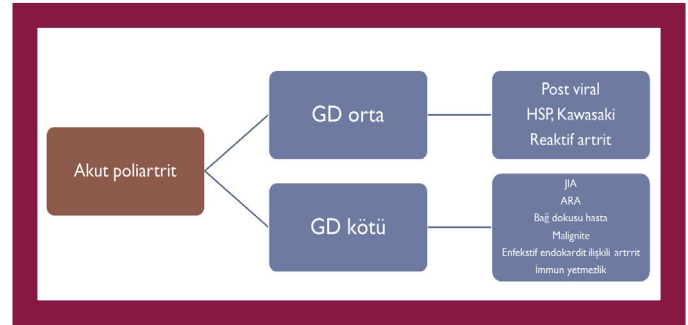
Akut monoartrit olan bir hastada aşağıdaki diyagram ile tanısal yaklaşım yapılabilir:



Birden fazla eklem tutulumu olan bir hastada aşağıdaki tanımlar ile düşünülmelidir.

- Bağ dokusu hastalıkları
- SLE
- HSP
- Sjogren
- Akut eklem romatizması reaktif artrit
- Lyme hastalığı
- Malignite
- İmmün yetmezlik ilişkili
- Enflamatuvar barsak hastalığı
- Diğer
- CRMO
- CAPS

Birden fazla eklem tutulumu olan bir hastada aşağıdaki diyagram ile tanısal yaklaşım yapılabilir:



AKUT EKLEM ROMATİZMASI

Tedavi edilmeyen veya yetersiz tedavi edilmiş grup A streptokoksik (GAS) tonsillofarenjit sonrası latent dönemi takiben ortaya çıkan postenfeksiyöz enflamatuvar bir hastalıktır. Toplumda GAS tonsillofarenjit geçirenlerin %0,3-3'ünde, ARA gelişir. GAS farenjiti 5-15 yaş arasında en sık yaygındır. <3 yaş son derece nadirdir. Türkiye'de ARA sıklığı 21/100.000 (RKH 5,6/1.000)'dir. Artrit en sık belirti olmakla birlikte, en az özgün olanıdır. Hastalık sıklıkla büyük eklemleri ve tek taraflı olarak tutar. Sıklıkla diz, dirsek, el bileği ve ayak bileğini tutar. Artrit gezici özelliktedir. Akut romatizmal ateş artrit salisilatlarla çok iyi yanıt verir. Uygun dozda salisilat tedavisi altında 48 saatten daha uzun süren artritlerde başka bir tanıya yönelmelidir.

	Düşük Riskli Toplular	Orta-Yüksek Riskli Toplular
Majör Kriterler	Kardit (klinik ya da subklinik)	Kardit (klinik ya da subklinik)
	Poliartrit	Monoartrit/poliartrit veya poliartralji
	Kore	Kore
	Eritema marginatum	Eritema marginatum
Minör Kriterler	Subkutan nodül	Subkutan nodül
	Poliartralji	Monoartralji
	Ateş (≥38.5°C)	Ateş (≥38°C)
	ESH ≥60 mm/saat ve/veya CRP ≥3.0 mg/dL	ESH ≥30 mm/saat ve/veya CRP ≥3.0 mg/dL
	†PR intervalinde uzama (yaşa göre değerlendirilmeli)	PR intervalinde uzama (yaşa göre değerlendirilmeli)
	‡Geçirilmiş GAS enfeksiyonu bulguları: Yüksek veya yükselen GAS antikor titresi, GAS için pozitif boğaz kültürü, Pozitif hızlı GAS karbonhidrat antijen testi	

Tanı Kriteri

İlk tanıda 2 majör ya da 1 majör 2 minör + destekleyici kriter. Tekrarlarda: 2 majör ya da 1 majör +2 minör ya da 3 minör + destekleyici kriter.

POSTSTREPTOKOKSİK REAKTİF ARTRİT

Streptokok enfeksiyonu sonrası gelişen, steril, enflamatuvar bir artrittir. Artritin özellikleri: Akut başlangıçlı artrit, simetrik veya asimetrik, genellikle gezici tarzda değildir. Küçük eklemler

dahil tüm eklemler tutulur. Uzun süreli veya tekrarlayıcı olabilmektedir. Aspirin veya non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlara yanıt iyi değildir. Geçirilmiş A grubu streptokok enfeksiyonu kanıtları vardır. Akut romatizmal ateş tanısı için Jones kriterlerini karşılamaz.



b- Kronik Artritler (Juvenil İdiyopatik Artrit)

Prof. Dr. Betül Sözeri

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Juvenil idiyopatik artrit (JİA), çocukluk çağıının en sık romatizmal hastalığı olup, çocukluk çağıının diğer kronik hastalıkları içinde de en sık rastlanan hastalıktır. Etiyoloji ve patogenezi çoğunlukla bilinmemekle birlikte genetik alt yapısı kompleks özellik gösterir. Bugüne kadar çeşitli sınıflama sistemleri geliştirilmiş olup, en güncel olanı Uluslararası Romatoloji Dernekleri Birliği (ILAR) tarafından tanımlanan sınıflama sistemidir. Buna göre JİA, her biri klinik, patogenetik olarak birbirinden farklı özellikler gösteren 7 alt gruba ayrılır. Hastalığın insidansı dünya genelinde yıllık 10.0000 çocukta; 0,8-22,6 olarak bildirilmiştir. Bu geniş dağılım, toplumlar arası çevresel maruziyet ve immünogenetik yakınlıktaki farklar nedeniyle olmaktadır. JİA, otoimmün bir hastalık olup, hem humoral hem de hücrel immünitedeki değişiklikler sonucunda ortaya çıkar. Sistemik JİA'da ise innate immün sistemde disregülasyon ile karakterize olup, otoreaktif T-hücre ve otoantikör bulunmaz. Sinovit histopatolojisinde villos sinovyal hipertrofi ve sinovyal membranda hiperplazi dikkati çeker. Ayrıca yüksek oranda pro-enflamatuvar sitokinler örneğin, tümör nekroz faktör (TNF) alfa (TNF-a), interlökin (IL) 17 sinovyal alanda bulunur Tüm bu enflamatuvar reaksiyonların sonunda abartılı sinovit, pannus oluşumu, erozyon, eklem kartilajı ve komşu kemik yüzeyinde erozyon gelişir.

Hastaların genelinde konsitüsyonel bulgular, özellikle poliartiküler tutulumu olan hasalarda ve sistemik JİA'da kilo kaybı, ateş, iştahsızlık ve büyüme geriliği görülebilmektedir artritli eklemlerde sıklıkla tutukluk, sabah tutukluluğu, hareketten kaçımaya görülür, şiddetli ağrı beklenen bir bulgu değildir. Ancak eklem çevresinde özelliklerde entez, tendon ve bursa alanlarında tutulum olduğu zaman palpasyonla ağrı saptanır. Sistemik JİA artritli birlikte görülebilen yüksek ateş, döküntü, serozal enflamasyon, lenfadenopati ve hepatosplenomegali ile karakterizedir. Makrofaj aktivasyon sendromu, sJİA'nın nadir görülen ancak fatal seyirli olabilen komplikasyonudur. Hastalık seyrinde ya da başlangıcında görülebilmektedir.

Farklı demografik özellikler sergileyen, klinik özellikleri, başlangıç tipleri, başlangıç yaşları, laboratuvar bulguları, tutulan eklem sayıları farklı olan heterojen bir hastalık grubu olarak hepsi JİA ortak tanısı altında toplanmıştır. JİA sınıflaması hastalığın seyrini ve tedavisini öngörebilmek açısından önem taşımaktadır. Hastalık ilk 6 aydaki klinik bulgulara göre sınıflandırılır. Başlıca üç farklı sınıflandırma şekli vardır. Bunlar, Amerikan Romatoloji Koleji (ACR), Avrupa Romatoloji Birliği

(EULAR) ve ILAR'dır. ILAR kriterleri; 1994'te ILAR kongresinde EULAR ve ACR sınıflandırmalarındaki karışıklıkları gidermek, uluslararası geçerliliği olan bir sınıflandırma yapmak amacıyla pediatrik romatologlar tarafından revize edilmiştir. Yedi ayrı alt grubu olan ILAR kriterleri kabul edilmiştir. Tanı için artrit en az altı hafta sürmesi ve sistemik lupus eritematozus (SLE), akut romatizmal ateş (ARA), neoplazi, septik artrit, immün hastalıklar ile ayırt edici tanısı yapılmış olmalıdır. Bu sınıflamaya göre JİA alt tipleri yedi ana başlıkta incelenmektedir.

Alt tipler tutulan eklem sayısındaki farklılıklara, belirli serolojik markerların özelliklerine ve ilk altı ay boyunca gelişen mevcut sistemik belirtilere göre gruplandırılmıştır. Bu gruplandırma ile tüm dünyadaki hekimler arasındaki iletişimini kolaylaştırmak, prognoz ve tedavinin daha iyi anlaşılabilmesi ve araştırmaların kolaylaştırılması amaçlanmıştır.

Klinik Bulgular

JİA'lı hastaların klinik bulguları eklemle ilişkili ve eklem dışı bulgular olmak üzere iki ana başlıkta ele alınır. Genellikle ilk belirtiler sabah sertliği, kolay yorulma, eklem ağrısı ve eklem şişliğidir. Belirtiler ani ya da sinsi başlangıçlı olabilir. Etkilenen eklem genellikle sıcaktır, hareketle ağrılıdır ve eklem hareket genişliği kısıtlıdır. Tutulan eklemlerde eritem nadiren görülür. JİA'lı hastalarda en sık rastlanan semptom yorgunluktur. Özellikle sistemik başlangıçlı JİA'da iştahsızlık, kilo kaybı ve büyüme geriliği daha sık görülür. Oligoartiküler başlangıçlı hastalarda özellikle istirahat sonrası ortaya çıkan topallama ilk belirtidir.

Eklem Bulguları

Sabah katılığı; JİA'lı çocuklarda dinlenme veya uyku sonrasında özellikle sabahları oluşan eklemlerde katılık ilk belirtidir ve hastaların çoğunda vardır. Artrit; şişlik, ısı artışı, eritem, eklem ağrısı ve fonksiyon kaybı gibi enflamasyonun ana belirtileri karşımıza çıkar. Eklemlerde oluşan şişlik periartiküler yumuşak dokuda ödem olması, intraartiküler sıvı birikimi ve sinovyal membranda hipertrofi olmasına bağlıdır. Tutulan eklemde ısı artışı olur ancak septik artrit ya da romatizmal ateşteki gibi eritemli değildir. Ağrı; JİA'lı hastaların istirahat halinde ağrısı olmayabilir fakat aktif ya da pasif eklem hareketi sırasında sıklıkla ağrı duyarlar. Ağrı özellikle eklem üzerinde ve hipertrofik inflame olmuş sinovya üzerinde belirgindir.

Kemik üzerinde ağrı ve hassasiyet hiçbir zaman olmaz. Tenosinovit, tendonların ekstansör yüzünün, el ve ayakların dorsal yüzlerinin enflamasyonu ile karakterize bir tablodur. Sistemik JİA'lı çocukların %10'unda tenosinovit gelişir. Entezit; tendon ve ligamanların kemiklere yapıştığı bölgeler entezis olarak isimlendirilir. Bu bölgelerde gelişen enflamasyondur. Hastalarda tek eklem tutulumu ile seyreden monoartiküler; dört ve daha az eklem tutulumuyla seyreden oligoartiküler ve beş veya daha fazla eklem tutulumuyla seyreden poliartiküler tipleri mevcuttur.

JİA'da birçok eklem etkilenmiş olabilir, fakat diz, dirsek ve el ve ayak bilekleri gibi büyük eklemler daha sık tutulmaktadır. El ve ayağın küçük eklemleri özellikle poliartiküler başlangıçlı JİA'da sık olarak tutulmaktadır. Temporomandibular eklem, servikal, torasik ve lumbosakral bölgelerde tutulabilen sık rastlanan bölgeler olmasa da asemptomatik olabileceği için dikkatli olunmalıdır. JİA'lı çocuklarda torakolomber eklem tutulumu sık olmamakla beraber asimetrik apofizeal eklem tutulumuna bağlı ortaya çıkan skolyoz normal popülasyona göre 30 kat daha sık görülmektedir. Ayrıca JİA'da nadiren sakroiliak eklem tutulumu olabilir ve bu durumun JAS ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Eklem Dışı Bulgular

Deri ve deri altı nodülleri: JİA'lı hastaların yaklaşık %5'inde romatoid nodüller görülür. Çoğunlukla poliartiküler tutulumla birlikte görülür. Nodüller genellikle olekranon altında ve basınç noktaları üzerinde (tendon kılıfları, aşil tendonu, oksiput) oluşur. Nodüller en çok romatoid faktör (RF) pozitif kişilerde görülür ve nodülün varlığı kötü prognoz işaretidir.

Lenfadenopati: Özellikle sistemik JİA'lı hastalarında %70'e varan oranlarda görülebilir. Simetrik olarak servikal, aksiller ve inguinal bölgelerde görülürler. Lenfoma ile karışabilir.

Kardiyak tutulum: JİA'da kardiyak tutulum çoğunlukla sessizdir. JİA'lı hastalarda kardiyak tutulum en sık karşımıza perikardit olarak çıkar. %3-9 oranında görülür. Perikardiyal effüzyon ve perikardit özellikle sistemik başlangıçlı JİA'da sıktır. Perikardit artrit gelişiminden önce veya hastalığın herhangi bir döneminde de karşımıza çıkabilir. Daha nadir olarak miyokardit ve endokardit görülür.

Hepatosplenomegali: Sıklıkla splenomegali görülür. Nadiren orta ve ileri derecede hepatomegali de görülebilir. Otoimmün hepatit eşlik edebilir.

Kas tutulumu: JİA'da eklem tutulumuna bağlı oluşan ağrı ve hareket kısıtlılığına ikincil olarak kaslarda atrofi ve güçsüzlük gelişebilir. Bunun sonucunda oluşan fleksiyon kontraktürleri karakteristik bulgudur.

Amiloidoz: Sekonder amiloidoz JİA'nın nadir görülen ancak en önemli komplikasyonlarından biridir. Biriken amiloid AA tiptedir.

Üveit: Akut veya kronik non-granülatöz anterior üveit olarak ortaya çıkar. Siliyer cisim ve irisi etkileyen enflamasyonla karakterizedir. Ağrı, fotofobi, göz yaşarması akut ön üveitin karakteristik bulgularıdır. Ancak bazen asemptomatik olarak seyredebilir. Akut üveit daha çok EİA ile birlikte görülür. Kronik üveit sıklıkla erken yaşlarda (6 yaştan küçük), ANA pozitif oligoartiküler tip JİA'lı kız çocuklarında karşımıza çıkar. Başlangıcı sinsi ve asemptomatiktir. Hastaların yarısında ağrı, kızarıklık, baş ağrısı, fotofobi ve görme değişiklikleri şeklinde semptomlar görülür. Asemptomatik olabileceği için özellikle oligoartritli kız çocuklarında rutin göz muayenesi yapılması önerilmektedir. Kronik üveit körlüğe neden olabilir.

Büyüme ve gelişme geriliği: Hastaların büyük kısmında lineer büyüme ve cinsiyet maturasyonu yaşlarına göre geride kalır. Bu durum aktif hastalık, yetersiz beslenme ve kortikosteroid ilişkili de olabilir. Normal büyüme ancak aktif hastalığın kontrol altına alınması ve remisyon ile birlikte yakalanabilir.

Sistemik Juvenil İdiyopatik Artrit

Sistemik juvenil idiyopatik artrit (sJİA), ateş, döküntü gibi eklem dışı bulguları ve herhangi bir sayıda artriti içeren sistemik bir hastalıktır. Başlangıç bulguları hastalığa özgü olmayıp, enfeksiyon, malignite veya diğer enflamatuvar hastalıkları akla getirebilir. sJİA 1-5 yaş aralığında zirve yapmakla birlikte çocukluk çağının herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. Cinsiyetler arasında görülme sıklığı açısından fark bulunmamaktadır. Tüm JİA'lı çocukların %5-15'ini oluşturmaktadır. Avrupa'da yapılan bir çalışma 16 yaş altında yıllık insidansının 100.000'de 0,3-0,8 aralığında olduğunu göstermiştir.

Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Sistemik JİA, ateş, artrit, döküntü başta olmak üzere hepatosplenomegali, lenfadenopati, serözite ve kilo kaybı gibi bulgular ile karakterizedir. Sistemik bulguların görülme sıklığı hastalığın başlangıcında daha fazladır. Artritin ortaya çıkışı ise hastalığın başlangıcından on yıl sonrasına kadar gecikebilir.

Ateş, karakteristik olarak akşam saatlerinde en az iki hafta görülür. Günlük bir veya iki kez 39 ve üzerine çıkabilir ve hızlı bir şekilde normal ya da normalin altı seviyelere döner. Hastalığın erken dönemlerinde bu tipik patern izlenemeyebilir ve sepsis ateşi ile karışabilir. Ateşli iken oldukça düşük görünümde olan çocuklar, normal vücut ısısına döndüklerinde şaşkıncı şekilde iyi görünürler. Genellikle ateş ile ortaya çıkan döküntü, somon renginde, deriden hafif kabarık makülopapüller, kaşıntısızdır. En sık gövde ve ekstremitelerin proksimalinde görülür, ancak avuç içi, ayak tabanı ve yüzde de gelişebilir. Yer değiştirme eğiliminde olan lezyonlar bir saatten kısa sürede kaybolur ve iz bırakmazlar. Sıcak banyo ve psikolojik stres ile tetiklenebilir, koebner fenomeni gözlenebilir. Döküntüler hastalık alevlenmelerinde tekrar ortaya çıkabilir. Nadiren de kahverengi kaşıntılı papül ve plaklar görülebilir. Hastalığın başlangıcında veya seyri sırasında

herhangi bir sayıda eklem etkilenebilir. Poliartiküler tutulum daha çok izlenir. En sık dizler, el ve ayak bileklerinde tutulum görülmekle birlikte, hastaların yarısında servikal omurga, kalça, temporamandibular eklem ve elin küçük eklemleri de etkilenir. Bazı çocuklarda tedaviye dirençli, geri dönüşümsüz hasara yol açan şiddetli poliartrit görülebilir. Hastalığın aktif dönemlerinde miyalji yaygın bir bulgu olmasına rağmen miyozit nadir olarak izlenir splenomegali ve lenfadenopati birlikte veya ayrı ayrı görülebilir. Lenfadenopati simetrik olarak anterior servikal, aksiller, inguinal bölgelerde yaygındır ve lenfoma tanısını akla getirir. Hepatomegali sJA ile görülebilen bir diğer bulgudur. Karaciğer tutulumu hastalığın başlangıcında görülebileceği gibi tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olarak da izlenebilir.

Oligoartiküler Juvenil İdiyopatik Artrit

Oligoartiküler JİA, 16 yaşından önce başlayan ve en az 6 hafta süren, nedeni tam olarak bilinmeyen kronik enflamatuvar bir artritir. Hastalık seyri boyunca dörtten az eklem etkileniyorsa persistan oligoartrit, tanı sonrası ilk 6 aylık sürede 5 ve üzerinde eklem etkilenirse extended (uzamış) oligoartrit olarak tanımlanır. Oligoartiküler JİA, kronik artritli çocukların %50 ila %80'ini oluşturur. Oligoartiküler JİA dört veya daha az eklemdaki artrit ile tanımlanır. Etkilenen eklemler tipik olarak şiş ve hafif sıcaktır. Şiddetli ağrı ve kızarıklık ise beklenen bir bulgu değildir. Oligo JİA'lı çocuklarda sistemik bulgular ve üveit haricinde ekstraartiküler manifestasyonlar beklenmez. Genellikle alt ekstremitenin hastalığıdır. En sık diz eklemi tutulur. Olguların yarısında başlangıçta diz eklemi olmak üzere monoartiküler vardır. Suprapatellar ve/veya prepatellar bursada effüzyon ile karakterizedir. Dizlerden sonra en sık tutulan eklem ayak bileğidir. Sonrasında sırasıyla el ve ayak parmakları, dirsek, kalça, el bileği ve temporamandibular eklem tutulumu görülür. Üveit hastaların %20'sinde hastalığın başlangıcında mevcuttur ve asemptomatik olabilir. Etkili bir tedavi sonucu büyüme gelişme geriliği beklenmez. Lokalize büyüme geriliği genellikle diz eklemi tutulumunda görülür ve etkilenen taraftaki bacak genellikle daha uzundur. Etkilenen eklem etrafındaki kaslarda atrofi izlenebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein seviyelerinde hafif-orta artış görülmekle birlikte genellikle laboratuvar parametreleri normal olarak saptanır. Tam kan sayımı genellikle normaldir ve anormallik olması durumunda oligoartiküler JİA haricinde diğer tanımlar akla gelmelidir. Anti-nükleer antikor (ANA) testi özellikle kız ve üveitli hastalarda %62-65 oranında düşük orta titrede (1/160-1/640) pozitif saptanır. Anti-dsDNA ve ekstrakte edilebilir nükleer antijenler genellikle negatiftir.

Poliartiküler Juvenil İdiyopatik Artrit

Hastalığın ilk 6 ayında beş veya daha fazla eklemi etkileyen kronik çocukluk çağı artrit poliartrit olarak tanımlanır. RF testleri negatifse RF negatif ve RF en az 3 ay arayla iki kez tespit

edilirse RF pozitif olarak sınıflandırır. RF negatif poliartrit, en az üç farklı fenotipe sahip heterojen bir JİA alt tipidir. Daha geç başlangıç yaşı, simetrik poliartrit, artmış akut faz yanıtı, ANA negatifliği ile karakterize edilen fenotip, yetişkin başlangıçlı RF negatif romatoid artrit (RA) benzer. İkinci bir alt tip, uzamış oligoartiküler JİA'ya benzer; genç başlangıç yaşı, asimetrik poliartrit, akut faz reaktanlarında normal veya hafif artışlar, ANA pozitifliği ve artmış kronik ön üveit riski ile karakterizedir. RF negatif çocukların üçüncü alt tipiniyse; hastalarda, poliartropati, eklem efüzyonunun minimal klinik belirtileri veya yokluğu, sinovyal hipertrofi, eklem sertliği, sınırlı eklem aralığı, eklem kontraktürleri ve genellikle enflamasyonun normal laboratuvar bulguları ile karakterize "kuru sinovit" oluşturmaktadır. Poliartiritli bir çocuk için ayırıcı tanıda, diğer romatizmal hastalıkları (SLE, entezit ilişkili JİA, psöriatik artrit, skleroderma, dermatomyozit), enfeksiyon hastalıkları (septik artrit, Lyme hastalığı, *Neisseria gonorrhoeae*'nin neden olduğu artrit, solunum, gastrointestinal veya genitoüriner sistem enfeksiyonları, ARA, poncet hastalığı), maligniteler (kemik veya sinovya), diğer enflamatuvar durumlar (enflamatuvar bağırsak hastalığı, sarkoidoz), orak hücreli anemi, metabolik ve genetik bozukluklar (hipermobilite sendromları, mukopolisakkaridoz, ailesel hipertrofik sinovit, ailesel artrit ve kamptodaktili, ailesel osteokondrit diskansları, stickler sendromu, velokardiyofasiyal sendrom, Turner sendromu, tekrarlayan polikondrit, idiyopatik multisentrik osteoliz, Farber hastalığı, ailesel hipertrofik sinovit, psödoromatoid displazi ve pakidermodaktili), otizm, skorbüt ve beslenme yetersizliği riski olan çocuklar düşünülmelidir.

RF pozitif poliartiküler JİA, yetişkin RA ile klinik fenotip, seroloji ve immünojenetik olarak benzerlik gösterir ve her ikisi de aynı ailede ortaya çıkabilir. Bu özellikler nedeniyle, RF pozitif poliartritin genel olarak RF pozitif yetişkin RA'ya eşdeğer olduğu, ancak başlangıcı 16 yaşın altında olduğu kabul edilir. Üst ve alt ekstremitte büyük ve küçük eklemlerin yanı sıra servikal omurga ve TME'ler de etkilenir. Torasik ve lomber omurga ve sakroiliak eklemler korunur. Genellikle büyük eklemler tutulsa da karakteristik patern, ellerin, bileklerin ve ayakların metatarsofalangeal ve proksimal interfalangeal (PIP) eklemlerinin metakarpofalangeal ve PIP eklemlerini etkileyen simetrik artritir. RF negatif poliartrit ile karşılaştırıldığında, TME tutulumu daha nadirdir ancak hastaların %30'unda ortaya çıkabilir.

Entezit İlişkili Artrit

Entezit ilişkili artrit (ERA), JİA'nın alt grubu içinde yer alır, juvenil spondiloartrit, veya seronegatif entezit veya artrit (SEA) veya JAS olarak da isimlendirilir. Artrit ve entezitin çoğu zaman birlikte görüldüğü ya da bunlardan birine eşlik eden sakroilit, enflamatuvar bel ağrısı, akut anterior üveit veya aile öyküsü ile karakterizedir. Klinik olarak eklemlerde yavaş seyirli tutulum gösterir ve hastalarda gelişmiş olan artrit en az 1 alanda

özellikle diz ve ayak çevresinde entezit eşlik eder. Nadiren ani başlangıçlı olabilir. Sistemik bulgular sıklıkla hafif görülür ancak, yorgunluk, uyku bozuklukları ve hafif ateş saptanabilir.

Entezit: Bağların, tendonların, fasya ve eklem kapsülünün kemiğe tutunduğu yerlere entez denilmektedir. Bu bölgede gelişen enflamasyon "entezit" olarak tanımlanır. Klinik olarak lokalize ağrı ve/veya şişlik saptanır. Hastalarının %60-80'inde gözlenen entezit sıklıkla infrapatellar tendonun tibial tüberküle, quadriceps tendonunun patellaya ve aşil ve plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yerlerinde görülür. Artrit, ERA'da sıklıkla alt ekstremitte eklemlerinde daha az sıklıkta ise aksiyel eklemlerde (sakroiliyak eklem ve omurga) gözlenir. Fizik bakıda SİE tutulumu saptamak için pelvis kompresyonu, patrick testi ve galen testleri yapılmalıdır. Eş zamanlı kalça eklem tutulumu olan hastalarda patrick testi yanlış pozitif olabileceği akıld tutulmalıdır. Ayrıca, lomber lordoz ve/veya kifoz olup olmadığına bakılarak ve hastaya tam fleksiyon yaptırılarak (modifiye shober testi) sırtın kontür anormallikleri de değerlendirilmelidir. Torasik ekspansiyon değerlendirmesi için çocukluk çağına özgü normal değerler tanımlanmamıştır, ancak adölesan yaş grubu için 5 cm'den az açılma anormal olarak değerlendirilebilir.

Juvenil Psöriatik Artrit

Juvenil psöriatik artrit (JPSA), JİA alt grubunda yer alan, psöriazis tanıya da psöriazis şüphesi bulunan çocuklarda görülen, heterojen bir kronik artrit formudur. ILAR kriterlerine göre, 16 yaşından erken başlayan ve diğer nedenlerin dışlanmış olduğu altı haftayı aşan artrit varlığına eşlik eden psöriazis olması, ya da artrite eşlik eden daktilit, pitting, onikolizis ve birinci derece yakınlarda psöriazis varlığı bulgularının en az ikisinin olması, JPSA tanısı için gerekmektedir. Artrit hastaların yaklaşık yarısında deri lezyonlarından önce ortaya çıkar. Eklem tutulumu özellikle küçük eklemleri tutan asimetrik bir oligo veya poliartirit olarak başlar. Daha az görülmekle birlikte simetrik küçük eklem tutulumu da görülebilmektedir. Distal interfalangeal eklem artritinin varlığı ayırıcı tanıda mutlaka psöriatik artrit değerlendirilmesini gerektirir. Bir ya da birden fazla parmakta, metokarpofalangeal, proksimal interfalangeal ve distal interfalangeal eklemlerinin birkaçının etkilendiği ve birlikteliğinde tenosinovit varlığında, daktilit olarak adlandırılan klinik bulgu gelişebilir. Daktilit %20-40 sıklığında görülmekte olup, psöriatik artrit tanısı açısından destekleyici bulgularından birisidir. Psöriazis ve psöriatik artrit açısından diğer bir destekleyici bulgu, etkilenen parmakta tırnak yüzeylerinde pitting olarak adlandırılan çukurcuklardır. Tırnak bulguları, hastaların %50-80 gibi yüksek bir kısmında eşlik etmektedir. Erişkin psöriatik artrit hastalarına kıyasla daha az görülmekle birlikte, aksiyel tutulum ve sakroiliit varlığı da bu hastalarda görülebilmektedir. Sakroiliit varlığı sıklıkla tek taraflı olup %10-30 oranında eşlik edebilmektedir. Akut ön üveit ya da kronik üveit hastaların %10-15'lik kısmında eşlik edebilmektedir.

Tedavi

Tedavinin başlıca hedefleri ağrının kontrol altına alınması, enflamatuvar bulguları iyileştirmek ve kısıtlı olan eklemde hareket açıklığının geri kazanılması, kas kuvvetini ve kütlelerini korumak, deformiteleri önlemek ve uzun dönemde normal bir büyüme ve gelişme sağlamaktır. Hastalığın tipine, prognozuna ve hastanın fonksiyonunu koruyabilmesine, eklem hasarına göre tedavi planlanır. Juvenil idiyopatik artrit tedavisi edilmemesi durumunda sakatlık, büyüme geriliği, eklem hasarı, kronik iridosiklit sonucu körlük, hatta sistemik JİA'da çoklu organ yetmezliği ve ölüm gibi yıkıcı sonuçlar ortaya çıkabilir. Erken tanı koyulması ve doğru tedavinin erken dönemde başlaması çok önemlidir. İlaçsız olarak inaktif izlenen hastalar bile uzun süre takip edilmelidir.

Non-steroid Anti-enflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ juvenil idiyopatik artrit tedavisinin birinci basamağını oluşturmaktadır. Bu ilaçların tipik özelliği düşük dozlarda analjezik etkiyle ağrıyı azaltmaları ve yüksek dozlarda anti-enflamatuvar etki göstermeleridir. Çocuklarda en yaygın kullanılanlar ibuprofen, indometazin ve naproksen sodyumdur. DMARDs (hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar) Tedavide NSAİİ grubu tek başına yeterli olmadığı durumlarda hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARD) kullanılır. Bu grup ilaçların analjezik ve anti-enflamatuvar etkileri hemen başlamaz, etkisi bazen haftalar aylar sonra başlar. DMARD'ların radyolojik etkilenmeyi geciktirdiği gösterilmiştir.

Metotreksat

Metotreksat JİA'da kullanımı en yaygın olan DMARD ajanıdır ve 30 yıldan daha uzun süredir kullanılmaktadır. Metotreksat folik asit analogu olup dihidrofolik asit redüktaz inhibitörüdür. T ve B-lenfositlerin proliferasyonunu, antikör sentezini, lökotrien yapımını ve IL-1 aktivitesini inhibe etmektedir. Haftalık dozlar şeklinde uygulanan metotreksatın en önemli yan etkileri karaciğer ve kemik iliği üzerinedir. Tedavi sırasında tam kan sayımı, karaciğer enzimleri ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir, yan etkilerini azaltmak için folik asit takviyesi yapılır.

Sülfasalazin

Sülfasalazin bir salisilat analogudur. Bu sayede hem antibakteriyel hem de anti-enflamatuvar etkileri vardır. Sülfasalazin temel olarak enflamatuvar barsak hastalıklarının tedavisinde kullanılan bir ilaç olmakla birlikte uzun süredir JİA tedavisinde de etkili olarak kullanılan bir ajandır. Tedavinin en önemli yan etkileri, iştahsızlık, karın ağrısı, döküntü, megaloblastik anemi ve kemik iliği baskılanmasıdır.

Leflunomid

Leflunomid bir ön ilaçtır ve karaciğerde aktif metabolitine dönüşür ve T-hücre proliferasyonunu inhibe ederek etki gösterir.

Poliartiküler JİA, oligoartiküler JİA, juvenil spondiloartropati hastalarında etkin bir şekilde kullanılmakta iken, sistemik JİA'da yen etki riskini artırdığı için kullanılmamaktadır. Tedavi yanıtı 6-8 hafta içinde görülür. Leflunomid yan etkileri nedeniyle metotreksatın kullanılmadığı durumda tercih edilmelidir. Kullanım dozu 10-20 mg/gündür.

Siklosporin A

Siklosporin A IL-2 oluşumunu inhibe ederek etki göstermektedir. Özellikle sistemik JİA'nın en ağır komplikasyonlarından biri olan "makrofaj aktivasyon sendromu" tablosunda kullanılır. Sistemik JİA'da ateşi kontrol etmek ve kortikosteroid dozunun azaltılması açısından faydalı olabilir. Nefrotoksisite en önemli yan etkisidir.

Glukokortikoidler

Glukokortikoidler hem anti-enflamatuvar hem immünosupresif etkilere sahiptir. İnflamasyonun hem erken hem de geç fazını inhibe ederler. Glukokortikoidler fosfolipaz A enzimini inhibe ederek membran fosfolipidlerinden araşidonik asit oluşumunu engeller. Prostaglandin, prostaglandin ve tromboksan oluşumunu engelleyerek enflamasyonu baskılar. Makrofaj fonksiyonunu ve farklılaşmasını antagonize eder. Mast hücre degranülasyonu, fibroblast ve T-hücre proliferasyonu ve fonksiyonunu inhibe eder. Glukokortikoidlerin yüksek doz (30 mg/kg/doz), normal doz (2 mg/kg/gün), düşük doz (10 mg/gün), intraartiküler steroid uygulaması, lokal oftalmik solüsyon olmak üzere çeşitli kullanımları mevcuttur.

Glukokortikoidler anti-enflamatuvar ilaçlar içerisinde en etkili olanlardır. Fakat destrüktif eklem hasarını belirgin önlememeleri ve yan etkilerinin fazla olması nedeniyle çok tercih edilmezler. Özellikle DMARD grubu ilaçların etkisi ortaya çıkana kadar geçici olarak köprü tedavi olarak kullanılırlar. Sistemik JİA'da oral ya da parenteral kullanımları sistemik bulgularda belirgin olarak iyileşme sağlar. Oligoartiküler JİA'da özellikle tek ve büyük eklem tutulumunda intraartiküler steroid kullanımı oldukça yararlıdır. Aynı eklemle yeneleyen eklem içi steroid enjeksiyonu yapılması planlanıyorsa aradan 3-4 aylık bir sürenin geçmesi beklenir. Yeni tedavi protokolleri kortikosteroid kullanımını azaltmaya yönelik hazırlanmasına rağmen, 2012 verilerine göre kortikosteroid kullanımının arttığı görülmektedir. Sistemik steroidlerin kullanımına bağlı olarak büyüme geriliği, glukoz intoleransı, obezite, aşırı kıllanma, osteopeniye bağlı patolojik kemik kırıkları ve vertebralarda çökme, katarakt oluşumu, serum lipit düzeylerinde yükselme, hipertansiyon, immün baskılanma, psikişik durumda bozulma ve miyopati gibi yan etkiler görülebilir.

Biyolojik Ajanlar

Juvenil idiyopatik artrit tedavisinde kullanılan ilaçların etkinliklerinin hastalık semptomlarını kontrol etmede yeterli olmaması ve eklemlerde kalıcı kısıtlılıklarının oluşması

alternatif tedavi seçeneklerine yönelmeyi zorunlu kılmıştır. Son 20 yıldır uygulanan erken ve yoğun tedaviye (metotreksatın erken kullanılması) rağmen pek çok JİA'lı hasta erişkin döneme kronik aktif hastalık ile girmektedir. Kronik sekel sıklığının azalması ve tam remisyon sağlanması amacıyla JİA tedavisinde biyolojik ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır. JİA nedeniyle izlenen çocuk hastalarda ilk 3-6 aylık tedavi sonunda uzun etkili ilaçlara yanıt alınmamış ise biyolojik ajanları kullanma endikasyonu vardır.

TNF-alfa, RA ile ilişkisi gösterilen ilk sitokindir. JİA'da açıklanamayan bir sebeple doku makrofajları uyarılır, sonrasında bozulmuş yardımcı T-hücre yanıtı ile ortama yoğun miktarda pro-enflamatuvar sitokin salınımı olur. TNF-alfa, IL-1 ve IL-6 oluşan enflamatuvar süreçten esas olarak sorumlu sitokinlerdir. TNF-alfa daha çok oluşan sinovit ve yangısal olaylardan, IL-1 eklem hasarından, IL-6 ise oluşan ateş ve döküntü gibi sistemik bulgulardan sorumludur. Bu sitokinlere karşı oluşturulan biyolojik ilaçların üretimi 1990'lı yılların ikinci yarısından sonra hız kazanmıştır.

TNF-alfa Karşıtları

Etanersept: İnsan TNF reseptörüne karşı üretilmiş olan dimerik füzyon proteini olup ilk üretilen biyolojik ajan olma özelliğini taşır. TNF-alfa yolunun baskılanması yanında diğer enflamatuvar sitokinler, lökosit göçü ve matriks metalloproteinazlarının sentezi de baskılanır. Özellikle periferik eklem artritleri üzerinde çok etkilidir. Poliartiküler JİA hastalarında ise en etkin tedavi seçeneğidir.

İnfiliksımab: TNF-alfa karşıtı kimerik monoklonal bir antikordur ve hem çözünmüş hem de hücre yüzeyindeki tüm TNF alfa reseptörlerini bağlar. Özellikle aksiyel iskelet sisteminin tutulduğu spondiloartropatilerde, enflamatuvar barsak hastalıklarında, psöriatik artrit ve üveitte etkilidir. Metotreksat ile birlikte kullanıldığı zaman etkinliğinin belirgin olarak arttığı görülmüştür.

Adalimumab: Adalimumab, TNF-alfa'ya karşı üretilmiş bir insan monoklonal antikoru olup; infliksımaba göre daha az immünojenik ve daha uzun yarı ömürlüdür. Diğer ilaçlara yanıt vermeyen hastalarda adalimumab ile yanıt alındığını gösteren farklı çalışmalar mevcuttur. İlacın metotreksat ile birlikte kullanılması etkinliğini belirgin olarak artırmaktadır.

İnterlökin-1 ve İnterlökin-6 Karşıtları

Anakinra: İnsan rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. IL-1 reseptörüne bağlanarak, IL-1 aktivitesini azaltır. Patogenezinde IL-1'in önemli bir rolü olması nedeniyle sistemik JİA tedavisinde kullanılır. Çoğunlukla iyi tolere edilen, ciddi yan etkisi az olan bir ajandır. İlaçla ilgili en sık bildirilen yan etki enjeksiyon bölgesindeki lokal reaksiyonlardır. Anakinra kullanımı ile ilişkili fırsatçı enfeksiyonlar şu ana kadar bildirilmemiştir.

Kanakinumab: Monoklonal IgG1 antikoru olup; IL-1β'nin izoformu gibi davranıp molekülün etkinliğini azaltır. Sistemik JİA'lı hastalardaki etkinliği birçok çalışma ile gösterilmiştir. Birçok oto-enflamatuvar hastalığın tedavisinde de güvenle kullanılmaktadır.

Tosilizumab: Tosilizumab, IL-6 reseptörüne bağlanan rekombinant bir monoklonal antikordur. İki yaşından büyük aktif sistemik JİA hastalarında tek başına veya metotreksat ile birlikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Tosilizumab, yanıt vermeyen sistemik JİA hastalarının tedavisinde, iyileşme göstermeyen aktif artriti olanlarda ve poliartiküler JİA hastalarında kullanılır. Tosilizumab ile yapılan çalışmalarda enfeksiyonlarda önemli bir artış görülmemiş ve tüberküloz veya diğer fırsatçı enfeksiyon olgularına rastlanmamıştır. Akut faz belirteçlerini azaltma ve ateş reaksiyonlarını engelleme yeteneği nedeniyle tosilizumab tedavisi altındaki hastalarda bazı enfeksiyonların fark edilmeden kalabileceğini belirtmek önemlidir.

T-hücre ve B-hücre Hedef Alan Tedaviler

Abatasept: Abatasept bir immünmodülatördür. Aktive olmuş T-hücrelerin verdiği bağışık yanıtın ön uyarısını dışlar. 2008 yılından itibaren altı yaşından büyük poliartiküler JİA'lı çocuklarda FDA onayı ile kullanılmaktadır.

Ritüksimab: Ritüksimab, B-hücre apoptozunu artıran ve CD20 pozitif olgun B-hücrelerini azaltan insan monoklonal antikordur. Olgun B-hücreleri ritüksimabın ana hedefidir. B-hücre ilişkili diğer hastalıklarda da kullanılır. JİA olgularında kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Dirençli seyreden poliartiküler JİA tanılı 55 hastanın ritüksimab tedavisi sonrasında hastalık aktivitesinde azalma olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Ritüksimab tedavisi öncesi meningokok, pnömokok ve influenza aşılı mutlakla tamamlanmalıdır.

JAK İnhibitörleri

Tofasitinib: Seçici janus kinaz (JAK) inhibitörüdür. Tofasitinib JAK 1, JAK 2 ve STAT 1 aktivasyonlarını inhibe ederek etki gösterir. Tofasitinib poliartiküler seyirli JİA hastalarında etkili bir tedavi seçeneğidir. Yeni oral tedaviler özellikle enjeksiyonlardan kaçınmayı tercih edebilecek çocuklar ve ergenler için önemlidir.

Prognoz

JİA yıllarca aktif ve inaktif ataklar halinde seyreden kronik gidişli bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık %40-60 kadarında kalıcı remisyon gözlenmekte olup erişkin yaşta hastalığın sürdüğü hasta sayısı göz ardı edilemeyecek düzeydedir.

Prognoz hastalığın tipine göre değişkenlik gösterir. Erken dönemlerde el bileği ve kalça eklemi tutulumu olması, RF pozitifliği ve uzun süreli sistemik bulgular varlığı JİA'da kötü prognoz ile ilişkilidir. Tüm JİA alt tipleri arasında en iyi uzun dönem sonuçlar oligoartiküler başlangıçlı tipte görülür. RF (+) poliartitli hastalar ile ERA grubunda ise en kötü seyreden alt tiplerdir. Oligoartiküler başlangıçlı JİA olgularının çoğunda uzun dönemde kalıcı remisyon sağlanırken, hastaların az bir

kısmı persistan poliartiküler hastalığa ilerler. Kronik iridosiklit oligoartiküler JİA'da en önemli morbidite nedenidir. Poliartiküler JİA hastalarında biyolojik tedavi altında oligoartiküler alt tip ile benzer remisyon oranları görüldüğü bildirilmektedir. ERA'da ailede öyküsü olması, erken dönemde ayak bileği ve kalça eklemi tutulumu, hastalık başlangıcında çoklu eklem tutulumu kötü prognozla ilişkilidir. Sistemik JİA'da hastalığın heterojen kliniğine bağlı olarak uzun dönem sonuçlar bu grupta değişkenlik gösterir. Bir grup hastada artrit, döküntü ve ateş dirençli olsa da kısa süreli tedavi ile remisyona ulaşılmaktadır. Bazı olgularda ise yeni biyolojik ajanları da içeren agresif tedavilere direnç gözlenebilmekte, enfeksiyon ve MAS gibi diğer nadir ve ciddi komplikasyonlar ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Son 20 yılda tedavideki gelişmeler, multidisipliner yaklaşımın ön plana çıkması, erken fizyoterapi ve psikososyal destekle birlikte tedavide biyolojik ajanların kullanılmaya başlaması yüz güldürücü sonuçlara neden olmuştur.

KAYNAKLAR

1. Petty RE, Laxer RM, Wedderburn LR. Juvenile idiopathic arthritis: Classification and basic concepts. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L, Fuhlbrigge RC, Mellins ED (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 8th ed. Elsevier, Philadelphia; 2021:209-215.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International league of associations for rheumatology. International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31:390-392.
3. Russo RA, Katsicas MM. Patients with very early-onset systemic juvenile idiopathic arthritis exhibit more inflammatory features and a worse outcome. *J Rheumatol*. 2013;40:329-334.
4. Berntson L, Andersson Gäre B, Fasth A, Herlin T, Kristinsson J, Lahdenne P, et al. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. *J Rheumatol*. 2003;30:2275-2282.
5. Kimura Y, Vastert SJ. Systemic Juvenile idiopathic arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L, Fuhlbrigge RC, Mellins ED (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 8th edn. Elsevier, Philadelphia; 2021:216-227.
6. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a european league against rheumatism/american college of rheumatology/paediatric rheumatology international trials organisation collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:566-576.
7. Ringold S, Horneff G. Oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB et al. *Textbook of pediatric rheumatology*, 8th ed. Elsevier, Philadelphia; 2021:241-249.
8. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:465-482.
9. Rosenberg AM, Jariwala M, Cron RQ. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. *Textbook of pediatric rheumatology*, 8th edn. Elsevier, Philadelphia; 2021:228-240.
10. Tse SML, Colbert RA. Enthesitis-related arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. *Textbook of pediatric rheumatology*, 8th ed. Elsevier, Philadelphia; 2021:250-267.

c- Ailevi Akdeniz Ateşi

Prof. Dr. Betül Sözeri

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Giriş ve Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), monogenik oto-enflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık, 16. kromozom üzerinde yer alan mediterranean fever (MEFV) lokusundaki mutasyonlardan kaynaklanır ve otozomal resesif (OR) kalıtım gösterir. Çocukluk çağının, genetik geçiş gösteren en sık görülen romatolojik periyodik ateş nedenidir. Hastalık kendi kendini sınırlandıran, belirli periyotlarla (haftada bir-yılda bir) tekrarlayan ateş ve birlikteliğinde periton/perikard/plevra tutulumuyla ilişkili serozal enflamasyon atakları ile seyreder. AAA, özellikle Akdeniz coğrafyasında yaşayan Türk, Ermeni, Arap ve Sefardik Yahudi toplulukları arasında daha sık görülür. Popülasyon temelli araştırmalarda genetik taşıyıcılık sıklıkları 1/3 ile 1/5 kadar yüksekliğe ulaşabilmektedir. AAA, diğer popülasyonlarda ve etnik kökenlerde daha düşük sıklıklarda ortaya çıkar. Türkiye'deki AAA, prevalansı 1/1000, taşıyıcılık oranı ise yaklaşık olarak 1/5'tir. İsmi ile ilişkisiz olarak hastalık ülkemizde Karadeniz, İç ve Doğu Anadolu Bölgelerinde daha sık görülür.

Genetik

AAA geni "MEFV", 1997 yılında Fransa ve Amerika Birleşik Devletleri'nden iki farklı araştırma grubu tarafından aynı dönemde keşfedilmiş ve bildirilmiştir. MEFV geni, doğal immün sistem hücrelerinde ekspres olan, "pyrin" ya da "marenosttrin" olarak isimlendirilen 781 amino asit içeren, enflamasyon ile ilişkili bir proteini kodlar. AAA, genellikle OR bir hastalık olarak kabul edilir ve etkilenen bireyler, 16. kromozomun kısa kolunda bulunan MEFV geninde bialelik patojenik mutasyonlara sahiptir. Bu gende günümüze kadar 300'ün üzerinde mutasyon saptanmış ve bildirilmiştir. On ekzonu bulunan MEFV geninde, en sık görülen beş mutasyon (V726A, M694V, M694I, M680I ve E148Q) Türkler, Ermeniler, Araplar ve Yahudiler'deki tipik olgularda görülen mutasyonların yaklaşık %75'ini oluşturur. Bunlar arasında M694V, dört popülasyonun hepsinde en sık görülen mutasyondur ve prevalansı %20 ile %65 arasında değişmektedir. Ülkemizde sıklık sırasına göre M694V, M680I ve V726A en sık görülen mutasyonlar olarak bildirilmiştir. Hastalık OR geçişli olmakla birlikte tek allelde mutasyon varlığı durumunda da klinik bulgular ortaya çıkabilmektedir. Diğer yandan, AAA için klinik tanı kriterlerini karşılayan hastaların yaklaşık %10 ile %20'sinde MEFV geninde herhangi bir mutasyon ortaya

konulamayabilir. Toplamda 300'ün üzerinde MEFV mutasyonu bulunmakla birlikte, tüm mutasyonların fenotipe yansması aynı olmamaktadır. Hastalık ilişkili ya da patojenik olarak tanımlanan mutasyonlar özellikle 10. ekzonda kodlanmıştır. Sık görülen ve daha ağır hastalık bulguları ile seyirli 10. ekzon mutasyonları; M694V, M680I, V726A, M694I, R761H ve K695R olarak sıralanabilir. Ekzon 2'de bulunan E148Q ve ekzon 3'te bulunan P369S gibi mutasyonlar ise daha hafif klinik bulgular ile seyirli hastalık ile ilişkilidir. Tek alelde patojenik MEFV mutasyonu olan veya hiç mutasyon taşımayan kişiler, her iki alelinde patojenik mutasyon bulunduranlar ile karşılaştırıldığında, daha hafif AAA klinik bulguları sergilemektedir.

Patogenez

"MEFV" geni, myeloid hücreler, sinovyal fibroblastlar ve dendritik hücrelerin sitoplazmasında üretilen 781 aminoasitlik "pyrin" proteinini kodlar. Bu protein, dış patojenlere ve diğer zararlı ajanlara karşı birinci sırada savunma görevinde bulunan doğal bağışıklık sisteminin çalışmasında önemli bir rol oynar. AAA hastalarında, herhangi bir eksternal patojen olmadan pyrin enflamazomunun aktive olarak, IL-1, IL-18 ve diğer enflamatuvar sitokinlerin aşırı miktarda salınması sonucunda atak bulguları ortaya çıkmaktadır. Bu durumun, MEFV mutasyonu sonucunda pyrin proteinindeki fonksiyon kazanımı sonucunda geliştiği gösterilmiştir.

Klinik Bulgular

AAA, ateşe eşlik eden tekrarlayıcı artrit, erizipel benzeri eritem ve/veya serozit (en sık karın ve göğüs ağrısı) atakları ile karakterize oto-enflamatuvar bir hastalıktır. Hastaların büyük çoğunluğu ilk ataklarını çocukluk döneminde geçirir. Sırası ile hastaların %65'i 10 yaş, %90'ı 20 yaş öncesinde klinik ve laboratuvar olarak atak bulgusu sergilemektedir. Nadiren 50 yaş üzerinde atak bulguları başlayan olgular bildirilmiştir. Atak bulgularının (en sık ateş ve karın ağrısı) başlangıcı anidir ve kısa bir süre sonra zirveye ulaşır. Ataklar altı saat ile üç gün aralığında sürer ve izlemide kendiliğinden geriler. Yakınma dışı ara dönemlerde hastalar tamamen semptomsuzdur. Periyodisite, her hastada farklılık gösterip, bir haftadan aylar-yıllara kadar değişebilir. Herhangi bir tetikleyici sıklıkla olmamakla birlikte, bazı hastalarda ataklar egzersiz, duygusal stres, enfeksiyonlar, menstrüasyon veya cerrahi sonrası başlayabilir.

Tekrarlayan ateş

Ateş, AAA'nın en karakteristik atak bulgularındandır. Atakların büyük çoğunluğuna eşlik eder. Ateşin şiddeti 40 °C'yi bulabilmekle birlikte, hafif seyirli ataklarda subfebril seyredebilir. Küçük yaştaki çocuklarda, tek atak bulgusu olarak görülebilir. Kolşisin tedavisi altındaki AAA hastalarında ise, ataklar ateş olmaksızın diğer bulgular ile kendini gösterebilir.

Karın ağrısı

AAA tanılı hastaların %95'inde epizodik karın ağrıları görülebilir. Başlangıçta lokalize ağrı ve hassasiyet şeklinde başlayıp, tüm karına yayılım gösterebilir. Karın ağrısının nedeni, peritoneal zarlarda oluşan enflamasyondur. Bu bulgular tanı almamış hastalarda, akut batın tablosu ile karışabilmekte ve hastalara gereksiz cerrahi uygulanmasına neden olabilmektedir. Akut batın tablosu ile başvuran hastalarda, öyküde epizodik karın ağrısı ve diğer atak bulgularının sorgulanması önemlidir.

Göğüs ağrısı

Plevral zardaki enflamasyon AAA hastalarının %33-84'ünde göğüs ağrısı şeklinde atak bulgusuna neden olabilir. Bu sıklıkla ırksal farklılık gösterebilir. Sıklıkla tek taraflı olan göğüs ağrısı, öksürük ve nefes alma ile şiddetlenebilir. Görüntüleme yapıldığında, hastaların bir kısmında plevral efüzyon birlikteliği görülebilir. Plevral efüzyonu olan hastalarda, perikardiyal efüzyon ve perikarditin de eşlik edebileceği akılda tutulmalı; hastalar bu yönden de değerlendirilmelidir.

Erizipel benzeri eritem

Erizipel benzeri eritem hastaların %8-40'ında, atak bulgusu olarak bildirilmiştir. Sıklıkla alt bacak, ayak bileği ve ayak sırtında eritematöz karakterde, hassas ve ısı artışının olduğu lezyonlar şeklinde akut olarak ortaya çıkar. Enfeksiyöz erizipel ya da selülit ile karıştırılabilir. Birlikteliğinde akut faz reaktanlarında yükseklik de sıklıkla eşlik eder. Bulgular atak süresinin sonlanması ile kendiliğinden geriler.

Eklem ağrısı

Eklem ağrısı, AAA tanılı hastalarda sıklıkla travma ve uzun yürüyüş ile tetiklenebilen bir bulgudur. Ağrı kimi zaman tek başına bulunabildiği gibi, bazı hastalarda artritis atağı şeklindedir. Eklem ağrısı, 24-48 saat içerisinde gerileyebilirken, artritis bulguları 7-10 güne kadar uzayabilmektedir. Sinovit bulguları herhangi bir kalıcı eklem hasarı gelişmeden kendiliğinden gerilemektedir.

Diğer atak bulguları

Egzersizle tetiklenen myalji, AAA'nın sık görülen bulgularından biridir. Sıklıkla alt ekstremitelerde kaslarında ortaya çıkmakta olup istirahat ve steroid-olmayan anti-enflamatuvar ilaçlar

ile gerileyebilir. Bazen myaljiye ateşin eşlik ettiği, uzamış febrilmyalji olarak adlandırılan, haftalarca süren ataklar görülebilir. Uzamış febrilmyalji, AAA'nın ağır seyirli ve sıklıkla MEFV'nin 10. ekzonunda homozigot mutasyonu olan hastalarda görülen bir atak bulgusudur.

Akut perikardit, hastaların %10'undan daha azında ataklarda görülen bir bulgudur. Oturma ve öne eğilme ile artan, batıcı tarzda plöretik ağrı ile bulgu verir. Fizik muayenede perikard sürtünme sesi duyulabilir ve EKG'de yaygın ST elevasyonu görülebilir. Skrotumda, orşite bağlı akut gelişen tek taraflı şişlik AAA'nın nadir görülen bir diğer atak bulgusudur. Cerrahi girişim gerekmiyep, testis torsiyonundan ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Baş ağrısı ve aseptik menenjit de AAA tanılı hastalarda görülebilen ve daha hafif seyirli atak bulgularındandır.

Laboratuvar bulguları

AAA hastalarının atak dönemlerinde, sistemik enflamasyonun bir bulgusu olarak plazmadaki akut faz reaktanlarında artış gelişir. En belirgin bulgu, nötrofil hakimiyetinde gelişen lökositozdur. Bunun yanında, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), serum amiloid-A (SAA) ve fibrinojen gibi parametrelerde artış gerçekleşir. Atak dışı dönemlerde tam idrar tetkikinde proteinüri varlığında, hastaların renalamiloidoz açısından değerlendirilmesi gerekir. Artritli hastalarda, eklem sıvısı steril olup, nötrofil sayısı 200-100.000/mm³ arasındadır.

Tanı

AAA hastalığı tanısı klinik olarak konulur. Genetik mutasyon varlığı, aile hikayesinin; klinik bulguları olan hastalarda, tanıyı destekleyici etkisi bulunmaktadır. Yalçinkaya ve ark. tarafından 2009 yılında oluşturulmuş "Pediatrik FMF Tanı Kriterleri-Ankara Kriterleri" çocukluk çağı FMF tanısında sık kullanılan tanı ölçütüdür (Tablo 1). "Eurofever Tanı Ölçütleri'de" %95'e ulaşan duyarlılığı ile bildirilmiş olan en güncel ölçütlerdir (Tablo 2).

Ayırıcı Tanı

AAA, periyodik ateş sendromları içinde monogenetik kalıtım gösteren en sık oto-enflamatuvar hastalıktır. Ayırıcı tanıda, periodicfever, aphthousstomatitis, pharyngitis, andcervicaladenitis (PFAPA), mevalonate kinase deficiency (MKD), tumor necrosis factor-alpha receptor associated periodic fever syndrome (TRAPS) ve cryopyrin-associated periodic fever syndrome (CAPS) gibi diğer oto-enflamatuvar hastalıkların, sistemik başlangıçlı JİA'nın, gastrointestinal tutulum yapan sistemik vaskülitlerin, serozite neden olan sistemik lupus eritematozus gibi bağ dokusu hastalıklarının değerlendirilmesi gerekmektedir.

Tablo 1. Yalçinkaya ve ark. tanı ölçütleri (3)

Ölçüt	Tanımlama
Ateş	Aksiler >38 °C, 6-72 saat boyunca, ≥3 atak
Karın ağrısı	6-72 saat boyunca, ≥3 atak
Göğüs ağrısı	6-72 saat boyunca, ≥3 atak
Artrit	Oligoartrit, 6-72 saat boyunca, ≥3 atak
Ailede AAA öyküsü	

Tanı: Yukarıdaki ölçütlerden ≥2 varlığı, %93; ≥3 varlığı %99; ≥4 varlığı %100 AAA tanısını doğrulamaktadır

Tablo 2. Eurofever tanı ölçütleri

Ölçütler
- 1-3 gün süren atak bulguları
- Karın ağrısı
- Göğüs ağrısı
- Artrit
- Homozigot ya da birleşik heterozigot, patojenik ya da muhtemel patojenik <i>MEFV</i> mutasyon varlığında; yukarıdaki ölçütlerden en az birisinin varlığı
- Heterozigotpatojenik ya da bialelik anlamı bilinmeyen (<i>VUS</i>) <i>MEFV</i> mutasyonu varlığında; yukarıdaki ölçütlerden en az ikisinin varlığı %95 oranından AAA tanısını doğrulamaktadır

Tedavi ve İzlem

AAA tanılı hastalarda tedavinin amaçları; atak gelişiminin önlenmesi, ataklar arası dönemde sublinik enflamasyonun minimize edilmesi ve uzun dönemde sistemik amiloidoz gelişiminin engellenmesi olarak sıralanabilir. Kolşisin, atak gelişiminin önlenmesi amacı kullanılan AAA'nın birincil tedavisidir. Tüm hastalarda, atakların şiddeti ve sıklığından bağımsız olarak düzenli olarak kullanılmalı ve süresiz olarak devam edilmelidir. Vücut ağırlığına göre günlük tedavi dozu 0,03-0,05 mg/kg'dir. Yaş aralığına göre pratikte kullanılan günlük kolşisin tedavi dozu aşağıdaki gibidir;

- ≤5 yaş → <0,5 mg dozunda,
- 6-10 yaş aralığında → 0,5 mg-1 mg aralığı dozunda,
- >10 yaş → 1 mg-1,5 mg aralığı dozunda.

Ağır hastalık seyri düşündürecek bulguları olan hastalarda (amiloidoz varlığı, şiddetli ve uzun süreli atakların devamı, birden fazla sistemin etkilendiği ataklar, artrit varlığı), yaş ve vücut ağırlığına göre kolşisin dozu çocuklar için maksimum doz olan 2 mg/gün dozuna kadar artırılabilir. Kolşisin tedavisi başlanan hastalar, tedavi etkinliği ve yan etki gelişimi açısından, 3-6 ay aralıklar ile klinik ve laboratuvar olarak değerlendirilmelidir. Hastalık aktivitesi için, CRP, ESH ve mümkünse SAA ve amiloidoz gelişimi açısından tam idrar tahlili tetkik edilmelidir. Karaciğer

fonksiyon testleri de toksisite açısından periyodik olarak incelenmelidir.

Kolşisin, yıllarca güvenli olarak kullanılabilecek bir ilaç olarak bilinmektedir (1-2 mg/gün doz aralığında). En sık görülen yan etkisi gastrointestinal sistem ilişkili diyare, bulantı ve kusmadır. Hastaların %1'den azında kemik iliği süpresyonu, hepatotoksisite ve myotoksisiteye neden olabilir. Kolşisin tedavisi alan hastalarda dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli nokta ise, karaciğerde sitokrom p350-CYP3A4 üzerinden metabolize edilen ilaçlar ile birlikte kullanıldığında, plazma kolşisin düzeylerinin artabildiği ve toksisiteye neden olabileceğidir. Bu gruptaki ilaçlardan bazıları; makrolid grubu antibiyotikler, azol grubu antifungaller ve bazı antivirallerdir.

En az altı ay kolşisin tedavisi kullanmasına rağmen, ayda bir ve daha fazla atak bulgusu devam eden hastalarda ve ataklar arası dönemde CRP, ESH ve SAA değerleri yüksek bulunan hastalarda kolşisin tedavisine direnç varlığından söz edilebilir. Kolşisin tedavisine dirençli AAA denilmeden önce; başka bir oto-enflamatuvar hastalığın altta yatan neden olabileceği tekrar gözden geçirilmeli, tedaviye uyum sağlandığından emin olunmalı ve yaş ve vücut ağırlığına göre yeterli dozda kolşisin tedavisinin kullanıldığına dikkat edilmelidir. Bu durumların olmadığı durumlarda, kolşisin tedavisine direnç varlığından söz edilebilir. AAA hastalarının yaklaşık %5-10'u kolşisin tedavisine yanıtız olmakta ve atak bulgusu sergilemeye devam etmektedir. Kolşisin tedavisine yanıtız bulunan bu hastalarda, ikinci basamak tedavi seçeneği IL-1 inhibitörleridir. Bu grupta, ülkemizde bulunan ve günlük pratikte kullanılabilen iki tedavi seçeneği bulunmaktadır; IL-1 reseptör antagonisti olan "anakinra" ve IL-1 beta antagonisti olan "kanakinumab". Her iki tedavinin de, kolşisin direnci bulunan FMF hastalarında, yüksek oranlarda etkinliği olduğu ve güvenle kullanılabileceği bilinmektedir. Anakinra tedavisi günlük uygulanırken, kanakinumab 4-8 hafta ara ile uygulanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapçopur Ö, Yalçinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nation wide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:1-11.
2. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1879.
3. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:395.
4. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, bavis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1025-1032.

d- Bağ Dokusu Hastalıklarına Tanısal Yaklaşım

Prof. Dr. Betül Sözeri

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Juvenil Sistemik Lupus Eritematosus

Sistemik lupus eritematozus (SLE), multisistem enflamasyonu ve kendi antijenlerine karşı gelişmiş otoantikörlerin varlığı ile karakterize kronik otoimmün bir hastalıktır. SLE hem çocuklarda hem de yetişkinlerde görülmektedir, daha sıklıkla üreme çağındaki kadınları etkiler. Hemen her organ etkilense de en sık deri, eklemler, böbrek, kemik iliği hücreleri, kan damarları ve merkezi sinir sistemi tutulmaktadır. Ateş ve lenfadenopati gibi sistemik enflamasyon belirtileri de görülebilir. Yetişkinlerle karşılaştırıldığında, SLE'li çocuklar ve ergenlerde daha şiddetli hastalık ve daha yaygın organ tutulumu görülmektedir.

Epidemiyoloji

Çocuklarda ve adolesanlarda bildirilen SLE prevalansı (1-6/100.000), yetişkinlerdekinden (20-70/100.000) daha düşüktür. SLE ağırlıklı olarak kadınları etkiler, ergenlik öncesi 2-5:1, üreme yıllarında 9:1 ve postmenopozal dönemde prepubertal oranlara yakın bir oran bildirilmiştir. Çocukluk çağında SLE beş yaşından önce nadirdir, genellikle ergenlik döneminde teşhis edilir ve ortalama tanı yaşı 11-12'dir. Tüm hastaların yaklaşık %20 kadarı 16 yaşından önce tanı alır. Bazı yayınlarda pediatrik

başlangıçlı lupus semptomlarının 16 yaşından önce başlaması olarak tanımlanırken, bir kısmında 18 yaşından önce başlaması olarak tanımlanmaktadır.

Etiyoloji ve Patogenez

SLE'nin sistemik doğası, nükleik asitleri ve bunlarla ilişkili proteinleri hedef alan otoimmünitenin yanı sıra dokuya zarar veren enflamasyonla sonuçlanan bağışıklık sistemi aktivitesindeki yaygın dağılımlı değişiklikleri yansıtır.

SLE'nin patogenezini net olarak bilinmemektedir, ancak genetik yatkınlık, hormonlar ve çevresel maruziyetler dahil olmak üzere çeşitli faktörler hastalık riskini ve şiddetini etkilemektedir. Hastalıkla ilişkili genetik varyantlar, hem IFN-I yolu aktivasyonuna hem de patojenik otoantikörlerin oluşumuna hazırlık sağlar. Sağlıklı bireyler arasında içsel bazal değişkenliği gösteren ve bağışıklık sisteminin homeostatik ayar noktasını etkileyen gen transkriptleri arasında IFN-I uyarılmış genler bulunur. Bu, popülasyon içinde virüs enfeksiyonlarına karşı değişken derecede güçlü bağışıklık tepkileri ve bunların SLE gelişimi için oluşturduğu riskle uyumludur. SLE tanısı ile istatistiksel bir ilişki gösteren, çoğunluğu düzenleyici bölgelerde



Şekil 1.

yer alan kodlamayan bölgelerde bulunan 150'den fazla yaygın genetik varyant tespit edilmiştir. MHC sınıf III bölgesinde yer alan komplement lokusu, potansiyel olarak patojen bağışıklık komplekslerini temizlemede klasik yolun önemli rolü göz önüne alındığında özellikle ilgi çekicidir. SLE, Sjögren sendromu ve sağlıklı bağış yapıcılar arasında, C4 genlerinin daha az kopyasına sahip olanların riski artar; bu risk C4A'nın C4B'den daha fazla etkisi olduğu ve gen kopya sayısının kadınlara göre erkeklerde daha fazla olduğu şeklinde belirtilir. Ayrıca, bazı insan lökosit antijeni (HLA) tipleri [HLA-DRB1*03:01, HLA-DQA1*05:01, HLA-DQB1*02:01 (DR3), HLA-DRB1*15:03-HLA-DQA1*01:0 ve HLA-DQB1*06:02] SLE'li hastalarda sıklıkta saptanmıştır. Şu anki SLE risk görüşü, SLE'nin çoğunlukla kalıtsallığının büyük bir kısmını oluşturan yaygın risk varyantlarını desteklemektedir; ancak nadir mutasyonlar, SLE'ye neden olacak kadar ciddi etkilere sahip olabilir. Nadiren, mutasyonlar erken komplement bileşeni geni C1q'da meydana gelir ve yüksek penetrans (yaklaşık %90), anti-dsDNA antikörlerinin varlığı, şiddetli hastalık ve sıklıkla çocukluk döneminde başlangıç gösterir. C2 eksikliği, SLE ile ilişkilendirilen en yaygın komplementle ilgili birlikteliktir ve HLA-DR2 haplotipi ile ilişkilidir. C4 eksikliği, C4A*Q0 (null) aleline dayalı olarak ortaya çıkabilir ve bu alel de MHC'de kodlanır. Son veriler, düşük C4 kopya sayısının olduğu durumda heterozigot kısmi C2 gen silinmesine dayalı komplement eksikliğinin SLE riskine katkıda bulunduğunu desteklemektedir. Komplement eksikliği tarafından etkilenen mekanizmalar çoklu olabilir, ancak hücre artıklarının, apoptotik materyalin veya nükleik asit içeren bağışıklık komplekslerinin etkisiz bir şekilde uzaklaştırılması, endozomal TLR'ların artmış aktivasyonuna ve IFN-I üretimine katkıda bulunan en önemli etkenlerdir. Ayrıca, C1q eksikliği CD8+ T-hücrelerinin işlevlerini de etkiler. Otoimmünite gelişimi için riskli bir bağışıklık sistemi ayar noktasını belirleyen genetik faktörlerin yanı sıra, çevresel faktörler bağışıklık sistemi aktivasyonunun başlatılması için gereklidir. UV ışık gibi tetikleyiciler ve DNA hasarını aracılaştıran veya DNA metilasyonunu değiştiren ilaçlar gibi bazı tetikleyiciler, uyarıcı kendi nükleik asitleri üretebilirken, diğer stres faktörleri veya oksidatif DNA değişikliği araçları, bu nükleik asitlerin uyarıcı özelliklerini artırabilir. Bu faktörlerin ötesinde, otoimmüniteyi tetikleyebilecek potansiyel mikrobiyal tetikleyiciler büyük ilgi çekmektedir. Özellikle Epstein-Barr virüsü (EBV) gibi herpes virüsleri, doğuştan ve adaptif bağışıklık yanıtlarını etkiler ve epidemiyolojik çalışmalar, EBV enfeksiyonu ile SLE gelişimi arasında bir ilişkiyi desteklemiştir. EBV, mitokondriyal stresi tetikleyebilir ve EBV DNA, plazmasitoid dendritik hücrelerde (pDC'ler) TLR9 bağımlı bir şekilde doğrudan IFN-I üretimini indükleyebilir. Bu yanıt, klorokin tarafından engellenebilen bir tepkidir. Otoimmüniteyi tetikleyen diğer virüslerin, risk altındaki bireylerde otoimmüniteyi tetikleyici olarak hizmet etme potansiyeli, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile tipik lupus otoantikörlerinin geliştiği raporlar tarafından gösterilmektedir.

Otoimmün hastalıkların patogeneğinde mikrobiyomun rolüne yönelik artan ilgi, SLE ile ilgili çalışmalarda yansımaktadır. Fare lupus modelleri, mikrobiyal ürünlerin bağırsak geçirgenliğinin artmasına katkıda bulunduğunu desteklemektedir ve SLE hastaları üzerinde yapılan çalışmalar, mikrobiyal antijenlerin, moleküler benzerlik mekanizması aracılığıyla otoantikör üretimini tetikleyebileceğini öne sürmektedir.

Kromatine epigenetik modifikasyonlar, çevrenin gen transkripsiyonuna hazır olma üzerindeki etkisini yansıtabilir ve "eğitilmiş" veya hazır hale getirilmiş bir bağışıklık yanıtına neden olabilir. Bu çevresel uyarıcılar bireyden kaynaklanmayan, örneğin UV ışığına maruz kalma gibi dış kaynaklı olabilir, ancak aynı zamanda endojen uyarıcıları da içerebilir.

SLE kan ve doku çalışmaları, mRNA transkriptlerini tanımlayan teknolojilere dayalı olarak, SLE hastalarının çoğunda yer alan temel moleküler yolları haritalandırmıştır. IFN-I imzası, hastaların %60-85'inde gözlenir ve hücre tipleri arasında geniş bir şekilde ifade edilir, ancak monositlerde lenfositlere göre daha fazla sayıda IFN-I uyarılmış gen transkripti gözlenir ve bu ifade, etkin olmayan hastalık durumunda bile nispeten sürekli olarak devam eder. Birçok hastada granülositler, plazma hücreleri ve hücre döngüsü ile ilişkilendirilen ek transkript imzaları, azalmış bir doğal öldürücü/T regülatuar (Treg) hücre imzası ifadesi ile birlikte görülür.

Patogenez

Lupusun tanısal anlamda en özgün histopatolojik bulguları deri ve böbrek tutulumunda saptanmaktadır. Renal bulguları, Uluslararası Nefroloji Derneği'nin kriterlerine göre histolojik olarak sınıflandırılır (Tablo 1). Diffüz proliferatif glomerülonefrit (sınıf IV) bulgusu renal morbidite riskini önemli ölçüde artırır. Böbrek biyopsileri, SLE tanısını koymada ve hastalığı evrelemede yardımcıdır. İmmün kompleksler tipik olarak immüno globulin ve komplemanın "full house pattern" birikimi şeklinde görülür.

Karakteristik diskoid döküntü; hiperkeratoz, foliküler depolanma ve mononükleer hücrelerin dermoepidermal bileşke içine infiltrasyonu ile karakterizedir. Işığa duyarlı döküntülerin histopatolojisi spesifik olmayabilir, ancak hem etkilenen hem de etkilenmeyen derinin immüno floresan muayenesinde dermoepidermal bileşke içinde immün kompleks birikimi saptanabilir. Bu bulgu, SLE'ye özgü olan lupus bant testi olarak adlandırılır.

SLE'nin ayırt edici özelliği, kendi antijenlerine özellikle de nükleik asitlere karşı gelişen otoantikörlerin üretilmesidir. Bu hücre içi antijenler her yerde eksprese edilir, ancak genellikle hücre içinde gizlenir. Hücre nekrozu veya apoptoz sırasında antijenler salınır. SLE'de deri hücreleri UV ışığından kaynaklanan hasara karşı oldukça hassastır ve ortaya çıkan hücre ölümü, nükleik antijenler dahil hücre içeriklerinin salınmasına yol açar. Artmış apoptoz veya hücre kalıntılarını temizleme yeteneğinin bozulmuş olması, kan dolaşımındaki nükleik antijenlere uzun

Tablo 1. 2019 SLE EULAR/ACR Sınıflama Kriterleri

Klinik alanlar	Puan
Konstitüsyonel alan - Ateş	2
Mukokütanöz alan - Skar bırakmayan alopesi	2
- Oral ülser	2
- Subaküt kütanöz veya diskoid lupus	4
- Akut kütanöz lupus (malar döküntü veya yaygın makülopapüler döküntü)	6
Musküloskeletal alan - En az 2 eklemden sinovit veya hassasiyet	6
Nörolojik alan - Deliryum	2
- Psikoz	3
- Nöbet	5
Serozal alan - Plevral veya perikardiyal efüzyon	5
- Akut perikardit	6
Hematolojik alan - Lökopeni (<4000/mm ³)	3
- Trombositopeni (<100.000/mm ³)	4
- Otoimmün hemolitik anemi	4
Renal alan - 24 saatlik idrar protein 0,5 gr/gün'ün üstünde	4
- Sınıf II veya V lupus nefriti	8
- Sınıf III veya IV lupus nefriti	10
İmmünolojik alanlar Antifosfolipid antikor alanı - Anti-kardiyolipin pozitifliği (IgG, A veya M yapısında ve orta-yüksek titrede) veya - Anti-beta2 glikoprotein pozitifliği (IgG, A veya M yapısında ve orta-yüksek titrede) veya - Lupus antikoagülan pozitifliği	2
Kompleman alanı - Düşük C3 veya düşük C4	3
- Düşük C3 ve düşük C4	4
Spesifik otoantikör alanı - Anti-dsDNA antikor pozitifliği	6
- Anti-Sm antikor pozitifliği	6
*Tanı için, hastaların aşağıdakilerin hepsine sahip olması gerekir: (a) ANA ≥1: 80 (giriş kriteri) (b) Toplamda ≥10 puan (c) En az bir klinik kriter ** Her alanda en fazla bir kriterden puan alabilir. Bir alandaki en yüksek kriter toplam puana dahil edilmelidir.	

süre maruz kalmaya ve bağışıklık hücreleri tarafından tanınma fırsatının artırarak B hücrelerinin uyarılmasına ve otoantikör üretimine neden olabilir. Dolaşımdaki otoantikörler immün kompleksler oluşturur ve dokularda birikerek lokal kompleman aktivasyonuna, pro-enflamatuvar kaskadın başlamasına ve

nihayetinde doku hasarına yol açar. Çift sarmallı (ds) DNA'ya karşı oluşan antikörler, immün kompleksler oluşturabilir, glomerüllerde birikebilir ve glomerülofritte yol açan enflamasyonu başlatabilir. Bununla birlikte, birçok hastada dsDNA'ya karşı dolaşan antikörler vardır, ancak nefrit yoktur. Bu da otoantikörlerin SLE'de son organ hasarına yol açan tek neden olmadığını düşündürmektedir.

Hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık sistemi, SLE'de görülen immün disregülasyon ile ilişkilendirilmiştir.

Nötrofiller, özellikle düşük yoğunluklu granülositler ve nötrofil dışsal ağlar (NET'ler) dahil nötrofil ürünleri, uyarıcı nükleik asitlerin potansiyel bir kaynağı ve doğal bağışıklık sistemi aktivasyonu olarak kalmaktadır. NET'ler, vasküler endotel hücrelerini aktive edebilir ve hasar verebilir, lupus nefritli hastaların böbreklerinde enflamasyonu sürdürmek için adaydır ve küçük damar vaskülopatisini teşvik edebilir. Lupus nefritli hastalarda serum NET seviyeleri yükselmiş ve bu seviyeler proteinüri ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, aktif lupusta IL-33 (IL-1 sitokin ailesi üyesi) ile ilişkili olarak kan ve dokularda artmış NET'ler bulunmaktadır. Nötrofil defansinleri de NET'lerin IFN- γ üretimini indüklemeye katkıda bulunmaktadır.

SLE hastalarında IFN- γ üretiminin arttığı en dikkat çekici bulgu olmasına rağmen, monositler, makrofajlar ve lenfositler TNF (tümör nekroz faktörü), IL-1, IL-6, IL-10, IL-12 ve B-hücre aktivasyon faktörü (BAFF) dahil birçok çözünebilir ürün salgılar. Bunların birçoğunun bağışıklık sistemi aktivasyonuna katkıda bulunması muhtemelken, BAFF durumunda B-hücrelerinin hayatta kalması ve farklılaşması için de katkıda bulunabilir.

Hem B hem de T-hücreleri, SLE'de fonksiyonel bozukluklar göstermektedir. Aktif SLE'de, B-hücreleri, kendi antijenine maruz kaldıktan sonra otoantikör üretme yeteneklerini artırarak, bozulmuş toleransa ve artan otoreaktiviteye sahip olmaktadır. Ayrıca, BlyS/BAFF gibi sitokinler, anormal B-hücre sayısı ve fonksiyonuna neden olmaktadır. SLE'de T-hücresi anormallikleri ise hafıza T-hücrelerinin sayısında artış ve düzenleyici T-hücrelerin sayısında ve işlevinde azalma olarak sayılabilir. T-hücreleri anormal sinyal ve artan otoreaktivite gösterir. Sonuç olarak, normal apoptoz yollarıyla yıkılmaya karşı dirençli hale gelirler. Son dönemde, yetişkin SLE hastalarının %65'inde bir nötrofil imzası tanımlanmış ve yakın zamanda aktif lupus nefriti için potansiyel bir biyobelirteç olarak kabul edilmiştir.

Otoantikörler, özellikle immün komplekslerin bir parçası olarak nükleik asitlerle komplekslenmiş olanlar, SLE hastalarında dokuların enflamasyonu ve hasarının temel araçlarıdır. Lupus otoantikörlerinin ayrıca immünomodülatör işlevleri olduğu kabul edilmektedir; bu otoantikörler IFN- γ ve diğer enflamatuvar araçları indükleyebilirler.

Son incelemelerde açıklandığı gibi, plazmoblastlar ve uzun ömürlü plazma hücreleri lupus otoantikörlerinin üretiminde farklı rolleri olabilir. Plazmoblastlar, aktif lupus hastalarının

periferik kanında genişlemiş ve kolayca tespit edilirler ve anti-dsDNA otoantikörlerinin bir kaynağıdır.

Klinik Bulgular

SLE, çocukluk döneminde erişkin hastalardan daha ağır bir klinikte, aralıklı ya da persistan bulgular ile seyreder. Hastaların çoğunda konsitusyonel bulgular (ateş, kilo kaybı, yorgunluk ve iştahsızlık) vardır. Lenfadenomegalisi ve hepatosplenomegalisi olabilir. Çoğu hastada tipik malar rash gözlenir. Burun ve yanakları içine alan, nazolabial oluğun korunduğu bu döküntü (kelebek rash) %85'ten fazla hastada vardır. Diskoid döküntüden büllöz döküntüye kadar farklı şekillerde deri lezyonları olabilir. Ağrılı veya ağrısız eklem şişliği ile seyreden artrit görülebilir, genellikle sabah tutukluluğu de eşlik eder. Büyük ve küçük eklemleri etkileyen simetrik poliartrit en sık tutulum şeklidir. Tenosinovit sıklıkla mevcuttur, ancak eklem erozyonları veya diğer radyografik değişiklikler nadirdir. Böbrek tutulumu hem erişkin hem de pediatrik grupta morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Çocuk hastalarda %20-75 hastada nefrit, %18-50'sinde ise son dönem böbrek yetmezliği görülür. Çoğu zaman asemptomatik olarak seyreder. İzole hematüri ve/veya non-nefrotik proteinüri, akut nefritik sendrom, nefrotik sendrom olarak da gözlenebilir. Nöropsikiyatrik tutulum, hastalığın aktif veya remisyonda olduğu dönemde ortaya çıkabilir, baş ağrısı, kognitif bozukluktan ağır nöbet ve psikoza kadar çeşitlilik gösterir.

Semptomlar ve bulgular birkaç yıl içinde seri olarak gelişebileceğinden ve hepsi aynı anda mevcut olmayabileceğinden, tanı için uzun bir takip dönemi gerekebilir. SLE genellikle alevlenme ve remisyon dönemleri ile karakterizedir, ancak sinsi ve belirti vermeden uzun bir hastalık seyri de görülebilir.

Laboratuvar Bulguları

Akut faz yanıtlarında özellikle sedimantasyonda yükseklik vardır. SLE hastalarının %95-99'unda ANA testi pozitif saptanır. Bununla birlikte, ANA'nın SLE için özgüllüğü zayıftır, çünkü sağlıklı bireylerin %20 kadarında ANA test sonucu da pozitiftir. Anti-dsDNA antikörleri SLE için spesifiktir ve birçok bireyde özellikle nefriti olanlarda hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Anti-Smith (Sm) antikörü, spesifik olarak SLE'li hastalarda bulunmasına rağmen, hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir. Total hemolitik kompleman (CH50), C3 ve C4'ün serum seviyeleri aktif hastalıkta tipik olarak azalır ve genellikle tedavi ile düzelir. Hipergamaglobulinemi yaygın fakat spesifik olmayan bir bulgudur. Pıhtılaşma riskini artıran antifosfolipid antikörleri, SLE'li çocuk ve ergenlerin %66'sında bulunabilir.

ANA testi için öneriler:

• İzole kas iskelet sistem ağrıları olan çocuklarda bağ dokusu hastalığı için öykü ya da klinik bulgu yoksa ANA testi istenmemelidir

• Romatolojik hastalık bulgusu olan hastalar için tarama amaçlı İFA ntikor taraması istenmelidir

• SLE ve JIA tanısı kesinleşmiş bir hastada izlemde ANA testi tekrar edilmemelidir.

Tanı

Spesifik tanı kriteri yoktur. 1997 yılında yenilenen American College of Rheumatology (ACR) sınıflandırma kriterlerine göre dört kriterin varlığı SLE için spesifiktir (>%9). 2012 yılında, 1997 ACR kriterlerinden daha fazla immünolojik kriter içeren ve daha duyarlı (>%95) ancak daha az spesifik (%83) olan Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir. Bu sınıflama sisteminde: >4 kriter (en az bir klinik ve bir immünolojik) ya da ANA(+)/AntidsDNA + lupus nefriti (bx+) olması tanısaldır. EULAR/ACR sınıflandırma kriterleri 2019'da geliştirilmiş ve SLE için hem duyarlı (>%95) hem de spesifik (>%93) olduğu gösterilmiştir (ANA poz + 1 klinik kriter+ >10 puan).



Şekil 2.

Ne Zaman SLE'den Şüphelenelim?

- Halsizlik, ateş, artralji, myalji gibi non-spesifik yakınmaları olan adolesan kızlar
- Bu yakınmalara eşlik eden lokopeni, özellikle lenfopeni
- ANA pozitif ITP
- Antibiyotik/anti tüberkülo tedaviye yanıtızlık
- Artralji, döküntü, ateş, kilo kaybı ve idrar da anormal bulguları olan adolesan kızlar
- Açıklanamayan multisistemik hastalık.

Tedavi

Tedavide amaç organ hasarını önlemek ve hastalık aktivitesini, komorbiditeleri ve ilaç toksisitesini kontrol altına alarak yaşam kalitesini artırmaktır. Böbrek tutulumu ve şiddeti sıklıkla lupus tedavisinde ana belirleyicidir.

Neonatal Lupus Eritematozus

SLE'den farklı bir antite olan neonatal lupus eritematozus (NLE), yenidoğanda ortaya çıkan birkaç romatizmal hastalıktan biridir. NLE, fetüsün otoimmün bir hastalığı değildir. Maternal immüoglobulin G otoantikörlerinin plasentayı geçip fetal dolaşıma girmesi ile pasif olarak edinilen otoimmüniteden kaynaklanır. NLE olgularının büyük çoğunluğu maternal anti-Ro (anti-SSA), anti-La antikörleri (anti-SSB) veya antiribonükleoprotein (anti-RNP) otoantikörleri ile ilişkilidir. Maternal otoantikörlerin varlığı tek başına hastalığa neden olmak için yeterli değildir. Anti-Ro ve anti-La antikörleri olan annelerden doğan bebeklerin sadece %2'sinde neonatal lupus gelişir. NLE'li bebeklerin kardeşlerinin NLE geliştirme oranı ise %15-20'dir.

Juvenil Dermatomyozit

İdiopatik enflamatuvar miyopatiler, sıklıkla proksimal kaslarda güçsüzlük ve enflamatuvar bulgular ile seyreden heterogenez bir hastalık grubudur. Dermatomyozit, polimiyozit, inklüzyon cisimciği ile miyozit ve amiyotik serratomyozit. Juvenil dermatomyozit, deri ve kas tutulumu ile seyreder.

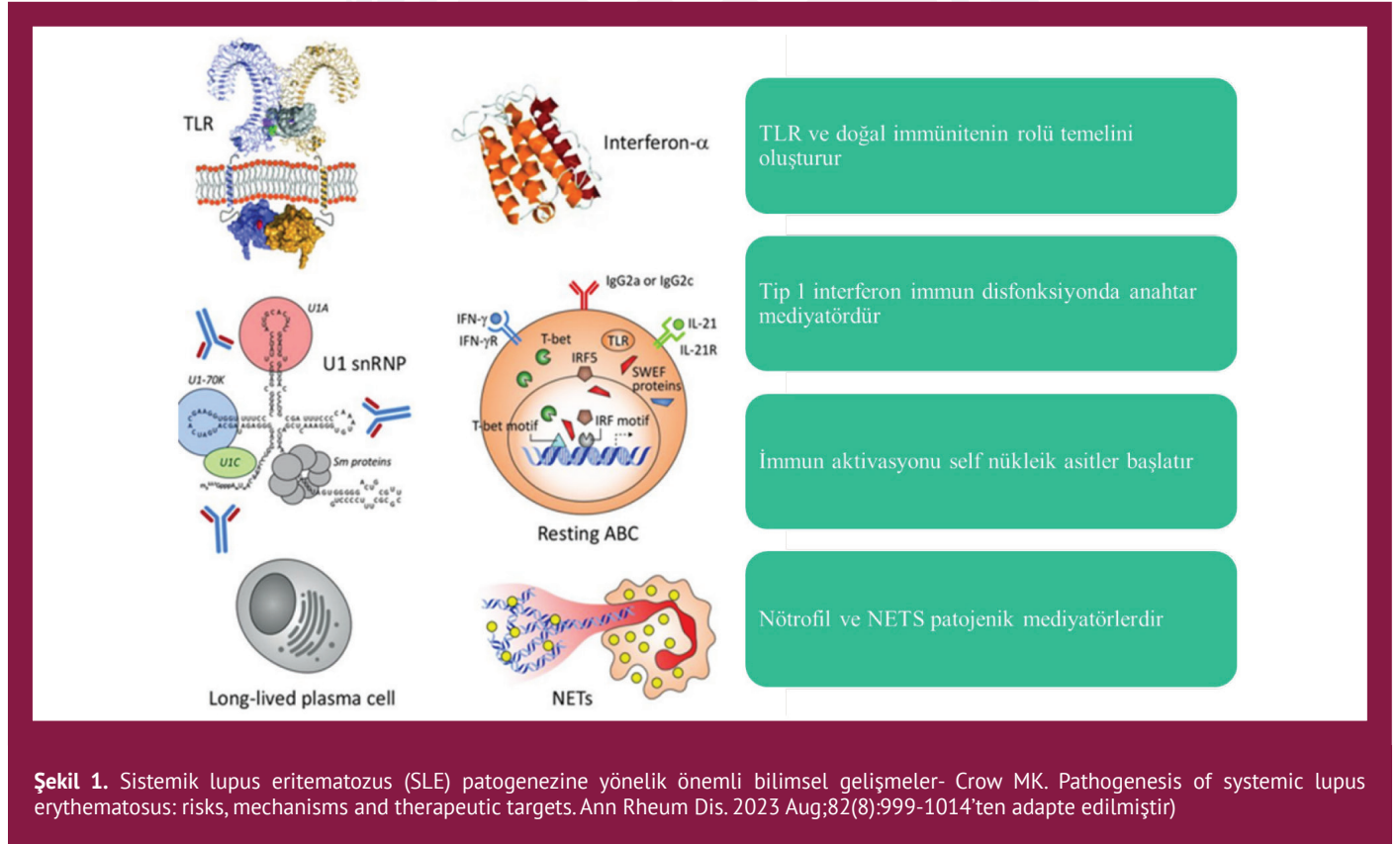
Klinik Özellikler

Deri Bulguları

jDM'de gözlerin etrafında periorbital ödem, göz kapaklarında heliotrop döküntü, eklemlemlerin ekstansör yüzeylerinde Gottron papülleri gibi deri bulguları görülmektedir. Döküntüler kas bulgularının öncesinde veya sonrasında ortaya çıkabilmektedir.

Kas Güçsüzlüğü

Kas zayıflığı, jDM'nin primer semptomlarından biridir ve genellikle simetrik olarak omuz ve kalça çevresinde bulunan proksimal kaslar etkilenmektedir. jDM hastaları kas güçsüzlüğüne bağlı olarak günlük hayatta genellikle yürüme



veya merdiven çıkmada zorluk, oturma pozisyonundan ayağa kalkamama, ellerini omuz seviyesinden yukarı kaldıramama ve nesnelere taşıyamama gibi problemler yaşamaktadırlar. Kas güçsüzlüğü tüm kas gruplarını etkilemekle birlikte ağırlıklı olarak gövde kaslarını, ön boyun fleksörlerini ve ekstremitelerdeki kaslarını etkilemektedir.

Tanı Kriterleri

jDM için tanı kriterleri 1975 yılında Bohan ve Peter tarafından belirlenmiştir. Karakteristik cilt döküntüsünün (Gottron papülü veya heliotrop döküntü) yanında iki kriterin daha olması olası jDM olarak kabul edilirken; kesin jDM tanısı için karakteristik deri döküntüsünün yanında üç kriterin daha sağlanması gerekmektedir. Bohan ve Peter kriterleri dışında Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) ve Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tarafından, 2017 yılında juvenil idiyopatik enflamatuvar miyopatiler için biyopsilerle daha yüksek duyarlılık (%93) ve özgüllük (%88) gösteren yeni bir sınıflandırma kriteri belirlenmiştir.

Juvenil Skleroderma

Çocukluk çağında skleroderma, sistemik skleroz (SS) ve morfea olarak da adlandırılan lokalize skleroderma (LS) olarak iki gruba ayrılmıştır. Juvenil sistemik skleroz (jSS), LS'ye göre çocuklarda daha nadir gözlenip tüm SS hastalarının %10'unu oluşturmaktadır. Deri ve deri altı dokularda abartılı kollajen üretimine bağlı fibrozisin neden olduğu deride sertleşme ve deri atrofisi hastalığın tipik bulgusudur. Her iki hastalık grubunun alt tipleri olup, deri dışı bulgularla seyredebilir. LS'de iç organ tutulumu neredeyse hiç beklenmezken, jSS'de

gastrointestinal sistem (GİS), akciğer, kas-iskelet sistemi ve damarsal yapıların tutulumu değişik düzeylerde gözlenmektedir. Morbidite ve mortalite riski, hayatı tehdit eden akciğer, kalp, iç organ fibrozisi ve vaskülopati nedeniyle jSS'de yüksektir. LS'de ise deri dışı tutulumu bağlı, şekil ve fonksiyon bozuklukları daha ön plandadır. Hastalığın başlangıcı genellikle sinsidir. İzole Raynaud fenomeni ile birlikte antinükleer antikor (ANA) pozitifliği ve tırnak dibi kapilleroskopik incelemede kapiller değişiklikler genellikle hastalığın ilk bulgusudur.

KAYNAKLAR

1. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1151-1159.
2. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:736-745.
3. Groot N, de Graeff N, Marks SD, Brogan P, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1965-1973.
4. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.
5. Klein-Gitelman MS, Beresford MW. Systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease, and undifferentiated connective tissue disease. In: Petty RE, Laxer ML, Lindsley CB, Wedderburn LR, Mellins ED, Fuhlbrigge RC editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology* (8th ed). Philadelphia: Elsevier; 2021:295-329.
6. Sadun RE, Ardoin SP, Schanberg LE. Systemic lupus erythematosus. In: Kliegman RM, St. Geme J, Bonita M.D. Stanton, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, Behrman RE editors. *Nelson Textbook of Pediatrics* (21th ed). Philadelphia: Elsevier; 2021:e5232-5258.

e- Sık Görülen Vaskülitler

Prof. Dr. Betül Sözeri

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Giriş ve Tanım

Vaskülit, kan damarlarının nötrofilik, eozinofilik, mononükleer enflamasyonu olup, vasküler sistemde tıkanma, daralma ve anevrizma ile sonuçlanmaktadır. Etiyolojik nedenlerine göre; primer ve sekonder vaskülitler olarak değerlendirilir. Sekonder vaskülitler, ilaçlar, enfeksiyonlar, maligniteler ve romatizmal hastalıklara bağlı gelişebilmektedir. Vaskülit insidansı erişkin ve çocukluk çağında düşüktür (<1/100.000), pediatrik hastalıkların %1-6'sını oluşturmaktadır. Her hastalık için görülme sıklığı değişmekle birlikte, toplumlar arasında değişmektedir. Çocukluk çağında Henoch Schonlein Purpura (HSP) ve Kawasaki hastalığı (KH) Türkiye'de en sık görülen vaskülitlerdir. Bu çatı altında değerlendirilen hastalıkların her biri için etiyoloji ve patogeneze değişmekle birlikte genel olarak, ilaçlar, enfeksiyonlar gibi tetikleyici faktörler vasküler alanda enflamatuvar yollarda aktivasyona yol açarak damarda lökositoklastosis, oklüzyon, trombüs, iskemi, hemoraji ve/veya perforasyona neden olmaktadır. Vaskülitler, tutulan damar boyutuna göre tanımlanır; küçük çaplı damarlar (kapiller, arterioller ve post kapiller venüller), orta çaplı damarlar (renal, mesenterik ve koroner arterler) ve büyük çaplı damarlar (aorta ve proksimal dalları). Aynı zamanda tutulan damardaki histolojik bulgular ve antikor (anti nötrofilik sitoplazmik antikor-ANCA) varlığına göre de sınıflama yapılabilir. 2012 yılında yayınlanan uluslararası ortak bildiriye vaskülitlerin sınıflama yapılırken patolojik tanılarına göre isimlendirmeleri önerilmiştir. Bu yeni sınıflamanın çocuk hastalar için de uygunluğu değerlendirilmiştir. Tablo 1'de çocukluk çağında kullanılması önerilen vaskülit sınıflaması sunulmuştur.

Genel olarak değerlendirildiğinde, yüksek ateş, kilo kaybı, deri bulguları (palpabl purpura, livedo retikularis, nodül, ülser), nörolojik bulgular, artralji, artrit, myalji, hipertansiyon, hematüri, renal yetmezlik, pulmoner hemoraji, myokardiyal iskemi gibi bulguları olan hastalarda vaskülit olasılığı düşünülmelidir. Her bir hastalık için ayrı ayrı bildirilmiş sınıflandırma kriterleri mevcuttur ancak bu sınıflama kriterleri tanı koymak için geliştirilmemiştir. Bu bölümde çocukluk çağında sık görülen vaskülitler hakkında detaylı bilgi verilecektir.

Tablo 1. Çocukluk çağı vaskülitlerinin sınıflandırılması

Büyük çaplı damar tutulumu	Takayasu arteriti
Orta çaplı damar tutulumu	Poliarteritis nodosa Kutanöz poliarteritis nodosa Kawasaki hastalığı
Küçük çaplı damar tutulumu	
• Granulomatöz	Granulomatöz polianjiitis Eozinofilik granulomatöz polianjiitis
• Granulomatöz olmayan	Mikroskopik polianjiit IgA vaskülit (Henoch Schönlein P) İzole kutanöz lokositoklastik vaskülit Hipokomplementemik ürtikeriyal vaskülit
Diğer vaskülitler	Behçet hastalığı Enfeksiyona bağlı vaskülitler Bağ doku hastalıklarına bağlı vaskülitler İzole santral sinir sistemi vaskülitleri Cogan sendromu Sınıflandırılmayan vaskülitler

IgA Vaskülit/HSP

Çocukluk çağıının en sık görülen vaskülitidir ve yıllık görülme insidansı yaklaşık 14-20/100.000'dir (6,1-22,4/100.000). Yaşamın ilk dekatında daha fazla, en sık 4-5 yaşlarında rastlansa da 2 yaş altında nadiren (akut infantil hemorajik ödem) görülür. Erkeklerde kızlardan daha fazla görülmektedir (1,2-1,8/1).

Kesin etiyolojisi bilinmemektedir ancak, direkt kanıtlar olmasa da sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyon etkenleri (group A β -hemolytic *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma*, ve *adenovirüs*) suçlanmaktadır. Bildirilmiş olan ailesel olgular nedeniyle etiyolojide genetik yatkınlık da olduğu düşünülmektedir.

Klinik olarak trombositopeni olmadan, deriden hafif kabarıklık, basmakla solmayan, alt ekstremitelerin distal ve ekstensor yüzleri ile gluteal bölgede yoğunlaşan purpura karakteristik deri lezyonudur. Lezyonlar nadiren bülloz ya da nekrotik olabilir. Purpura basınç gören bölgelerde simetrik olarak yoğunlaşır,

tipik olarak 3-10 gün sürer sonrasında ilk 4 ay içinde tekrarlama olabilir. Döküntü dışında el ve ayak sırtında, periorbital alanda, dudak, skrotum ya da skalpdeki subkütan ödem de sık görülen bir bulgudur. Hastaların %75'inde kas iskelet sisteminde tutulum olmaktadır. Büyük eklemlerde deformite bırakmayan kendini sınırlayan artrit çoğunlukla 2 hafta içinde geriler ancak tekrarlar. Eritem ve effüzyon olmaksızın oluşan periartiküler alanda yumuşak doku şişliği ve hassasiyet de sık görülen bulgudur. Hastaların çoğunda görülebilen (%80) gastrointestinal bulgular içinde, karın ağrısı, kusma, diyare, paralitikleus ve melana yer alır. İntussepsiyon, mezenterik iskemi ve instestinal nadir görülen ancak mortalite ile sonuçlanabilecek diğer durumlardır. Böbrek tutulumu potansiyel en büyük tehlikeyi oluşturan ve en ciddi sekeli bırakan olaydır. Hastaların %30'unda, mikroskopik hematüri, proteinüri, hipertansiyon, nefritik/nefrotik sendrom ve/veya böbrek yetmezliği ile ortaya çıkabilir. Hastaların %1-2'sinin son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebildiği bildirilmiştir. Hipertansiyona bağlı ortaya çıkabilen ensefalopati (PRES) ya da santral sinir sistemi vaskülitine bağlı ortaya çıkan; bilinç kaybı, kraniyal/periferik nöropati ve davranış değişiklikleri olabilecek nörolojik sistem bulgularıdır. Daha az sıklıkla göz, kardiyak ya da pulmoner tutulum, orşit ve testis torsiyonu hastalarda bildirilmiştir.

Hastalığa özgü bir laboratuvar bulgusu yoktur. Akut faz göstergeleri hafif artabilir. Sıklıkla gaitada kan pozitif bulunabilir. Otoantikör testleri negatiftir. Serum IgA değeri sıklıkla yüksektir ancak rutin olarak test edilmesi önerilmez. Renal tutulumun değerlendirilmesi için kan basıncı, idrar analizi ve serum kreatinin ölçümü mutlaka yapılmalıdır. İntusepsiyon ya da barsak duvarı ödemi ultrasonografi ile saptanır.

HSP/IgAV tanısında Ankara 2008 kriterleri olarak bilinen EULAR/PRINTO/PRES tanı kriterleri kullanılır. Yukarıda özellikleri anlatılan purpura ana kriter olmak üzere karın ağrısı veya artrit ya da artralji veya böbrek tutulumu veya etkilenen dokuda IgA birikimin olması kriterlerinden en az birinin varlığı %100 duyarlılık ve %87 özgüllükle HSP tanısını desteklemektedir. Ancak ana kriter olan purpura yok veya tipik değilse, patolojik korelasyon gerekliliği vurgulanmaktadır. Ayırıcı tanı, poststreptokokal glomerülonefrit, hemolitik üremik sendrom, koagülopatiler, el-ayak-ağız hastalığı, sistemik lupus eritematozus ve küçük damarları tutan diğer vaskülitler ile yapılmalıdır. İnfantil hemorajik ödem, 2 yaş altı çocuklarda görülen izole kutanöz lokositoklastik vaskülitir. Ateş, yüzde, skrotum, el ve ayaklarda ekimotik döküntü (genellikle HSP döküntüsünden büyük) vardır. İç organ tutulumu yoktur. Laboratuvar bulgularında özellik yoktur.

Genellikle yeterli hidrasyon, beslenme ve analjezi gibi destek tedaviler yeterli olmaktadır. Ancak akut dönemde morbidite ve mortaliteyi belirleyen ağır GİS tutulumunda ve geç dönem sekellerde önemli olan ciddi böbrektutulumunda başta steroidler olmak üzere immünosupresifler ve ağır olgularda İVİG ve

plazmaferez tedavileri gerekebilmektedir. Hastaların prognozu genel olarak iyidir, ortalama 4 hafta içinde hastalık kendi kendine sınırlanır. Ancak, tanıdan sonra 4-6 içinde hastaların %15-60'ında en az bir kez tekrarlama görülebilmektedir. Uzun dönemde prognoz, GİS ve renal tutulumun şiddeti ve süresi ile ilişkilidir. Kronik böbrek hastalığı %1-2 hastada bildirilmiştir. Renal transplantasyon sonrası tekrarladığı bildirilmiştir.

Kawasaki Hastalığı

KH çocukluk çağına özgü, en sık olarak 6 ay-5 yaş arasında gözlenen sistemik bir vaskülitir. Hastalık ilk olarak 1962 yılında Dr. Tomisaku Kawasaki tarafından tanımlanmış olup, 1967 yılında literatürde bildirilmiştir. Sıklıkla Asya toplumlarında görülen KH, Türkiye'de tüm vaskülitler içinde %9 olarak bildirilmiştir.

Etiyolojisi henüz aydınlatılamamıştır. Kış ve ilkbahar dönemlerinde epidemik şeklinde seyretmesi (Japonya'da 1979, 1982 ve 1986 yıllarında) nedeniyle hastalığı tetikleyen faktörün enfeksiyöz bir ajan olduğu hipotezi üzerinde yoğunlaşmaktadır. Farklı merkezlerde yapılan gen analizi çalışmalarında bazı genlerde [tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin (IL)-18, HLA E, ITPKC, FAM167A-BLK, CD40, TGF β , FCGR2A] saptanan tek nükleotid polimorfizmlerinin hastalığa yatkınlığa neden olduğu ileri sürülmüştür. Baskın olarak orta çaplı damarları (koroner, aksiller, subklavian, femoral, popliteal ve brakial arter) etkileyerek dilatasyona neden olur. Hastalığın ilk 2 haftalık döneminde (1. faz) koroner damar duvar boyunca nötrofilik nekrotizan arterit olur, saküler anevrizma bu dönemde gelişebilir. Hastalığın 2. fazında lenfosit, plazma hücre ve eozinofilden zengin subaküt/kronik vaskülit vardır ve zaman içinde fusiform anevrizma gelişebilmektedir. Subaküt/kronik vaskülit nedeniyle hasarlanan damarda ilerleyici stenoza neden olabilecek düz kas myofibroblast hücre gelişimi olur.

KH'de görülen ateş, tipik olarak yüksek ($\geq 38,3$ °C), tekrarlayıcı ve antipiretik tedaviye yanısızdır. Tedavisiz hastalarda ateş süresi genel olarak 1-2 hafta olup 5 gün ile 3-4 hafta arasında değişir. Ateşe ek olarak 5 temel klinik karakteri vardır: 1) Her iki konjunktivada eksudatif olmayan, limbusu koruyan konjunktivit, 2) ağız boşluğu ve dudaklarda eritem (dudaklarda eritem ve çatlaklar, orofarenkste hiperemi, çilek dili), 3) el ve ayaklarda eritem ve şişlik, parmak uçlarında soyulma, 4) polimorf karakterli ve daha çok gövdede görülen döküntü (makulopapüler, eritema multiforme, psöriatik, ürtikeriyal ya da mikropüstüler), 5) süpüratif olmayan genellikle tek taraflı servikal lenfadenopati (en az 1,5 cm çapında). Akut dönemde perineal soyulma da sık görülen bulgulardan biridir. Parmaklarda görülen soyulmalar hastalığı başlangıcından 2-3 hafta sonra başlar ve el ve ayaklara ilerleme gösterebilir. Tipik bulgular dışında GİS bulguları (kusma, diyare, karın ağrısı) %60 hastada, rinore ve öksürük gibi solunum bulguları %35 hastada görülebilir. Aşırı irritabilite, hafif hepatit, safra kesesi hidropsu, üretrit, meatit, steril piüri ve

artrit diğer bulgulardır. Kardiyak tutulum, hastalığın hem akut hem de kronik döneminde ana morbidite ve mortalite nedenidir. Akut dönemde endokard, miyokard, perikard, kapakçıklar, ileti sistemi ve koroner arterler tutulabilir. Klinik olarak hastada hiper dinamik prekordiyum, taşikardi, gallop ritmi ve üfürüm saptanabilir. Perikardiyal efüzyon sık bir bulgu değildir ve kardiyak tamponada neden olacak kadar yoğun perikardiyal efüzyon gözlenmesi beklenmez. Miyokardit çoğu hastada akut dönemde görülebilir ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna ve kardiyak şok tablosuna neden olur. Koroner anevrizma, akut dönemde saptanırsa da, en sık subaküt dönemde gözlenir. Anevrizmalar en sık olarak proksimal sol ön inen arter ve proksimal sağ koroner arterde gözlenir.

Hastalık için özgül bir laboratuvar bulgusu yoktur. Belirgin bir akut faz yanıtı yüksekliği mevcuttur. C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği ile toksik granülasyonun eşlik ettiği nötrofilik lökositoz beklenen bulgulardır. Normokrom normositer hafif bir anemi olabilir. Hastalığın 2-3. haftasında trombositoz görülebilir. Anevrizma saptanması ve izleminde ekokardiyografi kullanılır.

Tanı için en az 4 gün süren ateşe eşlik eden temel klinik bulgulardan 4'ünün varlığını içeren kriterler kullanılır. Atipik ya da inkomplet KH, hastada persiste eden ateşe eşlik eden 4'ten az klinik bulgu vardır. Çoğunlukla süt çocuğu döneminde bu grup destekleyici laboratuvar bulguları ve EKO ile tanı doğrulanır. Bu nedenle 6 aydan küçük bir hastada 7 günden uzun açıklanamayan ateş yüksekliği olması halinde mutlaka EKO incelemesi yapılması önerilir. Adenovirüs, kızamık, kızıl gibi enfeksiyonlar, sistemik juvenil idopatik artrit, serum hastalığı, toksik şok sendromu ve Stevens-Johnson sendromu ile ayırıcı tanı yapılmalıdır.

KH'de tedavinin amacı akut enflamasyonu kontrol altına almak ve koroner anevrizma gelişimini engellemektir. KH tanısı konulduğunda 2 gr/kg'den 12 saatlik infüzyon ile gidecek şekilde İVİG verilmesi önerilir. İVİG tedavisinin en etkili olduğu dönem ilk 10 gündür. Eğer 10 günü geçtikten sonra tanı alan hastada ateş devam ediyorsa veya akut faz yüksekliği devam ediyorsa veya EKO'da koroner arter anomalisi saptanırsa İVİG verilmesi önerilir. Yine başlangıç tedavisi olarak, eğer bir kontrendikasyon yok ise, İVİG ile aynı anda aspirin 80-100 mg/kg/gün (4 eşit dozda, oral) başlanması ve İVİG tedavisi ile hastanın ateşi düştükten 48-72 saat sonra aspirinin anti-trombosit doza (3-5 mg/kg/gün, tek doz) düşülmesi önerilir. İlk doz İVİG sonrası ateşi 36-48 saat içinde düşmeyen hastalar veya bu dönemde ateşi düşüp tekrar çıkan hastalar İVİG dirençli olarak kabul edilir. İVİG direnci tüm Kawasaki hastalarının %15'inde gözlenir. İVİG dirençli hastalarda ikinci doz İVİG, kortikosteroid ya da infliksimab verilebilir. İVİG direnci ve artmış KAA riskini öngörebilmek için Kobayashi skorlama sistemleri geliştirilmiştir. KH'de olguların %80'i hiçbir tedavi almasa bile sekelsiz iyileşir. Tedavisiz hastaların yaklaşık %20'sinde KAA gelişir. İlk 10 gün

ideal olarak 7 gün içinde tanı konulması koroner arter tutulumu açısından iyi prognozla ilişkilidir.

Poliarteritis Nodosa (PAN)

PAN çoğunlukla orta çaplı arterlerin duvarları boyunca anevrizmatik nodüller ile karakteristik nekrotizan bir vaskülitir. Türkiye'de en sık görülen sistemik vaskülitler olan IgA vaskülit (HSP) ve Kawasaki hastalığından sonra üçüncü sıklıkta olduğu bildirilmiştir. Cinsiyet dağılımına bakıldığında çocuklarda fark saptanmasa da erişkinlerde daha sık olarak erkek cinsiyet ön plandadır.

Streptokokal enfeksiyonlar, bakteriyel süper antijenler, hepatit B, parvovirüs B19, sitomegalovirüs ve HIV gibi viral hastalıklar gibi tetikleyiciler immünolojik bir sürecin başlatır ve ardından hücre adezyon moleküllerinin, sitokinlerin, hücre büyüme (Growth) faktörlerinin, kemokinlerin, nötrofillerin ve T/B hücrelerinin dahil olması ile patogeneze şekillenir.

Halsizlik, özelliği olmayan ateş, kilo kaybı, iştahsızlık, genel bir düşüklük hali, karın ağrısı, farklı türden deri bulguları (livedo retiküleristen nekrotik lezyonlara kadar), yaygın kas ağrısı, artralji veya nadiren artrit gibi kas iskelet sistemi bulguları sıklıkla hastaların başvuru yakınmalarıdır. Deri lezyonları değişikdir. Nadiren IgA vaskülit ile karışabilir, fakat aynı zamanda nekrotik lezyonlar tabloya eşlik edebilir ve periferik gangrenler olabilir. Sindirim sistemi tutulumları barsaklarda kanamalar veya perforasyonlar, akut batın ve karaciğer enfarktleri şeklinde kendini gösterebilir. Böbrek tutulumu ise daha çok hematüri, proteinüri, hipertansiyon, akut böbrek hasarı, renal ve perirenal hematomlar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Nörolojik tutulum hem merkezi hem periferik tutulum olarak belirginleşebilir. Özellikle mononöritis multipleks, fokal defektler, hemipleji, görme kayıpları ve organik psikozlar hastalıkla birlikte olabilen nörolojik bozukluklardır. Diğer sistem tutulumlarında erkek çocuklarda testis tutulumu ve iskemik kalp hastalıklarının ortaya çıkışı, solunum sistemi tutulumu da gelişebilecek klinik durumlardandır.

Hastalık için özgül bir laboratuvar bulgusu yoktur. Belirgin bir akut faz yanıtı yüksekliği mevcuttur. Görüntüleme ile renal, çölyak, mezenterik veya vücudun bir başka bölgesindeki arterlerde anevrizma saptanır. Karakteristik histopatolojik değişiklikleri, damar duvarı çevresinde veya içinde granulosit ve monositler seyreden şiddetli enflamatuvar yanıt, nekrotizan vaskülit ve onunla beraber ortaya çıkan damar duvarındaki fibrinoid nekrozdur.

Yukarıda bahsi geçen vaskülit sınıflandırma kriterlerine göre histopatolojik olarak daha ön planda orta çaplı arterlerde veya küçük çaplı arterlerde nekrotizan vaskülit bulgusu ya da anjiyografi ile gösterilmiş daha ön planda orta çaplı arterlerde veya küçük çaplı arterlerde anevrizma, darlık (stenoz) veya tıkanma (oklüzyon) saptanması zorunlu olarak kabul edilmiştir.

Bu zorunlu kriterlerden herhangi birine ilave olarak sıralanan 5 kriterden (deri tutulumu, myalji/kas hassasiyeti, hipertansiyon, periferiknöropati, böbrek tutulumu) sadece birinin varlığı sınıflandırma için yeterli kabul edilmiştir.

İlk 3-6 ayda remisyonu sağlamak için yüksek doz kortikosteroid ve ilave olarak sitotoksik ajan (siklofosfamid) önerilen tedavi yöntemidir. Sonrasında daha az agresif bir immünosupresif tedavi ile devam edilir.

Takayasu Arteriti (TA)

TA aorta ve ana dallarını etkileyerek dilatasyon, oklüzyon, stenoz ve/veya anevrizmaya neden olabilen kronik, otoimmün, granümatöz ve enflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık daha çok 10-40 yaşları arasında görülmekte, %80-90 oranında kadınları etkilemektedir. Çocuk hastaların çoğunda ortalama 13 yaşında görülür.

Genetik olarak HLA-B52 ve daha az oranda B39 ile ilişkisi tespit edilmiştir. Yapılan son çalışmalarda IL-12B ve FCGR2A/3A ile ilişkili tek nükleotid polimorfizmleri tespit edilmiştir. Hastalığın patogeneğinde hücreli aracılı immünite önemli rol oynamaktadır. Vasovazorumdan başlayan enflamasyon; TNF- α , interferon- γ , IL-12, IL-18 gibi Th-1 aracılı sitokinler vasıtasıyla granülom formasyonuna yol açmaktadır. Th-17 aracılı IL-6 ve IL-23 gibi sitokinlerde vasküler hasara katkıda bulunmaktadır.

TA tanısı zordur, çünkü erken hastalık belirtileri genellikle özgül değildir. Çocuklarda en sık görülen klinik bulgular erken dönemde hipertansiyon, baş ağrısı, ateş, dispne, kilo kaybı, kusma, karın ağrısı ve kas-iskelet sistemi bulgularıdır. Gelişen stenoz sonucu azalmış kan akımına bağlı organa spesifik bulgular arasında ise

kladikasyon, azalmış nabız, sekonderkardiyak hastalık, baş ağrısı ve inme görülebilmektedir.

Laboratuvar değişiklikleri enflamasyonu destekler niteliktedir. Konvansiyonal ya da MR/BT anjiyo ile büyük damarlarda, aorta ve aortanın büyük dallarında, dilatasyon, anevrizma ve stenoz saptanır.

Erken dönemdeki özgül olmayan bulgular nedeniyle tanı çoğunlukla gecikmektedir. Ortalama tanı süresi 6 ay-2 yıl arasında değişmektedir. Çocukluk çağı TA tanısı için kullanılan EULAR/PRINTO/PRES kriterleri olarak anjiyografi anormalliklerine ek olarak en az bir klinik bulgu; nabız alınamaması veya kladikasyon, kan basıncı farkı, büyük arterler üzerinde üfürüm, hipertansiyon ve akut faz reaktanlarında yükseklik sayılmaktadır. Bu kriterlerin duyarlılığı %100, özgünlüğü ise %99,9 olarak tespit edilmiştir. Yüksek doz kortikosteroid ve ilave olarak sitotoksik ajan önerilen tedavi yöntemidir

KAYNAKLAR

1. Sivaraman V, Fels EC, Ardoin SP. Vasculitis Syndromes In: Kliegman RM, St Geme J W, Blum N J, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM eds. Nelson Textbook of Pediatrics 21st ed. Elsevier. 2019;1316-1324.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. Arthritis Rheum. 2013;65:1-11.
3. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteriafor Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II. Final classification criteria, Ann Rheum Dis. 2010;69:798-806.
4. Mir S, Yavascan O, Mutlubas F, et al. Clinical outcome in children with Henoch-Schönlein nephritis. Pediatr Nephrol. 2007;22:64-70.
5. Ozen S: Update in paediatric vasculitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009;23:679-688.



BÖLÜM 17

ACİL PEDIATRİ



ACIL PEDIATRİ

a- Vital Bulgular ve Acil Durumun Değerlendirilmesi

Dr. Öğrt. Üyesi Sevgi Akova

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği, İstanbul, Türkiye

• Vital canlı, hayati, yaşamsal ve yaşamla ilgili anlamındadır.

Yaşamsal belirtiler aşağıdakilerle değerlendirilir:

- Nabız,
- Solunum
- Kan basıncı,
- Deri: Isı, renk, görünüm,
- Kalp tepe atımı,
- O₂ satürasyonu,
- Kan basıncı,
- Solunum sayısı,
- Vücut ısısı.

Vücut Isısı

Hastanın "ateşine bakma" şeklinde ifade edilir. Ateş vücut ısısının belli değerinde üzerinde olmasıdır.

Isı regülasyonunu sağlayan hipotalamus, vücut ısısını 37 °C olarak korumaya ayarlamıştır. Bu kontrole ayar noktası denmektedir. Hipotalamus, termoregülatuar merkez, tetikleyici faktörlerdir (endojen ve eksojen pirojenler). Eksojen pirojenler; direkt, endojen pirojenlerin salınımını artırarak etki gösterir. Endojen pirojenler; interlökin-1(IL-1), IL-6, TNF-alfa ve interferonlardır.

Normalde vücut ısısı gün boyunca diurnal bir değişim gösterir. Sabahın erken saatlerinde ölçülen ısı en düşüktür ve bu fark akşamın erken saatleri ile karşılaştırıldığında yaklaşık 1 °C kadar olabilir.

Vücut ısısı normal değerleri aşağıdaki gibidir.

Aksiller: 34,7-37,4 °C

Oral: 35,5-37,5 °C

Rektal: 36,6-38 °C

Timpanik: 35,8-37,8 °C

Vücut ısısı değerlendirmede çeşitli ölçüm yöntemleri vardır. Bu yöntem hızlı ve non-invaziv olması tercih edilir.

Ölçüm Yerlerine Göre Farklar

Rektal > timpanik > oral > aksiller

Rektal

Aksiller + 0,64 °C

Timpanik aksiller + 0,26 °C

Oral

Aksiller + 0,19 °C

Rektal ısı

Pratik değil, önerilmiyor. Kullanıldığı durumlar: Oral ve aksiller yolla vücut ısısı alınmayan durumlarda, bilinçsiz ve zayıf hastalarda. Ölçüm, termometre yağlandıktan sonra; bebeklerde 1,25 cm, çocuklarda 2,5 cm, yetişkinlerde 3,8 cm anüse doğru yerleştirilir. Termometre 2-4 dk bekletilir.

Rektal yoldan normal ısı değeri 37 °C'dir. Kullanılmadığı durumlar ise, normal yenidoğan bebekler, rektum ameliyatı geçirenler, rektum ve perianal enfeksiyon olan çocuklardır.

Koltuk altı ısısı

Yakın zamana kadar en sık kullanılan yol idi. Derece aksiller fossaya yerleştirilerek ölçüm yapılır.

Koltuk altı kuru olmalıdır. En az üç dakika beklenmelidir. Deri kan akımının bozulduğu şok gibi durumlarda yanlış sonuç verebilir. Her yaşta kullanılabilir. Elde edilen değerler: 36,5-37,0 °C'dir.

Ağızdan ısı

Az kullanılan bir yoldur. Dil altına yerleştirilir. En az üç dakika beklenmelidir. Koltuk altı ısıya göre 0,5 °C yüksektir.

Orta kulak ısısı

Özel cihaz gerektirir. Santral ısının ölçülmesinde yardımcıdır. Koltuk altı ısıdan biraz yüksektir. Her yaş grubunda kullanılabilir.

Deri yüzeyinden ısı

Günümüzde sıklıkla kullanılan yöntemdir. Isı problemlerinin kullanımı aracılığı ile deri yüzeyinden hızlı, non-invaziv genellikle güvenilir bir ölçüm şeklidir.

Nabız

Kalbin sistolik ve diastolik basınç farkından dolayı damarlar üzerinde hissedilen basınç dalgasıdır.

İki amaçla değerlendirilir: Kalbin hızı, ritmi ve kasılma gücüne bakmak ve periferik damar hastalıklarının + tanımlanmasıdır.

Nabız muayenesi bir yaşın altında çocuklarda üst kolda dirsek ile omuz arasında işaret ve orta parmak ile brakial arter palpe edilerek yapılır. Diğer bir yol da femoral arterin palpasyonudur. Bir yaş üstü hastalarda ise 2-3. parmak ile trakea ile sternokleidomastoid kas arasındaki karotid arter palpe edilerek yapılır. Palpasyon 10 saniyeden uzun süreli yapılmamalıdır. Nabız yoksa veya 60/dk'nin altında ise periferik dolaşım bozukluğu bulguları varsa kalp masajına başlanır. Her yaş grubunda sağlık personeli, femoral nabız palpe edebilir. Normal nabız atım sayıları yaş grupları göre değişir.

Yaş grubu (atım/dk)	- Nabız atım sayısı
Süt çocuğu	- 120-160
1-3 yaş	- 90-140
3-5 yaş	- 80-110
5-10 yaş	- 75-100
10-18 yaş	- 60-100 şeklindedir.

Değerlendirmede sayısı (taşikardi, bradikardi), ritmi, şiddeti ve şekli önemlidir. Ateşin her bir derecesi için nabız sayısında 10-15/dk'lik artış olur.

Kapiller Dolum

Kapiller dolunun izlenmesi önemlidir. Tırnak yatağına basıldığında beyazlaşma olur. Bırakıldığında yeniden dolması genellikle 2-3 saniye içerisinde gerçekleşir. Bu süresinin uzaması yetersiz dolaşımın göstergesidir (şok).

Solunum

Hız, bir dakikada gerçekleşen inspirasyon sayısıdır. Göğüs hareketleri ile veya oskültasyonla sayılır. Altı yaşa kadar karın ve göğüs solunuma eşit katılır. En az 30 sn boyunca sayılmalıdır. Ritim, derinliği ve solunum güçlüğü de not edilmelidir.

Solunum Hızları

Yaş grubu	- Solunum sayısı
Yenidoğan	- 30-60
0-1	- 24-38
1-3	- 22-30
4-6	- 20-24
7-9	- 18-24
10-14	- 12-22
14-18	- 14-20

Solunumun Değerlendirilmesi

- **Taşipne:** Solunum sayısının normalin üzerine çıkmasıdır.
- **Bradipne:** Dakikadaki solunum sayısının azalmasıdır.
- **Hiperpne:** Solunumun derinliğinin artmasıdır.
- **Hipopne:** Yüzeysel solunum olmasıdır.
- **Apne:** Solunumun geçici olarak durmasıdır.

- **Dispne:** Yardımcı solunum kaslarının ve burun kanatlarının solunuma katılması, solunumun zorlukla olduğunu gösterir.

Kan Basıncı

Kanın arter duvarına yaptığı basınçın ölçümüdür. En iyi ölçüm damara yerleştirilen katater aracılığı ile gerçekleştirilir. Daha çok dolaylı yoldan ölçüm yapılır. Bu amaçla sfingomanometre kullanılır.

Tansiyon ölçümü yapılırken, çocuğun sakin olması, uygun manşon boyutunun kullanılması çok önemlidir. Kol uzunluğunun (omuz-dirsek) üçte birinden dar, üçte ikisinden geniş olmamalıdır. Dar manşon basıncı yüksek, geniş manşon ise düşük ölçer. Ölçüm tekniğinde ise; çocuk yatar durumda olmalı, brakial arter ve kalp aynı hizada olmalı, ölçüm yapılacak kol çıplak olmalı, manşonda hava tam boşaltılmalıdır.

Manşon kola sarılır, stetoskop brakial arter üzerine yerleştirilir. Radial nabız palpe edilir ve nabız kaybolana kadar manşon şişirilir. Bu dönemde hiçbir ses duyulmaz, sübap aracılığı ile basınç yavaş yavaş düşürülür. Damar açılınca korotkoff sesleri duyulmaya başlar ve ilk duyulduğu an sistolik kan basıncı, seslerin kaybolduğu an diastolik kan basıncı değeridir. İlk duyulan ses güçsüz bir sestir (1. karotkoff sesi), esas olarak bundan sonra güçlü olarak duyulan ses önemlidir (2. karotkoff sesi). Bu sesin duyulduğu ilk yer sistolik tansiyona karşılık gelir. Palpasyona göre dinlemekle elde edilen sistolik basınç 10-15 mmHg daha yüksektir. Palpasyonla diastolik kan basıncı ölçülemez. Kan basıncı yüksek bulunursa bacadakı basınç ölçülmelidir. Aynı manşonla yapılan ölçümde bacadakı 15-20 mmHg daha yüksek bulunur. Büyük damarlarda kan basıncı tüm vücutta aynıdır.

Deri

Renk açısından normal, soluk, siyanotik olarak değerlendirilir. Deri aynı zamanda sıcaklık ve turgor açısından kontrol edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Walls R, Hockberger R, Gausche-Hill M. General Approach to the Pediatric Patient. In: Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. Saunders W.B.; 2017:1985-1993.
2. Ford DM. Sıvı-elektrolit, asit-baz dengesi bozuklukları ve tedavisi (çev: Bayrakçı US). İçinde: Current pediatri tanı ve tedavi. WW Hay, MJ Levin, JM Sondheimer, RR Deterding. (Çeviri Ed: F Sarılioğlu, A Varan, N Yazıcı, ÖT Köksoy). 20. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2013:1299-1307.
3. Dundersdat K. Çocuklarda fizik muayene resimli el kitabı. Çeviri Ed: M Yurdakök. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2008.pp.18-21.
4. El Rahdi AS, Barry W. Thermometry in paediatric practice. Archive Disease in Childhood. 2006;91:351-356.
5. Ford DM. Sıvı-elektrolit, asit-baz dengesi bozuklukları ve tedavisi (Çev: US Bayrakçı). İçinde: Current pediatri tanı ve tedavi. WW Hay, MJ Levin, JM Sondheimer, RR Deterding. (Çeviri Ed: F Sarılioğlu, A Varan, N Yazıcı, ÖT Köksoy). 20. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2013:1299-1307.

b- Kritik Çocuk Hastanın Acilde Değerlendirilmesi

Dr. Öğrt. Üyesi Sevgi Akova

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği, İstanbul, Türkiye

A- Değerlendir

B- Sınıflandır

C- Karar ver

D- Uygula

Tüm acil hastalarda aynı kural geçerlidir.

Acil Hastanın Temel Özellikleri

Yaşamsal fonksiyonları güvencede değildir. Olacakları önceden kestirmek güçtür, hastalığın ilerleyişi kontrol edilemeyebilir. Farmakolojik özellikler kişiden kişiye ve o andaki durumuna bağlı olarak değişim gösterir: Ağır hastalıkta ilaçların emilim, dağılım, metabolizasyon, atılım ve reseptör düzeyindeki etkileri değişebilir. Alınan yanıtlar beklenen yanıtlardan farklı olabilir. Hastaneye/yoğun bakıma yatırma kararı vermek gerekebilir. Yaşam desteği uygulamalarını yapmak gerekebilir. Adli sorunlarla karşılaşma ihtimali daha yüksektir. Riskli hastaların erken tanınması çocuklarda morbiditeyi azaltacaktır.

Tüm Çocukluk Çağı Boyunca Dikkat Edilmesi Gereken Hastalar

Yenidoğanlar, motor-mental geriliği olanlar, anatomik bozukluğu olanlar, kromozom bozukluğu olanlar, kronik hastalığı olanlar, steroid kullananlar, immün sistemi baskılanmış hastalar, ağır malnütrisyonu olanlar, metabolik hastalığı olanlar, sosyo-ekonomik ve kültürel düzeyi düşük ailelerin çocukları. Yaşam desteği gerekebilecek çocuk hastalar, solunum tipi ve sayısındaki yaşa uygun olmayan bulgular, taşikardi, bradikardi, aritmi, ani gelişen siyanoz ve hipoksi, iç çekme tarzı solunum, düzensiz solunum, paradoks solunum, taşipne, bradipne zayıf nabız, kutis marmoratus, KDZ >2 sn, ani bilinç değişikliği, konvülsiyon, ateşle beraber peteşiler, travma hastalarında bilinç değişikliği, yanık oranı >%10 dan fazla olanlar <2 yaş.

İki yaşın altındaki çocuklarda değerlendirmede önemli güçlükler çekilebilir. Bu yaş grubunda ağır hastalığın bulguları çok özgün değildir. Hastalığa verilen yanıtlar değişken, sınırlı ve hastalığın tahmini güçtür.

Altı aydan küçüklerde açıklanan belirtiler ağır hastalık bakımından yüksek riski göstermektedir:

Son 24 saatte besin alımında %50'den fazla azalma, solunum sıkıntısı, son 24 saatte 4'ten az bez ıslatma, aktivite, ağlama ya da uyanıklıkta azalma, uykuya eğilim ya da uykusuzluk, periferde solukluk ya da alacalı deri, siyanoz, hırıltılı solunum, apne, karında hassasiyet, göz teması olmaması, zayıf, güçsüz ya

da tiz sesle ağlama, postür ve tonus değişiklikleri, dehidratasyon, rektal ısının 38,9 °C'nin üzerinde olmasıdır.

Çocuk Hastanın Değerlendirilmesinde Anahtar Noktalar

Çocuk gelişiminde fizyolojik ve anatomik farklılıkların bilinmesi ve belirlenmesi ilk amaçtır. İlave olarak, hastalığın ağırlığının belirlenmesi, tedavinin hızla uygulanması, hızlı kardiyopulmoner değerlendirme ve tedavi uyanıklık durumu, hareketleri ve konuşması, kas tonusunun ve yaşamsal bulguların değerlendirilmesi çok önemlidir. Yaşamsal bulgular değerlendirilirken; kalp hızı, kan basıncı, solunum hızı yaşla ve aktiviteyle değişiklik gösterir. Ağrı, ateş, anksiyete ve ağlama tüm bu değerleri artırır. Vital bulgular muayene edene karşı anksiyete gelişmeden alınmalıdır.

Yaşlara göre değişen ve büyüdükçe olgunlaşan anatomik, fizyolojik, immünolojik ve psikolojik farklılıklar şu sonuçları doğurur:

- Isı düzenlemesi gelişmemiş. Vücut yüzey alanı daha geniş, derileri ince.

Çevre ısı durumundan etkilenim fazla hipotermi/hipotermi yatkınlık vardır. Sıvı gereksinimi fazladır. Vücudun su kapasitesi oransal olarak fazla, VYA geniş, sıvı kaybı riski fazla, dehidratasyon ve şoka yatkınlık vardır.

- Hava yolu daha kısa ve dardır. Minimal daralma bile dirençte belirgin artış oluşturur. Larinks ve trakea kıkırdakları yumuşak ve kollapsa eğilimlidir.

- Kalp debi değişiklikleri taşikardiyle kompanse edilmeye çalışılır.

- Glukoz depoları yetersiz. Glukoza gereksinim fazla, hipoglisemiye eğilim fazladır.

Çocuk Hasta Değerlendirilmesi

- Çocuk değerlendirme üçgeni,

- Birincil değerlendirme,

- İkincil değerlendirme,

- Üçüncül değerlendirme basamakları ile olur.

Acil çocuk hastanın değerlendirmesi

• ABCDE hızlı kardiyopulmoner değerlendirme ve stabilizasyon. Çocuk hasta değerlendirme üçgeni (pediatric assessment triangle) görsel ve işitsel genel değerlendirmedir. 30-60 sn'de tamamlanır.

- Üç komponentten oluşur:

1- Görünüm,

2- Solunum işi,

3- Derinin dolaşımı.

1- Görünüm: ÇABUK olarak kısaltılabilir.

- Çevreyle etkileşim: Bilinç durumu, yaşına uygun yanıt (çevreye, kişilere, objelere, sese yanıtı).

- Avutulabilirlik: Huzursuz, hırçın, saldırgan mı? Avutulabiliyor mu?

- Bakış/gözle ilişki kurma: Göz teması kuruyor mu? Boş bakış var mı?

- Uygun konuşma/ağlama: Yaşa uygun sesli yanıtlar, ağlama kalitesi.

- Kas tonusu: Motor hareketleri, tonusu normal mi?

2- Solunum değerlendirilmesi oksijenizasyon ve ventilasyonun yeterliliği hakkında bilgi verir. Hastada solunum iş yükünde artmaya ait bulgular ve duyulabilir anormal solunum sesleri değerlendirilir.

Anormal hava yolu sesleri (stridor, boğuk ses, horultu, hırıltı, hışıltı), anormal pozisyon (duruş) (tripod pozisyonu, koklama pozisyonu, yatmayı red etmesi), çekilmeler (interkostal, subkostal, suprasternal) solunum, burun kanadı solunumu gibidir.

3- Deri dolaşımı, anormal deri rengi (siyanoz, solukluk), soğukluk, aşırı terli deri benekli veya alacalı görünüm gibi.

Birincil Değerlendirme

Fizik muayene ile hızlı kardiyopulmoner değerlendirme esastır. İlk olarak hava yolu açıklığı değerlendirilerek açıklığının sağlanması için gerekli uygulamalar yapılır. Bunlar; pozisyon aspirasyon, orofaringeal hava yolu, endotrakeal entübasyon, iğne krikotrotomi/trakeostomidir.

Hava yolu açıklığı sağlandıktan sonra solunum değerlendirilmesi oksijenasyon ve ventilasyonun sağlanması için yapılır. Değerlendirmede solunum sayısı, solunum sesleri, solunum işi, tidal volüm yeterliliği, göğüs ekspansiyonu, asimetric göğüs hareketleri, taşipne, çekilmeler, travma açısından yapılır. Tedavi olarak, oksijen (5-15 L/dk, rezervuarlı, geri dönüşümsüz maske), yardımcı solunum yöntemleri (balon maske, trakeal entübasyon) kullanılabilir. Dolaşım sisteminin kontrolünde ise kalp hızı, periferik ve santral nabızların varlığı ve dolgunluğu, kapiller geri dolum zamanı, perfüzyon durumu, organ yetmezliği bulguları değerlendirilir. Nörolojik durum, pupillerin durumu, ışığa yanıtı, bilinç düzeyi, lateralizasyon bulgusu, kas tonusu, kuvvet kaybı, kraniyal sinir muayenesi ile yapılır.

AVPU (allert, verbal, painful, unresponsive)/USAY (uyanık, sözlü uyarana yanıt var, ağrılı uyarana yanıt var, yanıtız) nörolojik muayenenin anahtar kelimeleridir.

İkincil Değerlendirme

İkincil değerlendirmede artık öykü alınması gereklidir. BASİT olarak özetlenir.

- Bulgu ve belirtiler (başlama zamanı ve özellikleri),
- Alerji (bilinen ilaç ya da diğer alerjiler),
- Son beslenme zamanı ve içeriği,
- İlaçlar (kullandığı ilaçlar, en son uygulanan ilaçlar, dozları, uygulanma zamanları),
- Tıbbi özgeçmiş (kronik hastalık, ameliyat, travma, aşılama durumu) şeklindedir.

Üçüncül Değerlendirme

Laboratuvar, radyoloji, diğer tetkikler, konsültasyonları içerir.

Her değerlendirmeden sonra "Sınıflandır-Karar Ver-Uygula/Uygulat" kuralı geçerlidir.

KAYNAKLAR

1. Ludwig S, Kettrick RG, Parker M. Pediatric cardiopulmonary resuscitation. A review of 130 cases. Clin Pediatr (Phila). 1984;23:71.
2. Donoghue AJ, Nadkarni V, Berg RA, et al. Out-of-hospital pediatric cardiac arrest: an epidemiologic review and assessment of current knowledge. Ann Emerg Med. 2005;46:512.
3. Topjian AA, Raymond TT, Atkins D, et al. Pediatric Basic and Advanced Life Support Collaborators. 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Pediatrics. 2020:e2020038505D.
4. Dieckmann RA, Brownstein D, Gausche-Hill M. The pediatric assessment triangle: a novel approach for the rapid evaluation of children. Pediatr Emerg Care. 2010;26:312.
5. American Academy of Pediatrics, American College of Emergency Physicians. APLS: The Pediatric Emergency Medicine Resource, 5th ed, Fuchs S, Yamamoto L (Eds), Jones and Bartlett Learning, Burlington 2012.
6. Horeczko T, Enriquez B, McGrath NE, et al. The Pediatric Assessment Triangle: accuracy of its application by nurses in the triage of children. J Emerg Nurs. 2013;39:182.
7. Gausche-Hill M, Eckstein M, Horeczko T, et al. Paramedics accurately apply the pediatric assessment triangle to drive management. Prehosp Emerg Care. 2014;18:520.
8. American Academy of Pediatrics. Pediatric assessment. In: Prehospital Education for Prehospital Professionals, 3rd ed, Fuchs S, Klein BL (Eds), Jones and Bartlett Learning, Burlington 2016. p.1.
9. Fernandez A, Benito J, Mintegi S. Is this child sick? Usefulness of the Pediatric Assessment Triangle in emergency settings. J Pediatr (Rio J). 2017;93(Suppl 1):60-67.

c- Çocukluk Çağı Zehirlenmeleri

Dr. Öğrt. Üyesi Sevgi Akova

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tarihçe

İnsanlar yüzyıllardır, vücutlarına giren maddelerin etkilerini gözlemlemişler ve vücutları için faydalı olanları besin, zararlı olanları ise zehir diye tanımlamışlardır. Zehir sözcüğü ilk kez M.Ö. 1230 yılında ölümcül maddelerden hazırlanan ilaç ve iksir olarak tanımlanmasına karşın zehir ve zehirlenmenin tarihçesi binlerce yıl öncesine dayanmaktadır.

Tanı

Zehirlenme; hayati fonksiyonları bozan ve bazen de yaşamı tehdit eden maddelerin vücuda solunum, dolaşım, ağız, deri ve benzeri yollardan alınması sonucu organizmanın zarar görmesine denir. Zehirlenme tablosu diğer hastalık tablolarını taklit etse de doğru tanı iyi bir anamnez, fizik muayene, rutin ve toksikolojik laboratuvar incelemeleri ve klinik görünüm ile konur. Bilinmeyen bir nedenle multisistem etkilenmesi görülen her hastada aksi kanıtlanmadıkça zehirlenmeden şüphelenilmelidir. Şu durumlarda entoksikasyondan şüphelenilmelidir: Nedeni açıklanamayan bilinç bulanıklığı görülen erişkin veya çocuk hastalar (nedeni bilinmeyen komaların etiolojisinde %50 oranda suicidal intoksikasyonlar bulunmuştur), ani dekompanasyon gösteren psikiyatri hastaları, travma olguları (özellikle genç ve neden açıklanamıyorsa), göğüs ağrısı veya ciddi aritmisi olan genç hastalar veya nedeni bilinmeyen aritmisi olan her hasta, nedeni bilinmeyen metabolik asidozu olan hastalar.

Anamnez

Şuuru açık hastanın kendisinden, şuuru kapalı hastada hasta yakınından alınır. Zehirlenmenin ne zaman olduğu (süre), nerede olduğu (yer), biliniyorsa: Zehirli maddenin alınış biçimi, ismi, miktarı, kimyasal içeriği, semptomların şiddeti ve başlama zamanı, organik ve psikiyatrik hastalığı, kullandığı ilaçlar özellikle sorgulanır. Hastanın başlangıç semptomlarının hafif olması yanılmamalıdır. Hasta öldürücü dozda ilaç almış fakat toksisite bulguları henüz ortaya çıkmamış olabilir.

Fizik Muayene

Yaşamsal fonksiyonlar gözden geçirilmelidir. Hızlı bir göz muayenesi yapılmalıdır. Nistagmus, pupil büyüklüğü ve ışık

refleksi incelenmelidir. Karın muayenesi yapılmalıdır. Deri muayenesi yapılmalıdır (yanıklar, bül, renk ve ısı değişikliği, deri nemi, basınç bölgeleri, muhtemel enjeksiyon bölgeleri incelenmelidir). Zehirlenme ile birlikte başka hastalık veya travmanın olup olmadığı incelenmelidir.

Toksik Sendromlar

Hangi ilacın alındığı anlaşılmamışsa hastada görülen bazı belirti ve bulgulardan tanı konulmaya çalışılır. "Toksik sendrom" aynı farmakolojik etkiyi yapan ilaç gruplarının oluşturduğu belirti ve bulgular topluluğudur.

Antikolinergik Sendrom

Hipertermi, deride kuruluk, midriazis, ağızda kuruma, taşikardi, abdominal distansiyon, hipertansiyon, solunum depresyonu, üriner retansiyon, ileri dönemlerde koma görülür.

Antikolinergik sendroma neden olan ilaçlar; atropin, antihistaminikler, trisiklik antidepressanlar, amanita muscarina, fenotiazinler, iskelet-kas gevşeticiler, antiparkinson ilaçlarıdır.

Kolinergik-Muskarinik Sendrom

Miyozis, tükrük ve bronş salgısında artma bradikardi, bronkospazm, ishal, idrar inkontinansı, nöromusküler yetmezlik görülür.

Kolinergik-muskarinik sendroma neden olan ilaçlar: Organik fosforlu insektisitler, bazı tip mantarlar, karbakol, pilokarpin, fizostigmin, edrofonyum, karbamatlı insektisitlerdir (aldicarb, carbofuran, dioxicarb, carbaryl, baygon).

Kolinergik-Nikotinik Sendrom

Taşikardi, hipertansiyon, kas fasikülasyonları, güçsüzlük, paralizidir.

Kolinergik-nikotinik sendroma neden olan ilaçlar: Hidrokarbon insektisitler (klorobenzen aderivelere, DDT) ve nikotindir.

Ekstrapiramidal Sendrom

Disfaji trismus, tortikollis, laringospazmdir.

Ekstrapiramidal sendroma neden olan ilaçlar: Haloperidol, klorpromazin ve fenotiazindir.

Sempatometik Sendrom

Hipertansiyon, aritmiler, taşikardi, terleme, konvülsiyon anksiyete, tremor ve psikoz tablosudur.

Sempatometik sendroma neden olan ilaçlar: Amfetamin, aminofilin, kafein, kokain, fensiklidin, efedrin ve psödoefedrin.

Laboratuvar

Hemogram, idrar tetkikikan şekeri, elektrolitler, renal fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, kan gazı analizleridir. Ayrıca toksikolojik analizler için kan, idrar, mide içeriği ve dışkı örnekleri alınıp laboratuvara gönderilmelidir. Doğurma yaşına gelmiş her kız çocuktan gebelik testi mutlaka alınmalıdır. Tanısal veya adli amaçla herhangi bir tedavi girişiminde bulunulmadan önce erken örnekler alınmalıdır. Mide içeriği: Kusulan, aspire edilen veya gastrik lavajla elde edilen materyalden 50 mL, ilk idrardan 50 mL, 10 mL heparinize, 10 mL heparinsiz kan örneği ayrılmalıdır.

Metabolik asidoza neden olan ilaçlar: Salisilat, isoniasid, metanol, etanol, etilen glikoldür.

Hipoglisemiye neden olanlar: Etanol, propranolol, salisilat, valproik asit, oral antidiabetikler, insülin.

Hiperglisemiye neden olanlar: Kafein ve teofilindir.

Serum düzeyi ile toksisite arasında korelasyon olan ilaçlar: Parasetamol, karbonmonoksit, etil alkol, etilen glikol, demir ve ağır metaller, metilalkol, aspirin, karbamazepin, digoksin, fenobarbital, fenitoin, teofilin ve valproik asitdir.

Zehirlenmelerde Genel Yaklaşım ve Tedavi Prensipleri

İlacı değil, hastayı tedavi et, yaklaşımı esastır. İlacın yapabileceği etkilerin yanında hastanın nasıl olduğuna odaklanmak gerekir. Olanı görmek ve olabileceği öngörmek gerekir.

1. Destek tedavi, 2. absorpsiyonun azaltılması, 3. atılımın sağlanması, 4. spesifik antidot ile tedavi.

1. Destek tedavi

a) Hava yolunun sağlanması, b) solunumun sağlanması, c) dolaşımın sağlanması.

2. Absorpsiyonun azaltılması

a) Zehirin uzaklaştırılması, b) kusturma, c) gastrik lavaj, d) aktif kömür.

3. Atılımın sağlanması

a) Diürez, b) hemodiyaliz, c) hemoperfüzyon, d) plazmaferez, e) hemofiltrasyon, f) intravenöz lipid solüsyonlar, g) exchange transfüzyon.

4. Spesifik antidot ile tedavi

Destek Tedavi

a) Hava yolunun düzenlenmesi: Zehirlenmelerde en sık rastlanılan ölüm nedenlerinden birisi koruyucu reflekslerin kaybolmasıyla dilin ve aspirasyon materyalinin hava yolu obstrüksiyonuna neden olması ve solunum arrestidir. Bu nedenle ilk yapılacak işlem hava yolunu açıklığını sağlamaktır.

b) Solunumun desteklenmesi: Mide içeriği veya yabancı cisim aspirasyonu mutlaka araştırılmalıdır. Gerekirse entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulanmalıdır.

c) Dolaşımın düzenlenmesi: Hemen damaryolu açılmalı, periferik perfüzyon değerlendirilmeli ve gerekirse resüsite edilmelidir. Mutlaka EKG monitorizasyonu başlanmalıdır. Şokun önlenmesi amacıyla hipotansiyon mümkün olduğunca çabuk tedavi edilmelidir. Bilinç bozukluğu ve solunum depresyonu ile gelen hastalarda:

- Eğer yatak başı kan glukoz düzeyi ölçme olanağı yok ise olası bir ilaca bağlı hipogliseminin önlenmesi için dekstroz sol verilmelidir.

- Özellikle opioid alımını düşündüren klinik bulgular varsa (antekubital enjeksiyon izi, toplu iğne başı pupil, bradikardi, solunum depresyonu) naloksan uygulamalıdır. Erişkinde ilk doz 2 mg, çocuklarda 0,01 mg/kg'dir ve tercihan IV verilir (IM, s.c. ve intratekalde verilebilir).

Naloksanın etkin olduğu ajanlar; kodein, meperidin, oksimorfon, fentanil, metadon, pentazosin, eroin, morfin, hidromorfin ve nalorfindir.

Absorpsiyonun Azaltılması

a) Dekontaminasyon: Zehirin vücuttan mümkün olduğunca erken uzaklaştırılması.

b) Kusturma: Toksik etkiye bağlı spontanfarinks uyarısı ile yaptırılır. Kusturulmaması gereken durumlar: Korozif madde alındığında, komadaki hastalarda, konvülsiyonları olanlarda, petrol ürünleri ile olan zehirlenmelerde, SSS stimüle eden ilaçlarla olan zehirlenmelerde, 6 aydan küçük çocuklarda, pıhtılaşma bozukluğu olanlarda.

c) Gastrik lavaj: Oral alımdan sonraki ilk 4 saatte etkilidir. Antikolinergik zehirlenmelerinde daha geç dönemde de yapılabilir. Erişkin 36-44F ve çocuk 22-24F ve lavajda izotonik NaCl ya da çeşme suyu kullanılır. Az sıvı verilerek ve hemen geri alınarak, partikülsüz berrak sıvı gelinceye kadar işleme devam edilir. Kostik alımı, hidrokarbonlar, hızla bilinci baskılayabilecek ilaçlar, lavajın faydasız olacağı büyük tabletlerle zehirlenmelerde ve hava yolu güvenli değilse uygulanmamalıdır. Gastrik lavaj komplikasyonları: Tüpün trakea veya ana bronşlardan birine yerleştirilmesi, özafagusta hasar, hipotermi, hiponatremi, su zehirlenmesi, taşikardi, EKG değişiklikleridir.

d) Aktif kömür: Çok sayıda maddenin absorpsiyonunu azaltan adsorban bir maddedir. Oral toksik madde alımını takiben ilk saat içinde etkilidir. Antikolinergik ilaç zehirlenmelerinde 6 saat içinde multidoz uygulanır. Doz: 1gr/kg (maks 100 gr) aktif kömür, 25-50 gr aktif kömür 6 saat ara ile tekrar edilebilir. Tekrarlayan dozda aktif kömür uygulamasının faydalı olduğu ilaçlar: Karbamazepin, diazepam, fenobarbital, salisilat, trisiklik antidepresanlar, teofilin, digital, fenitoin, kinindir. Aktif kömürün

etkisiz olduğu ajanlar ise; alkoller, hidrokarbonlar, etilen glikol, lityum, asitler, ağır metaller, alkali kostikler, demirdir.

Atılımın Sağlanması

a) Diürez

Özellikle zayıf asit yapısındaki salisilat ve fenobarbital zehirlenmelerinde İv NaHCO₃ verilerek iyon tuzağı mekanizması ile bu ilaçların atılımı artırılmaktadır.

Zayıf baz karakterindeki ilaçlarla zehirlenenlerde idrarın asidifikasyonu ise oluşabilecek ciddi metabolik asidozun komplikasyonları nedeniyle kullanılmamaktadır.

b) Hemodiyaliz endikasyonlar

Salisilat, ciddi asidoz, metanol, etilen glikol, lityum, teofilin, mantar (am, antia spp.), valproik asit fenobarbital, karbamazepin A.

c) Hemoperfüzyon uygulanabilen ilaçlar

Kafein, karbamazepin, karbon tetraklorür, kloramfenikol, dapson, barbitüratlar, digoksin, fenitoin, prokainamid, teofilin, valproik asit, metotreksat, mantar (amantia spp.), paraquat.

d) Hemofiltrasyon

e) Plazmaferez

Ciddi zehirlenmelerde ve seçilmiş hastalarda zehirin kandan hızlı bir şekilde temizlenmesini sağlar.

Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ve vücutta düşük volümde dağılan toksinlerin temizlenmesinde etkilidir. Hastanın aldığı ajanın ne olduğu bilinmiyorsa, yüksek riskli ya da ölümcül bir tablo varsa uygulanabilir.

f) Exchange transfüzyon

Total kan volumünün değiştirildiği bu yöntem özellikle yenidoğanlarda diğer yöntemlerin uygulanmadığı veya toksinlerin kanda bulunduğu durumlarda yararlıdır. Yenidoğanda teofilin zehirlenmesinde başarıyla uygulandığı bildirilmektedir.

Spesifik Antidot Kullanımı

Asetaminofen-N-Asetil sistein, organik fosfor-pralidoksim, benzodiazepinler-flumazenil, narkotik analjezik-naloksan kullanılır.

Yatış Gerekliliği

İlacın niteliğine hastanın durumuna göre yatış kararı verilmelidir. Bilinç bulanıklığı, anstabil hemodinami, laboratuvar

anormalliği, gecikmiş ya da uzamış etkiye yol açabilecek ilaçlara bağlı over dozlar yatarak izlenmelidir. Yoğun bakım şartlarında izlem gerektiren hastalar belirlenmelidir. Hastaların hastanede yeniden intihar girişiminde bulunma olasılıkları unutulmamalıdır. Suisidal düşüncesi devam eden olguların ilaca bağlı izlemi bittikten sonra kapalı psikiyatrik servis izlenmesi gereği hatırlanmalıdır. Gerekli sosyal desteği olmayan hastalar taburcu edilmesi risklidir.

Sonuç

Zehirlenmelerde hastaların büyük çoğunluğu sadece destek tedavi gerektirirler. Akut zehirlenme tedavisinin asıl amacı hastadan mümkün olduğunca fazla zehirin geri alınması değil, ilk planda hayatı tehlikedeyse hastayı kurtarmak ve hastanın ağrı ve sıkıntılarını gidermektir.

KAYNAKLAR

1. Ludwig S, Kettrick RG, Parker M. Pediatric cardiopulmonary resuscitation. A review of 130 cases. Clin Pediatr (Phila). 1984;23:71.
2. Donoghue AJ, Nadkarni V, Berg RA, et al. Out-of-hospital pediatric cardiac arrest: an epidemiologic review and assessment of current knowledge. Ann Emerg Med. 2005;46:512.
3. Topjian AA, Raymond TT, Atkins D, et al. Pediatric Basic and Advanced Life Support Collaborators. 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Güncel Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları II - 115 - Emergency Cardiovascular Care. Pediatrics. 2020:e2020038505D.
4. Dieckmann RA, Brownstein D, Gausche-Hill M. The pediatric assessment triangle: a novel approach for the rapid evaluation of children. Pediatr Emerg Care. 2010;26:312.
5. American Academy of Pediatrics, American College of Emergency Physicians. APLS: The Pediatric Emergency Medicine Resource, 5th ed, Fuchs S, Yamamoto L (Eds), Jones and Bartlett Learning, Burlington; 2012.
6. Horeczko T, Enriquez B, McGrath NE, et al. The Pediatric Assessment Triangle: accuracy of its application by nurses in the triage of children. J Emerg Nurs. 2013;39:182.
7. Gausche-Hill M, Eckstein M, Horeczko T, et al. Paramedics accurately apply the pediatric assessment triangle to drive management. Prehosp Emerg Care. 2014;18:520.
8. American Academy of Pediatrics. Pediatric assessment. In: Prehospital Education for Prehospital Professionals, 3rd ed, Fuchs S, Klein BL (Eds), Jones and Bartlett Learning, Burlington 2016. p.1.
9. Fernandez A, Benito J, Mintegi S. Is this child sick? Usefulness of the Pediatric Assessment Triangle in emergency settings. J Pediatr (Rio J). 2017;93(Suppl 1):60-67.



BÖLÜM 18

ÇOCUK YOĞUN BAKIM



ÇOCUK YOĞUN BAKIM

a- Çocuklarda Temel ve İleri Yaşam Desteği

Prof. Dr. Esra Şevketoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

Temel yaşam desteği alması gerekenlerin çoğu hastane veya bir başka sağlık kurumu dışındaki çocuklardır ve bu hastalara bir an önce girişimde bulunulması yaşam kurtarıcı olacaktır. Çocuk nüfusun çok fazla olduğu ülkemizde temel yaşam desteği henüz istenilen düzeye ulaştırılamamıştır. Bebek ve çocukların canlandırma eğitimleri geniş halk kesiminin katılımını gerektirir. Yaşam desteği birbirini izleyen bileşenlerden oluşur. Öncelikle çoğu zaman korunmasız olan çocukların her türlü kazaya neden olabilecek tehlikelere karşı korunmaları gereklidir ve kaza olasılığını artıran tehlike etmenleri de azaltılmalıdır. Tüm önlemlere karşın yaşam desteği gereksinimi olduğunda, temel yaşam desteği uygulanır ve 112 acil sistemi aranır. Acil sağlık sistemi ile gelen ekip, gereksinimi olan çocuklara yaşam desteği uygulamalarını yaparak, sağlık kurumuna naklini sağlar, destek sağlık kurumunda devam ettirilir ve canlandırma sonrası bakım yapılır. Hastane öncesi ve hastanede uygulanması gerekli yaşam kurtarma zinciri aşağıda olduğu gibi planlanmalıdır.

Çocuklarda canlandırma sonrası bakım: Canlandırma sonrası yapılan destek tedavileri.

Çocuk ileri yaşam desteği: Sağlık merkezinde yapılan erken ileri bakım.

Temel yaşam desteği: İlk girişimin yapılarak yaşam işlevlerinin devam ettirilmesi.

Hızlı arama: İlk yardım ekibinin gelmesini sağlamak için 112 acile (tel: 112) hızla erişim.

Hastane dışında gerçekleşen kalp-solunum durması olaylarının çoğu ailelerin veya çocuk bakımı ile ilgili olanların gözetiminde iken gerçekleşir. Bu nedenle aileler, çocuk bakıcıları, öğretmenler gibi çocukla birlikte olanların temel yaşam desteği eğitimini almaları gereklidir. Özellikle "süreğen hastalıklı çocuk" sahibi kişiler bu kursu almalıdır. Çocuklarda ileri yaşam desteği kursunu ise; bebek ve çocuk bakımı ile ilgili olan tüm hastane ve hastane öncesi sağlık personelinin alması gerekmektedir.

Temel yaşam desteğinde girişimler ve yapılış sırası, farklı yaş gruplarına göre değişmektedir. Bu nedenle çocuklarda belirlenen yaş gruplarını hatırlamak yararlı olacaktır:

- **Yenidoğan bebek:** Bu dönem, yaşamın ilk 28 gününü (ilk ay) kapsar.

- **Süt çocuğu (bebek):** Birinci aydan ilk yılın sonuna (12 aya kadar) kadar olan evreyi kapsar.

- **Çocuk:** Bir yaştan ergenlik dönemine kadar olan dönem. Puberte başlangıcı olarak erkek çocuklar için aksiler kıllanma, kız çocuklar için meme gelişimi kabul edilmektedir.

Epidemiyoloji

Solunum veya dolaşım yetmezliğinin nedenleri daha çok travma veya hastalıklardır. Kalple ilgili nedenlere bağlı kalp durması erişkinlerden farklı olarak yaygın değildir. En sık nedenler; enfeksiyonlar, motorlu araç yaralanmaları, zehirlenmeler, suda boğulma, duman inhalasyonu, astım, nöbetler, ateşli silah yaralanmaları ve ani bebek ölüm sendromudur.

Acil girişimde bulunulması gereken bir çocuk ile karşılaşıldığında, iki kurtarıcı varlığında, bir kişi canlandırma işlemine başlarken diğer kişi 112'yi arayarak yardım çağırılmalıdır. Kurtarıcı tek kişi ise, tanık olunulan "ani kollaps" gelişen tüm hastalarda (çocuk, erişkin dahil), arrest nedeni çoğunlukla kardiyak kökenli olması ve erken otomatik eksternal defibrilatör uygulanması dolaşım başlama şansını artırması nedeniyle, önce 112 aranılıp, yardım çağırılmalı, sonra hasta başına dönülerek resüsitasyona başlanmalıdır. Uyarılara yanıtız halde bulunan çocuklarda ve solunum yetmezliğine bağlı arrest gelişen tüm yaş gruplarındaki hastalarda (boğulma, travma, zehirlenme) ise cep telefonu varsa 112 aranırken aynı anda kardiyopulmoner canlandırma (KPR) uygulamasına başlanmalı, yoksa önce 5 döngü veya 2 dk KPR uygulanmalı, sonra yardım çağırılmalıdır.

Temel Yaşam Desteğinde Girişim Basamakları

- 1) Kendinin ve çocuğun güvenliğini sağla,
- 2) Çocuğun uyarılara yanıt verip vermediğini kontrol et,
- 3) Cep telefonu ile 112'yi ara,
- 4) Telefon et (tek kurtarıcı, ani kollaps gelişmişse),
- 5) Dolaşımı kontrol et (<10 sn),
- 6) Göğüs basısı başla,
- 7) Hava yolunu aç, solunum desteği ver,
- 8) İki dakika veya 5 döngü sonra tekrar değerlendir, 112'yi ara, herhangi bir değişiklik yoksa canlandırma işlemine devam et.

ABC veya CAB

Canlandırmada yıllarca önerilen yaklaşım, hava yolu açıklığının sağlanıp, solunum kontrol edilerek solunuma başlanması

ve göğüs basısı ile dolaşımın sağlanması şeklindedir (ABC). 2010 yılında Amerikan Pediyatri Akademisi ve Amerikan Kalp Cemiyeti'nin yayınlamış oldukları canlandırma rehberindeki en önemli değişiklik, canlandırmaya göğüs basısı ile başlanıp daha sonra hava yolu açıklığının sağlanarak, solunumun desteklenmesi şeklinde olmuştur (CAB). 2015 yılında yapılan güncellemede de bu öneride değişiklik gerektirecek bilimsel kanıtlar olmaması nedeniyle uygulamanın CAB şeklinde devam ettirilmesi önerilmiştir. Kalp durmasında yüksek kalitede kardiyopulmoner resüsitasyonun temeli, etkili göğüs basısı yapılarak yaşamsal organlara kan akımı oluşturarak, kendiliğinden dolaşımın başlamasının sağlanmasıdır. Özellikle ventriküler fibrilasyonlu erişkin kalp durmalarında ilk dakikalarda göğüs basısının solutmadan daha önemli olduğu, hatta sadece göğüs basısı uygulanan hastaların sonuçlarının daha iyi olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Başa pozisyon verilip hava yolunun açılması ve ağızdan ağıza solunum yapılması göğüs basısına başlanma zamanını geciktirmektedir. Canlandırmaya C-A-B ile başladığında ilk kurtarıcı soluk 5,7-6,0 sn gecikirken, A-B-C ile başladığında ise ilk göğüs basısı 18,0-24,3 sn geciktirmektedir. Halktan kurtarıcıların çoğu da ağızdan ağıza solunumdan kaçındığı için, genellikle hiç canlandırma işlemine başlamamaktadırlar. Bu durumda ani kalp durmalarında olayı gören kişilerin canlandırmaya başlama oranını çok azaltmakta ve sonuçta ölüm oranı ve hastanede yatış süresi daha yüksek olmaktadır. Çocuk ve süt çocuklarında ise kalp durmalarının çoğunluğu asfiksi sonrasında gelişmekte ve canlandırma başladığı anda dolaşımdaki ve alveolar alandaki oksijen konsantrasyonu düşük olarak saptanmaktadır. Bu nedenle çocukluk çağı canlandırma işlemlerinde solunum daha büyük önem taşımaktadır. Hayvan çalışmaları ve geniş çocukluk çağı çalışmalarında asfiksiye bağlı arrestlerde solutmayla birlikte göğüs basısının sonuçlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir. Canlandırmaya 30 göğüs basısı ile başlanması solutmayı yaklaşık 18 sn geciktirmekte, iki kişi canlandırma yapıyorsa bu gecikme süresi daha kısa olmaktadır. Tüm bu bulgulara rağmen, hem eğitimin basit ve standart olması hem de daha fazla halktan kişilerin canlandırma işlemine başlaması umularak, süt çocuğu ve çocuklar için de temel yaşam desteği uygulamasının göğüs basısı ile başlaması ve sıranın CAB olması önerilmiştir. 2015 önerilerinde canlandırmanın ilk anlarından itibaren kurtarıcı bir kişi ya da birden fazla kişi olması durumuna göre temel yaşam desteği akış çizelgeleri iki ayrı şekilde önerilmiştir.

1) Kendinin ve çocuğun güvenliğini sağla

Öncelikle kurtarıcı kendinin ve çocuğun güvenliğini sağlamalı ve sadece gerekli ise çocuğu bir yerden başka bir yere almalıdır (örneğin; yangın alanından uzaklaştırma, bir trafik kazası ile karşılaştığımızda yoldaki bebeği kaldırma almamız gibi). Ayrıca kurtarıcı, enfeksiyondan koruyucu genel koruma önlemlerini de almalıdır (eldiven, biyobariyer vb.).

2) Çocuğun uyarılara yanıt verip vermediğini kontrol et

Kurtarıcı yaralanmanın olup olmadığını, boyutunu ve çocuğun bilincinin açık olup olmadığını hızlıca değerlendirmelidir. Çocuğa yüksek sesle seslenerek, yanıt alınamamışsa hafifçe dokunarak ve vurarak, vereceği yanıtın derecesi değerlendirilir. Bunu yaparken eğer spinal zedelenmeden şüpheleniliyorsa gereksiz yere hareket ettirilmemeli, sallanmamalıdır. Çünkü bu tür girişimler zedelenmeyi artırabilir. Eğer birden fazla kişi varsa bir kişi 112'yi aramalı, aynı zamanda boyun omurlarının sabitlenmesi için yardımcı olmalıdır. Eğer çocuk yanıt vermiyor solumuyor veya gasping yapıyorsa temel yaşam desteği basamakları uygulanmalı, hemen 112 aranarak, bir an önce ileri yaşam desteği yapılabilecek bir merkeze çocuğun taşınması sağlanmalıdır.

3) Telefon et

Acilen müdahale etmemiz gereken bir çocuk ile karşılaşıldığında, olay yerinde başka biri daha varsa kurtarma işlemlerini yaparken diğerinin 112'yi araması gerekir. Eğer tek kurtarıcı varsa;

- Ani kollaps gelişimine tanık olunan tüm hastalarda (çocuk, erişkin dahil), önce telefon edilir.

- Uyarılara yanıtız halde bulunan çocuklarda (1 yaş-ergen) ve hipoksiye (asfiksi) bağlı arrest gelişen tüm yaş gruplarındaki hastalarda, cep telefonu varsa hoparlörü açılarak 112 aranırken, KPR başlanır.

- Erişkinlerde (ergen ve üstü) ise uyarılara yanıtız hastalarda ilk değerlendirmeden hemen sonra önce telefon edilir ondan sonra KPR yapılır.

Telefonla 112 arandığında aşağıdaki bilgilerin verilmesi yararlı olacaktır.

Telefonda şu bilgiler verilmelidir:

- Olay yerinin adresi,
- Olayın niteliği (trafik kazası, yanık vs.)
- Çocuk/çocukların sayısı,
- Çocuk/çocukların durumu,
- Verdiğiniz yardım hakkında bilgi,
- Karşı taraftan istenen diğer bilgiler.

4) Dolaşımı kontrol et

Kalp durmasında dolaşım bozulacak, santral nabızlar alınmayacaktır. Dolaşımın değerlendirilmesinde altın standart nabız kontrolüdür. Nabız değerlendirilmesi için önerilen süre maksimum süre 10 sn'dir. Ancak yapılan çalışmalarda ne sağlık çalışanlarının ne de halktan kurtarıcılarının, sağlıklı erişkin veya bebeklerde bile 10 sn içinde kesin nabız değerlendirmesini yapamadıkları görülmüştür. Pediyatrik çalışmalarda sağlık çalışanlarının 10 sn içinde doğru nabız değerlendirmesini sadece %80 oranında yapabildikleri gösterilmiştir.

Değerlendirmelerin %14-24'ünde nabız olmadığı halde yanlışlıkla var gibi algılandığı, %21-36'sında ise nabız olduğu halde alınmadığı görülmüştür. Nabız olan olgularda nabızın tespit edilme süresi ortalama 15 sn iken, nabız olmayan olgularda nabız yokluğunun saptanabilme süresi ortalama 30 sn olarak saptanmıştır. Bu bulgular ışığında;

- Nabız palpasyonu kalp durmasının ya da göğüs basısı gereksiniminin tek belirtisi olarak değerlendirilmemelidir.

- Hasta uyarılara yanıtızsız, normal solumuyorsa veya gasping yapıyorsa, yaşamsal bulguları yoksa halktan kurtarıcılar göğüs basısına başlamalıdır. Halktan kurtarıcılar göğüs basısı başlamak için nabız değerlendirmesi ile zaman kaybetmemelidir.

- Yaşamsal bulguları olmayan bebek ve çocuklarda sağlık çalışanları 10 sn içinde nabız doğru değerlendiremezlerse kardiyopulmoner resüsitasyona başlamalıdır.

Nabız muayenesinde süt çocuğunda brakial arter palpasyonu yapılmalıdır. Diğer bir seçenek olarak femoral nabız kullanılabilir. Brakial nabızın yeri, üst kolun iç tarafında omuz ile dirsek arasındadır. İşaret ve orta parmaklar kullanılarak ve en fazla 10 sn içinde nabız hissedilmeye çalışılmalıdır.

Bir yaşın altındaki çocuklarda karotid arter nabız muayenesi önerilmemektedir. Boynun kısa ve kalın olması nedeni ile karotid arter nabız yerleşimini saptamak güçtür. Ayrıca karotid arter nabız muayenesi sırasında kolayca hava yoluna bası olabilir ve vagal sinir uyarılabilir. Nabız kontrolünde prekordiyum önerilmez. Çünkü prekordiyal aktivite, nabızdan çok kalp atım şiddetini gösterir. Bebeklerde ve çocuklarda prekordiyum sessiz olabilir. Yeterli kalp işlevine rağmen prekordiyal nabız hissedilemeyebilir.

Bir yaşın üstündeki çocuklarda ve erişkinde karotid arter palpe edilerek nabız kontrolü yapılmalıdır. Önce tiroid kartilajı (adem elması) palpe edilir. Sonra tiroid ve sternokleidomastoid kas arasında iki veya üç parmakla karotid arter palpe edilmeye çalışılır. Bu arada diğer el ile hava yolu açıklığı devam ettirilir.

Eğer dolaşım var ancak solunum yoksa dakikada 12-20 olacak şekilde solunum desteği yapılmalıdır (üç-beş sn'de bir solutma). Bu işleme hasta solunumu başlayıncaya kadar ya da daha ileri hava yolu ve solunum desteği sağlayabilecek 112 ekibi gelene kadar devam edilmelidir. Eğer kendiliğinden solunum gerçekleşirse ve travma şüphesi yoksa hasta rahatlatma pozisyonuna alınır ve 112 ekibi beklenir.

Kalp Masajı Endikasyonları

Bebeklerde ve çocuklar uyarılara yanıtızsız, solumuyor veya gasping yapıyorsa, sağlık çalışanları 10 sn içinde nabız alamazlarsa veya nabızını değerlendiremezlerse, "kalp atımı 60/dk altında, yeterli ventilasyon ve oksijenizasyona rağmen dolaşım bozukluğu bulguları varsa" kalp masajına başlanmalıdır. Dolaşım bozukluğu ile birlikte olan bradikardide (60/dk altı) kalp masajı endikasyonudur. Çünkü bozulmuş dolaşımla

birlikte yetersiz kalp atımının olması, kalp durmasının yakında gerçekleşeceğinin göstergesidir. Bebeklerde ve çocuklarda kalp debisi çoğunlukla kalp atım hızına bağlıdır.

5) Kardiyopulmoner resüsitasyona başla

(Tek kurtarıcı varsa 30 kalp masajı 2 solutma, iki kurtarıcı varsa: 15 kalp masajı 2 solutma).

Göğüs basısı; sternum ve vertebra arasına ritmik olarak kalbin sıkıştırılarak sağlanan yapay kalp atımları ile yaşamsal öneme sahip organlara (kalp, akciğer, beyin) düşük ancak yaşamı devam ettirecek kadar dolaşımın sağlanmasıdır. Göğüs basısına solunum desteği de eşlik etmelidir. Göğüs basısı iki meme başını birleştiren çizginin hemen altına ve göğüs ön arka çapının 1/3'ü kadar derinlikte, bebek ve çocukta en az 100/dk, en fazla 120/dk hızında uygulanır. Ksifoide bası yapılmamalıdır. Göğüs basısının etkinliği, arteriyel nabızların (brakial, karotid, femoral vb.) palpe edilmesi ile anlaşılır. Eğer hasta entübe ise ve end-tidal CO₂ detektörü varsa, ekshale edilen havadaki CO₂ basıncının izlemi ile de göğüs basısının etkinliği anlaşılabilir. Eğer göğüs basısı yetersizse, kalp debisi ve pulmoner kan akımı yetersiz olacak, ekshale edilen CO₂ oldukça düşük (15 mmHg'nin altı) kalacaktır. Eğer göğüs basısı etkin ise ve kalp debisi ile pulmoner kan akımı düzeliyorsa ekshale CO₂ basıncı giderek yükselecektir. Uygun göğüs basısını sağlamak için öncelikle çocuğun sert bir zemine alınması gerekir. Uygun genişlikte ve büyüklükteki (omuzdan bele kadar mesafede) bir tahta uygun bir zemin oluşturur.

Baş parmak yöntemi: İki veya daha fazla kurtarıcı varsa bu yöntemin kullanılması tercih edilmelidir. Bu yöntemde bebek sert düzgün zemine alındıktan sonra iki el ile göğüs kavranır. İki elin başparmakları, iki memeden geçen sanal bir çizginin hemen altındaki alana dik olarak yerleştirilir. Göğüs ön arka çapının 1/3'ü (4 cm derinlikte) kadar derinlikte ve dakikada en az 100, en fazla 120 hızında göğüs basısı uygulanır. Bası uygulanırken göğüsün çevre sıkıştırılmasının ek bir üstünlüğü gösterilmemiştir. Her 15 göğüs basısı sonrası, hasta entübe değilse yardımcı kurtarıcının solutması için kısa bir ara verilir. Solutmanın etkinliği göğüsün genişlemesi ile anlaşılır. Göğüs basısı ile solutma art arda olmalıdır. Kurtarıcı yalnız ise iki parmak yöntemi yeğlenir. Bebek sert bir zemine veya ön kolu üstüne desteklenerek aynı bölgeye aynı hız ve derinlikte göğüs basısı uygulanır. Bu yöntemde bir elin işaret ve orta parmakları bası alanına dik olarak yerleştirilir.

Bir yaş üstünde göğüs basısı el topuğu ile yapılır. Çocuklarda uygulayıcının ve/veya hastanın vücut boyutuna göre tek veya iki elle, erişkinlerde iki elle bası yapılır. İki meme başını birleştiren çizgi hizasında, orta hatta sternum üstüne (ksifoide gelmemesine dikkat edilerek) el topuğu ile göğüs ön-arka çapının 1/3'ü (5 cm derinlikte, adölesanlarda 6 cm'yi geçmemeli) olacak şekilde uygulanır. Bası alanının kaybedilmemesi için el topuğu yerinden oynatılmadan on beş bası yapılır ardından çocuk iki kez

solutulur. Tek kurtarıcı varsa 30 kalp masajı iki solutma yapılır. Göğüs basısı dakikada en az 100 olacak şekilde uygulanır.

Yüksek kalitede kardiyopulmoner resüsitasyon için göğüs basılarında dikkat edilecek temel noktalar şunlardır:

- Göğüs basıları kuvvetli yapılmalıdır. Etkili göğüs basısı için göğüs ön-arka çapının en az 1/3'ü kadar kompresyon yapılmalıdır. Bu da bebekler için 4 cm, çocuklar için 5 cm derinliğinde (adölesanlarda 6 cm'yi geçmemeli) olmalıdır. Çocuklarda göğüs basısı uygulayıcının tercihine göre tek veya çift elle yapılabilir. Bebeklerde tek uygulayıcı varsa iki parmak tekniği, iki uygulayıcı varsa iki başparmak tekniği kullanılmalıdır.
- Göğüs basıları hızlı yapılmalıdır. Dakikadaki göğüs bası sayısı en az 100 olmalı fakat 120'yide geçmemelidir.
- Her bası sonrasında göğüsün kalkmasına izin verilmelidir. Böylece kalbin venöz doluşu sağlanmış olacaktır.
- Göğüs basılarına mümkün olduğunca ara verilmemelidir.
- Uygulayıcı her 2 dk'de bir değişmelidir.
- Aşırı solutmaktan kaçınılmalıdır.

Sadece Göğüs Basısı ile KPR

Bebek ve çocuklarda optimal KPR, göğüs basısı ile ventilasyonun bir arada yapılmasıdır. Yapılan çalışmalarda, özellikle erişkin olgularda, sadece göğüs basısı ile yapılan resüsitasyon ile ventilasyonla birlikte göğüs basısının birlikte yapıldığı resüsitasyon sonuçlarının benzer olduğu görülmüştür. Asfiksiye bağlı arrestlerde ise göğüs basısı ile birlikte yapılan ventilasyonun sonuçlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir. Pediatrik yaş grubunda geniş bir olgu serisinde yapılan çalışmada, arrest nedeni kardiyak etiyoloji dışı nedenler olduğunda göğüs basısı ile birlikte solunum yapıldığındaki, tek başına göğüs basısına göre yaşam şansının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Arrest nedeni kardiyak nedenler olan olgularda ise her iki şekilde yapılan resüsitasyon sonuçları açısından fark olmadığı görülmüştür. Bu nedenle, arrest nedeninin çoğunlukla asfiksiye bağlı olduğu çocuk olgularda göğüs basısı ile birlikte ventilasyon esas olmakla birlikte, ağızdan ağıza solunum yaptırmak istemeyen veya yapamayan sağlık dışı kurtarıcıların hiç canlandırma

yaptırmamalarındansa sadece göğüs basısı ile resüsitasyon yapmaları tercih edilmelidir.

6) Hava yolunu açma ve solunum desteği verilmesi

Hipoksemi ve solunum durması, ani genel durum bozulmasının ve kalp-solunum durmasının asıl nedeni olabileceği gibi bunlara katkıda da bulunabilir. Bilinçsiz olan çocuklarda kasların gevşemesi, dilin arkaya yer değiştirerek hava yolunun daralmasına/kapanmasına neden olabilir. Hava yolu çocuk sert ve düz bir yere yatırıldıktan sonra açılır.

Travma şüphesi: Uyarılara yanıtız halde bulunan travmalı olgularda öncelikle hava yolu açıklığı sağlanmalıdır. Boyun omurlarında zedelenme şüphesi varsa baş hareket ettirilmeyip "çene itme" manevrası ile hava yolu açılmalıdır. Ancak "çene itme" manevrası hava yolu açıklığını sağlamada yetersiz kalıyorsa özenli bir şekilde hafif ekstansiyon uygulanarak "baş geri çene yukarı" manevrası yapılabilir.

Bilinci açık olan ve kendiliğinden soluyan ancak solunum işlevini güçlükle yapabilen birinde sadece hava yolu açma hareketleri uygulanmalı, hava yolu açma girişimi (entübasyon, hava yolu gereci gibi) yapılmaksızın, zaman kaybetmeden ileri yaşam desteği olanağının olduğu bir yere taşınması sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. American Heart Association. Web-based Integrated Guidelines for Cardiopulmonary and Emergency Cardiovascular Care - Part 12. Pediatric advanced life support. <https://eccguidelines.heart.org/index.php/circulation/cpr-ecc-guidelines-2/part-12-pediatric-advanced-life-support/> (accessed on November 10, 2015).
2. de Caen AR, Berg MD, Chameides L, et al. Part 12: Pediatric Advanced Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132:S526.
3. Topjian AA, Raymond TT, Atkins D, et al. Part 4: Pediatric Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2020;142:S469.
4. Maconochie IK, Aickin R, Hazinski MF, et al. Pediatric Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2020;156:A120.

b- Sepsis

Prof. Dr. Esra Şevketoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ

Enfeksiyonlar ve sepsis, yoğun bakımda en sık karşılaşılan mortalite ve morbiditeyi belirgin artıran sorunlardandır. Çocukluk çağı sepsisinin insidansı 0,56/1,000 olarak bildirilmiştir. Süt çocukluğu döneminde 10 kat daha fazla görülür. Geliştirilen konjuge aşılarla rağmen sepsis sıklığı istenilen düzeyde azalmamıştır. Sepsis sıklığı 1976'dan 1987'ye, yüz binde 74'ten 176'ya yükselmiştir. Bu artışın nedenleri arasında, çok küçük prematüre ve yaşlı hasta popülasyonunun artması, daha çok immün yetmezlikli hastanın yaşatılması, daha komplike cerrahi işlemlerin başarılması ve daha invazif tanı yöntemlerinin kullanılması sayılabilir.

Çocukluk çağı sepsisinde mortalite son 40 yılda %97'lerden %9'lara düşmesine rağmen hala önemli ölüm nedenleri arasındadır. Amerika'nın önemli merkezlerinden olan Pittsburg'dan 2003 yılında bildirilen rakamlarda; önceden sağlıklı çocuklarda sepsise bağlı mortalite %2 iken, kronik hastalıklı çocuklarda %12 bulunmuştur. Sepsis tedavisi ve mortalitesini azaltmak amacıyla 2003 yılında enfeksiyon hastalıkları ve yoğun bakım konularında dünyada önde gelen 11 bilimsel kuruluş "Surviving Sepsis" ismi ile bir grup kurarak belirli periyotlarda protokoller yayınlamışlardır. Bu konu, Surviving Sepsis grubunun en son 2008 yılında yayınladığı protokole göre hazırlanmıştır.

Tanımlamalar

Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS): Birisi ısı veya lökosit sayısı olmak üzere aşağıdaki dört kriterden en az ikisinin olması;

- Vücut ısısı >38,5 °C ya da <36 °C (ölçümler rektal, oral, mesane ya da santral kateter probu ile yapılmalıdır)
- Taşikardi; dış uyarı, kronik ilaçlar veya ağırlı uyarı olmadan ortalama kalp hızının yaşa göre >2 SD olması ya da ½ - 4 saat içinde açıklanamayan nabız artışı ya da <1 yaş için
- Bradikardi; vagal uyarı, beta blokör kullanımı ya da konjuge kalp hast olmadan ortalama kalp hızının yaşa göre <10 P olması ya da ½ saatte açıklanamayan kalp hızında devamlı azalma
- Solunum sayısının yaşa göre >2 SD olması ya da nöromusküler hastalık veya anestezi sonrası olmayan, akut gelişen mekanik ventilasyon gerekliliği

- Lökosit sayısının yaşa göre düşük ya da yüksekliği (kemoterapi nedenli olmadan) veya >%10 immatür PNL

Sepsis: SIRS ile birlikte kanıtlanmış (pozitif kültür) ya da SIRS'ye neden olabilecek klinik olarak şüphelenilmiş enfeksiyon bulunması.

Ağır sepsis: Sepsis ile birlikte aşağıdakilerden birinin bulunması: kardiyovasküler organ fonksiyon bozukluğu ya da akut solunum sıkıntısı sendromu ($PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg, bilateral infiltrasyonlar, akut gelişme, sol kalp yetmezliğinin olmaması) ya da iki ya da daha fazla diğer organ fonksiyon bozukluğu.

Septik şok: Sepsis ve kardiyovasküler organ bozukluğu (ağır sepsis gibi, bazı kaynaklar yeterli sıvı tedavisine rağmen devam eden hipotansiyon veya perfüzyon bozukluğu olarak tanımlıyor).

Sepsis Tanısının Konması

Sepsis tanısı klinik bulgularla konur, hemokültürde mikroorganizmanın üretilmesi gerekli değildir. Sepsis bulguları varken bir mikroorganizma veya ürünlerinin kanda bulunduğu durumlarda "..... mikroorganizmasının neden olduğu sepsis" tanımı kullanılabilir.

Sepsis tanısı konulurken anamnez (riskli hastaların tanınması, hastane veya toplum kaynaklı sepsisi tanıyabilmek vb.) ve ayrıntılı muayene önemlidir. Sepsis tanısını koyabilmek için şüphe eşiğinin düşük olması ve hastanın genel durumunun bozuk olduğu tablolarda, aksi ispat edilene kadar sepsis gibi kabul edilmesi gerekir.

Laboratuvar bulguları tanı koydurucu değildir, sadece tanıyı destekler. Tam kan sayımı, lökosit formülü, band/nötrofil oranı, C-reaktif protein ve plasmaprokalsitonin düzeyi enflamasyonun derecesini belirlemek ve takip etmek için kullanılmalıdır (Yüksek olması sepsis tanısını destekler ancak koydurtmaz. Normal olmaları sepsisi ekarte ettirmez). Sepsis takibi için eritrosit sedimentasyon hızı izlemi önerilmemektedir.

Sepsis tablosu temelde enfeksiyonların yol açtığı sistemik enflamasyon tablosudur. Bu nedenden dolayı sistemik enflamasyona yol açan pek çok hastalık sepsis ile karışabilir. Sepsis tanısı konulan her hastada karışabilecek hastalıklar daima akılda bulundurulmalıdır (Tablo 1).

Tablo 1. Sepsis ile karışan hastalıklar

Doğumsal metabolik hastalıklar
İntoksikasyonlar
PDA'nın kapandığı PDA bağımlı doğumsal kalp hastalıkları
Pankreatit
Diabetes mellitus vb. asidoza yol açan durumlar
İnvajinasyon vb. cerrahi karın sendromları
Yanık
İskemi ve reperfüzyon hasarı
Hematolojik maligniteler
Kollajen doku hastalıklarının bazıları

Sepsis Tedavisi

Hasta daha acil serviste iken başlayan “erken hedefe yönelik tedavi” yaklaşımı ile ölüm oranları belirgin olarak azalmış ve ilk 6 saatlik hedeflere yönelik tedavi yaklaşımı ile de 28 gün mortalitesi belirgin olarak azalmıştır. Tedavi yaklaşımının hızla ve programlı olarak yapılması önem kazanmıştır. Bu nedenle tedavi programı zamana bölünmüştür. Sepsis tedavisinde temel prensip; “Hasta daha acilde iken doku hipoperfüzyonunu tanı, sıvı tedavisine başla, hipotansiyon sıvı tedavisine rağmen devam ediyor ve serum laktat düzeyi 4 mmol/L üzerinde ise YB yatışı için tedaviyi geciktirme” şeklindedir.

Tedavinin ilk 6 saati boyunca hedefler:

CVP: 8-12 mmHg (MV uygulanıyorsa >12 mmHg)

MAP: \geq 60 mmHg

İdrar çıkışı: \geq 1 mL/kg/sa

Mikst venöz oksijen satürasyonu \geq 70 olmasıdır.

0-5 dk

Öncelik daima hastanın hava yolu, solunumu ve dolaşımının değerlendirilmesi ve gerekiyorsa hastanın yaşamsal bulgularının güven altına alınmasıdır. Yaşamsal bulguları güven altına alınan her hastaya (solunum sıkıntısı olmasa bile) mutlaka yüksek konsantrasyonlu oksijen tedavisi uygulanmalıdır. Hastalara oksijen tedavisi nazal prong, nazofaringeal kanül veya farklı maskeler ile uygulanabilir. Özellikle belirgin dispnesi olan ya da iç çekme şeklinde solunumu olan şoktaki hastalarda, kan gazları normal olsa bile erken mekanik ventilasyon düşünülmelidir. Hasta monitörize edilir. Dolaşımı hızla değerlendirilir. Tansiyonunun yaşına göre normal olup olmadığına bakılır. Kapiller dolun zamanı ölçülür. Damar yolu açmak her zaman kolay olmadığı için, şoktaki hastalarda ilk birkaç dakikada ya da ilk üç girişimde açılmazsa kemik içi yol mutlaka kullanılmalıdır. Eğer damar yolu açılmama olasılığı kuvvetli ise hiç beklemeden kemik içi yol kullanılabilir.

5-15 dk

Septik şoktaki çocukların büyük bölümü hipovolemiktir. Volüm eksikliğinin nedenleri venöz kapasitenin artması (venöz göllenme ve venöz dönüşün azalması), oral alımın azalması, kanamaya bağlı kaybın olması, terleme, kusma, taşipne, ve kapiller sızıntıdır. Bu nedenle hızlı sıvı tedavisi çocukluk çağı septik şokunda çok önemlidir. Hipovolemi kristaloid (%0,9 NaCl veya ringer laktat) veya kolloid ile düzeltilebilir fakat hipotansiyonu düzeltmek için veya kolloid olarak taze donmuş plazma verilmemelidir çünkü vazoaktif kininlerden dolayı hipotansif etkisi vardır. Sıvı tedavisinde 20 mL/kg kristaloid hızlı bir şekilde verilir. Sıvı miktarına klinik bulgular gözlenerek devam edilir; kan basıncının artması, kalp tepe atımının azalması, idrar miktarının artması ve bilinç durumunun düzelmesi beklenen tedavi cevabıdır. Bu parametrelerde düzelme olmaması durumunda 20 mL/kg sıvı tedavisi 3 kez tekrarlanabilir. Uygun tedavi ile akciğer ödemi gelişmeden en uygun kalp debisi sağlanmaya çalışılır. Aşırı sıvı yükü; juguler venöz basıncının artması, akciğer oskültasyonda rallerin duyulması, S3 duyulması, hepatomegalide artış ve/veya pulse oksimetrede satürasyon düşmesi ile saptanır.

İlk 15 dk içinde hastanın serum kalsiyum ve kan şekeri değerlerine bakılarak, varsa hipokalsemi ve hipoglisemi düzeltilir. Çocuklarda hipoglisemi varsa %10 dekstroz ile düzeltilebilir (2-10 mL/kg bolus). Çocuk hastalarda da erişkinlerde olduğu gibi hiperglisemi olan hastalarda mortalite ve yoğun bakımda yatış süresinde belirgin artış olmaktadır. Erişkin hastalarda kan şekerinin 150 mg/dL altında tutulması önerilirken çocuklarda kesin bir sınır yoktur. Sıkı glisemik kontrol uygulaması sırasında çocuklarda hipoglisemiye dikkat edilmelidir. Yakın kan şekeri takibi önemlidir. Kalsiyumun bolus ve infüzyonu ile hipokalseminin düzeltilmesi kardiyak kontraktile üzerine olumlu etki yapar.

Sepsise neden olabilecek etkene göre antibiyotik tedavisi başlanır. Sepsis tanısı konulduktan sonra en kısa zamanda, en geç bir saat içinde mutlaka başlanmış olmalıdır. Antibiyotik başlanmadan önce kültürler alınmalıdır. Geniş spektrumlu antibiyotik kombinasyonu ile başlanır ve her gün tekrar değerlendirilerek duyarlılığa göre daraltılır. Standart tedavi 7-10 gündür. Cevap yavaşsa, immün yetmezlik varsa veya drene olamayan enfeksiyon söz konusu ise süre uzatılır. Hastada merkezi sinir sistemi enfeksiyonu düşünüldüğü halde, hastanın yaşamsal bulguları güven altında değilse ya da lomber ponksiyon için kontrendikasyon varsa, ponksiyon yapmadan antibiyotik tedavisi başlanabilir. Sepsisli hastada kullanılan antibiyotikler ve dozları Tablo 2’de verilmiştir.

15-60 dk

İlk 15 dakikada yapılan sıvı tedavisine rağmen tedaviye cevap alınamadığında “sıvıya dirençli şok” durumu söz konusudur. Damar yatağı doldurulduktan sonra eğer hastanın dolaşımı hala düzelmemişse katekolaminler başlanabilir. Sepsis ve septik

Tablo 2. Sepsisli hastalarda kullanılan antibiyotik tedavileri

1 aydan büyük bebek/çocuk	Seftriakson	100 mg/kg/gün
	Vankomisin	40 mg/kg/gün (MSS enfeksiyonu veya dirençli pnömokok ya da stafilokok şüphesi varsa)
	Metronidazol	30 mg/kg/gün (karın içi enfeksiyon şüphesi)
1 aydan büyük bebek/çocuk (immün yetersizlik varsa)	Seftazidim	100 mg/kg/gün
	Sefepim	100 mg/kg/gün
	Piperacilin/tazobaktam	240 mg/kg/gün
	Vankomisin	40 mg/kg/gün (MSS enfeksiyonu veya dirençli pnömokok ya da stafilokok şüphesi varsa veya deri-mukoz membran enfeksiyonu şüphesi varsa)

şokta katekolamin olarak ilk tercih dopamin veya dobutaminin infüzyon şeklinde başlanmasıdır. Mümkünse hastaya santral kateter takılır. Sıvıya dirençli şokta hipotansiyon devam ediyorsa ilk tercih edilecek vazopresör dopamindir.

Sıvı verilmesiyle hipotansiyon düzelmesine rağmen hala kardiyak output düşük, kapiller dolum zamanı uzun, idrar çıkışı az ise dobutamin verilebilir. Dopaminin renal koruyucu dozda kullanımı önerilmemektedir. Eğer dopamin veya dobutamin başlandıktan sonra halen hipotansiyon devam ediyorsa “sıvıya ve dopamin/dobutamin dirençli şok” durumu söz konusudur. Bu durumda ikinci ajan olarak soğuk şok söz konusu ise adrenalin, sıcak şok söz konusu ise noradrenalin başlanır. Soğuk şokta; bilinç kapalı, idrar çıkışı azalmış, perifer soğuk, kapiller dolum zamanı uzun ve hipotansiyon vardır. Sıcak şokta ise; perifer sıcak, kapiller dolum zamanı normal ya da hızlı ve hipotansiyon vardır. Pedyatrik septik şokun %60’ında kalp debisi düşük sistemik damar direnci yüksektir (soğuk şok). %20 olguda kalp debisi yüksek sistemik damar direnci düşüktür (sıcak şok) %20 olguda kalp debisi ve sistemik damar direnci düşüktür.

Bu aşamalarda kan basıncı takibi mümkünse arter kateteri yoluyla invaziv olarak yapılmalıdır. Hastanın takiplerine göre ilaç dozları ayarlanır ve normal klinik hedeflere ulaşılmaya çalışılır. Normal klinik hedefler; kalp hızının yaşa uygun normale dönmesi, KDZ <2 sn, idrar çıkışı >1 mL/kg/h olması, mikstvenöz oksijen saturasyonunun >70 olması, periferik ve santral nabızların normal alınması, bilincin düzelmesi olarak kabul edilebilir. Normal klinik hedefler açısından erişkinlerde kullanılan ve çocuklarda da kullanılabileceği düşünülen kriterler ise laktatin düşmesi, baz açığının düzelmesi ve kardiyak dolumun düzelmesi olarak sayılabilir. Yapılan bu tedavilere rağmen halen hastanın hipotansiyonu devam ediyorsa “katekolaminlere dirençli şok” söz konusudur ve daha ileri tedavi şekillerine geçilir.

Katekolaminlere dirençli şokta adrenal yetmezlik varsa hidrokortizon tedavisi uygulanabilir. Steroid tedavisi sadece katekolamin dirençli şok durumunda şüpheli ya da kanıtlanmış adrenal yetmezlik varsa kullanılmalıdır. Şüpheli adrenal yetmezlik; purpuraile birlikte septik şok, kronik steroid tedavisi alan çocuk, hipofizer ve adrenal anormallik olması gibi durumlarda düşünülür. Kanıtlanmış adrenal yetmezlik ACTH

testi yapılarak belirlenir. Bazal kortizol düzeyi <18 mcg/dL olması ve ACTH testinde 30. ve 60. dakikalarda 9 mcg/dL’den az artış olması hidrokortizon kullanımı için endikasyondur.

Halen hastanın hipotansiyonu ve dolaşım bozukluğu devam ediyorsa “persistan katekolaminlere dirençli şok” söz konusudur. Tedaviye hastanın durumuna göre inotrop, vazopresör, vazodilatör ve hormon tedavileri eklenerek gerekli doz ayarlamaları yapılır. Kalp debisinin ölçülerek kardiyak indeks hesapları ile takip ileri merkezlerde yapılabilir. Hemodinamik destek tedavilerinde kullanılan ilaç dozları Tablo 3’te verilmiştir.

Tablo 3. Sepsiste kullanılan vazoaktif ilaçlar

İlaç	Doz aralığı
Dopamin	6-20 µg/kg/dk iv/intraosöz
Dobutamin	2-20 µg/kg/dk iv/intraosöz
Milrinon	50-75 µg/kg iv/intraosöz yükle 0,5-0,75 µg/kg/dk infüzyon
Adrenalin	0,05-1 µg/kg/dk iv/intraosöz
Noradrenalin	0,01-0,3 µg/kg/dk iv/intraosöz
Nitroprussid	0,05-8 µg/kg/dk iv/intraosöz
Vazopresin	0,0003-0,002 U/kg/dk iv/intraosöz
Hidrokortizon	50 mg/m ² /gün infüzyon

Sepsisli Hastada Mekanik Ventilasyon ile Takip

Sepsis ve septik şokta solunum sıkıntısı olan hastalar, total enerji harcamalarının %15-30’unu solunum işi için harcarlar. Bu oranda büyük enerjiyi tasarruf etmek için, ayrıca sol ventrikül fonksiyonlarına destek sağlamak amacı ile solunum yetmezliği gelişmeden erken entübasyon ve mekanik ventilasyon başlanabilir. Sepsisli hastalarda akut akciğer hasarı ya da akut respiratuvar distress sendromu gelişebilir. Bu durumda mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, tidal volüm 6 mL/kg tutulmalıdır. PEEP’nin biraz daha yüksek değerlere çıkmasına izin verilebilir ve pH 7,25’in üzerinde kalmak koşulu ile PaCO₂’de 60-65 mmHg’ye kadar yükselmeye izin verilebilir (permisif hiperkapni). Hastaya semi recumbent pozisyon 45° verilir ve hafif olgularda non-invaziv ventilasyon denenebilir.

Sepsisli Hastada Protein C ve Aktive Prot C Tedavisi

Sepsiste enflamatuvar olayların başlamasından sonraki en kritik gelişme koagülasyon sisteminin aktive olması ve trombinin yapılmasıdır. Trombini aktive eden endotoksinin etkisiyle oluşan doku faktörüdür (TF). Sepsiste trombin inhibisyonu yapan AT-III ile, faktör Va ve VIIIa'yı inhibe eden protein C'de de azalma vardır. Pıhtılaşma sisteminin yeniden düzene sokulması ve damar içindeki pıhtıların oluşmasının önlenmesi ya da oluşmuş olanların eritilmesi sepsiste en yoğun araştırılan konulardan biridir. Yapılan çalışmalarda erişkinlerde bazı durumlarda kullanılabileceği düşünülmektedir ancak mortaliteyi düşürmediği ve ciddi kanama riskini artırdığı için pediatrik sepsiste önerilmemektedir.

Derin Ven Trombozu (DVT) Profilaksisi

Rutin DVT profilaksisi puberte sonrası çocuklara önerilmekte, çocuklarda önerilmemektedir. Sadece katetere bağlı DVT riskini azaltmak için heparin kaplı kateterler kullanılabilir.

Sepsisli Hastada Renal Replasman Tedavileri (RRT)

Hipoperfüzyon durumlarında uzamış renal yetersizliği önlemek için, renal destek çok önemlidir. RRT ile bozulmuş renal fonksiyonların düzeltilmesi, total vücut sıvısının kontrolü, sitokinlerin uzaklaştırılması, metabolik asidoz düzeltilmesi, malnütrüsyonun düzeltilmesi ve solut yükünün uzaklaştırılması amaçlanır. Renal destektedavisi RRT uygulamasında önemli nokta renal replasman veya renal destek şeklinde amacı belirlemektir. Tedaviyi planlarken uygulama zamanlaması, RRT sıklığı ve miktarı, tedavi süresi gibi noktalar göz önünde bulundurulmalıdır. Pratikte bunlar kişisel tercihlere ve deneyime dayanır, belirlenmiş kurallar yoktur. Yoğun bakım hastalarında renal destek renal replasmandan daha öncelikli olmalıdır. Tedavi modeli seçiminde akılda bulundurulması gereken önemli nokta hemodinamik olarak stabil olmayan, katabolik ve sıvı yükü olan hastalarda devamlı renal destek tedavisinin uygun olduğu, aralıklı renal destek tedavisinin ise erken mobilizasyonu gereken ve daha stabil hastalarda tercih edilmesi gerekliliğidir.

Sepsisli Hastada Sedasyon ve Analjezi

Tüm mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda olduğu gibi sedasyon ve analjezi için protokole bağlı bir rejim benimsenmelidir. Adrenal yetmezlikli hastalarda etomidat kullanılmamalıdır. Fatal metabolik asidoz nedeniyle propofolün çocuklarda uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır. Mümkün olduğunca kürar kullanılmamalı, günlük uyandırma yapılarak sedasyon doz ayarlaması yapılmalıdır.

Sepsisli Hastada Kanürünü Kullanımı

Sepsisli hastalarda anemi siktir. Oksijen taşıma kapasitesinin düzeltilebilmesi için aneminin önlenmesi gerekir. Surviving sepsis önerilerine göre erişkinlerde Hb 7-9 g/dL seviyesi birçok kritik hastada yeterlidir, 7 g/dL altında transfüzyon uygulanır. Ancak çocuklar için bir sınır belirtmeye yetecek yeterince güçlü çalışmalar yoktur. İntavenöz immünooglobulin tedavileri erişkin ve çocuklarda önerilmemektedir. Aktif kanama ve planlanan invaziv işlem yoksa pıhtılaşma bozukluğunda taze donmuş plazma önerilmez. Trombositopeni gram-negatif sepsislerde ve DIC tablosu ile beraber görülebilir. Trombosit infüzyonu ise kanamaya bakılmaksızın trombosit sayısı <5,000 ise veya aktif kanama varsa <30.000 ise verilebilir.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21:e52.
3. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* 2021;49:e1063.
4. Çocuklarda sepsisi ve septik şok protokolü, Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Derneği, Duman M, Sevketoglu E, Arslanköylü AE, 2018.

c- Şok

Doç. Dr. Seher Erdoğan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

Şok, akut ve ilerleyici bir şekilde gelişen dolaşım yetmezliği sonucu doku ve organların metabolik ihtiyacı olan oksijen ve nutrientlerin karşılanamaması durumudur. Şok, dinamik bir süreç olup uzamış doku hipoksisi ve biyokimyasal süreçlerdeki dengesizlik; hücre membranı iyon pompası bozuklukları, sitotoksik ödem, hücre içi asidoz ve hücrel kaçak tablosuna ilerler. Uygun müdahale yapılmazsa hayatı tehdit eden çoklu organ yetersizliği gelişir ve ölüme sonuçlanır.

Dokulara oksijen dağıtımı, birim zamanda vücuda sunulan oksijen miktarı, kalp debisi ve arteriyel kanın oksijen içeriği ile doğrudan ilişkilidir. Kanın oksijen taşıma kapasitesi; hemoglobin konsantrasyonu ve oksijen konsantrasyonundan etkilenir.

Kalp debisi (mL/dk) = Kalp atım hacmi (mL) x kalp hızı (atım/dk)
kalp debisi, kalp atım hacmini belirleyen ön yük, ard yük, diyastolik gevşeyebilme ve sistolik kontraktilite fonksiyonlarından etkilenir. Kalp debisi, ortalama kan basıncı ile doğru, sistemik vasküler direnç ile ters orantılıdır.

Oksijen dağılımı = Arteriyel oksijen içeriği x kalp debisi
Arteriyel oksijen içeriği (mL oksijen/dL kan) = Hgb miktarı x 1,34 mL x SaO₂ + (PaO₂ x 0,003)

Oksijen dağılımındaki yetersizlik arteriyel oksijen içeriğinin veya kalp debisinin yetersizliği sonucu olabilir. Örneğin solunum yetmezliğinde arteriyel oksijen içeriği bozulur. Ama kompensasyon düzeneği olarak kalp debisi artar. Ancak kalp debisi bu olayı kompanse etmek için yeterli oranda artmazsa arteriyel oksijen içeriği bozulur. Ayrıca solunum yetmezliği olan hastalarda solunum işinin artması da hastanın metabolik gereksiniminin artmasına ve şokun gelişmesine neden olur. Arteriyel oksijen içeriği kalp debisi değişikliklerinden etkilenir ve beraberinde oksijen bozukluğu ile giden solunum sorunu varsa mevcut patoloji daha da kötüleşir. Kalp debisinde düşmeye neden olabilecek herhangi bir olayda (aritmi-şok gibi) oksijen dağılımı bozulur. Metabolik gereksinim ateş, ağrı, zedelenme, sepsis ve diğer enflamatuvar durumlarda artar. Dokuların oksijen gereksinimi, mevcut oksijen dağılımından fazla ise anaerobik metabolizma başlar ve laktik asidoz gelişir.

Şok Sınıflaması

Fizyolojik duruma göre; 1. Kompense şok, 2. Dekompense şok, 3. Geri dönüşümsüz şok

Nedene göre; 1. Hipovolemik şok, 2. Kardiyojenik şok, 3. Obstrüktif şok, 4. Distribütif şok

Şok, fizyolojik duruma göre kompanse veya dekompanse olmak üzere ayrılır. Şokun erken dönemlerinde koruyucu kompensasyon mekanizmaları ile vital organ fonksiyonları sürdürülebilir. Kompense şok, sistolik kan basıncı normal olmak şartıyla doku ve organ perfüzyonunun yetersiz olması (taşikardi, soğuk ekstremite, uzamış kapiller geri dolum zamanı, santral nabızlarla karşılaştırıldığında zayıf periferik nabızlar) olarak tarif edilir. Kompansatuvar mekanizmaların yetersizliğinde son organ perfüzyonunda yetersizlik gelişir. Bu bulgular mental durumda baskılanma, idrar çıkışında azalma, metabolik asidoz, takipne, zayıf santral nabızlardır. Dekompense şokta bu bulgulara ek olarak sistolik kan basıncı da düşmüştür, çoklu organ yetersizlikleri ve ölüm görülebilir. Şoktaki hastada kalp debisi de önemlidir. Şok sıklıkla düşük kalp debisi ile olsa da, septik ve anafaktik şokta kalp debisi artabilir. Daha önce de belirtildiği gibi, kalp debisinin yüksek olması oksijenizasyonunun yeterli olduğunu göstermez. Bu nedenle, hastanın fizik muayene bulgular kalp debisinin yeterli olup olmadığını gösterebilir. Yetersiz kalp debisinin göstergesi laktik asidozdur. Şokun tipinin belirlenmesi tedavide yarar sağlasa da, önemli olan şokun ağırlığı ve devamlı olup olmadığıdır. Çoğu şokta, sıvı kaybı gösterilmese de bolus tarzında sıvı verilir ve bazılarında da kalp debisini artırmak veya yeniden düzenlemek için farmakolojik tedavi gerekebilir. Deri kanlanması azalması şokun erken bulgusudur. Çocuğun dolaşımı ve deri kanlanması iyi ve ortam ısı normal ise çocuğun el ve ayakları ılık ve kuru, el ayası ve distal falankslar pembe. Kalp debisi azaldığı zaman deri soğukluğu periferik olarak başlar (ayaklarda ve ellerde) ve proksimale (gövdeye doğru) doğru yayılır. Uzamış kapiller geri dolum zamanı (2 sn'den uzun olması) şokun bir bulgusudur, yüksek ısıda ve ortam soğuk ise uzayabilir.

Beyin kanlanması azalmasının klinik bulguları iskeminin süresi ve şiddetine göre ortaya çıkar. Bu hastalarda kas tonusunun kaybı, jeneralize konvülsiyon ve pupil dilatasyonu değerlendirilmelidir. Etkin bir tedavinin uygulanmadığı ve şok tablosunun ilerlediği durumlarda konfüzyon, iritabilite ve letarji ile beraber bilinç de değişir. Süt çocukları 2 aylıktan sonra normalde ailelerin yüzlerine odaklanabilir. Aileyi tanımama veya göz teması yapamamaları serebral işlev bozukluğunun

veya kortikal hipoperfüzyonun erken ve önemli bir bulgusudur. Daha önce normal sağlıklı çocuklarda ağırlı uyarana yanıtta azalma önemli bir bulgudur.

Hipovolemik Şok

Çocukluk döneminde en sık görülen şok tipidir. Doku perfüzyonunu etkileyecek düzeyde damar içi sıvı ya da kan kaybı sonucu gelişir. Vücut içine ya da dışına kanamalar, sıvı-elektrolit kaybı yaratan ishal, kusma, aşırı diüretik kullanımı, diabetes insipidus, diyabetik ketoasidoz, adrenal yetersizlik, damar içi/dışı sıvı dağılımının değiştiği ve göreceli olarak hipovolemi oluşturan sepsis, anafilaksi, sistemik vazodilatör ilaç kullanımı gibi durumlar, plazma kaybına yol açan yanıklar, kapiller kaçak durumları, protein kaybettiren renal ve intestinal nedenler hipovolemik şok tablosuna yol açabilir. Akut olarak %10-15 kan kayıpları kompanse edilebilirken, %25 ve üzeri kayıplar hipovolemiye yol açar, erken ve hızlı tedavi edilmelidir. Hipovolemi ön yükü düşürür, atım hacmi ve kalp debisi azalır. Bu durum baroreseptörlerin uyarılmasına ve katekolamin deşarjına yol açar. Erken dönemde taşikardi, deride vazokonstriksiyon, nabız basıncında azalma, doku perfüzyonunun bozulması nedeniyle alacalı deri görünümü, kapiller dolum zamanında uzama, uçlarda soğuma, idrar çıkışında azalma olur. Başlangıçta huzursuz ve ajite olan hasta, ilerlemiş dönemde letarjik ve komatöz hale gelir. Hipotansiyon geç dönemde ortaya çıkar. Doku perfüzyonunda bozulma, asidoza, yaygın hücresele ölüme ve miyokard fonksiyonlarında bozulmaya yol açar.

Kardiyojenik Şok

Çeşitli nedenlerle kalp pompa fonksiyonunun etkin doku perfüzyonunu sağlayamayacak düzeyde bozulması ve kalp debisinin azalmasıdır. Bu durum sıklıkla miyokard kontraktilesinin ya da diyastolik relaksasyonunun bozulması sonucudur. Kalp ritim bozuklukları, doğumsal kalp hastalıkları, travmalar ve kardiyomyopatiler (hipoksik, enfeksiyöz, metabolik, toksik, nöromusküler hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları vb. etiyolojik nedenlere bağlı olarak gelişebilir.

Obstrüktif Şok

Normal damar içi hacim ve normal miyokard kontraktilesine rağmen pompa girişi/sonrası tıkanıklık yaratan bir durum sonucu yeterli kalp debisinin oluşturulamaması nedeniyle gelişen bir şok tablosudur. Akut perikardiyal tamponad, tansiyon pnömotoraks, pulmoner ya da sistemik hipertansiyon, doğumsal ya da kazanılmış ventrikül giriş/çıkış yolu obstrüksiyonları bu tabloya neden olabilir.

Distribütif Şok

Normal ya da yüksek kalp debisine rağmen, kan akımının dokulara dağılımında bozulma ve dengesizlik sonucu gelişen ve temel sorunun yaygın vazomotor tonus bozukluğu olduğu

bir şok tipidir. Anafilaksi, spinal anestezi, spinal kord hasarı, uygunsuz vazodilatör ilaç alımı başlıca nedenlerdendir.

Septik Şok

Sepsis; kanıtlanmış ya da şüphelenilen bir enfeksiyonla birlikte ya da onun sonucu olarak sistemik enflamatuvar cevap olması durumudur. Sepsise kardiyovasküler organ yetmezliğinin de eklendiği durum ise septik şok olarak tanımlanır, hücresele/metabolik anormalliklerin eşlik ettiği, mortaliteyi artıran bir klinik tablodur.

Kardiyovasküler organ yetmezliği;

1. Bir saat içinde ≥ 40 mL/kg izotonik sıvı uygulanmasına rağmen kan basıncının yaşa göre 5. persentilin altına düşmesi,
2. Kan basıncının normal sınırlarda sürdürülebilmesi için vazoaaktif ilaç ihtiyacı olması (adrenalin, noradrenalin, dopamin vb.),
3. Aşağıda belirtilenlerden en az ikisinin varlığı,
 - a) Açıklanamayan metabolik asidoz; baz açığının >5 mEq/L olması
 - b) Arteriyel laktat düzeyinin üst sınırın 2 katından fazla olması
 - c) Oligüri: İdrar çıkışı $<0,5$ mL/kg/saat varlığı
 - d) Kapiller geri dolum zamanında uzama
 - e) Santral-periferik sıcaklık farkının >3 °C olması

Çocuklarda yaşa göre hipotansiyon sınır değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Çocuklarda yaşa göre hipotansiyon sınır değerleri

Yenidoğan döneminde (0-28 gün)	60 mmHg altı
0-1 yaş	70 mmHg altı
1-10 yaş arası	$70 + (2 \times \text{yaş})$ altı
10 yaş üzeri	90 mmHg altı

Çocukluk yaş grubunda şokun tedavisinde başarılı olmada ana ilke erken tanımak ve tedavi etmektir. Bu sırada oksijen dağılımını yükseltmek ve oksijen tüketimini en aza indirmek ana amaç olmalıdır.

Ciddi hastalık veya ciddi travması olan çocuklarda mutlaka hızlı kalp-solunum değerlendirmesi ve tedavisi yapılmalıdır. Tüm değerlendirme 30 saniyeden uzun olmamalıdır. Hızlı kalp-solunum değerlendirilmesinde temel kural ABC olmalı ve buna ek olarak bilinç durumu değerlendirilmelidir.

Doku perfüzyonunun durumu ve değişimi konusunda arteriyel kan gazı, arteriyel laktat düzeyinin seri olarak izlemi yol göstericidir. Serum elektrolitleri, glikoz, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hemogram, koagülasyon paneli, idrar dansite ve elektrolitleri izlem ve tedavinin yönlendirilmesinde yararlıdır. Enfeksiyöz etiyolojiye yönelik kültürlerin anti-mikrobiyal tedaviye başlanmadan önce alınması önerilmektedir ancak bu amaçla tedavi geciktirilmemelidir.

Ventriküler ön yükü uygun hale getirmek ve damar-içi hacmi doldurmak şokun temel amacıdır. Kristaloit boluslar 20 mL/kg dozunda yaklaşık 5-10 dakika içerisinde verilir. Eritrosit süspansiyonu, kanın O₂ taşıma kapasitesini ve onkotik basıncını artırır. Seçilmiş durumlarda (travmatik ya da non-travmatik akut hemorajik şok vb.) volüm resusitasyonunda kristaloitleri takiben verilir. Hacim doldurmaya başlanabilmesi için bir damar yolunun açık olması gereklidir.

Damar yolu için ilk seçenek periferel damar yoludur. Bu yolla hem sıvı ve hem de ilaç tedavisi yapılabilir. Mümkün olduğu kadar büyük kateter takılmalıdır. Periferel damar yolu el, kol, bacak ve ayakta venlerden takılabilir. Şok ve kalp-solunum yetmezliği sırasında küçük damarlardan kateter yerleştirmek çok zordur, bunun nedeni vazokonstriksiyondur. Eğer periferel damar yolu açılmıyorsa ikinci seçenek intraosseoz (IO) yol olmalıdır. Bu yol ilaç ve sıvıların verilmesi için güvenilir bir yoldur ve girişim kolaydır. IO yol 30-60 sn içerisinde açılabilir. Giriş yeri genellikle anterior tibiadır. Diğer seçenekler ise distal femur, medial malleolus ve anterior spina iliakadır. IO yol preterm bebekten erişkine kadar uygulanabilir. Yaşam desteğinde kullanılacak ilaçlar, sıvılar ve kan ürünleri IO yol ile rahatlıkla verilebilir. Aynı zamanda katekolaminler de infüzyon şeklinde verilebilir. IO yol kullanımı sonucu %1 veya daha az sıklıkla komplikasyon bildirilmiştir. Bu komplikasyonlar; tibia kırığı, alt ekstremite kompartman sendromu veya ilaçların ekstrasvazasyonu ve osteomyelittir. IO yol kesinlikle kırık kemiğe uygulanmamalıdır. Kemik iliğine girildiğinde direnç aniden azaldı ise, iğne sabit bir şekilde desteksiz durabiliyorsa, kemik iliği aspire edilebiliyorsa, verilen sıvı rahatça gidiyorsa ve dokuda şişme olmuyorsa işlem doğru yapılmıştır. Şoktaki hastaya yeterli oksijen maske, hood, balon-maske ile solutma ve mekanik ventilasyon ile sağlanabilir.

Şoktaki hastada amaç oksijen satürasyonunu %99-100'lerde tutmak olmalıdır. Santral sinir sistemi baskılanmış ise (koma, kafa içi basınç artışı), gerçek veya olası bir hava yolu tıkanıklığı varsa, ciddi yüz travması olanlarda ve yanıkta, hava yolu

reflekslerinin kaybında, kısa zaman içerisinde klinik durumun bozulması beklenen ve solunum işi çok artmış olanlarda (sepsis ve pulmoner ödem), mekanik ventilasyon ve/veya PEEP gereksinimi olanlarda hasta entübe edilmelidir.

Süt çocukluğu döneminde yüksek glikoz gereksinimi ve glikojen depolarının az olması nedeniyle, bu dönemde hipoglisemi gelişme tehlikesi yüksektir. Ampirik olarak glikoz tedavisi önerilmez, çünkü hiperglisemiye ikincil osmolarite yükselebilir. Bu nedenle hipoglisemi varsa uygulanmalıdır. Hipokalsemi miyokardiyal işlevleri bozar ve aritmiye neden olabilir. Bu nedenle hem toplam hem de iyonize kalsiyum bakılmalı ve gerekirse tedavi edilmelidir. Eğer yeterli oksijenizasyon, solunum, kalp hızı ve damar-içi hacmin doldurulmasına rağmen şok tablosu devam ediyorsa vazoaaktif ilaç tedavisi endikasyonu vardır. İnotropik ajanlar hipovolemik şokta yeterli sıvı tedavisi yapılmamışsa yararlı olmaz. Bu ilaçlar kardiyojenik şok ve distribütif şok veya miyokardiyal işlevlerde bozukluk yapan herhangi bir durumda oldukça yararlı olabilirler. En sık kullanılan ilaçlar; katekolaminler (adrenalin, noradrenalin, dopamin, dobutamin), fosfodiesteraz inhibitörleri (milrinon, amrinon) ve vazopressindir.

Tedavide beklenen hedefler; kalp hızının giderek normale dönmesi, kapiller geri dolum zamanının <2 sn inmesi, periferik ve santral arasında fark göstermeyen normal hız ve vasıfta nabızlara ulaşılması, ılık ekstremiteler, idrar çıkışının >1 mL/kg/saat ulaşması ve hastanın normal mental durumuna dönmesidir.

KAYNAKLAR

1. Erkek N. Şok ve dolaşım desteği. Yıldızdaş D, Yılmaz HL, editör. Çocuk Yoğun Bakımı 2. Baskı. Ankara, Özyurt Matbaacılık 2018:237-257.
2. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign guidelines 2021. Critical Care Med. 2021;49:1063-1143.
3. Sinha R, Nadel S, Kissoon NT, Ranjit S. Rogers Çocuk Yoğun Bakım El Kitabı 5. Baskı Çevirisi. Ankara. Neyir Yayıncılık 2021;24-30.
4. Anıl M, Özdemir Balcı Ö. Çocuk acil servisinde sepsis tedavisi. Ağın H, editör. Pediatrik Sepsis ve Septik Şok. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022;24-31.



BÖLÜM 19

ÇOCUK PSİKİYATRİ



ÇOCUK PSİKİYATRİ

a- Anksiyete

Doç. Dr. Medine Yazıcı Güleç¹, Doç. Dr. Özhan Yalçın²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Antalya Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Uzmanı, Serbest Hekim, Antalya, Türkiye

1. TANIM VE ÖZELLİKLER

1.1. Semptomu Tanımlar/Özelliklerini Açıklar

Anksiyete; kaygı, bunaltı anlamına gelir. Normalde bireye yönelik olası bir tehlike durumunda organizmanın gereğini yapmak üzere harekete geçmesini sağlayan biyolojik bir uyarıcıdır. Otonom sinir sisteminin aşırı uyarılmasına eşlik eden huzursuzluk, endişeyi kontrol edememe, sinirlilik, kötü bir şey olacağına dair beklentileri içeren düşünceler vardır. Bu kaygılı düşünceler çok farklı konularla ilgili olabilir. Anksiyete herhangi bir duruma sağlıklı bir tepki olabildiği gibi bir ruhsal hastalık belirtisi olarak da ortaya çıkabilir. Anksiyete çocuklarda, ergenlerde ve yetişkinlerde normal duygulardan birisi olsa da aşırı olduğu, işlevselliği bozduğu ve belirgin strese yol açtığı durumlarda patolojik bir psikiyatrik bulgu olarak ele alınır. Çocuklarda genel bir huzursuzluk hissi, iç sıkıntısı, kötü birşey olacak korkusu gibi bulgulara ek olarak özellikle küçük çocuklarda irritabilite, öfke atakları, donup kalma, yerinde duramama gibi belirtiler de görülebilir. Gene hem çocuk hem de ergenlerde yetişkinlerde olduğu gibi anksiyeteye somatik yakınmalar sıklıkla eşlik edebilir.

1.2. Semptomun Fizyopatolojik Mekanizmasını Açıklar

Anksiyete ve korku ile ilişkili temel beyin bölgesi amigdaladır. Duyusal bilgi amigdalaya geldiğinde amigdala, motor alanlara ve beyin sapı çekirdeklerine olan projeksiyonları aracılığı ile davranışsal ve otonomik sinir sistemi yanıtını başlatmak üzere harekete geçirir. Amigdala etkinliği, prefrontal korteks tarafından düzenlenir. Anksiyete ile ilişkili diğer bir beyin bölgesi insuladır ve diğer bölgelerden gelen girdileri işleyerek sosyal ve davranışsal yanıtların oluşmasında görev alır.

Bir tehdit durumunda ilgili beyin bölgelerinin uyarılmasıyla otonomik ve davranışsal yanıtlar ortaya çıkmaktadır. Bu otonomik yanıtlar çarpıntı, nefes darlığı, titreme, terleme, baş dönmesi gibi belirtilerin değişen oranlarda görülmesi ile sonuçlanır. Kaygı veren durumlarla baş etmek için zaman içinde klasik ve edimsel koşullanmalarla kaçınma ve tedbir alma davranışları ortaya çıkar.

1.3. Semptomun Tanınmasında Sık Yapılan Hataları Açıklar

Anksiyete belirtilerinin görülmesi birçok tıbbi hastalıkla ilişkili olabileceğinden sık yapılan hatalardan biri altta yatan organik nedenlerin atlanmasıdır. Tüm hastalar olası bir organik etiyoloji açısından değerlendirilmelidir.

Anksiyete normalden patolojik olana doğru birçok durumda ortaya çıkmaktadır. Belirgin bir stres varlığında kaygı duyulması bir tehlike alarmı olarak kişinin gelecekteki zorluklara hazırlanmasını sağlayan normal bir durum olabilirken bazen orantısız biçimde aşırı kaygı da olabilir. Genellikle patolojik olan kaygı durumu orantısızdır, işlevsel olmayan aşırı değerlendirilmiş düşüncelerle ilişkilidir, çözüm üretmeye ve kişiyi gelecekteki zorluklara hazırlamaya değil yaşam kalitesini ve kişinin işlevselliğini bozmaya neden olur. Normal kaygı yanıtlarını patolojik yanıtlarla karıştırmak en sık yapılan hatalardan biridir.

Çocuklarda hayatın belli dönemlerinde artan ve sonradan azalan ama belirgin işlev kaybına yol açmayan ayrılma kaygısı, yabancı kaygısı gibi “gelişimsel kaygı ve gelişimsel anksiyete bulguları” patolojik olarak ele alınmamalıdır. Küçük çocuklarda anksiyete, öfke nöbetleri, yerinde duramama, irritabilite olarak ortaya çıkabilir. Otizm ve mental retardasyonu olan çocuk ve ergenlerde anksiyeteyi tanımak veya anksiyete bozukluğu tanısı koymak daha zordur. Bu olgularda anksiyete kendine zarar verme ilişkili strototipik davranışlar ve öfke atakları-saldırganlık ile gidebilir.

2. AYIRICI TANI

2.1. Ayırıcı Tanıdaki Hastalıkları Sayar

Her türlü stresör, ruhsal ve fiziksel rahatsızlığın anksiyeteye yol açabileceği unutulmamalıdır.

- İşlevselliği bozmayan normal kaygı yanıtları
- Anksiyeteye neden olabilecek organik sebepler
- Temel belirtisi anksiyete olan “anksiyete bozuklukları” tanı kümesi

- Ayrılma anksiyetesi bozukluğu
- Seçici konuşmazlık (mutizm)
- Özgül fobi
- Sosyal fobi
- Panik bozukluğu
- Agorafobi
- Yaygın anksiyete bozukluğu
- Bir maddenin ya da ilacın yol açtığı anksiyete bozukluğu
- Başka bir sağlık durumuna bağlı anksiyete bozukluğu
- Diğer ruhsal bozukluklar.

Ayrırcı Tanıdaki Hastalıkların Tanımlanmaları

1. İşlevselliği Bozmayan Normal Kaygı Yanıtları: Normal fizyopatolojik mekanizmalarla oluşan ve daha sık psikiyatrik bozukluğu olmayan insanlarda görülen, işlevselliği bozmayan kaygı bulguları gösteren normal hayatın seyrinde görülebilen bulgulardır.

2. Anksiyeteye Neden Olabilecek Organik Sebepler: Nörobiyolojik, sistemik patolojik mekanizmalarla oluşan daha sık nörolojik, nöropsikiyatrik ve sistemik hastalıklarda görülen anksiyete dışında yer-zaman-kişi oryantasyonunda bozulma, nörolojik ve diğer sistemik tıbbi bulgular da gösteren durumlardır.

3. Temel Belirtisi Anksiyete Olan “Anksiyete Bozuklukları” Tanı Kümesi

a) Ayrılma anksiyetesi bozukluğu: Genetik, nörobiyolojik, psikodinamik, mizaçsal, bilişsel, aile içi sorunlarla oluşabilen kesin nedeni bilinmeyen, daha sık çocuk ve ergenlerde görülen insanlardan özellikle bakım verenlerden ayrılma durumu veya tehdidi durumunda panik hissi, anksiyete, öfke atakları, uyku sorunları gösteren bir bozukluktur.

b) Seçici konuşmazlık (mutizm): Genetik, nörobiyolojik, psikodinamik, mizaçsal, bilişsel, aile içi sorunlarla oluşabilen kesin nedeni bilinmeyen, daha sık çocuk ve ergenlerde görülen özellikle kendinden büyük insanların yanında konuşmama, bu konuda inat etme, öfke atağı gösterme ve sosyal çekingenlik görülen bir bozukluktur.

c) Özgül fobi: Genetik, nörobiyolojik, psikodinamik, mizaçsal, bilişsel, aile içi sorunlarla oluşabilen kesin nedeni bilinmeyen daha sık çocuklukta başlayan ve yaşam boyu sürebilen korkulan nesne ile karşılaşıldığında panik hissi, otonom uyarılma, kaçınma davranışı çocuklarda bazen donup kalma ve öfke bulguları gözlenen bir bozukluktur.

d) Sosyal fobi: Genetik, nörobiyolojik, psikodinamik, mizaçsal, bilişsel, aile içi sorunlarla oluşabilen kesin nedeni bilinmeyen daha sık çocuklukta başlayan ve yaşam boyu sürebilen toplum içinde ve sosyal veya başka yollardan diğer insanlar tarafından değerlendirileceği zaman panik hissi, otonom uyarılma, kaçınma davranışı, yüzde kızarma, çekingenlik, sosyal geri çekilme,

çocuklarda bazen donup kalma ve öfke bulguları gözlenen bir bozukluktur.

e) Panik bozukluğu: Genetik, nörobiyolojik, psikodinamik, mizaçsal, bilişsel, aile içi sorunlarla oluşabilen kesin nedeni bilinmeyen daha sık ergenlik veya genç yetişkinlikte başlayan yaşam boyu sürebilen genel olarak stresle ilişkili olmayan panik hissi, ölüm korkusu, nefes darlığı, göğüs ağrısı, acil servise gitme isteği, derealizasyon, depersonalizasyon, beklenti anksiyetesi görülebilen bir bozukluktur.

f) Agorafobi: Genetik, nörobiyolojik, psikodinamik, mizaçsal, bilişsel, aile içi sorunlarla oluşabilen kesin nedeni bilinmeyen daha sık ergenlik veya genç yetişkinlikte başlayan yaşam boyu sürebilen kapalı veya açık alanlarda, panik atak geçirme ya da yardım alamama korkularının görüldüğü bir bozukluktur

g) Yaygın anksiyete bozukluğu: Genetik, nörobiyolojik, psikodinamik, mizaçsal, bilişsel, aile içi sorunlarla oluşabilen kesin nedeni bilinmeyen daha sık çocuk ve ergenlikte başlayan yaşam boyu sürebilen normal yaşamsal kaygıların abartılı yaşandığı, gerginlik, dikkat ve uyku sorunları, çocuklarda sinirlilik ile de gidebilen bir bozukluktur.

h) Bir maddenin ya da ilacın yol açtığı anksiyete bozukluğu: Toksikolojik nedenlerle nörobiyolojik ve fizyolojik etkilenmeler nedeni ile oluşan bir bozukluktur.

i) Başka bir sağlık durumuna bağlı anksiyete bozukluğu: Tıbbi nedenlerle nörobiyolojik ve fizyolojik etkilenmeler nedeni ile oluşan bir bozukluktur.

4. Diğer ruhsal bozukluklar: Genetik, nörobiyolojik, psikodinamik, mizaçsal, bilişsel, aile içi sorunlarla oluşabilen kesin nedeni bilinmeyen bozukluklardır.

2.2. Ayrırcı Tanıdaki Hastalıklarda Semptomun Özelliklerini ve Eşlik Eden Semptomları Sayar/Açıklar

1. İşlevselliği bozmayan normal kaygı yanıtları: Yaşamda karşılaşılan her türlü stresör anksiyete oluşturabilir. Genellikle patolojik olan kaygı durumu orantısızdır, işlevsel olmayan aşırı değerlendirilmiş düşüncelerle ilişkilidir, çözüm üretmeye ve kişiyi gelecekteki zorluklara hazırlamaya değil yaşam kalitesini ve işlevselliği bozmaya neden olur. Çocuklarda hayatın belli dönemlerinde artan sonra azalan ama belirgin işlev kaybına yol açmayan ayrılma kaygısı, yabancı kaygısı, yalnız yatmaktan korkma, karanlık veya gölgelerden, gece çıkan seslerden kaygılanma, havai fişek veya yüksek sesli uyarılardan korkma, ailesinden birinin başına veya kendi başına kötü birşey geleceği, ölecekleri yönünde korkular, beden algısı ile kaygılar, sosyal kaygılar, akademik başarı ile ilgili kaygılar, hayalet veya hayali nesnelere korkma, metafiziksel bazı korkular (ölüm sonrası yaşam, dini ve kültürel inanışlarla ilgili kaygılar, vb.), bazı nesne ve imajlardan korkma (palyaço, çizgi film karakterleri, vb.) gibi “gelişimsel kaygı ve gelişimsel anksiyete bulguları” patolojik olarak ele alınmamalıdır.

2. Anksiyeteye neden olabilecek organik sebepler: Bilinç bozukluğuyla giden nörolojik ya da metabolik birçok hastalık, kardiyovasküler hastalıklar, ilaç ya da madde kullanımı ile ilişkili entoksikasyon ya da yoksunluk durumları, endokrinopatiler, bazı tümörler (feokromasitoma vb.) anksiyete semptomlarıyla gelebilir.

3. Temel belirtisi anksiyete olan “anksiyete bozuklukları” tanı kümesi

a) Ayrılma anksiyetesi bozukluğu: Anksiyete daha tipik olarak bakım verenden ayrılma dönemlerinde veya ayrılma tehdidinin olduğu durumlarda ortaya çıkar. Anksiyete haricinde, karın ağrısı, nefes darlığı, ishal benzeri somatik belirtiler, öfke nöbeti, çekingenlik, uyku bozuklukları ve ayrılıkla ilgili kabuslar, sürekli ayrılmayacağına dair teminat arama ve soru sorma, konversif belirtiler, yalnız yatamama, karşıt olma davranışları, bazı çocuklarda ayrılık anında aşırı tepki ama ayrılık sonrası ortama hemen uyum sağlama (her çocukta görülmez), ailesi geç kaldığında panik hissi görülebilir, hasta evde yalnız kalmada, yakın bir akrabada-arkadaşta geceyi geçirmede zorlanabilir.

b) Selektif mutizm: Aile içinde veya iyi tanıdığı ortamlarda konuşabilirken genelde okulda ve büyüklerle, öğretmenlerle, doktorlarla, tanımadığı kişilerle hiç konuşmanın olmaması durumudur.

c) Özgül fobi: Özgül bir nesne ya da durumla ilgili belirgin bir kaygı ya da korku duyma durumudur. Bu nesne ya da durum (örneğin; hayvanlar, uçağa binme, kan-enjeksiyon vb.) her zaman korku yaratır ve kişi bunlardan belirgin olarak kaçınır. Bu durum 6 aydan uzun sürer ve kültürel olarak açıklanamaz olması gerekir. İşlevsellikte belirgin düşmeye sebep olmalıdır.

d) Sosyal fobi: Kişinin başkaları tarafından değerlendirilebileceği olduğu, küçük düşebileceği, eleştirilebileceği durumlarda aşırı kaygı ve korku duyması ve bu durumlardan kaçınmasıdır. En az 6 aydır devam etmesi ve işlevsellikte belirgin düşme olması tanı için gereklidir.

e) Panik bozukluğu: Çarpıntı, terleme, titreme, nefes darlığı, boğuluyor gibi olma, göğüste ağrı-sıkışma, bulantı ya da karın ağrısı, baş dönmesi- sersemlik, titreme-ateş basması, uyuşma, derealizasyon ya da depersonalizasyon, kontrolünü kaybetme veya ölüm korkuları gibi belirtilerden en az dördünün olduğu panik atakları vardır. Ataklar beklenmedik bir biçimde gelir ve dakikalar içinde en yoğun haline gelir. Atakların yarattığı aşırı korku yüzünden yeniden atak olacağı korkusu ve kaçınma davranışları ortaya çıkar ve tanı koymak için en az 1 aydır sürmesi, işlevsellikte belirgin düşmeye yol açması gerekir.

f) Agorafobi: Toplu taşıma araçlarını kullanma, alışveriş merkezleri, köprüler gibi açık alanlarda bulunma, kapalı alanlarda bulunma, kalabalık yerlerde bekleme, tek başına evin dışında olma gibi durumlardan kaçınma, bu durumlarda utanılacak bir durumda kalma, panik atak geçirme ya da yardım alamama korkularının olması durumudur. Tanı koyabilmek için

en az 6 aydır devam ediyor olması ve korku ve kaçınmanın sürekli olması, işlevsellikte belirgin düşmeye yol açması gerekir.

g) Yaygın anksiyete bozukluğu: Kişi gündelik hayatta karşılaşılabilecek kaza, başarısızlık vb. gibi konularla ilgili aşırı kaygı duyar ve günün çoğunu bu konularla ilgili evhamlanarak geçirir. Bu düşünceleri kontrol etmekte zorluk çeker. Bu düşüncelere huzursuzluk, gerginlik, kolay yorulma, konsantrasyon güçlüğü, kolay sinirlenme, kas gerginliği, uyku bozukluklarından en az üçü eşlik eder. Tanı koyabilmek için en az 6 aydır şikayetlerin sürmesi ve işlevselliği bozması gerekir.

h) Bir maddenin ya da ilacın yol açtığı anksiyete bozukluğu: Bir maddenin ya da ilacın entoksikasyonu ya da yoksunluğunun yol açtığı kaygı bozukluğunun olması durumunda bu tanı konur. Kaygıyla ilgili şikayetler madde ya da ilaçla bağlantılı olarak ortaya çıkar. Alkol, kafein, amfetamin, halüsinojenler, kokain, fensiklidin gibi maddelerin entoksikasyonunda, alkol, kokain, anksiyolitik, hipnotik-sedatif, klonidin, nikotin gibi ilaç ve maddelerin yoksunluğunda, karbondioksit, karbonmonoksit, sinir gazları, ağır metaller, benzin boya, insektisitlerle ortaya çıkabilir. Anestezikler, analjezikler, sempatomimetikler, bronkodilatatörler, antikolinergikler, insülin, tiroid preparatları, doğum kontrol ilaçları, antihistaminikler, antiparkinson ilaçlar, kortikosteroidler, antihipertansifler, kardiyovasküler ilaçlar, antikonvülzanlar, lityum tuzları, antipsikotikler, antidepresanlar anksiyete oluşturabilirler. Çocuklarda ve ergenlerde enerji içecekleri, seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tedavisinde kullanılan metilfenidat gibi psikostimülanlar, modafinil ve atomoksetin de anksiyeteye yol açabilir.

i) Başka bir sağlık durumuna bağlı anksiyete bozukluğu: Başka bir sağlık durumunun yol açtığı kaygı bozukluğu olması durumunda bu tanı konur. Kardiyovasküler hastalıklar (anemi, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalıkları, hipovolemik durumlar, mitral valv prolapsusu), respiratuvar hastalıklar (astım, KOAH, hiperventilasyon, hipoksi, yulaf hücreli karsinom, pnömoni, pnömotoraks, pulmoner emboli), endokrin hastalıklar (adrenal işlev bozukluğu, hipoglisemi, menapoz, over işlev bozukluğu, paratiroid hastalıkları, feokromasitoma, hipofiz hastalıkları, premenstrual sendrom, tiroid işlev bozuklukları), metabolik hastalıklar (asidoz, hipertermi, hipokalsemi, hipokalemi, hipofosfatem, akut intermittant porfiri, B12 vitamin eksikliği), nörolojik hastalıklar (serebral anoksi, serebrovasküler hastalıklar, ensefalopati, Huntington koresi, multiple skleroz, myastenia gravis, beynin yer kaplayan oluşumları-özellikle 3. ventrikül, ağrı sendromları, Parkinson hastalığı, polinöritis, postkonküzyon sendromu, postensefalitik bozukluklar, posterolateral skleroz, basit veya kompleks parsiyel nöbetler, vestibüler işlev bozuklukları-vertigo) ve toksik tablolar (karbondioksit, karbonmonoksit, gazolin, ağır metaller, insektisitler, organik fosfat bileşikler, boya maddesi) sık olarak anksiyete tablosuna yol açan durumlardır. Çocuk ve ergenlerde en sık metabolik-

endokrinolojik sorunlar, organ yetmezlikleri, travmatik beyin hasarı, nöbetler, neoplastik hastalıklar, intrakraniyal enfeksiyon ve tümörler, sistemik enfeksiyonlar, serebrovasküler hastalıklar, organ yetmezlikleri, üremi, hepatik ensefalopati, elektrolit bozuklukları anksiyeteye yol açabilir.

4. Diğer ruhsal bozukluklar: Psikotik bozukluklar, duygudurum bozuklukları, obsesif kompulsif spektrum bozuklukları, travma ile ilişkili bozukluklar, alkol-madde kullanım bozuklukları, disosiyatif bozukluklar, yeme bozuklukları, somatik belirtili bozukluklar, uyku bozuklukları, cinsel işlev bozuklukları, nörokognitif bozukluklar, kişilik bozuklukları gibi diğer ruhsal bozukluklara anksiyete bulguları eşlik edebilir. Ayırıcı tanı diğer ruhsal bozukluğun ön planda olması ve tanı kriterlerini karşılıyor olması ile yapılır. Ayrıca anksiyete bozuklukları diğer ruhsal bozukluklarla çok sık komorbid olabilir. Bu durumda her iki hastalık tanısı da konmalıdır.

2.3. Ayırıcı Tanıdaki Hastalıklarda Yapılması Gereken Muayeneleri Belirleyerek Eşlik Edebilen Bulguları Sayar/Açıklar

Öncelikle kapsamlı bir öykü alınıp, vital bulguların (ateş, nabız, tansiyon, solunum) ölçümünün ve nörolojik muayenenin dahil olduğu genel tıbbi muayene ve ruhsal durum muayenesi yapılmalıdır. Gerektiğinde hasta yakınları ile de görüşülmelidir.

1. İşlevselliği bozmayan normal kaygı yanıtları: Stres oluşturan bir yaşam olayı ile ilgilidir. Durumla orantılıdır. Düşünce içeriği stres yaratan olay ya da durumla ilişkilidir.

2. Anksiyeteye neden olabilecek organik sebepler: Altta yatan bedensel hastalığa dair bir öykü ve fiziksel ve laboratuvar bulgular mevcuttur.

3. Temel belirtisi anksiyete olan “anksiyete bozuklukları” tanı kümesi

a) Ayrılma anksiyetesi bozukluğu: Bir ayrılık ya da kayıp durumuna/tehdidine eşlik eder. Çocuklarda daha sık görülür.

b) Seçici konuşmazlık (mutizm): Tipik olarak sadece belli durumlarda konuşmama ile ilgilidir. Çocuklarda daha sık görülür. Kendinden büyüklerle konuşmada zorluk genellikle daha belirgin ve sıktır fakat çocuk kendi yaş grubu içinde de konuşmuyorsa tablonun daha ağır olduğu düşünülebilir.

c) Özgül fobi: Belli bir nesne ya da durumla ilişkilidir

d) Sosyal fobi: Kişinin başkaları tarafından değerlendirileceği, eleştirilebileceği sosyal durumlarla ilgilidir.

e) Panik bozukluğu: Beklenmeden gelen, ölüm, kontrolü kaybetme, çıldırma gibi korkuların eşlik ettiği ani ataklar şeklinde seyreder. Dakikalar içinde gerçekleşir. Yeniden atak geçirileceğine dair beklenti kaygısı eşlik eder. Taşikardi, kan basıncında yükselme, solunumsal güçlük, respiratuvar alkaloz ve hipokalsemiye bağlı ellerde uyuşma ve kasılma eşlik edebilir.

f) Agorafobi: Tipik olarak yardım alamayacağı ya da kaçınmayacağını düşündüren belli ortamlarda ortaya çıkan kaygı atakları olur.

g) Yaygın anksiyete bozukluğu: Bu bozuklukta günlük yaşamda karşılaşılabilecek tehlikeler, başarısızlık gibi durumlara ilgili aşırı endişe ve sürekli bunlar üzerinde düşünme (ruminasyon) vardır.

h) Bir maddenin ya da ilacın yol açtığı anksiyete bozukluğu: Bir madde veya ilacın yoksunluğu ya da entoksikasyonuna dair öykü, fizik ve laboratuvar bulgular vardır.

i) Başka bir sağlık durumuna bağlı anksiyete bozukluğu: Bedensel bir hastalığa dair öykü, fizik ve laboratuvar bulgular vardır.

4. Diğer ruhsal bozukluklar: Anksiyete tüm ruhsal bozukluklara eşlik edebilir.

Psikotik bozukluklarda gerçeği değerlendirme ve yargılama süreçleri bozulmuştur. Sanrı ve/veya varsanılar eşlik eder. Düşünce sürecinde ve yapısında bozulmalar görülebilir.

Duygudurum bozukluklarında depresif yakınmalar ön planda ise öncelikle bir depresif bozukluk tanısı düşünülebilir. Manide de anksiyete, ajitasyon tabloya eşlik edebilir.

Hastalık kaygısı bozukluğunda hastada yoğun olarak önemli bir hastalığa sahip olduğuna dair uğraşlar, sık doktor başvuruları mevcuttur.

Obsesif kompulsif bozuklukta hakim olan tablo takıntılı düşünceler (saldırganlık, cinsellik ve kirlenme vb. ile ilgili obsesyonlar) ve zorlantılı davranışlardır (temizlik, yıkama, sayma, dua etme, sıralama vb kompulsiyonlar). Kaygı bunlara ikincil olarak ortaya çıkar.

Travma ile ilişkili bozukluklarda şikayetler yaşamı tehdit eden bir olay yaşama ya da tanık olma sonrası başlamıştır ve travmaya dair flashbackler, girici düşünceler, rüyalar, travmayı hatırlatan durumlardan kaçınma çabaları, aşırı uyarılma belirtileri gibi semptomlar vardır.

Demansiyel bozukluklara da özellikle başlangıç aşamasında unutkanlığın başlaması ile birlikte kaygı eşlik edebilir. Yakın bellek kaybı, afazi, apraksi, agnozi, yürütücü işlevlerde (planlama, organizasyon, sıralama, soyutlama yetenekleri) bozulma olur.

2.4. Ayırıcı Tanıdaki Hastalıklara Göre Öncelikle İstenmesi Gereken Laboratuvar Testlerini Belirleyerek Beklenen Bulguları Sayar/Açıklar

Ayrıcı tanı için öncelikle kapsamlı bir psikiyatrik ve tıbbi öykü alınıp iyi bir genel tıbbi ve ruhsal durum muayenesi yapılmalıdır.

1. İşlevselliği bozmayan normal kaygı yanıtları: Tanı koydurucu bir laboratuvar bulgusu yoktur.

2. Anksiyeteye neden olabilecek organik sebepler: Altta yatan hastalığa dair gerekli tetkikler istenmelidir. Sık görülen tıbbi nedenlerin ekartasyonu için hemogram, geniş biyokimya (açlık kan şekeri, renal fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler vb.), tiroid fonksiyon testleri, kan gazı istenmesi uygundur. Madde şüphesi varsa toksikoloji bakılmalıdır. Ancak tıbbi nedenlerin ekartasyonu temelde öykü ve genel

tıbbi muayene bulgularından elde edilen bir hastalık şüphesi doğduğunda spesifik olarak o hastalığa yönelik laboratuvar ve gereğinde konsültasyon ile yapılmalıdır. Çocuk ve ergenlerde endokrinolojik ve metabolik testler de istenebilir. EKG istenebilir. Çocuk ve ergenlerde ayrıca pediatrik nöroloji, endokrinoloji ve metabolizma konsültasyonları istenebilir.

3. Temel belirtisi anksiyete olan “anksiyete bozuklukları” tanı kümesi

- a) Ayrılma anksiyetesi bozukluğu:** Tanı koydurucu bir laboratuvar bulgusu yoktur.
- b) Seçici konuşmazlık (mutizm):** Tanı koydurucu bir laboratuvar bulgusu yoktur.
- c) Özgül fobi:** Tanı koydurucu bir laboratuvar bulgusu yoktur.
- d) Sosyal fobi:** Tanı koydurucu bir laboratuvar bulgusu yoktur.
- e) Panik bozukluğu:** Tanı koydurucu bir laboratuvar bulgusu yoktur. Fakat EKG’de taşikardi, kan gazında respiratuvar alkaloz bulguları olabilir.
- f) Agorafobi:** Tanı koydurucu bir laboratuvar bulgusu yoktur.
- g) Yaygın anksiyete bozukluğu:** Tanı koydurucu bir laboratuvar bulgusu yoktur.
- h) Bir maddenin ya da ilacın yol açtığı anksiyete bozukluğu:** Şüphelenilen madde veya ilaca ilişkin toksikolojik inceleme yapılmalıdır. Ayrıca madde veya ilaçların olası karaciğer ve renal fonksiyon bozukluğu, kanama bozukluğu, pansitopeni gibi yan etkilerine bağlı laboratuvar incelemesi yapılmalıdır.
- i) Başka bir sağlık durumuna bağlı anksiyete bozukluğu:** Altta yatan hastalığa dair gerekli tetkikler istenmelidir.
- 4. Diğer ruhsal bozukluklar:** Tanı koydurucu bir laboratuvar bulgusu yoktur. Psikotik belirtilerin tespiti için kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği, pozitif ve negatif sendrom ölçeği kullanılabilir. Depresif belirtilerin varlığı ve şiddeti için Beck veya Hamilton depresyon ölçekleri, manik belirtiler için Young mani derecelendirme ölçeği kullanılabilir ancak bunlar tanı koydurucu değildir. Demans için standardize mini mental testle bellek bozukluğunun varlığı tespit edilebilir. Demans etiyojisine dönük ileri tetkikler yapılmalıdır.

2.5. Ayrırcı Tanıdaki Hastalıklara Göre Öncelikle İstenmesi Gereken Görüntüleme Tetkiklerini Belirleyerek Beklenen Bulguları Sayar/Açıklar

Psikiyatrik bozukluklarla ilişkili anksiyete semptomları için çocuk ve ergenlerde nörolojik bulgular yoksa veya atipik bulgular sergilenmiyorsa nörogörüntüleme tetkiklerine gerek yoktur.

- 1. İşlevselliği bozmayan normal kaygı yanıtları:** Tanı koydurucu görüntüleme bulgusu yoktur.
- 2. Anksiyeteye neden olabilecek organik sebepler:** Sık görülen kardiyak ve respiratuvar nedenleri elemek için EKO ve PA akciğer grafisi, EKG istenmesi uygundur. Ancak tıbbi

nedenlerin ekartasyonu temelde öykü ve genel tıbbi muayene bulgularından elde edilen bir hastalık şüphesi doğduğunda spesifik olarak o hastalığa yönelik görüntüleme ve gereğinde konsültasyon ile yapılmalıdır.

3. Temel belirtisi anksiyete olan “anksiyete bozuklukları” tanı kümesi

- a) Ayrılma anksiyetesi bozukluğu:** Tanı koydurucu görüntüleme bulgusu yoktur.
- b) Seçici konuşmazlık (mutizm):** Tanı koydurucu görüntüleme bulgusu yoktur.
- c) Özgül fobi:** Tanı koydurucu görüntüleme bulgusu yoktur.
- d) Sosyal fobi:** Tanı koydurucu görüntüleme bulgusu yoktur.
- e) Panik bozukluğu:** Tanı koydurucu görüntüleme bulgusu yoktur.
- f) Agorafobi:** Tanı koydurucu görüntüleme bulgusu yoktur.
- g) Yaygın anksiyete bozukluğu:** Tanı koydurucu görüntüleme bulgusu yoktur.
- h) Bir maddenin ya da ilacın yol açtığı anksiyete bozukluğu:** İlaçların veya maddenin yol açtığı kardiyak ve respiratuvar sorunlar açısından EKO, PA akciğer grafisi, EKG çekilmesi gerekir.
- i) Başka bir sağlık durumuna bağlı anksiyete bozukluğu:** Altta yatan hastalığa dair gerekli tetkikler istenmelidir.
- 4. Diğer ruhsal bozukluklar:** Tanı koydurucu görüntüleme bulgusu yoktur.

3. TEDAVİ-SEVK

3.1. Semptomun Semptomatik Tedavisinin Endikasyonunu Belirler/Uygulamalarını Yapar

Anksiyete bozukluklarında yeni başlamış ve komplike olmayan olguların tedavisi 1. basamakta yapılabilir. Eğer hastanın şikayetleri tanı koymak için kriterleri karşılıyorsa tedavi endikasyonu vardır. Normal anksiyete ile hastalığın oluşturduğu anksiyetenin ayrırcı tanısı mutlaka yapılmalı, normal kaygı patolojize edilmemelidir. Bu tarz durumlarda psikoeğitim yeterli olabilir. Tanı kriterlerini karşılayan hastalarda ilk seçenek seçici serotonin geri alım inhibitörleri olup hastanın diğer tıbbi öyküsü ve ilaç etkileşimleri göz önüne alınarak düşük dozda başlanıp tedricen artırılmalıdır. Kaygının çok şiddetli olduğu durumlarda benzodiyazepinler kısa süreli (1-2 ay süre ile) tedaviye eklenebilir. Otonomik belirtiler için propranolol kullanılabilir. İlaça yanıt alınması halinde tedavi, yanıt alınan dozda en az 6 ay-1 yıl sürdürülmelidir. Organik bir nedene bağlı anksiyete bozukluklarında ilk olarak altta yatan nedene yönelik tedavi uygulanır.

3.2. Semptomun Acil Durum ve Sevk Kriterlerini Belirler/ Uygulamalarını Yapar

Başka bir tıbbi durumun ve madde/ilacın yol açtığı anksiyete bozuklukları altta yatan nedene göre acil durum oluştururlar. Özellikle yaşamı tehdit eden hastalıklara bağlı anksiyete durumları (feokromasitoma, kalp yetmezliği vb.), ilaç ve madde entoksikasyonları, alkol yoksunluğu acil tıbbi müdahale gerektirir ve ilk müdahaleden sonra üst basamağa sevkı uygundur. Acile başvurmuş akut anksiyete olgularında benzodiyazepinler özellikle parenteral ya da ağızda eriyen formları kullanılabilir. Ancak başka bir tıbbi durum veya ilaç/maddenin yol açtığı bir kaygı bozukluğu söz konusu ise ilk olarak bu duruma ait acil müdahale yapılmalıdır.

İntihar düşüncesi ve girişimi mutlaka sorulmalıdır. Varlığı durumunda psikiyatri uzmanının olduğu bir üst merkeze sevkı yapılmalıdır.

Komplike, kronikleşmiş olgularda, eş tanılarının varlığı durumunda, komplike olmayan olgularda yeterli doz ve süreye rağmen tedaviye yanıt alınamıyorsa, benzodiyazepin ihtiyacı artıyor ya

da benzodiyazepin kesilemiyorsa hastanın elektif koşullarda psikiyatri uzmanına sevkı gerekir.

Psikiyatrik bulgu ve bozukluk olarak değerlendirilen hafif-orta anksiyete olgularında genelde çocuk ve ergenlerin acile gönderilmesi gerekmez, benzodiazepin, hidroksizin tedavileri faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Anksiyete Bozukluklar. Ed: Raşit Tükel, Tunç Alkın, TPD yayınları, Ankara, 2006.
2. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Orhan Öztürk, Aylin Uluşahin, Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 2015.
3. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Edition, APA, Washington, 2013.
4. Taylor JH, Lebowitz ER, Anxiety Disorders. Lewis's Child and Adolescent Psychiatry 5th Edition, Eds. Martin A, Bloch MH, Volkmar FR, Wolters Klüver, Philadelphia, 2018.
5. Pine DS, Development The Symptom of Anxiety, Lewis Child and Adolescent Psychiatry, A Comprehensive Textbook 3rd edition, Ed. Lewis M, Lippicott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002.

b- Duygudurum Değişiklikleri

Prof. Dr. Nesrin Karamustafaloğlu¹, Doç. Dr. Filiz İzci²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

1. TANIM VE ÖZELLİKLER

1.1. Semptomu Tanımlar/Özelliklerini Açıklar

Duygudurum: Kişi tarafından öznel olarak yaşanan ve bildirilen, aynı zamanda genellikle gözlenebilen daha kapsamlı ve devamlı hissediş biçimidir. Bireyin belli bir süre içerisinde kendisini üzüntülü, neşeli, sinirli vb. olarak değerlendirdiği ruhsal durumudur.

1.2. Semptomu Özelliklerine Göre Sınıflandırır

Duygudurum tipleri

- Normal (ötimik) duygudurum,
- Depresif (çökkün) duygudurum,
- Taşkın (öforik) duygudurum,
- Disforik (sıkıntılı) duygudurum olarak sınıflandırılabilir.

1.3. Semptomun Fizyopatolojik Mekanizmasını Açıklar

Emosyonel algı ve emosyonel davranış oluşturulması ventral ve dorsal olmak üzere iki nöral sistemce düzenlenir. Ventral sistem; insula, amigdala ve prefrontal korteks, anteriorsingulat ve striatumun ventral bölgelerini içerir. Dorsal sistem; anterior singulata prefrontal korteksin dorsal bölgelerini ve hipokampusu kapsar. Nöral devreler, striatal yapıların prefrontal bölgelerle bağlantısını ve talamik çekirdeklere uzantısını sağlayarak, emosyon oluşumundaki bu işlevsel sistemleri bilişsel, emosyonel ve sosyal davranışları düzenleyen sistemlerle birleştirirler. Bu limbik beyin ağlarında meydana gelen disfonksiyonlar affektif bozukluklarla sonuçlanır.

1.4 Semptomun Tanınmasında Sık Yapılan Hataları Açıklar

Duygudurum değişikliklerinin tanınmasında sık yapılan hatalardan biri ayrıntılı anamnez alınmaması, hastalığın seyrinin geriye dönük sorgulanmasında yetersizliktir. Ayrıca hastanın duygudurum değişikliklerinin sıklıkla kişilik özellikleri olarak değerlendirilmesidir.

2. AYIRICI TANI

2.1. Ayırıcı Tanıdaki Hastalıkları Sayar/Tanımlar

Psikiyatrik nedenler

- 1- Alkol ve madde kullanımıyla ilgili sorunlar,
- 2- Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar,
- 3- Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu,
- 4- Yaygın anksiyete bozukluğu,
- 5- Kognitif bozukluklar (demans, deliryum),
- 6- Yaygın gelişimsel bozukluk (otizm),
- 7- Kişilik bozuklukları,
- 8- Bipolar affektif bozukluk,
- 9- Depresif bozukluk.

Tıbbi nedenler

- 1- Hipotiroidizm gibi endokrin nedenler,
- 2- Kafa travmaları, serebrovasküler hastalıklar sonrası gelişen organizmaya bağlı duygudurum değişiklikleri.

Ayırıcı Tanıdaki Hastalıkların Tanımlanmaları

Psikiyatrik nedenler

1- Alkol ve madde kullanımıyla ilgili sorunlar: Sürekli alkol-madde kullanımı öyküsü, tolerans ve yoksunluk belirtileri, yoğun aşırma ve yineleyen bırakma çabaları ile giden sosyal ve toplumsal işlevselliğin bozulduğu bir durumdur.

2- Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar: Gerçeği değerlendirmenin bozulduğu, sanrı ve varsanılarla giden bir durumdur.

3- Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu: Çocukluk ve ergenlik döneminden itibaren dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik eşlik ettiği bir durumdur.

4- Yaygın anksiyete bozukluğu: Son 6 aydır, günlük olağan olaylara karşı yoğun kaygı, endişe, gerginlik, uyku problemlerinin bir arada görüldüğü bir hastalıktır.

5- Kognitif bozukluklar (demans, deliryum): Genellikle ileri yaşlarda görülen, demans hafıza, kognisyon, dil ve davranışlarda bozulma ile giden bir durumdur.

6-Yaygın gelişimsel bozukluk (otizm): Çocukluk ve ergenlik döneminde başlayan iletişim kurma ve sosyal etkileşimde kısıtlılık ile giden bir tablodur.

7- Kişilik bozuklukları: Kişinin içinde yaşadığı kültürün beklentilerinden belirgin olarak sapan, süregiden bir içsel yaşantı ve davranış örüntüsü gözlemlendiği bir durumdur. Sorunlar genellikle dönemsellik göstermez, süregelen bir gidişat beklenir.

8-Bipolar affektif bozukluk: Manik/hipomanik ve depresif dönemlerin eşlik ettiği bir hastalıktır.

9-Depresif bozukluk: Kişinin 2 hafta boyunca ilgi istek kaybı, hayattan zevk almama, uyku ve iştah değişikliği, enerji azalması, yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü, suçluluk duygularının görüldüğü bir hastalıktır.

Tıbbi nedenler

- 1- Hipotiroidizm gibi endokrin nedenler,
- 2- Kafa travmaları, serebrovasküler hastalıklar sonrası gelişen organiziteye bağlı duygudurum değişiklikleri.

2.2. Ayırıcı Tanıdaki Hastalıklarda Semptomun Özelliklerini ve Eşlik Eden Semptomları Sayar/Açıklar

Psikiyatrik nedenler

1- Alkol ve madde kullanımıyla ilgili sorunlar: Bu hasta grubunda alkol-madde kullanımı sonrasında duygudurum değişiklikleri dönemsellik gözlenebilir.

2- Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar: Şizofreni ve psikotik bozukluklarda depresif ve taşkın dönemlerin olduğu ek belirtiler gözlenebilir. Sanrı, varsanı gibi pozitif psikotik bulgular veya negatif belirtiler tabloya eşlik etmelidir.

3- Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu: Bu hasta grubunda duygudurum semptomları görülebilir. Ancak tabloya en az iki farklı alanda işlevsellikte azalmaya neden olan dürtüsellik, hiperaktivite ve dikkati sürdürme güçlüğü yakınmaları eşlik eder.

4- Yaygın anksiyete bozukluğu: Yoğun anksiyetenin eşlik ettiği dönemlerde aşırı huzursuzluğa bağlı tabloya duygudurum değişiklikleri eklenebilmektedir.

5- Kognitif bozukluklar (demans, deliryum): Hastalığın gidişatı sonrasında dağınık konuşma ve hareketler, depresif duygudurum gibi duygudurum değişiklikleri gözlenebilir. Deliryum tablosunda ise, bilinç ve oryantasyon değişiklikleri akut, geçici bir dönem olarak ortaya çıkmaktadır. Hastada bilinçte açılıp kapanmalarla giden bir tablo hakimdir.

6- Yaygın gelişimsel bozukluk (otizm): Bu hastalık grubunda duygudurum semptomlarına tekrarlayan amaçsız hareketler, kişiler arası iletişimde kısıtlılıklar ve konuşma sözel iletişim becerilerinde güçlükler eşlik eder.

7- Kişilik bozuklukları: Bu grup hastalarda duygusal tepkilerin aralığı, yoğunluğu, değişkenliği ve uygunluğu toplumsal uyumu bozacak niteliktedir. Emosyonel instabilite, dürtüsellik gibi bulgular süregelen bir şekilde tabloya eşlik eder.

8-Bipolar affektif bozukluk: Manik dönemlerde, çok konuşma, hareketlerde artış, özgüvende artış, uyku ihtiyacında azalma, yüksek riskli aktivitelere girme, amaca yönelik etkinlikte artma gibi bulgular eşlik eder. Depresif dönemde ise karamsarlık, suçluluk hisleri, değersizlik düşünceleri, halsizlik, bitkinlik, uykuya dalma güçlükleri gibi bulgular tabloya eşlik eder.

9-Depresif bozukluk: Karamsarlık, suçluluk hisleri, değersizlik düşünceleri, halsizlik, bitkinlik, uykuya dalma güçlükleri gibi bulgular tabloya eşlik eder.

Tıbbi nedenler

1- Hipotiroidizm gibi endokrin nedenler:

Hipotiroidizm: TSH ve T3, T4 düzeylerinde bozulma ile giden, duygusal küntlük, dikkatte azalma, davranışlarda yavaşlama ile giden bir tablodur.

2-Kafa travmaları, serebrovasküler hastalıklar sonrası gelişen organiziteye bağlı duygudurum değişiklikleri:

Kafa travmaları ve kafa içi vasküler olaylar sonrası bilinçte, duygudurumda, kognisyonda geçici veya kalıcı değişiklikler oluşabilmektedir.

2.3. Ayırıcı Tanıdaki Hastalıklarda Yapılması Gereken Muayeneleri Belirleyerek Eşlik Edebilen Bulguları Sayar/Açıklar

Psikiyatrik nedenler: Psikiyatrik nedenleri belirlemek için ayrıntılı ruhsal durum muayenesi, ayrıntılı özgeçmiş ve soygeçmiş öyküsü alınmalıdır.

1- Alkol ve madde kullanımıyla ilgili sorunlar: Tolerans ve yoksunluk, dürtüsellik ve aşırma gözlenir.

2- Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar: İşitsel ve görsel halüsinasyonlar, paranoid sanrılar, dezorganizasyon ve davranış eşlik eder.

3- Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu: Dürtüsellik, aşırı hareketlilik, dikkat eksikliği, iş ve okul performansında düşme gözlenir.

4- Yaygın anksiyete bozukluğu: Anksiyete, anksiyetenin somatik belirtileri, gelecek ve sağlık kaygısı, uyku düzensizliği, irritabilite eşlik etmektedir.

5- Kognitif bozukluklar (demans, deliryum): Bilinç değişiklikleri, hafızada bozulmalar, dil ve motor hareketlerde beceri kaybı gözlenir.

6- Yaygın gelişimsel bozukluk (otizm): İletişim kurma ve sosyal becerilerde zayıflık, göz kontağı kurmada ve konuşma becerilerinde yetersizlik mevcuttur.

7- Kişilik bozuklukları: Kendini, diğer insanları ve olayları algılama ve yorumlama biçimlerinde bozulma, duygulanımda labilite, kişiler arası ve toplumsal ilişkilerde uyumsuzluk ve bozulma, dürtü denetiminde azalma mevcuttur.

8- Bipolar affektif bozukluk: Ruhsal durum muayenesi, ayrıntılı özgeçmiş ve anamnez alınmalıdır. Hastanın dönemsellik manik ve depresif dönemleri vardır.

9- Depresif bozukluk: Ruhsal durum muayenesi, ayrıntılı özgeçmiş ve anamnez alınmalıdır. Hayattan zevk almama, değersizlik ve suçluluk duyguları, ilgi istek kaybı, uyku ve iştahta bozulma gözlenir.

Tıbbi nedenler

1- Hipotiroidizm gibi endokrin nedenler: Kabızlık, soguga tolerasyonda azalma, dikkat ve algıda azalma, hareketlerde yavaşlama gibi belirtiler gözlenebilir.

2- Kafa travmaları, serebrovasküler hastalıklar sonrası gelişen organiziteye bağlı duygudurum değişiklikleri: Öyküde kafa travması ve serebrovasküler olay geçirme öyküsü vardır. Fizik ve nörolojik muayenede travma ve belirtileri saptanabilir.

2.4. Ayrırcı Tanıdaki Hastalıklara Göre Öncelikle İstenmesi Gereken Laboratuvar Testlerini Belirleyerek Beklenen Bulguları Sayar/Açıklar

Psikiyatrik nedenler

Tanısal görüşme teknikleri, klinik değerlendirme ölçekleri, psikolojik testlerden yararlanılabilir. Spesifik ve patognomik bir laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır.

- 1- Alkol ve madde kullanımıyla ilgili sorunlar: İdrar ve kanda alkol ve madde metabolitleri istenebilir.
- 2- Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar,
- 3- Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu,
- 4- Yaygın anksiyete bozukluğu,
- 5- Kognitif bozukluklar (demans, deliryum): Demans açısından beyin görüntüleme yöntemleri, altta yatan organik nedenler için rutin biyokimyasal ve kan sayımı değerleri bakılmalıdır.
- 6- Yaygın gelişimsel bozukluk, otizm,
- 7- Kişilik bozuklukları: Kişilik testleri istenebilir.
- 8- Bipolar affektif bozukluk,
- 9- Depresif bozukluk.

Tıbbi Nedenler

1- Hipotiroidizm gibi endokrin nedenler: TSH, sT3, sT4,

2- Kafa travmaları, serebrovasküler hastalıklar sonrası gelişen organiziteye bağlı duygudurum değişiklikleri.

2.5. Ayrırcı Tanıdaki Hastalıklara Göre Öncelikle İstenmesi Gereken Görüntüleme Tetkiklerini Belirleyerek Beklenen Bulguları Sayar/Açıklar

Psikiyatrik hastalıklara spesifik ve patognomonik bir görüntüleme yöntemi bulunmamaktadır.

- 1- Alkol ve madde kullanımıyla ilgili sorunlar,
- 2- Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar,
- 3- Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu,

- 4- Yaygın anksiyete bozukluğu,
- 5- Kognitif bozukluklar (demans, deliryum),
- 6- Yaygın gelişimsel bozukluk (otizm),
- 7- Kişilik bozuklukları: Tıbbi nedenler,
- 8- Bipolar affektif bozukluk,
- 9- Depresif bozukluk.

Tıbbi nedenler

1- Hipotiroidizm gibi endokrin nedenler: Tiroid ultrasonografisi gerekli ise istenebilir.

2- Kafa travmaları, serebrovasküler hastalıklar sonrası gelişen organiziteye bağlı duygudurum değişiklikleri: Beyin görüntüleme yöntemleri incelenebilir.

3. TEDAVİ-SEVK

3.1. Semptomun Semptomatik Tedavisinin Endikasyonunu Belirler/Uygulamalarını Yapar

Hasta taşkın veya disforik bir duygudurum ile başvurduğunda ajitasyon, agresyon gibi bulguları varsa mutlaka acil tedavi edilmeli, psikiyatri konsültasyonu istenmelidir. Taşkın duygudurumu olan hasta için gerekli görülürse kısa süreli yakın gözlemede tutularak tespit uygulanabilir. Hastaya antipsikotik olarak haloperidol 5-10 mg/gün i.m ve/veya lorezapam 1-2,5 mg/gün oral benzodiazepin verilerek sınıtı ve ajitasyonu giderilmelidir. Depresif duygudurum ile beraber suicidal düşünceleri, yoğun anksiyetesi varsa 1 mg/gün lorezapam tedavisi verilerek, psikiyatri konsültasyonu isteyip, yatarak tedavi için yönlendirilmelidir.

3.2. Semptomun Acil Durumu ve Sevk Kriterlerini Belirler/Uygulamalarını Yapar

Taşkın, disforik duygudurumu olan suicidal ve homisidal düşünceleri olan hastalar en yakın psikiyatri yataklı birime yatarak tedavisi için sevk edilmelidir. Duygudurum bozukluğu için ayaktan tedavi için acil müdahale sonrası psikiyatri polikliniğine sevk edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Sadock BJ, Alcott Sadock V, Ruiz P, Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
2. Karamustafaloğlu O. Temel ve Klinik Psikiyatri. Güneş Tıp Kitabevleri, 2018.
3. Kırpınar İ. Genç Psikiyatristin El Kitabı Psikiyatrik Muayene ve Semiyoloji. 2. baskı, Timaş Yayınları; 2013.
4. Wright P, Stern J, Phelan M. Core Psychiatry. 3rd ed. Saunders; 2012.
5. Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B, Leckman JF. Current Psikiyatri Tanı ve Tedavi. Çeviri Editörü; Selçuk Candansayar, 2. baskı, Güneş Tıp Kitabevleri; 2013.

c- Obsesyon

Doç. Dr. Filiz İzci¹, Doç. Dr. Münevver Yıldırım²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi; Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye
²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikoterapi Eğitim ve Tedavi Merkezi, İstanbul, Türkiye

1. TANIM VE ÖZELLİKLER

1.1. Semptomu Tanımlar/Özelliklerini Açıklar

İstem (irade) dışı gelen, kişiyi rahatsız eden, istemli bir çabayla uzaklaştırılmayan, benliğe yabancı düşünceler, dürtüler ya da düşlemlerdir. İnsan zihninde zaman zaman huzursuz edici, kabullenemediği, alışılmadık düşünceler belirebilir; bunların yoğunluğu ve sürekliliği günlük hayatı, içsel huzuru bozacak bir boyut kazanırsa patolojik kabul edilir. Obsesyon takıntı, saplantı, vesvese olarak da adlandırılmaktadır. Bunun yanı sıra, obsesyonlardan kaynaklanan yoğun sıkıntı ve huzursuzluğu azaltmak ya da ortadan kaldırmak amacıyla yapılan tekrarlayıcı davranış ve zihinsel eylemlere kompülsiyon adı verilmektedir.

1.2. Semptomu Özelliklerine Göre Sınıflandırır

Obsesyonlar özelliklerine göre aşağıdaki tiplere ayrılır:

- a. Kuşku obsesyonları:** Bir eylemi yapıp yapmadığı konusunda tereddütlerinin olması, örneğin, “kapıyı kilitledim mi kilitlemedim mi”, “ocağı kapattım mı”, bir kimseye farkında olmadan zarar verdim mi?” vb.
- b. Bulaşma ve obsesyonları:** Kişinin bedenine ve giysilerine kir, mikrop, toz, kimyasal madde, deterjan, idrar, gaita ve diğer beden salgıları bulaşmasıyla ilgili saplantıları.
- c. Düzen ve simetri obsesyonları:** Eşyaların katı bir düzen/simetri içinde yerleştirilmeleri gerektiği saplantısı.
- d. Dini obsesyonlar:** Kişinin dini inanç ve görüşlerine zıt olan düşüncelere kapılması. Allah’a, Kutsal Kitap’lara, peygamberlere, başka kutsal nesnelere küfretme kaygıları vb.
- e. Saldırganlık obsesyonları:** Elinde olmaksızın, sevdiklerine/yakınındakilere saldıracağı, çocuğunu yüksekten iteceği, başkalarına zarar vereceği düşünceleri.
- f. Cinsel obsesyonlar:** Kişinin karakterine, yaşına, toplumdaki yerine asla yakıştıramadığı cinsel davranışlar sergileyeceği kaygısı, kutsal ya da uygunsuz bireylere dair cinsel içerikli düşünceleri/hayalleri söz konusudur.
- g. Batıl inançlar, uğurlu, uğursuz sayılar ve renkler:** Kişinin kültürel değerlerinden farklı olan kendine has bazı inanışları, davranışları, uğurlu ya da uğursuz saydığı sayı, gün ve renkleri olması.

1.3. Semptomun Fizyopatolojik Mekanizmasını Açıklar

Genetik etkenlerin, beynin çalışma biçimini etkileyen biyokimyasal (serotonin, dopamin), yapısal ve işlevsel bozuklukların, travmatik yaşam olaylarının, obsesyonlarda önemli rolü olduğu bilinmektedir. Obesif kompulsif bozukluk olan bireylerde, aşırı ve abartılı bir sorumluluk duygusu, zihne uğrayan her düşünceye aşırı önem verme, rahatsız edici düşünceleri yok etmeye çalışıp durma, tam, kesin ve mükemmel çözümler arama gibi düşünsel hataların hakim olduğunu söyleyebiliriz. Kişi, rahatsız edici zihinsel takıntısıyla baş edebilmek veya onlardan kurtulmak için yoğun el yıkama, sayı sayma, zoraki dualara başvurma gibi davranışlar sergileyebilir ki bu gibi davranışlara da kompülsiyon adı verilir.

1.4. Semptomun Tanınmasında Sık Yapılan Hataları Açıklar

Obsesyon, ciddi bir zihinsel sistemlilik gösterdiği için özenlilik, düzenlilik, titizlik ile benzeşir ve durumun ne denli normal ya da patolojik olduğu anlaşılabilir. Çoğu zaman hastalar da “ben aşırı düzenli değilim siz dağınıksınız”, “ben aşırı temizlikçi değilim siz pasaklısınız” diyerek hastalığını inkar etme yolunu seçebilir. Patolojik demenin en önemli ölçüsü, günlük yaşamı belirgin ölçüde etkiliyor olmasıdır: Günlük en az 1 saatini alır, kişiyi belirgin şekilde huzursuz eder, işlevselliğini ya da başkalarıyla ilişkilerini anlamlı ölçüde bozar. Bu nedenle semptomların hastalık düzeyinde mi kişilik özellikleri boyutunda mı olduğuna karar vermek önemlidir.

2. AYIRICI TANI

2.1. Ayırıcı Tanıdaki Hastalıkları Sayar/Tanımlar

Semptomun ayırıcı tanısındaki hastalıklar semptomun özelliğine göre sınıflandırılır:

1. Yaygın anksiyete bozukluğu
2. Biriktiricilik
3. Hastalık kaygısı bozukluğu (Hipokondriyazis)
4. Beden algısı bozukluğu
5. Saç yolma bozukluğu (trikotillomani)
6. Dürtü denetimi bozuklukları

7. Genel tıbbi duruma ve madde kullanımına bağlı anksiyete bozuklukları
8. Sanrısız bozukluk
9. Tik bozuklukları
10. Obsesif kompulsif bozukluk
11. Obsesif kompulsif kişilik

1. Yaygın anksiyete bozukluğu: Son 6 aydır, günlük olağan olaylara karşı yoğun kaygı, endişe, gerginlik, uyku problemlerinin bir arada görüldüğü bir hastalıktır.

2. Biriktiricilik: Bu bireyler sahip olduklarını elden çıkartmakta ya da onlarla ilişkisini kesmede güçlük yaşar.

3. Hastalık kaygısı bozukluğu (Hipokondriyazis): Bu bireyler bedensel bir hastalıkları olduğunu düşünür dururlar. Kişinin vücut belirtilerini yanlış yorumlamasına bağlı olarak, ciddi bir hastalığı olacağı korkusunu ya da ciddi bir hastalığı olduğu düşüncesini taşıyıp durması ve yeterli tıbbi değerlendirme yapılmasına ve güvence verilmesine rağmen bu düşüncelerin sürüp gitmesi ile karakterize bir hastalıktır.

4. Beden algısı bozukluğu: Özellikle bedenin görünen yerleri olmak üzere dış görünümle yoğun bir zihinsel uğraşı söz konusudur.

5. Saç yolma bozukluğu (trikotillomani): Kişinin tekrarlayıcı olarak ve belirgin saçsız alanlar oluşturacak şekilde saçlarını yolmasıdır.

6. Dürtü denetimi bozuklukları: Kişinin kendisine ya da başkasına açıkça zararlı olabilecek eylemleri gerçekleştirme istek ve arzularına tekrarlayıcı bir biçimde karşı koyamaması ile yıkıcı davranım sorunları ile karakterizedir.

7. Genel tıbbi duruma ve madde kullanımına bağlı anksiyete bozuklukları: Altta yatan kafa travması, ensefalit, serebrovasküler olaylar ve madde kullanımı sonrası ortaya çıkmıştır.

8. Sanrısız bozukluk: Düşüncenin, takıntının ötesinde bir sanrı (kesin inanç) halini aldığı durumdur.

9. Tik bozuklukları: Yarı istemli, hızlı, tekrarlayıcı, ritmik olmayan, amaçsız basit ya da kompleks motor davranışlar ya da ses çıkartmalar şeklinde hareket bozukluklarıdır.

10. Obsesif kompulsif bozukluk: Obsesyon ve/veya kompulsiyonların eşlik ettiği, kişide sıkıntıya yol açan, işlevselliği bozan, uzun seyirli psikiyatrik bir hastalıktır.

11. Obsesif kompulsif kişilik: Aşırı mükemmeliyetçilik, katı tutum ve davranışlar gösterme, aşırı sorumluluk, kontrolçülük, düzen ve titizlik özelliklerinin ergenlik döneminden itibaren olma durumudur.

2.2. Ayırıcı Tanıdaki Hastalıklarda Semptomun Özelliklerini ve Eşlik Eden Semptomları Sayar/Açıklar

1. Yaygın anksiyete bozukluğu: Gündelik rutin olaylar hakkında duyulan aşırı kaygı ve kuruntululuk vardır. Bazen kaygının şiddetiyle, kaygıya olan inanç aşırı degerlenmiş düşünce gibi

kliniğe gözlenebilir. Kaygı ve endişe yanında gerginlik, uyku düzensizlikleri ve konsantrasyon bozuklukları eşlik edebilir.

2. Biriktiricilik: Kişi gerekli olan ve olmayan hiçbir eşyasını elden çıkaramamakta ve bu konuda kendini engellemekte zorlanmaktadır. Bu durumu saçma olarak değerlendirmesine rağmen buna engel olamaz.

3. Hastalık kaygısı bozukluğu (Hipokondriyazis): Kişi hasta olduğu ya da hastalanacağı kaygısı ile sürekli zihinsel olarak uğraşmaktadır. Bu düşünceyi zihninden atmakta zorlanmaktadır. İkna ve teyit için sürekli doktor arayışında ve tıbbi nedenleri sorgulama halindedir.

4. Beden algısı bozukluğu: Birey bozukluk olduğunu düşündüğü vücut bölgesi ile zihinsel olarak sürekli uğraş halinde olduğu gibi bozukluğun giderilmesi için tıbbi arayış içerisine girebilir.

5. Saç yolma bozukluğu (trikotillomani): Birey vücudunda saç veya kıl yolma konusunda kendini kontrol etmekte zorlanacak kadar tekrarlayıcı bir şekilde hareket etmektedir. Genelde yoğun anksiyete durumlarında yolma hareketi daha artmaktadır.

6. Dürtü denetimi bozuklukları: Yıkıcı davranım sorunları şeklinde kendini gösterir, kişi bu duruma karşı yoğun istek duymakta ve bunu zihinsel olarak düşünmekten ve yapmaktan kendini engellemekte zorlanmaktadır.

7. Genel tıbbi duruma ve madde kullanımına bağlı anksiyete bozuklukları: Genellikle kafa travmaları ve kafa içi patolojilerinden sonra ya da madde/ilaç kullanımlarından sonra ortaya çıkan obsesyonlardır. Temizlik, düzen, cinsel obsesyonlar şeklinde ortaya çıkabilir. Genellikle duygudurum değişiklikleri duruma eşlik edebilir.

8. Sanrısız bozukluk: Acayip nitelikte olmayan değiştirilemez inanç şeklinde gözlenir. Kişinin bu düşünceye karşı iç görüşü yoktur. Zihinsel olarak bu düşünce ya da inançla uğraşıp durmaktadır.

9. Tik bozuklukları: Tekrarlayıcı istemsiz yapılan bu hareketleri kişi engellemekte zorlanır, bu yüzden ciddi rahatsızlık hisseder. Tekrarlayan bu hareketleri yapmakla ilgili karşı konulmaz bir istek veya dürtü vardır.

10. Obsesif kompulsif bozukluk: Hem obsesyon hem kompulsiyonların eşlik edebildiği gibi bazen sadece obsesyonlar eşlik etmektedir. Kişi obsesyonları ile zihinsel açıdan aşırı uğraşı sarf eder, gününün büyük kısmını bu düşünceler kaplar, bu nedenle günlük işlevselliği bozulacak düzeye gelir.

11. Obsesif kompulsif kişilik: Düzen, titizlik, aşırı sorumluk ve mükemmeliyetçilik şeklinde kendini gösterir, ancak kişinin işlevseliği korunmuştur, bu özelliklerden dolayı rutinini bozacak ciddi zaman kaybı yaşamamaktadır.

2.3. Ayırıcı Tanıdaki Hastalıklarda Yapılması Gereken Muayeneleri Belirleyerek Eşlik Edebilen Bulguları Sayar/Açıklar

Ayırıcı tanıdaki temel yaklaşım, obsesyonun istem (irade) dışı oluşması, kişiyi rahatsız-huzursuz etmesi, zihinden uzaklaştırmak için yoğun ve yorucu bir çaba gösterilmesi ve istemli bir çabayla uzaklaştırılmayışı, kişiye yabancı olmasıdır. Diğer saydığımız hastalıkların belirtilerinde bu özellikler bulunmaz; ne var ki zaman zaman o hastalıkların beraberinde obsesif kompulsif bozukluk da bulunabilir, bu durumda her iki tanı birden konur.

Ayırıcı tanıda hastanın yakından ve sık aralıklarla izlenmesi, soy geçmiş, hangi tedaviye olumlu yanıt verdiği hususları da önem taşır.

1. Yaygın anksiyete bozukluğu: Birçok olay ya da etkinlik hakkında (işte ya da okulda başarı gibi) aşırı anksiyete ve endişe duyma beraberinde kas gerginliği, sinirlilik, konsantrasyon güçlüğü, huzursuzluk, uyku bozukluğu gibi belirtiler gözlenir.

2. Biriktiricilik: Kişinin biriktirdiği nesnelere genelde değeri düşünmeden elden çıkarmakta zorlanır, sürekli gerekli olacağını düşünerek biriktirmeye devam etmektedir. Bazen bu hastaların ev ve iş yerleri hareket edilemeyecek hale gelebilir.

3. Hastalık kaygısı bozukluğu (Hipokondriyazis): Bedensel yakınmalar, bedensel yakınmalara karşı yoğun endişe duyma ve sık doktor başvurusu vardır.

4. Beden algısı bozukluğunda: Bedensel bir görünümü hakkında endişeleri ve bununla ilgili doktor başvuruları ve bazen sık operasyon öyküsü gözlenir. Genelde bu zihinsel uğraşısının anlamsızlığı konusunda zayıf bir iç görüşleri vardır.

5. Saç yolma bozukluğu (trikotillomani): Saçlarında ya da kıl olan vücut bölgelerinde açık alanlar gözlenir. Dürtüsellik ve yolma davranışına karşı engellenemez bir istekleri mevcuttur.

6. Dürtü denetimi bozuklukları: Dürtüsellik ve yaptıkları eylem öncesinde aşırı bir haz ve heyecan duyma gözlenir.

7. Genel tıbbi duruma ve madde kullanımına bağlı anksiyete bozuklukları: Kafa travması öyküsü, bilinç değişiklikleri, hafıza sorunları, duygudurum değişiklikleri gibi belirtiler görülebilir.

8. Sanrısız bozukluk: İzlenme, zehirlenme, hastalık bulaşması, uzaktan sevilme veya eşi ya da sevgilisi tarafından aldatılıyor olma veya bir hastalığa sahip olma gibi mantıklı düşünceyle değiştirilemeyen yanlış inançlar gözlenir. Mevcut düşüncesi hakkında iç görüşü yoktur. Sanrılar sistemattir, hastanın günlük yaşamında işlevselliğini aşırı düzeyde bozacak nitelikte olmayabilir. Beraberinde depresif belirtiler sanrılara bağlı gelişebilir.

9. Tik bozuklukları: Tekrarlayıcı hareketleri engellemekte zorlanma, ve rahatsızlık duyma vardır.

10. Obsesif kompulsif bozukluk: Tekrarlayıcı, istemsiz gelen düşünce ve davranışlardan kişi rahatsızlık, yoğun anksiyete duymaktadır. Engellemek için yoğun çaba sarfeder, ya da

başka bir eylem veya düşünce ile durumdan kurtulmaya ve rahatlamaya çalışır. Bu eylemler, tekrarlayan hareketler, sayı sayma, dua okuma şeklinde kendini gösterebilir.

11. Obsesif kompulsif kişilik: Genellikle ergenlik döneminden itibaren yaşam şekli haline gelmiştir. Ancak bu kişilik özellikleri obsesyon ve kompulsiyon şeklini almamış ve işlevselliğini bozmamıştır.

2.4./2.5. Ayırıcı Tanıdaki Hastalıklara Göre Öncelikle İstenmesi Gereken Laboratuvar/Görüntüleme Testlerini Belirleyerek Beklenen Bulguları Sayar/Açıklar

Obsesyonun ayırıcı tanısında genel tıbbi durum ve madde kullanımına bağlı anksiyete bozukluklarında, idrar ve kan madde metabolitleri, genel laboratuvar tetkikleri, genel fiziksel muayene dışında özellikli testlerden söz edilemez.

3. TEDAVİ-SEVK

3.1. Semptomun Semptomatik Tedavisinin Endikasyonunu Belirler/Uygulamalarını Yapar

Öncelikle hastanın ayrıntılı değerlendirilmesi, sorununun yeterince tartışılması gerekir.

Obsesyon acil bir tıbbi durum olmamakla beraber hastaların yıllarca bu tür düşüncelerini utanç ve suçluluk nedeniyle kendilerine sakladıkları, gitgide tahammül edemez hale geldikleri, depresyon ve intihar düşünceleri geliştirebildikleri unutulmamalıdır. Obsesyon semptomu olan hastalarda depresif belirtiler eklenmiş ve suicidal düşünceler varsa hasta mutlaka yatırılarak tedavi ve gözlem altına alınmalıdır. Yoğun obsesyonlar anksiyete ve huzursuzluk semptomları ile beraber görülebilir. Bu nedenle hastanın anksiyetesi yoğun ise klonazepam gibi anti obsesyonel etkisi de olan benzodiazepinler 0,5-1 mg oral verilebilir.

3.2. Semptomun Acil Durum ve Sevk Kriterlerini Belirler/Uygulamalarını Yapar

İntihar eğilimi acil durum arz eder, ciddi bir eğilim söz konusu olması halinde hastanın kapalı bir kliniğe sevkı uygundur. Obsesyonların ayırıcı tanısı yapıldıktan sonra psikiyatrik nedenler düşünülüyorsa bir psikiyatri uzmanının tedavi etmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. DSM-5 Tanı Ölçütleri. Başvuru Elkitabı. Amerikan Psikiyatri Birliği. Çev. Ertuğrul Köroğlu. Hekimler Yayın Birliği. 2014, Ankara.
2. Anksiyete Bozuklukları, Ed: Raşit Tükel, Tunç Alkın, TPD yayınları, Ankara, 2006.