



ISSN: 2147-9445

Year: June 2016 Volume: 3 Issue: 2

# The Journal of Pediatric Research

Official Journal of Ege University Children's Hospital



Kapak fotoğrafı olarak kullanılan resim Esmenur Özçelik (11 yaş) MPS I hastasından yapılmış ve EÜTF- Çocuk Metabolizma bölümüne hediye edilmiştir.

## Derleme / Review

Genel Pediatrist Gözü ile Lizozomal Lipid Depo Hastalıkları  
Beyhan Özkaya ve ark.

## Orijinal Makaleler / Original Articles

Dallı Zincirli Aminoasidopati Sonucu Gelişen Organik Asidemiler: Ege Tıp Deneyimi  
Melis Demir Köse ve ark.

Mukopolisakkaridoz Tip VI (Maroteaux-Lamy Sendromu) Tanılı Hastalarda Klinik Deneyim  
Esra Er ve ark.

Mean Platelet Volume and Vitamin D Deficiency  
Keziban Aşlı Balal et al.

Asperger Bozukluğu İzlem Süreci: Ergenlik Döneminde Yaşanan Sorunlar Bağlamında  
Beş Olgu Üzerinden Tartışma  
Serpil Erermiş ve ark.

Aile Merkezli Bakım Ölçeği'nin Türkçe'ye Uyarlanması Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması  
Deniz Altıparmak ve Fatma Taş Arslan

Interruptions During Pediatric Medication Preparation and Administration  
Suzan Özkan et al.

Enterobacter Cloacae Sepsis Outbreak in Neonatal Intensive Care Unit Due to Contaminated  
Total Parenteral Nutrition Solution  
Şükran Köse et al.

## Olgu Sunumları / Case Reports

Two Siblings with Beta-Ketothiolase Deficiency: One Genetic Defect Two Different Pictures  
Melis Demir Köse et al.

Servikal Bölgede Castleman Hastalığı: Pediatrik Olgu Sunumu  
Özlem Erdede ve ark.

Behçet Hastalığı ile Birlikte Görülen Livedoid Vaskülopati  
Zehra Vatanser ve ark.

An Infant Presenting with Facial Asymmetry  
Gülhadiye Avcu et al.

The Successful Treatment of Congenital Esophageal Stenosis by Endoscopic Dilatation  
Tuğba Koca et al.

Cystic Encephalomalacia and Infantile Spasm as a Complication of Transient and Mild  
Hyperinsulinemic Hypoglycemia  
Ahmet Anık et al.



# The Journal of Pediatric Research

Official Journal of Ege University Children's Hospital

## Editörler Kurulu / Editorials Board

### The Journal of Pediatric Research

#### Kurucusu / Founder

Savaş Kansoy

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Özgür Çoğulu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Sahibi / Owner

Ege Çocuk Vakfı

#### Editör / Editor

Özgür Çoğulu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye



#### Yayınevi / Publishing House

Galenos Yayınevi

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sok. No:21, 34093, İstanbul, Türkiye Tel.: +90 212 621 99 25

Faks: +90 212 621 99 27

Baskı: Özgün Ofset Ticaret Ltd. Şti. Yeşilce Mah. Aytekin Sk. No: 21 34418

4.Levent / İSTANBUL Tel: 0212 280 00 09

Sertifika No: 138377

Baskı Tarihi: Haziran 2016

Yayın Türü: Yerel Süreli Yayın ISSN: 2147-9445

### BÖLÜM EDITÖRLERİ / SECTION EDITORS

#### Serap Aksoylar

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Güzide Aksu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Özge Altun Köroğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Duran Aslan

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

#### Tahir Atik

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Zümrüt Başbakkal

Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Dilşah Çoğulu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diş Hekimliği Pedodonti Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Figen Gülen

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Sema Kalkan Uçar

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Ahmet Keskinioğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD

#### Özgür Çoğulu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Güldane Koturoğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### İSTATİSTİK EDITÖRLERİ / STATISTICS EDITORS

#### Mehmet Orman

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biostatistik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Feyza Koç

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Güldane Koturoğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Burcu Özbaran

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Samim Özen

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Gül Serdaroğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Betül Sözeri

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

#### İbrahim Ulman

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Zülal Ülger

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Fadıl Vardar

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Timur Köse

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biostatistik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### İNGİLİZCE DİL EDITÖRÜ /

#### ENGLISH EDITORS

#### Esra Boyacıoğlu

### SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ /

#### MANAGING EDITOR

#### Özgür Çoğulu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

The Journal of Pediatric Research, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın bir yayınıdır.



# The Journal of Pediatric Research

Official Journal of Ege University Children's Hospital

## Bilimsel Danışman Kurulu / National Advisory Board

**Metek Aksü,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**İpek Akil,** Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye  
**Serap Aksoyler,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Güzide Aksu,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Sadık Akşit,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Özge Altun Koroğlu,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Şakir Altunbaşak,** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Özden Anal,** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Çiğdem Arıkan,** Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Sertaç Arslanoğlu,** Behçet Uz Çocuk Hastanesi, İzmir, Türkiye  
**Esra Arun Erdener,** Muğla Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Tahir Atik,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Adem Aydın,** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Yeşim Aydınok,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Sema Aydoğdu,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Güney Bademci,** Miami Üniversitesi Tıp Fakültesi, Miami, ABD  
**Soyhan Bağcı,** Bonn Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bonn, Almanya  
**Ali Rahmi Bakiler,** Tepecik Eğitim Hastanesi, İzmir, Türkiye  
**Can Balkan,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Zümrüt Başbakkal,** Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, İzmir, Türkiye  
**Afiğ Berdeli,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Guiseppa Buonocore,** Siena Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Siena, İtalya  
**Demet Can,** Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Şebnem Çalkavur,** Behçet Uz Çocuk Hastanesi, İzmir, Türkiye  
**Ahmet Çelik,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Hasan Çetin,** Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Isparta, Türkiye  
**Nazan Çetingül,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Ergin Çiftçi,** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Ankara, Türkiye  
**Dişah Çoğulu,** Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
**Özgür Çoğulu,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Mahmut Çoker,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Haluk Çokuğraş,** İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul, Türkiye  
**Funda Çorapçıoğlu,** Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Kocaeli, Türkiye  
**Fügen Çullu Çokuğraş,** İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul, Türkiye  
**Ayhan Dağdemir,** 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Samsun, Türkiye  
**Şükran Darcan,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Gülhis Deda,** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Ankara, Türkiye  
**Esen Demir,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Urzsula Demkow,** Varşova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Varşova, Polonya  
**Osman Dönmez,** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Bursa, Türkiye  
**Nuray Duman,** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Neslihan Edeer Karaca,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Betül Ersoy,** Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Nurdan Evliyaoğlu,** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Sarenur Gökben,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Figen Gülen,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Hüseyin Gülen,** Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Manisa, Türkiye  
**Deniz Güngör,** Erasmus Üniversitesi, Rotterdam, Hollanda  
**Lena Hellström-Westas,** Uppsala Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Uppsala, İsveç  
**Aydan İkinçioğulları,** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Ankara, Türkiye  
**Eufemia Jacob,** UCLA Hemşirelik Fakültesi, Los Angeles, ABD  
**Caner Kabasakal,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Sema Kalkan Uçar,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Savaş Kansoy,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Mehmet Kantar,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye

**Ateş Kara,** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Ankara, Türkiye  
**Bülent Karapınar,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Özgür Kasapçopor,** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul, Türkiye  
**Erhun Kasırga,** Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Manisa, Türkiye  
**Kaan Kavaklı,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Ahmet Keskinöglü,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Şebnem Kılıç,** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Bursa, Türkiye  
**Feyza Koç,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Güldane Koturoğlu,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Zafer Kurugöl,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Nilgün Kültürsay,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Necil Küçükçüler,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Ertürk Levent,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Saadet Mahmutoğlu,** Toronto Çocuk Hastanesi, Toronto, Kanada  
**Levent Midyat,** Boston Çocuk Hastanesi, Boston, ABD  
**Sevgi Mir,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Neena Modi,** Imperial Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Londra, İngiltere  
**Guido Moro,** İtalya Süt Bankası Başkanı, Milano, İtalya  
**Nazmi Narin,** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Kayseri, Türkiye  
**Hale Ören,** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Burcu Özbaran,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
**Samim Özen,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Funda Özgenç,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Hasan Özkan,** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Alp Özkan,** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul, Türkiye  
**Ferda Özkinay,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Candan Öztürk,** İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, İstanbul, Türkiye  
**Ruhi Özyürek,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Muzaffer Polat,** Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Ulaş Saz,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**M. Ayşe Selimoğlu,** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Erzurum, Türkiye  
**Gül Serdaroğlu,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Erkin Serdaroğlu,** Behçet Uz Çocuk Hastanesi, İzmir, Türkiye  
**Ferah Sönmez,** Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Aydın, Türkiye  
**Betül Sözeri,** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Kayseri, Türkiye  
**Gülınar Şensoy,** 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Samsun, Türkiye  
**Damla Gökşen Şimşek,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Remziye Tanaç,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Nermin Tansuğ,** Özel Anadolu Sağlık Merkezi, Kocaeli, Türkiye  
**Hasan Tekgül,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Ayşe Tosun,** Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Aydın, Türkiye  
**Kamer Uysal,** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Zühal Ülger,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Fadıl Vardar,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Saskia Wortmann,** Çocuk Hastanesi, Salzburg, Avusturya  
**Raif Yağcı,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Mehmet Yalaz,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Önder Yavaşcan,** Tepecik Eğitim Hastanesi, İzmir, Türkiye  
**Ayşe Yenigün,** İzmir, Türkiye  
**Deniz Yılmaz Karapınar,** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye  
**Kadriye Yurdakök,** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Ankara, Türkiye  
**Hasan Yüksel,** Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Manisa, Türkiye



# The Journal of Pediatric Research

Official Journal of Ege University Children's Hospital

## Dergi Hakkında

The Journal of Pediatric Research, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın bir yayın organıdır. Dergi üç ayda bir, Mart, Haziran, Eylül, Aralık aylarında Türkçe ve İngilizce dillerinde yayınlanır. The Journal of Pediatric Research hakemli, online erişilebilir bir dergidir ve pediatri alanında araştırma makaleleri, derlemeler, klinik çalışmalar ve olgu sunumları yayınlar.

Derginin amacı araştırmacılara ve sağlık alanında çalışanlara çocuk sağlığı ve hastalıklarının tanısı, izlemi, tedavisi, yeni araştırma alanlarının yaratılması ve klinik yaklaşım gibi konularda rehberlik yapmak ve yeni araştırma alanlarının yaratılmasına aracılık etmektir. Derginin web sayfasına <http://www.jpdedres.org/> yoluyla ulaşabilirsiniz.

Yayın politikası, "ICMJE Recommendations" (2013, <http://www.icmje.org/>) kuralları temel alınarak belirlenmiştir.

Araştırma bulgularının denetlenmesi istatistik editörü tarafından yapılır.

Dergi içeriği pediatri ile ilgili öncelikle genel pediatri konuları olmakla birlikte, pediatri yan dallarını (Acil Tıp, Allerji ve İmmünoloji, Endokrinoloji, Gastroenteroloji, Beslenme ve Hepatoloji, Genetik, Kardiyoloji, Hematoloji-Onkoloji, Enfeksiyon Hastalıkları, Metabolizma, Nefroloji, Nöroloji, Romatoloji, Solunum Yolları, Sosyal Pediatri, Yenidoğan, Yoğun Bakım, Etik ve Sağlık Servisleri), çocuk psikiyatrisi, çocuk cerrahisi, çocukluk yaş grubunun ağız ve diş sağlığı ve çocuk sağlığı ve hastalıkları hemşireliği ile ilgili genel konuları kapsamaktadır. The Journal of Pediatric Research'e gönderilen çalışmalarınızın ortalama değerlendirme süresi 4 haftadır.

Makalenin kabulünü takiben bütün yazarların makalenin son halini görmesi ve içeriğini onaylaması beklenmektedir. Başka bir yayın organında basılmış ya da değerlendirme aşamasında olan makaleler kesinlikle değerlendirme sürecine giremezler. Araştırma makalelerinde etik onay belgesi (etik onay numarası ile birlikte), olgu sunumlarında bilgilendirilmiş onam formu istenir.

The Journal of Pediatric Research, EBSCO, CINAHL, Türk Medline ve Türkiye Atıf Dizini'nde indekslenmektedir.

### Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

### Yazışma Adresi

Özgür Çoğulu  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Bornova, İzmir, Türkiye  
Tel: +90 232 390 10 05 - 390 10 31  
Faks: +90 232 390 13 57  
E-posta: [ozgur.cogulu@ege.edu.tr](mailto:ozgur.cogulu@ege.edu.tr)

### Baskı İzinleri

Baskı izinleri için başvurular dergi ofisine yapılmalıdır.

Editör: Özgür Çoğulu

Adres: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye  
Tel.: +90 232 390 10 05 - 390 10 31  
Faks: +90 232 390 13 57

### Yayınevi Yazışma Adresi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.  
Molla Gürani Mah. Kaçamak Sok. No :21, 34093, Fındıkzade, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 212 621 99 25  
Faks: +90 212 621 99 27  
E-posta: [info@galenos.com.tr](mailto:info@galenos.com.tr)

### Yazarlara Bilgi

Yazarlara bilgi dergi sayfasında ve [www.jpdedres.org](http://www.jpdedres.org) web sayfasında yayınlanmaktadır.

### Materyal Sorumluluk Reddi

The Journal of Pediatric Research, yayınlanan tüm yazılarda görüş ve raporlar yazar(lar)ın görüşüdür ve Editör, Editörler Kurulu ya da yayıncının görüşü değildir; Editör, Editörler Kurulu ve yayıncı bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.

### Abone İşlemleri

The Journal of Pediatric Research abonelik işlemleri için Galenos Yayınevi ile iletişime geçmeleri gerekmektedir. Ait olduğu dönemler içinde dergi eline ulaşmamış aboneler, Galenos Yayınevi'ne müracaat etmelidirler. Derginin tüm sayılarına ücretsiz olarak [www.jpdedres.org](http://www.jpdedres.org) adresinden tam metin ulaşılabilir.

### Kapak Fotoğrafı

Yazarlar dergimizde yayınlanmak üzere çocuk temalı ve düşündürücü özelliği olan fotoğraflar gönderebilirler. Uygun görülen fotoğraflar ilgili sayıda yayınlanacaktır. Fotoğraflarınızı [ozgur.cogulu@ege.edu.tr](mailto:ozgur.cogulu@ege.edu.tr) adresine göndermenizi rica ederiz.

Dergimizde acid-free kağıt kullanılmaktadır.

Bu eser Creative Commons Atıf-Gayriticari-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



# The Journal of Pediatric Research

Official Journal of Ege University Children's Hospital

## About Journal

The Journal of Pediatric Research is the official publication of Ege University and Ege Children's Foundation. It is a peer-reviewed journal published quarterly in March, June, September and December in Turkish and English languages.

The Journal of Pediatric Research is a peer-reviewed, open access journal, which publishes original research articles, review articles, clinical reports and case reports in all areas of pediatric research.

The journal publishes original research and review articles, which summarize recent developments about a particular subject based on standards of excellence and expert review and case reports. Target audience includes specialists in general pediatrics and pediatric subspecialties (Emergency Medicine, Allergy and Immunology, Endocrinology, Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Genetics, Cardiology, Hematology-Oncology, Infectious Diseases, Metabolism, Nephrology, Neurology, Rheumatology, Pulmonology, Social Pediatrics, Newborn, Critical Care Medicine, Ethics and Health Service Research), as well as relevant specialties such as Pediatric Surgery, Child and Adolescent Psychiatry, Pedodontics, Pediatric Nursing and family physicians <http://www.jpredres.org/>.

The journal's editorial policies are based on "ICMJE Recommendations" (2013, <http://www.icmje.org/>) rules.

Statistics Editor evaluates research articles and systematic reviews/meta-analyses for appropriateness of data presentation and correctness of statistical analyses.

All submitted manuscripts are peer reviewed which take on average 4 weeks. Following acceptance of the submission, all authors are required to see and approve the final version of the manuscript and be willing to take responsibility for the entire manuscript. It is strictly expected that submitted manuscripts have not been published elsewhere or even being submitted by another publication. Studies performed on human require ethics committee certificate including approval number. For the manuscripts involving cases, a written informed consent should be obtained from the parents or the responsible persons.

The Journal of Pediatric Research is indexed in EBSCO, CINAHL, Turk Medline and Turkiye Citation Index.

### Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on rules of Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>.

<http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> By "open access" to [peer-reviewed research literature], we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint

on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

### Address for Correspondence

Özgür Çoğulu  
Ege University Medical Faculty, Department of Pediatrics, 35100, Bornova, İzmir, Turkey  
Phone: +90 232 390 10 05 - 390 10 31  
Fax: +90 232 390 13 57  
E-mail: [ozgur.cogulu@ege.edu.tr](mailto:ozgur.cogulu@ege.edu.tr)

### Permissions

Requests for permission to reproduce published material should be sent to the editorial office.

Editör: Özgür Çoğulu  
Ege University Medical Faculty, Department Pediatrics, 35100, Bornova, İzmir, Turkey  
Phone.: +90 232 390 10 05 - 390 10 31  
Fax: +90 232 390 13 57

### Publishing House

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.  
Molla Gürani Mah. Kaçamak Sok. No: 21, 34093, Fındıkzade, İstanbul, Turkey  
Phone: +90 212 621 99 25  
Fax: +90 212 621 99 27  
E-mail: [info@galenos.com.tr](mailto:info@galenos.com.tr)

### Introductions to Authors

Introductions for authors are published in the journal and on the web page [www.jpredres.org](http://www.jpredres.org)

### Material Disclaimer

The author(s) is (are) responsible from the articles published in the The Journal of Pediatric Research. The editor, editorial board and publisher do not accept any responsibility for the articles.

### Subscription Information

Subscription for The Journal of Pediatric Research please contact Galenos Yayınevi (Publishing House).

Subscribers who have not reached the hard copy of the journal within the period should apply to Galenos Publishing House. All issues of the journal with the full texts can be accessed from the journal's address [www.jpredres.org](http://www.jpredres.org).

### Cover Photo

Authors are encouraged to send thought-provoking photos which particularly focuses on child theme to be published on the cover page of The Journal of Pediatric Research. Appropriate photos will be published. Photos must send to [ozgur.cogulu@ege.edu.tr](mailto:ozgur.cogulu@ege.edu.tr).

The journal is printed on acid-free paper.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.





# The Journal of Pediatric Research

Official Journal of Ege University Children's Hospital

## Yazarlara Bilgi

The Journal of Pediatric Research, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Ege Sağlık Vakfı'nın yayın organı olup, çocuk sağlığı ve hastalıkları ile doğrudan ya da dolaylı olarak ilgili konularda özgün klinik ve laboratuvar araştırmaları, olgu sunumları, derleme yazıları yayınlar. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır. Kullanılan terimlerin Türkçe kullanılmasına özen gösterilmelidir.

The Journal of Pediatric Research Dergisi makale başvuru ücreti veya makale işlem ücreti uygulamamaktadır.

The Journal of Pediatric Research'nin kısaltması JPR'dir, ancak kaynaklarda kullanılırken J Pediatr Res şeklinde belirtilmelidir. Uluslararası indekslerde ve veritabanında, derginin adı The Journal of Pediatric Research, İngilizce kısaltması J Pediatr Res olarak kaydedilmiştir.

Dergiye kabul edilen eserlerin özgün ve daha önceden başka ortamlarda yayınlanmamış olması esas alınır. Yayın için dergiye yollanan her yazı hakem değerlendirmesine gönderilir. Yazarlar 4 hafta içinde süreyle ilgili haberdar edilir. Değerlendirme sonucunda basılması kabul edilen yazılar dergide basılır ve dergi web sayfası olan <http://www.jpredres.org> adresinde yayınlanır.

Yazıların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara, telif hakkı ise JPR'ye aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Yayın Hakları Devir Formu) yazıları ile birlikte göndermelidirler. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar.

Dergiye yayımlanmak üzere gönderilen tüm yazılar 'iThenticate' programı ile taranarak intihal kontrolünden geçmektedir. İntihal taraması sonucuna göre yazılar red ya da iade edilebilir.

The Journal of Pediatric Research'te yayınlanmak amacıyla gönderilen ve etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara ve 2008'de gözden geçirilmiş Helsinki Bildirisi'ne uygun etik kurul onay raporu gereklidir (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>). Etik kurul onayı ve "bilgilendirilmiş gönüllü onam formu" alındığı araştırmanın "Gereç ve Yöntem" bölümünde belirtilmelidir. Deneysel hayvan çalışmalarında ise yazarlar, "Guide for the care and use of laboratory animals" (<http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>) doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurumlarından etik kurul onay raporu almalıdır.

Yayın, direkt ya da indirekt ticari bağlantı içeriyorsa veya çalışmaya materyal desteği veren bir kuruluş varsa, yazarlar kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vs. ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ya da var ise nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında belirtmek zorundadır.

Araştırmalara yapılan her türlü yardım ve diğer desteklerin alındığı kişi ve kuruluşlar beyan edilmeli ve çıkar çatışmasıyla ilgili durumları açıklamak amacıyla Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu doldurulmalıdır.

Tüm yazılar, editör ve editör yardımcıları ile danışman hakemler tarafından incelenir.

The Journal of Pediatric Research bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli bir yayın organıdır. Hakemler, yazının konusuyla ilgili uluslararası literatürde yayınları ve atıfları olan bağımsız uzmanlar arasından seçilmektedir. Makale baş editöre ulaşıncaya değeri değerlendirmeye alınır ve bölüm editörüne gönderilir. Bölüm editörü ilk değerlendirmeyi takiben makaleyi hakemlere gönderir. Hakemler 21 gün içinde kararlarını bildirmelidirler. Bölüm editörü hakem kararlarına kendi değerlendirme ve önerisini ekleyerek baş editöre

gönderir ve son kararı hakemlerin görüşleri doğrultusunda bölüm editörü verir. Hakemlerin kararları birbirleriyle çelişkili ise dergi editörü gerektiğinde yeni hakem atayabilir.

Dergide yayınlanacak yazıları değerlendiren hakemler dergide belirtilen danışmanlar ve gerekirse yurt içi/dışı konu ile ilgili uzmanlar arasından seçilir. Yazarlar, yayına kabul edilen yazılarda, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile editör, editör yardımcıları, biyoistatistik uzmanı ve İngilizce dil uzmanının düzeltme yapmalarını kabul etmiş sayılırlar.

İncelemeye sunulan araştırmada olası bir bilimsel hata, etik ihlal şüphesi veya iddiasıyla karşılaşırsa, bu dergi verilen yazıyı destek kuruluşların veya diğer yetkililerin soruşturmasına sunma hakkını saklı tutar. Bu dergi sorunun düzgün biçimde takip edilmesi sorumluluğunu kabul eder ancak gerçek soruşturmayı veya hatalar hakkında karar verme yetkisini üstlenmez.

Yayın Politikası ve Makale Yazım Kuralları aşağıda belirtilen maddeler "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" (2013, <http://www.icmje.org/>) temel alınarak hazırlanmıştır.

Araştırma makalelerinin hazırlığı, sistematik derleme, meta-analizleri ve sunumu ise uluslararası kılavuzlara uygun olmalıdır.

Araştırma makalelerinin hazırlığında sistematik derlemeler ve meta analizler için aşağıdaki tasarım klavuzları:Randomize çalışmalar için; CONSORT (Moher D, Schultz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. JAMA 2001; 285:1987-91) (<http://www.consort-statement.org/>).

Sistematik derleme ve meta-analizlerin raporlamaları için; PRISMA (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 2009; 6(7): e1000097) (<http://www.prisma-statement.org/>).

Tanısal değerli çalışmalar için; STARD (Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al, for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Ann Intern Med 2003;138:40-4) (<http://www.stard-statement.org/>).

Gözlemsel çalışmalar için; STROBE (<http://www.strobe-statement.org/>).

Meta-analizleri ve gözlemsel çalışmaların sistematik derlemeleri için; MOOSE (Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting "Meta-analysis of observational Studies in Epidemiology" (MOOSE) group. JAMA 2000; 283: 2008-12).

### GENEL KURALLAR

Yazılar sadece çevrim-içi olarak kabul edilmektedir. Yazarların makale gönderilmesi için Journal Agent web sayfasına (<http://www.journalagent.com/jpr/>) kayıt olup, şifre almaları gerekmektedir. Bu sistem çevrim-içi yazı gönderilmesine ve değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Bu sistem ile toplanan makaleler Ebsco, Cinahl, TurkMedline ve Türkiye Atıf Dizini kurallarına uygun olarak sisteme alınmakta ve arşivlenmektedir.

**Sayfa düzeni:** Özgün Araştırmalar, klinik araştırma, klinik gözlem, yeni teknikler, deneysel ve laboratuvar çalışmalarını kapsar. Özgün araştırmalar, başlık, özet, yazının ana konusu ile ilgili anahtar kelimeler, giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma, teşekkür, kaynaklar, tablolar, resimler bölümlerini içermelidir. Özet bölümü, "Öz" başlığı ile yazılmalıdır. Metnin tümü 2500 kelimeyi geçmemelidir. Olgu Sunumları, nadir görülen ya da tanı ve tedavide farklılık gösteren, mevcut bilgilerimize katkıda bulunan, eğitici olguyu/olguları içermeli, giriş, olgu sunumu,



# The Journal of Pediatric Research

Official Journal of Ege University Children's Hospital

## Yazarlara Bilgi

tartışma bölümlerini içermelidir. Metnin tümü 1500 kelimeyi geçmemelidir. Derlemeler güncel bir konuyu, bağımsız, literature bilgisini de içerecek şekilde derinlemesine inceleyen yazılardır. Metnin tümü 18 adet A4 sayfasını geçmemelidir. Editöre Mektuplar yayınlanmış makaleler hakkında ya da güncel pediatrideki gelişmeleri içeren 1000 kelimeyi geçmeyen ve kaynak belirten yazılar olmalıdır. Özet bölümlerini içermez. Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır.

**Kısaltmalar:** Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde ve tüm metin boyunca kullanılır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" kaynağına başvurulabilir.

**Editöre sunum sayfası:** Gönderilen makalenin kategorisi, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, var ise çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu kuruluşların yazarlarla ilişkileri, makale İngilizce ise; İngilizce yönünden kontrolünün ve araştırma makalesi ise biyoistatistiksel kontrolünün yapıldığı belirtilmelidir.

### KAYNAKLAR

Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur.

**Metin içinde:** Kullanılan kaynaklar, ilgili cümlelerin içinde veya sonunda parantez içinde belirtilmelidir. Eğer, kullanılan kaynağın yazar/yazarları cümle başında belirtiliyorsa, kaynak isimden hemen sonra gelecek şekilde parantez içi olarak yazılmalıdır. Tüm yazılarda Türk yazarlarca yapılmış yerli veya yabancı yayınların kullanılmasına özellikle dikkat edilmeli ve Türkçe dil kurallarına uyulmasına özen gösterilmelidir.

Kongrelerde sunulan bildiriler, basılmamış yayınlar, tezler, internet kaynaklı adresler, kişisel görüşme ya da deneyimler kaynak olarak belirtilmemelidir. Adı geçen kaynaklardan bahsedilmek isteniyorsa, yazıda geçtiği cümlelerin sonunda kaynak numarası belirtilmeden, açık yazı ile parantez içine alınarak kaynağın niteliği belirtilmelidir.

**Kaynaklar bölümünde:** Kaynaklar metin içerisinde geçiş sırasına göre Arap rakamları ile numaralandırılmaktadır. Kaynaklarda tüm yazarlar belirtilmelidir. Ancak yazar sayısı 6'dan fazla olan çalışmalarda ilk 3 yazarın adı yazılmalı, daha sonra Türkçe makalede (ve ark.), İngilizce makalede (et al.) eki yapılmalıdır. Dergilerin isimleri Index Medicus'ta kullanılan stillere göre kısaltılmaktadır.

Kaynak yazılımı için örnekler:

**Dergi:** Yazar(lar)ın soy isim(ler)i ve yazar isim(ler)inin ilk harfi, makale başlığı, dergi adı (dergide belirtilen orijinal kısaltması), yıl, cilt ve sayfa numaraları.

**Örnek:** Koenig JQ. Air pollution and asthma. J Allergy Clin Immunol 1999;104:717-22.

**Kitap:** Yazar(lar)ın soy isim(ler)i ve yazar isim(ler)inin ilk harfi, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınca baskı olduğu, basıldığı şehir, basım yeri, yayınevi, basım yılı ve sayfa numaraları.

**Örnek:** Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon, France, IARC Press, 2002. p. 225-419.

**Kitap bölümü:** Yazar(lar)ın soy isim(ler)i ve yazar isim(ler)inin ilk harfi, bölüm ve kısım, editörün(lerin) ismi, kitap adı, basım yeri, yayınevi adı, basım yılı, sayfa numaraları.

**Örnek:** Whitsett JA, Pryhuber GS, Rice WR. Acute respiratory disorders. In: Avery GB, Mac-Donald MG (eds). Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn, 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 1999; 505-15.

### RESİM, TABLO, GRAFİK VE ŞEKİLLER

Tüm görsel materyaller metnin sonunda ayrı birer sayfa olarak hazırlanmalıdır. Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna eklenmelidir. Orijinal

filmler, EKG kayıtları gibi belgeler kesinlikle yollanmamalıdır. Renkli resimlerin masrafları yazarlar tarafından bizzat karşılanacaktır.

**Resimler:** Resimlere metindeki geçiş sırasına göre numara verilmeli ve kısa birer başlık yazılmalıdır. Başka bir yayından alıntı yapıyorsa yazılı baskı izni birlikte yollanmalıdır. Fotoğrafların ayrıntıları seçilmeli, JPEG formatında ve en az 300 dpi (çözünürlük) olarak kaydedilmelidir.

**Tablolar, Grafikler, Şekiller:** Tüm tablolara, grafiklere ve şekillere metinde geçiş sırasına göre numara verilmeli ve kısa birer başlık yazılmalıdır. Tablolar yazıda geçiş sıralamasına göre Romen rakamlarıyla (I, II) sıralandırılmalı ve başlık taşınmalıdır. Şekiller geçiş sıralamasına göre Arap harfleri (1,2) ile sıralanmalıdır. Kullanılan kısaltmalar alt kısımda mutlaka açıklanmalıdır. Özellikle tablolar metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirme amacı ile hazırlanmalı ve metnin tekrarı olmamalıdır. Olgu sunumlarında en çok 2 şekil veya resim kullanılmalıdır.

### BİYOİSTATİSTİK

Araştırma bulgularının denetlenebilirliğini sağlamak için, araştırma düzeni, örneklem, yöntem, bilimsel yaklaşımlar ve uygulamalar tanımlanarak kaynakları sunulmalıdır.

Anlamlılık sınırı olarak seçilen "p" değeri ile birlikte uygun hata ve belirsizlik payları (güven aralıkları, vs) belirtilmelidir. Kullanılan istatistiksel terimler, kısaltmalar ve semboller tanımlanmalı, kullanılan yazılım (software) belirtilmelidir. İstatistik terminolojisi (random, signifikant, korelasyon, vs.) istatistik dışı anlamlarda kullanılmamalıdır.

Verilerin ve analizin tüm sonuçları tablo, şekil veya grafik olarak "Bulgular" bölümünde, kullanılan biyoistatistiksel yöntemler ve uygulama ayrıntıları yazının "Gereç ve Yöntem" bölümünde veya ayrı bir başlık altında sunulmalıdır.

### YAZI ÇEŞİTLERİ

#### Özgün Araştırmalar

Klinik araştırma, klinik gözlem, yeni teknikler, deneysel ve laboratuvar çalışmalarını kapsar. Özgün araştırmalar; başlık, özet, yazının ana konusu ile ilgili anahtar kelimeler, giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma, çalışmanın kısıtlılıkları, sonuç, teşekkür, kaynaklar, tablolar, grafikler, resimler bölümlerini içermelidir. Başlık, özet ve anahtar kelimeler Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalıdır. Makale yukarıda belirtilen yazım kuralları ile yazılı 16 A4 sayfasını aşmamalıdır.

**Başlık sayfası:** Makalenin başlığı, kısa başlık, yazar isimleri ve yazar bilgilerini kapsayan sayfadır. Sırasıyla şu tanımlar yapılmalıdır;

1. Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce) mümkün olduğunca kısa ve açıklayıcı olmalı, boşluklar dahil 135 karakteri geçmemeli, kısaltma içermemelidir.
2. Kısa başlık (Türkçe ve İngilizce), en fazla 60 karakterden oluşmalıdır.
3. Yazar isimleri (yazarların isimleri tam olarak kısaltılmadan yazılmalıdır, yazarın akademik görevi yazılmamalıdır) ve bağlı bulunduğu kurumlar.
4. İletişim kurulacak yazarın ismi, adresi, telefon ve faks numarası ile e-posta bilgileri.
5. Bilimsel toplantılarda sunulan ve özeti kongre kitabında yer almış eserlerin toplantı yeri ve tarihi.

Öz: Yazının ana hatlarını içeren, en fazla 200 kelimedenden oluşan öz Türkçe ve İngilizce olarak hazırlanmalıdır. Öz bölümünde kaynak gösterilmemeli, kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Yapılacak kısaltmalar metindikilerden bağımsız olarak ele alınmalıdır.

Araştırma makalelerinde öz 5 alt başlık olarak hazırlanmalıdır:



# The Journal of Pediatric Research

Official Journal of Ege University Children's Hospital

## Yazarlara Bilgi

**Amaç:** Çalışmanın amacı açıkça belirtilmelidir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma tanımlanmalı, standart kriterleri, randomize olup olmadığı, retrospektif veya prospektif olduğu ve varsa istatistiksel yöntem belirtilmelidir.

**Bulgular:** Çalışmanın detaylı sonucu verilmeli, istatistik anlamlılık derecesi belirtilmelidir.

**Sonuç:** Çalışmanın sonuçlarını yansıtmalı, klinik uygulanabilirliği tanımlamalı, olumlu ve olumsuz yönleri gösterilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** En az 3, en çok 5 anahtar kelime özetin sonunda yer almalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings'e (MESH) uygun olarak verilmelidir ([www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)). Türkçe anahtar kelimeler ise MESH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır. Anahtar kelimeler uygun nitelikte ve standart terminolojide yazılmalıdır. Türkçe anahtar kelimeler "Türkiye Bilim Terimleri" arasından seçilmelidir. Yazarlar bilgilendirme için <http://www.bilimterimleri.com> adresini kullanabilir.

Araştırma makalelerinde ana metin aşağıdaki başlıkları içermelidir;

**Giriş:** Konu hakkında kısa ve öz bilgi verilmeli, çalışmanın amacı belirtilmeli, bunlar literatür bilgisi ile desteklenmelidir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma planı verilmeli, randomize olup olmadığı, retrospektif veya prospektif olduğu, denek sayısı, özellikleri, çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri, kullanılan istatistiksel yöntem belirtilmelidir.

**Bulgular:** Elde edilen sonuçlar belirtilmeli, tablo ve resimler numara sırasıyla verilmeli, sonuçlar uygulanan istatistik analiz yöntemine göre değerlendirilmelidir. Görsel materyallerin yazım kuralları hakkında gerekli bilgi "Genel Kurallar" başlığı altında bulunan "Resim, Tablo, Grafik ve Şekiller" bölümünde bulunmaktadır.

**Tartışma:** Elde edilen değerler olumlu ve olumsuz yönleriyle tartışılmalı, literatür ile karşılaştırılmalı, çalışmadan elde edilen sonuç vurgulanmalıdır.

**Sonuç:** Çalışmadan elde edilen sonuç vurgulanmalıdır.

**Teşekkür:** Her türlü çıkar çatışması, finansal destek, başış ve diğer editöryal (istatistik analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım var ise metnin sonunda sunulmalıdır.

**Kaynaklar:** Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur. Kaynakların yazım kuralları hakkında gerekli bilgi "Genel Kurallar" başlığı altında bulunan "Kaynaklar" bölümünde bulunmaktadır.

### Olgu Sunumları

Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren, mevcut bilgilerimize yenilerini

ekleyip, katkı sağlayan olguları içermelidir. Türkçe ve İngilizce başlık, 50 kelimeyi aşmayan, yapılandırılmamış özet ve anahtar kelimeler ilk sayfada yer almalıdır. Sunum metni, giriş, olgu sunumu, tartışma ve kaynaklardan oluşmalıdır. Metnin tümü yukarıda bahsedilen yazım kuralları çerçevesinde 1500 kelimeyi geçmemelidir. Olgu sunumları için en fazla 10 kaynak kullanılmalıdır.

### Derlemeler

Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara yön veren bir formatta hazırlanmalıdır. Derlemelerin çoğu davet ile hazırlanmaktadır ancak davetli olmayan derleme başvuruları da kabul edilmektedir. Derleme başvurusu yapılmadan önce konunun editör ile görüşülmesi önerilir.

Güncel bir konuyu, bağımsız, hiçbir farklı görüşü öne çıkarmadan derinlemesine inceleyen yazılardır. Yazının ilk bölümünde Türkçe ve İngilizce başlık, özet, anahtar kelimeler bulunmalıdır. Özet bölümü yapılandırılmamalıdır. Konuda geçen her alıntının kaynağı mutlak gösterilmelidir. Tümü 18 A4 sayfayı geçmemelidir.

### Editöre Mektuplar

Yayınlanmış makaleler hakkında ya da güncel pediatrideki, bilimsel ve sosyal yönden irdeleyen veya özellikle The Journal of Pediatric Research Dergisi'nde yayınlanan yazılarla ilgili soru veya katkı içerikli 1000 kelimeyi geçmeyen ve kaynak belirten yazılar olmalıdır. Başlık ve özet bölümleri içermez. Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır.

### REKLAMLAR

Reklamlar için Editör ile görüşülmelidir. Derginin dış ve iç kapakları ile iç sayfalarında renkli reklam yayınlanması mümkündür.

### YAYIN HAKKI

Derginin her türlü yayın hakkı söz konusu kurumlara aittir.

The Journal of Pediatric Research, Ege Çocuk Vakfı (EÇV) tarafından desteklenen, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın yayın organıdır.

### YAZIŞMA

Prof. Dr. Özgür Çoğulu

The Journal of Pediatric Research

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

Bornova, 35100, İzmir

Telefon: +90 232 3904245-3901047; Faks: +90 232 3904609

E-posta: [ozgur.cogulu@ege.edu.tr](mailto:ozgur.cogulu@ege.edu.tr)





# The Journal of Pediatric Research

Official Journal of Ege University Children's Hospital

## Intructions to Authors

The Journal of Pediatric Research is an official peer-reviewed publication of the Ege University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics and Ege Children's Foundation. This publication organ is responsible for the issue of unique clinical and laboratory research papers, case reports, reviews directly or indirectly related to children's health and diseases. The publication languages of the journal are Turkish and English.

Manuscripts written in Turkish should be in accordance with the Turkish Dictionary and Writing Guide ("Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu") of the Turkish Language Association.

The Journal of Pediatric Research does not charge any article submission or processing charges.

The abbreviation of the Journal of Pediatric Research is JPR, however, it should be denoted as J Pediatr Res when referenced. In the international index and database, the name of the journal has been registered as The Journal of Pediatric Research and abbreviated as J Pediatr Res.

A manuscript will be considered only with the understanding that it is an original contribution that has not been published elsewhere. All manuscripts submitted to the journal for publication are peer-reviewed. Authors shall be informed within a period of 4 weeks about the process. Upon review, those manuscripts, which are accepted, shall be published in the journal and issued on the <http://www.jpmed.org> official internet address.

The scientific and ethical liability of the manuscripts belongs to the authors and the copyright of the manuscripts belongs to the JPR. Authors are responsible for the contents of the manuscript and accuracy of the references. All manuscripts submitted for publication must be accompanied by the Copyright Transfer Form [copyright transfer]. Once this form, signed by all the authors, has been submitted, it is understood that neither the manuscript nor the data it contains have been submitted elsewhere or previously published and authors declare the statement of scientific contributions and responsibilities of all authors.

All manuscripts submitted to the Journal of Pediatric Research are screened for plagiarism using the 'iThenticate' software. Results indicating plagiarism may result in manuscripts being returned or rejected.

Experimental, clinical and drug studies requiring approval by an ethics committee must be submitted to the Journal of Pediatric Research with an ethics committee approval report confirming that the study was conducted in accordance with international agreements and the Declaration of Helsinki (revised 2008) (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>). The approval of the ethics committee and the fact that informed consent was given by the patients should be indicated in the Materials and Methods section. In experimental animal studies, the authors should indicate that the procedures followed were in accordance with animal rights as per the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (<http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>) and they should obtain animal ethics committee approval.

Authors must provide disclosure/acknowledgment of financial or material support, if any was received, for the current study.

If the article includes any direct or indirect commercial links or if any institution provided material support to the study, authors must state in the cover letter that they have no relationship with the commercial product, drug, pharmaceutical company, etc. concerned; or specify the type of relationship (consultant, other agreements), if any.

Authors must provide a statement on the absence of conflicts of interest among the authors and provide authorship contributions.

The Journal of Pediatric Research is an independent international journal based

on double-blind peer-review principles. The manuscript is assigned to the Editor-in-Chief, who reviews the manuscript and makes an initial decision based on manuscript quality and editorial priorities. Manuscripts that pass initial evaluation are sent for external peer review, and the Editor-in-Chief assigns an Associate Editor. The Associate Editor sends the manuscript to reviewers (internal and/or external reviewers). The reviewers must review the manuscript within 21 days. The Associate Editor recommends a decision based on the reviewers' recommendations and returns the manuscript to the Editor-in-Chief. The Editor-in-Chief makes a final decision based on editorial priorities, manuscript quality, and reviewer recommendations. If there are any conflicting recommendations from reviewers, the Editor-in-Chief can assign a new reviewer.

The scientific board guiding the selection of the papers to be published in the Journal consists of elected experts of the Journal and if necessary, selected from national and international authorities. The Editor-in-Chief, Associate Editors, biostatistics expert and English language consultant may make minor corrections to accepted manuscripts that do not change the main text of the paper.

In case of any suspicion or claim regarding scientific shortcomings or ethical infringement, the Journal reserves the right to submit the manuscript to the supporting institutions or other authorities for investigation. The Journal accepts the responsibility of initiating action but does not undertake any responsibility for an actual investigation or any power of decision.

The Editorial Policies and General Guidelines for manuscript preparation specified below are based on "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" by the International Committee of Medical Journal Editors (2013, archived at <http://www.icmje.org/>).

Preparation of research articles, systematic reviews and meta-analyses must comply with study design guidelines:

CONSORT statement for randomized controlled trials (Moher D, Schulz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. *JAMA* 2001; 285:1987-91) (<http://www.consort-statement.org/>);

PRISMA statement of preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009; 6(7): e1000097.) (<http://www.prisma-statement.org/>);

STARD checklist for the reporting of studies of diagnostic accuracy (Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al., for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Ann Intern Med* 2003;138:40-4.) (<http://www.stard-statement.org/>);

STROBE statement, a checklist of items that should be included in reports of observational studies (<http://www.strobe-statement.org/>);

MOOSE guidelines for meta-analysis and systemic reviews of observational studies (Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting Meta-analysis of observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; 283: 2008-12).

### GENERAL GUIDELINES

Manuscripts can only be submitted electronically through the Journal Agent website (<http://journalagent.com/tjo/>) after creating an account. This system allows online submission and review.

The manuscripts are archived according to Ebsco, Cinahl, TurkMedline and Turkiye Citation Index.



# The Journal of Pediatric Research

Official Journal of Ege University Children's Hospital

## Intructions to Authors

Format: Unique research papers cover clinical research, observational studies, novel techniques, and experimental and laboratory studies. Unique research papers shall consist of a heading, abstract, keywords related to the main topic of the paper, introduction, materials and methods, results, discussion, acknowledgements, bibliography, tables and figures. The text shall not exceed 2500 words. Case reports must contain rare cases or those that are unique in diagnosis and treatment, those which contribute to current knowledge and provide educational information, along with the introduction, case reporting and discussion sections. The whole text must not exceed 1500 words. Reviews are texts in which a current subject is examined independently, with reference to scientific literature. The whole text must not exceed 18 A4 paper sheets. Letters to the Editor must be manuscripts, which do not exceed 1000 words, with reference to scientific literature, and those written in response to issued literature or those, which include development in the field of pediatrics. These manuscripts do not contain an abstract. The number of references is limited to 5.

**Abbreviations:** Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter. Internationally accepted abbreviations should be used; refer to scientific writing guides as necessary.

**Cover letter:** The cover letter should include statements about manuscript type, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipment (if applicable), approval of language for articles in English and approval of statistical analysis for original research articles.

### REFERENCES

Authors are solely responsible for the accuracy of all references.

**In-text citations:** References shall be listed as the below formats on a separate page according to their sequence within the text and referred to within the text in parentheses.

Presentations presented in congresses, unpublished manuscripts, theses, Internet addresses, and personal interviews or experiences should not be indicated as references. If such references are used, they should be indicated in parentheses at the end of the relevant sentence in the text, without reference number and written in full, in order to clarify their nature. In all manuscripts, care must be given to the inclusion of references related to domestic and international studies performed by Turkish authors and compliance to Turkish written language rules.

**References section:** All author names shall be stated within all references. References shall be listed as the below formats on a separate page according to their sequence within the text and referred to within the text in parentheses. However, in studies where author numbers exceed 6, names of the first 3 authors shall be stated; "ve ark." and "et al." additions shall be made to the list of authors in Turkish and English references, respectively. The titles of journals should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus.

### Reference Format

Journal: Last name(s) of the author(s) and initials, article title, publication title and its original abbreviation, publication date, volume, the inclusive page numbers.

**Example:** Koenig JQ. Airpollutionandasthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 717-22.

**Book:** Last name(s) of the author(s) and initials, chapter title, book editors, book title, edition, place of publication, date of publication and inclusive page numbers of the extract cited.

**Example:** Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon, France, IARC Press, 2002. p. 225-419.

**Book Chapter:** Last name(s) of the author(s) and initials, chapter title, book editors, book title, edition, place of publication, date of publication and inclusive page numbers of the cited piece.

**Example:** Whitsett JA, Pryhuber GS, Rice WR. Acuteres piratory disorders. In: Avery GB, Mac-Donald MG (eds). Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn, 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999;505-15.

### TABLES, GRAPHICS, FIGURES, AND IMAGES

All visual materials together with their legends should be located on separate pages that follow the main text. Original documents such as films, ECG records must not be delivered. All cost related to colored printouts shall be covered by the authors' own expenses.

**Images:** Images (pictures) should be numbered and include a brief title. Permission to reproduce pictures that were published elsewhere must be included. All pictures should be of the highest quality possible, in JPEG format, and at a minimum resolution of 300 dpi.

**Tables, Graphics, Figures:** All tables, graphics or figures should be enumerated according to their sequence within the text and a brief descriptive caption should be written. Tables shall be numbered by Roman numerals (I, II) according to their sequence, and shall include a heading. Figures shall be numbered by Arabic numerals (1,2) according to their sequence. Any abbreviations used should be defined in the accompanying legend. Tables in particular should be explanatory and facilitate readers' understanding of the manuscript, and should not repeat data presented in the main text. A maximum of 2 figures or photographs shall be added to case reports.

### BIOSTATISTICS

To ensure controllability of the research findings, the study design, study sample, and the methodological approaches and applications should be explained and their sources should be presented.

The "p" value defined as the limit of significance along with appropriate indicators of measurement error and uncertainty (confidence interval, etc.) should be specified. Statistical terms, abbreviations and symbols used in the article should be described and the software used should be defined. Statistical terminology (random, significant, correlation, etc.) should not be used in non-statistical contexts.

All results of data and analysis should be presented in the Results section as tables, figures and graphics; biostatistical methods used and application details should be presented in the Materials and Methods section or under a separate title.

### MANUSCRIPT TYPES

#### Original Articles

Unique research papers cover clinical research, observational studies, novel techniques, and experimental and laboratory studies. Unique research papers shall consist of a heading, abstract, keywords related to the main topic of the paper, introduction, materials and methods, results, discussion, acknowledgements, bibliography, tables and figures. The text shall not exceed 2500 words. Case reports must contain rare cases or those that are unique in diagnosis and treatment, those which contribute to current knowledge and provide educational information, along with the introduction, case reporting and discussion sections. The whole text must not exceed 1500 words. Reviews are texts in which a current subject is examined independently, with reference to scientific literature. The whole text must not exceed 18 A4 paper sheets. Letters to the Editor must be manuscripts, which do not exceed 1000 words, with reference to scientific literature, and those written in response to issued literature or those, which



# The Journal of Pediatric Research

Official Journal of Ege University Children's Hospital

## Intructions to Authors

include development in the field of pediatrics. These manuscripts do not contain an abstract. The number of references is limited to 5. Title Page: This page should include the title of the manuscript, short title, name(s) of the authors and author information. The following descriptions should be stated in the given order:

1. Title of the manuscript (Turkish and English), as concise and explanatory as possible, including no abbreviations, up to 135 characters
2. Short title (Turkish and English), up to 60 characters
3. Name(s) and surname(s) of the author(s) (without abbreviations and academic titles) and affiliations
4. Name, address, e-mail, phone and fax number of the corresponding author
5. The place and date of scientific meeting in which the manuscript was presented and its abstract published in the abstract book, if applicable

**Abstract:** A summary of the manuscript should be written in both Turkish and English. References should not be cited in the abstract. Use of abbreviations should be avoided as much as possible; if any abbreviations are used, they must be taken into consideration independently of the abbreviations used in the text. For original articles, the structured abstract should include the following sub-headings:

**Objectives:** The aim of the study should be clearly stated.

**Materials and Methods:** The study and standard criteria used should be defined; it should also be indicated whether the study is randomized or not, whether it is retrospective or prospective, and the statistical methods applied should be indicated, if applicable.

**Results:** The detailed results of the study should be given and the statistical significance level should be indicated.

**Conclusion:** Should summarize the results of the study, the clinical applicability of the results should be defined, and the favorable and unfavorable aspects should be declared.

**Keywords:** A list of minimum 3, but no more than 5 key words must follow the abstract. Key words in English should be consistent with "Medical Subject Headings (MESH)" ([www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)). Turkish key words should be direct translations of the terms in MESH.

Original research articles should have the following sections:

**Introduction:** Should consist of a brief explanation of the topic and indicate the objective of the study, supported by information from the literature.

**Materials and Methods:** The study plan should be clearly described, indicating whether the study is randomized or not, whether it is retrospective or prospective, the number of trials, the characteristics, and the statistical methods used.

**Results:** The results of the study should be stated, with tables/figures given in numerical order; the results should be evaluated according to the statistical analysis methods applied. See General Guidelines for details about the preparation of visual material.

**Discussion:** The study results should be discussed in terms of their favorable and unfavorable aspects and they should be compared with the literature. The conclusion of the study should be highlighted.

**Study Limitations:** Limitations of the study should be discussed. In addition, an evaluation of the implications of the obtained findings/results for future research should be outlined.

**Conclusion:** The conclusion of the study should be highlighted.

**Acknowledgements:** Any technical or financial support or editorial contributions (statistical analysis, English/Turkish evaluation) towards the study should appear at the end of the article.

**References:** Authors are responsible for the accuracy of the references. See General Guidelines for details about the usage and formatting required.

### Case Reports

Case reports should present cases which are rarely seen, feature novelty in diagnosis and treatment, and contribute to our current knowledge. The first page should include the title in Turkish and English, an unstructured summary not exceeding 50 words, and key words. The main text should consist of introduction, case report, discussion and references. The entire text should not exceed 1500 words (A4, formatted as specified above). A maximum of 10 references shall be used in case reports.

### Review Articles

Review articles can address any aspect of clinical or laboratory ophthalmology. Review articles must provide critical analyses of contemporary evidence and provide directions of or future research. Most review articles are commissioned, but other review submissions are also welcome. Before sending a review, discussion with the editor is recommended.

Reviews articles analyze topics in depth, independently and objectively. The first chapter should include the title in Turkish and English, an unstructured summary and key words. Source of all citations should be indicated. The entire text should not exceed 18 pages (A4, formatted as specified above).

### Letters to the Editor

Letters to the Editor should be short commentaries related to current developments in ophthalmology and their scientific and social aspects, or may be submitted to ask questions or offer further contributions in response to work that has been published in the Journal. Letters do not include a title or an abstract; they should not exceed 1.000 words and can have up to 5 references.

### COMMERCIALIZATION

Commercialization issues shall be discussed with the editor. It is possible to include an advertisement on the outer and inner pages of the journal.

### COPYRIGHT

All copyright of the journal belongs to the related institutions.

The Journal of Pediatric Research is the publication organ of Ege University Faculty of Medicine Department of Department of Pediatrics, supported by Ege Children's Foundation (EÇV).

### CORRESPONDENCE

Prof. Dr. Özgür Coğulu

The Journal of PediatricResearch

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

Bornova, 35100, İzmir, Türkiye

Telephone: +90 232 3901001-3901005; Fax: +90 232 3901357

E-mail: ozgur.cogulu@ege.edu.tr



# The Journal of Pediatric Research

Official Journal of Ege University Children's Hospital

## İçindekiler / Contents

### Derleme / Review

- 70 ▶ **Genel Pediatrist Gözü ile Lizozomal Lipid Depo Hastalıkları**  
Lysosomal Lipid Storage Disease from the Perspective of General Pediatricians  
*Beyhan Özkaya, Ebru Erbaş Canda, Sema Kalkan Uçar, İzmir, Türkiye*

### Orijinal Makaleler / Original Articles

- 76 ▶ **Dallı Zincirli Aminoasidopati Sonucu Gelişen Organik Asidemiler: Ege Tıp Deneyimi**  
Branched-Chain Aminoacidopathies: Our Experience in Ege University Faculty of Medicine  
*Melis Demir Köse, Ebru Canda, Mehtap Kağnıcı, Yasemin Atik Altınok, Sema Kalkan Uçar, Sara Habif, Hüseyin Onay, Mahmut Çoker, İzmir, Türkiye*
- 82 ▶ **Mukopolisakkaridoz Tip VI (Maroteaux-Lamy Sendromu) Tanılı Hastalarda Klinik Deneyim**  
Clinical Experiments in Patients with Mucopolysaccharidosis Type VI (Maroteaux-Lamy Syndrome)  
*Esra Er, Ebru Canda, Sema Kalkan Uçar, Eser Sözmen, Mahmut Çoker, İzmir, Turkey*
- 86 ▶ **Mean Platelet Volume and Vitamin D Deficiency**  
Ortalama Trombosit Hacmi ve D Vitamini Eksikliği  
*Keziban Aslı Bala, Murat Doğan, Sultan Kaba, Mesut Garipardıç, Oktay Aslan, Şekibe Zehra Doğan, Lokman Üstüyl, Selami Kocaman, Van, Türkiye*
- 91 ▶ **Asperger Bozukluğu İzlem Süreci: Ergenlik Döneminde Yaşanan Sorunlar Bağlamında Beş Olgu Üzerinden Tartışma**  
Asperger Disorder Follow-up Period: Discussion of Five Cases in the Context of Problems During Adolescence  
*Serpil Eremiş, Sezen Köse, Tezan Bildik, Burcu Özbaran, Cahide Aydın, İzmir, Türkiye*
- 97 ▶ **Aile Merkezli Bakım Ölçeği'nin Türkçe'ye Uyarlanması Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması**  
The Adaptation of Family Centred Care Scale to Turkish a Validity and Reliability Study  
*Deniz Altıparmak, Fatma Taş Arslan, Konya, Türkiye*
- 104 ▶ **Interruptions During Pediatric Medication Preparation and Administration**  
Pediatrik İlaç Hazırlama ve Uygulama Sırasında Yaşanan Bölünmeler  
*Suzan Özkan, Gülseren Kocaman, Candan Öztürk, İzmir, Turkey*

- 109 ▶ **Enterobacter Cloacae Sepsis Outbreak in Neonatal Intensive Care Unit Due to Contaminated Total Parenteral Nutrition Solution**  
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Kontamine Total Parenteral Beslenme Solüsyonlarına Bağlı Enterobacter Cloacae Sepsisi  
*Şükran Köse, Esra Özer, Zeynep Gülay, Gülgün Akkoçlu, Halide Tokgöz, Neval Ağuş, Önder Ergönül, Recep Öztürk, İzmir, Muğla, İstanbul, Turkey*

### Olgu Sunumları / Case Reports

- 113 ▶ **Two Siblings with Beta-Ketothiolase Deficiency: One Genetic Defect Two Different Pictures**  
Beta-Ketotiaz Eksikliği Tanısı Alan İki Kardeş: Tek Genetik Defekt İki Farklı Tablo  
*Melis Demir Köse, Ebru Canda, Mehtap Kağnıcı, Rana İşgüder, Ayca Ünalp, Sema Kalkan Uçar, Luzy Bahr, Corinne Britschgi, Jörn Oliver Sass, Mahmut Çoker, İzmir, Turkey, Zürich, Switzerland*
- 117 ▶ **Servikal Bölgede Castleman Hastalığı: Pediatrik Olgu Sunumu**  
Castleman's Disease of the Cervical Region: A Pediatric Case Report  
*Özlem Erdede, Özlem Temel, Serpil Değirmenci, Almala Pınar Ulutaş, Feyza Yıldız, İstanbul, Türkiye*
- 120 ▶ **Behçet Hastalığı ile Birlikte Görülen Livedoid Vaskülopati**  
Livedoid Vasculopathy with Behçet Disease  
*Zehra Vatanserver, Ayşenur Paç Kısaarslan, Betül Sözeri, Zübeyde Gündüz, Ruhan Düşünsel, Hakan Poyrazoğlu, Kemal Deniz, Kayseri, Türkiye*
- 123 ▶ **An Infant Presenting with Facial Asymmetry**  
Fasiyal Asimetri ile Başvuran Bir Bebek  
*Gülhadiye Avcu, Nurşen Belet, Sinan Atmaca, Arzu Karlı, Gülnar Şensoy, Muzafer Elmali, İzmir, Samsun, Turkey*
- 126 ▶ **The Successful Treatment of Congenital Esophageal Stenosis by Endoscopic Dilatation**  
Endoskopik Dilatasyon ile Başarıyla Tedavi Edilen Doğumsal Özofagus Darlığı  
*Tuğba Koca, Selim Dereci, Mustafa Akçam, Isparta, Turkey*
- 129 ▶ **Cystic Encephalomalacia and Infantile Spasm as a Complication of Transient and Mild Hyperinsulinemic Hypoglycemia**  
Geçici ve Hafif Hiperinsülinemik Hipogliseminin Komplikasyonu Olarak Kistik Ensefalomalazi ve Infantil Spazm  
*Ahmet Anık, Ayşe Anık, Tolga Ünüvar, Ayşe Fahriye Tosun, Şiar Dursun, Abdullah Barış Akcan, Yasemin Durum, Münevver Kaynak Türkmen, Aydın, Turkey*



# The Journal of Pediatric Research

Official Journal of Ege University Children's Hospital

## Editörden / Editorial

Değerli Okuyucular,

“Okuma ihtiyacı barut gibidir, bir kere tutuşunca artık sönmez.”

Victor Hugo'nun bu sözünde belirttiği gibi; elimize aldığımız The Journal of Pediatric Research (JPR) dergisinin 2016'daki ikinci sayısının, siz değerli okuyucularımızı mutlu edeceği inancındayız. Dergimizin gelenekselleşen Türkçe ve İngilizce araştırma makalesi, derleme ve olgu sunumu bölümleri ülkemizin değişik yerlerinde emek veren hekim arkadaşlarımıza deneyim paylaşma yanı sıra, kendilerini yazınsal olarak geliştirme imkanı sunmaktadır.

Sizlerin de bildiği gibi tüm dünyada her yıl 1 Haziran ile başlayan hafta “Uluslararası Fenilketonüri Günleri” olarak kabul edilmektedir. Fenilketonüri, uzun süredir bilinen bir metabolik hastalık olması yanı sıra yenidoğan tarama programları ile koruyucu hekimlikte de önemli yer tutar. Ancak günümüzde fenilketonüri dışında da pek çok doğuştan metabolik hastalık olduğunu, her geçen gün de yenilerinin listeye eklendiğini görüyoruz. Buradan yola çıkarak; konunun gündemde tutulması ve öneminin vurgulanması için dergimizin bu sayısında doğuştan metabolik hastalıklara yönelik yazılara daha ağırlıklı olarak yer verdik.

Doğuştan metabolik hastalıklar konusunda ülkemizdeki başlıca merkezlerden biri olan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Metabolizma-Beslenme Bilim Dalı'nın “organik asidemiler” konusunda kendi deneyimini paylaştığı araştırma yazısında “quo vadis” sorusunun yanıtını aramaktadır. Bir başka deyişle organik asidemi konusunun nerelere uzandığı hastalık örnekleriyle ortaya konması hedeflenmektedir. Akut entoksikasyon tipi doğumsal metabolik hastalıklarının başını çeken ve pediatristlerin acil konularından olan organik asidemiler, uluslararası bilimsel platformda da güncelliğini korumakta, farklı klinik özelliklerin vurgulandığı yazılar her zaman göze çarpmaktadır (1,2). Günümüz koşullarında her çocuk uzmanının mesleki yaşamında mutlaka karşılaşacağı farklı entoksikasyon tipi doğumsal metabolik hastalıklar olacaktır. Bunlara örnek oluşturabilecek bir ketoliz kusuru olgu sunumunu da siz değerli okuyucularımızla paylaşarak bilgi dağarcığınıza dergimiz aracılığı ile katkıda bulunmak istedik.

Erken tanı almaları durumunda tedavi edilebilir olmaları nedeni ile lizozomal depo hastalıkları son yıllarda doğumsal metabolik hastalıklar grubunda ayrı bir önem kazanmıştır (3). Bu hastalıkların vurgusunu yapmak ve hastalıkların erken tanısına katkıda bulunmak adına dergimizde bu konulara yönelik bir derleme ve araştırma yazısına yer vermektedir.

Ayrıca bu sayımızda daha önceki sayıların devamı olacak şekilde, son otuz yılda yıldızı parlayan üç temel konuya da seçilen araştırmalar nedeni ile değinilmektedir: Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde total parenteral beslenme, D vitaminin hematolojik etkileri ekseninde trombosit hacmi, Asperger bozukluğu ve ergenlik penceresinden çocuk psikiyatrisinin popüler konusu otizm.

Aile merkezli bakım ölçeğinin Türkçe'ye uyarlanması ve pediatrik ilaç hazırlanmasına yönelik iki araştırma ile günlük pratiğimize kolayca yansıyabilecek bilgi ve deneyimlerin okuyucularımızla paylaşımı hedeflenmektedir.

Castleman ve Behçet hastalığı olgu sunum örneklerimiz arasında yer almakla birlikte, dergimizin bu sayısı günlük yaşamımızda sıkça görebileceğimiz ve tanısında veya yönetiminde zorlanabileceğimiz fasiyal asimetri, özofagus darlığı ve geçici hipoglisemini gibi durumlara yönelik hasta temelli bilgi paylaşımına yer vermektedir.

Bu sayının editörü olarak ben ve arkadaşlarım, insan emeğinden aldığımız güç ile siz değerli okuyucularımıza ulaşmayı hedefledik. Beklentimiz de sizlerin yazar olduğu yeni sayılarda tekrar beraber olabilmek. Bu sayı ile içinizde uyandırmayı hedeflediğimiz okuma ateşinin bir ömür boyu yanması dileklerimle...

Doç. Dr. Sema Kalkan Uçar

### Kaynaklar

1. Kölker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. J Inherit Metab Dis. 2015; 38:1041-57.
2. Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. J Inherit Metab Dis. 2015; 38:1059-74.
3. Hollak C, Kettwig M, Schlotawa L, Steinfeld R. Lysosomal Storage Disorders including Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. In Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C (eds). Physician's guide to the diagnosis, treatment and follow-up of inherited metabolic diseases. Springer 2014; 399-437.







# Genel Pediatrist Gözü ile Lizozomal Lipid Depo Hastalıkları

## Lysosomal Lipid Storage Disease from the Perspective of General Pediatricians

Beyhan Özkaya<sup>1</sup>, Ebru Erbaş Canda<sup>2</sup>, Sema Kalkan Uçar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Metabolizma Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZ

Lizozomal lipid depo hastalıkları, lipid moleküllerinin katabolizmasında görevli enzimlerin eksikliği veya hücre içi taşıma kusurları sonucu meydana gelmektedir. Hepatosplenomegali, nöromotor gelişim geriliği, demansın eşlik ettiği kognitif bozukluk, dislipidemi, karaciğer ve akciğer yetmezliği, sarılık, büyüme geriliği bu grubun temel klinik ve laboratuvar özelliklerini oluşturmaktadır.

Lizozomal lipid depo hastalıkları grubunda üç temel hastalık yer almaktadır:

1. *Sfingomiyelinaz* enzim eksikliğine bağlı gelişen Niemann-Pick tip A-B,
2. Hücre içi kolesterol taşıma bozukluğuna bağlı Niemann Pick tip C,
3. Lizozomal asid lipaz enziminin total eksikliğine bağlı Wolman hastalığı ve kısmi eksikliğine bağlı kolesterol ester depo hastalığı.

Bu derlemede, adı geçen hastalıklara yönelik günlük pediatri pratiğinde kullanılabilecek klinik bulguların ön planda olduğu patogenez, semptomatoloji, tanı ve tedavi bilgileri sunulmuştur. Nadir hastalıklar grubunda olmalarına rağmen, son yıllarda erken tanı ile tedavi seçeneklerinin ortaya konması nedeniyle; bu konuda genel pediatristler arasında farkındalık oluşturmak amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Lizozomal lipid depo hastalığı, Niemann Pick tip A, B, Niemann Pick tip C, Wolman hastalığı, kolesterol ester depo hastalığı

### ABSTRACT

Lysosomal lipid storage disease, occurs as a result of enzyme deficiency or defect in the transport of lipid molecules. Hepatosplenomegaly, neuromotor developmental delay, cognitive impairment accompanied dementia, dyslipidemia, liver and lung failure, jaundice, growth failure are the main clinical and laboratory characteristics of this group.

Lysosomal lipid storage disease group includes three main diseases:

1. Niemann Pick type A-B due to deficiency of the enzyme *sphingomyelinase*,
2. Niemann Pick type C depending on the defect in intracellular cholesterol transport,
3. Wolman disease/Cholesterol Ester Storage disease; total deficiency of lysosomal acid lipase leading to Wolman disease and partial deficiency of lysosomal acid lipase reason for cholesterol ester storage disease.

In this review article, we presented symptomatology, diagnosis and treatment information which can be useful for pediatricians. Lysosomal lipid storage disease are rare diseases but in recent years with early diagnosis treatment options have increased. We aimed to build up awareness among general pediatricians about these diseases.

**Keywords:** Lysosomal lipid storage disease, Niemann Pick type A, B, Niemann Pick type C, Wolman disease, cholesterol ester storage disease

### Giriş

Lizozomlar hücre içinde mukopolisakaridler, sfingolipidler, glikoproteinler, trigliserid ve kolesterol esterleri gibi ürünlerin yıkımını sağlayan hidrolitik enzimleri içeren asidik yapıları organellerdir. Lizozomal hastalıkların etyopatogenezi iki ana grupta toplanabilir. İlk grupta, lizozomal enzimin eksikliği, o

enzime özgü substratın birikimi, buna bağlı olarak da hücrenin zarar görmesi ve işlevinin bozulması gerçekleşir. İkinci grupta ise lizozomlarda hidrolize olmuş moleküllerin hücre dışına taşınmasını sağlayan transport protein kusurlarına bağlı patolojik birikim gözlenir. Lizozomal depo hastalıklarında (LDH) klinik bulgular; depolanan maddeye ve organizmadaki dağılımına göre farklılık gösterir (1). Aynı hastalıkta değişik

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Beyhan Özkaya, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Tel.: +90 232 390 00 00 E-posta: beyhan\_ozkaya@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 20.01.2016 Kabul tarihi/Accepted: 21.04.2016

klirik tipler ise moleküler heterojenite ile açıklanmaktadır (1). Lizozomal hastalıkların tanısı dokularda, lökositlerde veya fibroblast doku kültürlerinde enzim eksikliğinin belirlenmesi ve moleküler tanı yöntemleri ile yapılabilir. Prenatal tanı ve taşıyıcıların belirlenmesi birçoğu için mümkündür.

LDH ilk kez 1965 yılında Hers (2) tarafından alfa-glukosidaz eksikliği sonucu lizozomlarda glikojen birikimi ile karakterize Pompe hastalığı ile tanımlanmıştır. Günümüzde hücrelerde biriken bileşiklerin kimyasal özelliklerine göre 60'tan fazla tipte LDH bildirilmiştir (sfingolipidozlar, oligosakkaridozlar, mukopolisakkaridozlar vb). Hastalıkların "nadir" olarak tanımlanması, ülkeler arasında değişiklik gösterir. Avrupa ülkelerine göre nadir bir hastalığın sıklığı Avrupa nüfusunun 1/2000'i veya daha azdır. LDH'ler de 1/6000 sıklık oranı ile nadir hastalıklar grubunda yer almaktadır (3).

Lipid birikiminin gözleendiği lizozomal hastalıklar grubunda Niemann-Pick tip A-B, Niemann Pick tip C, Wolman hastalığı (WH) ve kolesterol ester depo hastalığı (KEDH) yer almaktadır (Tablo I).

## Klinik

### 1. Niemann-Pick Tip A-B Hastalığı

Bu hastalık ilk olarak 1914'te Niemann tarafından; Pick'in (4) katkıları ile hepatosplenomegali yakınması olan; dalak ve karaciğerinde köpük hücreleri gösterilen bir süt çocuğunda tanımlanmıştır. Hasta tanıdan 18 ay sonra nörolojik bulgularda hızlı kötüleşme sonucu kaybedilmiştir. Niemann-Pick tip A-B (NP A-B) hastalığında sfingomiyelin, seramid ve fosforilkoline parçalayan asit *sfingomiyelinaz* (ASM, sfingomiyelin

fosfodiesteraz) enziminde eksiklik vardır. ASM eksikliği, retikuloendotelial sistemde sfingomiyelinin ve ikincil olarak da kolesterolün depolanmasına neden olur. Başlıca tutulan organlar karaciğer, dalak, beyin, kemik iliği ve akciğerdir. İnfantil dönemde büyüme geriliği, hepatosplenomegali ve nörolojik hızlı kötüleşme ile karakterize form tip A; çocukluk ve erişkin dönemde gözlenen nöropatik olmayan form tip B olarak adlandırılır (5). 1934'te Klenk (6) tarafından depolanan lipidin sfingomiyelin olduğu belirtmiş, 1966'da Brady ve ark. (7) Niemann Pick hastalığına (NPH) sebep olan ASM enzim eksikliğini tanımlamıştır. NP A-B, 11. kromozomdaki (11p15.1-p15.4) gen tarafından kodlanan lizozomal asit sfingomiyelinazın aktivitesinde eksiklik sonucu ortaya çıkar, sfingomiyelin monosit-makrofaj sistemde birikir (8).

NP-A; akut infantil form olup, dalak ve karaciğerde masif büyüme gözlenir. NP A-B Aşkenazi yahudilerinde sık görülür. Başlangıç yaşı ve mortalite zamanı değişkendir. NPH tip A, en sık görülen formdur ve NP-B'ye göre prognozu kötüdür. *Sfingomiyelinaz* enzim aktivitesi tama yakın azalmış veya hiç yoktur. Bazı hastalarda neonatal ödem ve hidrops gözlenebilir. Doğumda karaciğer ve dalakta büyüme gözlenebilir ve lipid birikimi karaciğer, beyin, böbrek ve plesantada gözlenebilir. Uzamış sarılık ya da sonradan oluşan açıklanmayan sarılık durumunda düşünölmelidir. Hayatın ilk beş ayında ilk bulgular başlar. Genellikle ilk bulgu hepatosplenomegalidir. Transaminaz yüksekliği ve dislipidemi gözlenebilir. Karaciğer biyopsisinde yağlı değişim, lenfadenopati, kronik hastalık anemisi, lökopeni, trombositopeni, akciğerlerde diffuz interstisyel infiltrasyon sonucu retiküler ve nodüler patern oluşumu, açıklanmayan ateş, deride kahverengi pigmentleşme - ksantom, osteoporoz,

Tablo I. Lizozomal lipid depo hastalıkları temel klinik ve laboratuvar özellikleri

	Niemann Pick-A	Niemann Pick-B	Niemann Pick-C	Wolman hastalığı	Kolesterol ester depo
<b>Organomegali</b>	+++	+++	+	++	+
<b>Entelektüel kayıp</b>	++	++	++		
<b>Miyoklonik nöbet</b>	+				
<b>Hidrops fetalis</b>	++			++	
<b>Korneal bulanıklık</b>	+	+			
<b>Kiraz kırmızı makula</b>	+	+	+	+	
<b>Köpük hücreleri</b>	++	++	++		
<b>Kaba yüz hatları</b>			+		
<b>Periferik nöropati</b>			++		
<b>Spastisite</b>			++		
<b>Kardiyak yetmezlik</b>				+	
<b>Dislipidemi</b>	+	++		+++	++
<b>Adrenal kalsifikasyon</b>				++	
<b>Kronik akciğer hastalığı</b>		++	++		
<b>Katapleksi</b>			++		
<b>Erken ateroskleroz</b>				++	++
<b>Mikroveziküler steatoz</b>	++	++	++	+++	+++
<b>Vertikal bakış paralizi</b>			++		

+++; Baskın ,++; Sıklıkla gözlenen, +; Bazen gözlenen

büyüme geriliği, kilo alamama, kusma, diyare ya da kabızlık gözlenebilir. Periferik yaymada vakuollü lenfositler; kemik iliği yaymasında lipid depolanmasına bağlı köpük hücreleri görülebilmektedir. Bazı hastalarda ilk altı ay nörolojik gelişim normal olabilmekle beraber, gelişim basamaklarında gerilik ya da kayıp ile başvurabilir. Hipotonisite yanı sıra derin tendon reflekslerinde artış ve zamanla spastisite oluşabilir. Konvülsiyon gözlenebilir. Hastaların %50'sinde gözde kiraz kırmızısı makula gözlenir (9). NP-A için tedavi semptomatik olup; yüz güldürücü değildir. Hastalar genellikle asfiksi ya da pnömoni nedeniyle kaybedilmektedir. NP-B, çocukluk ve erişkin dönemde görülen nöropatik olmayan formdur; genellikle hepatosplenomegali ile başvururlar. Bazı hastalarda kemik iliğinde ve dokularda mavi köpük hücresi gözlenir, Lewis varyant olarak adlandırılır. NP-B'de tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve organomegali görülürken, santral sinir sistemi bulguları görülmez. Serum asit fosfataz düzeyi yükselebilir. Hipsplenizm sonucu pansitopeni gelişebilir. Kiraz kırmızısı makula, abdominal distansiyon, transaminaz yüksekliği, hiperlipidemi, biliyer siroz ve siroz komplikasyonları portal hipertansiyon, asit gelişebilir. Akciğerde birikim sonucu akciğer fonksiyon testlerinde bozulma, komplike pnömoni, hipoksi, "cor pulmonale" gelişebilir (10,11). NP A-B hastalığı otozomal resesif kalıttır. Moleküler bozukluk sfingomiyelinden fosfodilkolini parçalayan *sfingomiyelinaz* enzimindedir. *Sfingomiyelinaz* moleküler ağırlığı 70 kDa; ph: 4,5'te işlev gören lizozomal bir enzimdir. Enzim eksikliği, lökosit ya da karaciğer, böbrek, beyin fibroblast doku kültüründe gösterilir. Tip A hastaları kontrole göre %5'ten daha az enzim aktivitesine sahipken, tip B hastalarında bu enzim aktivitesi değişken olmakla birlikte genellikle %10'dan azdır. *Sfingomiyelinaz* geni dizi analizi A-B için %95 tanı koydurucudur. Heterozigot formlar genellikle enzim aktivitesine sahiptir; ancak bazı olgularda splenomegali ve köpük hücreleri gösterilmiştir. Prenatal tanı; amniyosentez ya da koryon villus biyopsisi kültüründe enzim aktivitesi ya da gen dizi analizine bakılarak konmaktadır. NP-A hastalarında tedavi yaklaşımı ağır nörolojik hasarın önlenmesine yöneliktir (12). NP-B hastalarının az bir kısmında allogenik kemik iliği transplantasyonu denenmiş ve umut verici sonuçlar rapor edilmiştir (13). Shah ve ark. (14), NP tip B'de hemopoetik kök hücre naklini başarıyla uyguladıklarını bildirmişlerdir. NP-B hastalarının tedavisi için gelecekteki beklentiler, enzim replasman ve gen tedavileridir. Enzim replasman tedavisi faz 2 düzeyindedir ve çalışmalar devam etmektedir (15).

## 2. Niemann-Pick Tip C Hastalığı

Niemann-Pick tip C (NP-C) hastalığı, tüm etnik gruplarda ortaya çıkan nörodejeneratif, otozomal resesif geçişli bir depo hastalığıdır. Yaklaşık her 120,000 canlı doğumda 1 görülmektedir; nadir gözlenmesinin sebebi tanıda gecikme ya da yanlış teşhise bağlıdır (16). NP-C hastalığı büyük oranda (%95) *NPC1* gen mutasyonuna, daha az olarakta *NPC2* gen mutasyonuna (yaklaşık %4) ve nadir tanımlanan mutasyonlara bağlı gelişmektedir (17). Söz edilen mutasyonların sonucu olarak NP-C hastalarında intrasellüler lipid transportu bozulur ve perinükleer lizozomlarda lipid birikimi gözlenir. Bu

durum çeşitli dokularda lipid birikimi ile sonuçlanır. Dalak ve karaciğerde unesterifiye kolesterol, sfingomiyelin, fosfolipid ve glikosfingolipidlerin birikimi; hepatosplenomegaliye ve karaciğer yetmezliğine sebep olur. NP-C nörolojik bulguları; beyinde glukozilseramid, laktosilseramid, GM2 ve GM3 gangliosidlerin birikimine bağlı oluşmaktadır. NP-C hastalığının klinik bulguları oldukça heterojendir. NP-C hastalığına özgü olmayan nörolojik, sistemik ya da psikiyatrik semptomlar; değişik yaş gruplarında, farklı hızlarda ilerleme gösterir. Okular motor anormallikleri (örneğin; vertikal supranükleer bakış paralizisi ve bozulmuş sakkadik göz hareketleri) sıklıkla hastalığın ilk belirtileridir ve çoğu hastada gözlenir. Hepatosplenomegali NP-C'li hastaların yaklaşık %85'inde gözlenir ve başlangıç yaşı değişkendir; yaşla gerileme gözlenebilir. Sistemik semptomların başlangıç yaşı; nörolojik bulgularla ilişkili değildir; bulgular yıllar sonra da ortaya çıkabilir (18).

NP-C'nin prognozunda nörolojik belirtilerin başlama yaşı önem taşır. Buna göre hastalık aşağıdaki gibi gruplandırılır:

- Pre/perinatal: Nörolojik tutulum neonatal dönemde görülmez. Sistemik bulgu olarak yenidoğan kolestazi gözlenebilir. Karaciğer yetmezliği yaklaşık %10 olguda gözlenir ve bu olgular genellikle altıncı aydan önce kaybedilir. Ağır solunum yetmezliği olan (birlikte hepatosplenomegali ve ağır karaciğer yetmezliği olan) süt çocuklarında prognoz kötüdür.
- Erken infantil (2 ay-2 yaş başlangıçlı): Nörolojik tutulum, motor beceride kayıp ve hipotonisite ile karakterizedir.
- Geç infantil (2-6 yaş başlangıçlı): Nörolojik tutulum, vertikal supranükleer bakış paralizisi, yürümede zorluk, konuşmada gecikme, katapleksi gözlenebilir.
- Juvenil (6-15 yaş başlangıçlı): Nörolojik tutulum, vertikal supranükleer bakış paralizisi, öğrenme güçlüğü, ataksi, bazen de nöbetler ve katapleksi içerebilir. Çoğu ülkede en sık gözlenen formdur.
- Adölesan/yetişkin (>15 yaş başlangıçlı): Nörolojik tutulum, vertikal supranükleer bakış paralizisi, ataksi ve distoni içerebilir. Hastalarda ayrıca psikiyatrik bulgular ve demans gözlenebilir (19).

Hastalığın seyirinde NP-C erken tanısı önem taşır. Ancak NP-C nonspesifik bulguları ve heterojen yapısı nedeniyle çoğu kez teşhisi zor olmaktadır. İlk semptomların belirmesiyle kesin tanı arasında birkaç yıllık (ortalama dört yıl) bir gecikme olabilmektedir. NP-C'den şüphelenilen hastalar için; visseral, nörolojik ve psikolojik semptom ve bulguları içeren, aile öyküsünün sorgulandığı NP-C tahmini risk değerlendirilmesi yapılabilir. Tanı yöntemi olarak deri fibroblast doku kültürünün fillipin boyası ile boyanarak anormal olan intrasellüler kolesterol transportunun gösterilmesi, uzun süre yerini korumuştur. Ancak hatalı değerlendirmeler tanıda atlamalara yol açabildiğinden beraberinde *NPC1* ve *NPC2* genleri için DNA sekans analizi yapılmalıdır. Klinik tarama amacıyla bakılan plazma kolesterol oksidasyon ürünleri (oxysterol); NP-C için yeni sensitif ve spesifik belirteçtir. Oxysterol plazma seviyelerinin NP-C hastalarında hastalığın prognozunu belirlemede nörolojik bulguların başlangıç yaşı kadar önemli olduğu belirtilmiştir. Sınırlı veriler; NP-C hastalığını taramada,

plazma oxysterol ölçümünün hassas ve güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir (20). Gaucher hastalığının taranmasında spesifik bir belirteç olan serum kitotriosidaz düzeyi, NP-C'de de daha düşük duyarlılık ve özgülüğe sahip olmakla birlikte biyo-belirteç olarak kullanılabilir (21). Tedavisi semptomatik (örneğin; sedatifler, antiepileptik ilaçlar, antipsikotikler, distoni-tremor tedavisinde kullanılan ilaçlar) ve hastalık spesifik terapiden oluşur. Uzun yıllar boyunca hastalığın yönetimi için uygulanan yaklaşımlar, belirtileri azaltabilmek için kullanılan ancak hastalığın gidişini etkilemeyen genel tedavilerden ibaret olmuştur. 2009'da, NP-C hastalarındaki nörolojik belirtileri yavaşlattığı ya da stabilize ettiği kanıtlanmış olan bir glikosfingolipid sentezi inhibitörü olan miglustat, NP-C hastaları için onaylanan ilk spesifik tedavi olmuştur. Glikosfingolipid sentezi inhibitörleri glikosfingolipidlerin oluşumunu durdurur ve böylece onların beyinde birikmesinin önlenmesine yardımcı olur (22). Araştırmaların devam ettiği diğer NP-C spesifik tedaviler açısından; kolesterol azaltıcı tedaviler, hücre sinyallemesini hedef alan tedaviler, nörosteroid replasman tedavileri ve sterol-bağlayıcı ajanları da içeren bir grup umut vaat eden yeni yaklaşımlar bulunmaktadır (22,23). NP-C'de tedavinin amacı yaşam kalitesini arttırmak, hastalık bulgularını ve ilerleyişini durdurmaktır.

### 3. Kolesterol Ester Depo Hastalığı ve Wolman Hastalığı

Lizozomal asid lipaz (LAL) eksikliği karaciğer, dalak ve diğer organlarda trigliserid ve kolesterol esterlerinin birikimi ile karakterize nadir görülen ve otozomal resesif kalıtılan lizozomal depo hastalığıdır (24). Prematüre ateroskleroz ile ilişkilendirilen dislipidemi en sık gözlenen bulgusudur. Mikroveziküler hepatostetoz ve transaminaz yüksekliği ile ortaya çıkan ilerleyici kronik karaciğer hastalığı diğer görülen karakteristik bulgusudur (25). LAL eksikliği kolayca atlanabilir ya da heterozigot ailesel hiperkolesterolemi, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, kriptojenik siroz gibi yanlış tanımlanmış hastalar izlenebilir (25,26). LAL eksikliği olan bireylerde değişik semptom ve bulgular oluşabilir ve progresyon hızı değişkendir (24). İnfantlarda hızlı ve progressif başlangıç gösteren WH 1956 yılında tanımlanmıştır. Bir kaç yıl sonra Fredrickson (27) tarafından 12 yaşında bir erkek olguda hiperkolesterolemi, hepatomegali ve karaciğer biyopsisinde kolesterol ester birikimi gösterilmiştir (27). Geç başlangıçlı bu durum KEDH olarak isimlendirilmiştir. WH ve KEDH'nin başlangıç zamanları farklı olduğu ancak *LIPA* geninde mutasyon sonucu aynı moleküler patolojiden kaynaklandığı gösterilmiştir. Bu gen lizozomlarda düşük dansiteli lipoprotein içerisinde taşınan kolesterol ester ve trigliseridi hidrolize edip serbest kolesterol ve serbest yağ asidi oluşumunda görev alan LAL'ı kodlamaktadır (28). LAL eksikliğinde değişken progresyon hızlarının gözlenmesi hastalığa sebep olan mutasyonların doğası, rezidüel enzim aktivitesinin derecesi ve çevresel faktörler ile ilişkilidir (29). WH olan bebekler tipik olarak yaşamın ilk haftasında bulgu verirler; 6-12 ayda multiorgan yetmezliğine bağlı olarak kaybedilirler. Klinik belirtiler intrauterin dönemde başlayabilir; prenatal dönemde polihidroamnios, fetal asid saptanabilir (30). Bebeklerde

hastalığın bulguları; hepatosplenomegali, abdominal distansiyon, ishal, kusma, malabsorbsiyon sonucu büyüme geriliği ve karaciğer yetmezliğidir. Bu bebeklerde karaciğerde kolesterol ester ve trigliserid masif birikimi sonucu fibrozis ve siroz gelişir. Anormal lipid birikimi dalak, adrenal bez, lenf nodları, intestinal mukoza, vasküler endotel ve iskelet kasında gözlenebilir (31). WH olan olguların %50'sinde karın grafisinde adrenal kalsifikasyon gözlenmektedir. Çocuk ve erişkinlerde gözlenen LAL eksikliği yani KEDH değişken klinik bulgular gösterir. Kız ve erkeklerde ortalama semptomların başlangıç yaşı beş yaş olarak belirtilse de; tanı yaşı 44 yaş erkek ve 68 yaş kadın hastalar da gösterilmiştir (24). Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) plazma seviyelerinde yükselme, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyelerinde azalma ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörüdür. Karaciğer disfonksiyonu ve hepatomegali en yaygın bulgusudur (25). KEDH'de semptomların varlığı ve şiddeti ortaya çıktığı yaşa göre değişkenlik göstermekle beraber 135 hastayı ele alan bir retrospektif çalışmada tahmini prevalansı 1/90,000-170,000 olarak belirtilmiştir (24). KEDH kliniği diğer hiperkolesterolemik bozukluklarla benzerlik göstermekte olup, halen kolay atlanılabilir ve ayırt edilmesi zor bir hastalıktır. *LIPA* geni kromozom 10q23,2 de yerleşen 10 ekson ve yaklaşık 45 kb uzunluğunda bir gendir; mutasyonları sonucu LAL eksikliği oluşur (32). Kırktan fazla mutasyon tanımlanmıştır. Otozomal resesif bir hastalık olan LAL eksikliğinde; etkilenen bireylerde tipik olarak homozigot ya da birleşik heterozigot mutasyonlar tanımlanmıştır. Daha şiddetli mutasyonlar çerçeve kayması, stop kodon ile sonuçlanan nokta mutasyon bebeklerde gözlenirken; az ciddi mutasyonlar çocuk ve erişkinlerde gözlenmektedir. En yaygın gözlenen mutasyon ekson 8 splice (E8SJM) mutasyondur. E8SJM (c.894G>A) çocuk ve erişkinde gözlenen mutasyonların %50'sini oluşturur (32). Tanımlanan 16 Wolman hastasının hiçbiri p.Gln298Gln alleli taşımazken; KEDH moleküler tanı olgularının %90'ının p.Gln298Gln alleli taşıdığı gözlenmiştir. Temelinde bu varyantın sık olduğu *LIPA* gen mutasyonlarının tahmini toplam prevalansı 1/90,000-170,000'dir. Tedavide plazma LDL seviyelerinin azaltılması, dolayısıyla ateroskleroz riskini azaltmak için 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA redüktaz inhibitörlerinin iyi tolere edildiği ve efektif olduğu gösterilmiştir. KEDH'de statin tedavisiyle endojen kolesterol üretimini azalır ancak hücrel kolesterol ester ve trigliserid esteri birikimi olduğundan LDL ekspresyonu artar. Literatürde statin tedavisi uygulanmış 18 hastayı ele alan bir çalışma mevcuttur. Çoğu lovastatin ile olmak üzere; zayıf grup statinle bile olumlu yanıtlar gözlenmiştir. Bazı fibroblast çalışmalarında statin tedavisinin endojen kolesterol üretimini azalttığı, LDL reseptör transkripsiyonunu artırdığı raporlanmıştır. Statin ile tedavi edilen hepatomegalisi olan dokuz hastada karaciğer boyutlarının azaldığı; ikisinde tamamen kaybolduğu gözlenmiştir. Tarantino ve ark. (33) statin tedavisi verilen hastalarda altıncı ay kontrol karaciğer biyopsilerinde kolesterol ester seviyesinin %13 azaldığını göstermiştir. Tadiboyina ve ark. (34) bir hastada lovastatin ve barsaktan kolesterol emilimi engelleyen ezetimib tedavisini kombine kullanarak, birinci yıl sonunda hepatomegalinin



kaybolduğunu ve hücrel kolesterol ester birikiminin %26 azaldığını göstermiştir. Ancak statin tedavisinin rezidüel lizozomal asit lipaz aktivitesi üzerine etkisi hiç bir çalışmada gösterilmemiştir. Enzim replasman tedavisi ile WH'de fare modellerinde karaciğerde kolesterol ester ve trigliserid seviyeleri azalma gözlenmiştir. Benzer olarak LIPA eksikliği olan ratlarda da rekombinant human LAL enzim; sebelipase alfa replasmanı yapılmış; başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Faz I/II açık etiketli çalışmada dokuz LIPA eksikliği, hepatomegali ve transaminaz yüksekliği mevcut olguya eksternal radyoterapi uygulanmış. Sebelipase alfa dört haftalık periyotlarla olgulara verilmiş; biyolojik etkinliği tranfüzyondan iki hafta sonra çoğu hastada erken fazda transaminazın düşüşü ile gösterilmiştir. İki hastada serum kolesterol seviyelerinde artış gözlenmiş. Çalışmaya devam eden yedi hastada plazma LDL, trigliserid ve kolesterol seviyelerinin ilk ay sonunda arttığı; ikinci ay değerlendirmede bazal seviyeye gerilediği ve HDL'nin ılımlı yükseldiği gözlenmiş. Benzer olarak transaminaz seviyelerinde de azalma gözlenmiş; karaciğer büyüklüğü ve yağlanması rapor edilmemiş. Faz III çalışmaları tamamlanmış olup; sebelipase alfanın alanin transaminaz düzeyini düşürdüğü, dislipidemi ve hepatosteatozu kısmen engellediği gösterilmiştir (35).

## Sonuç

Lizozomal lipid depo hastalıkları tahmin edilenden daha sıklıkla görülen, heterojen doğumsal metabolik hastalıklardır. Birçoğu otozomal resesif kalıtılan bu hastalıkların akraba evliliğinin yüksek oranda olduğu ülkemizde daha sıklıkla akla gelmesi gerekmektedir. Etkilenim derecesinin hastalığın erken tanısına bağlı olduğu ve yeni tedavi olanaklarından hastaların faydalanabileceği bilinmelidir. Ayrıca doğru tanının annenin izleyen gebeliğinde prenatal tanı şansını da getirdiği unutulmamalıdır.

### Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışındaki kişilerce değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Konsept ve Dizayn: Sema Kalkan Uçar, Veri Toplama ve İşleme: Ebru Erbaş Canda, Beyhan Özkaya, Analiz ve Yorumlama: Sema Kalkan Uçar, Ebru Erbaş Canda, Literatür Arama: Ebru Erbaş Canda, Beyhan Özkaya, Yazan: Beyhan Özkaya, Sema Kalkan Uçar.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Futerman AH, van Meer G. The cell biology of lysosomal storage disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004;5:554-65.
2. Hers HG. Alpha-Glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). *Biochem J* 1963;86:11-6.
3. Cox TM. Biomarkers in lysosomal storage diseases: a review. *Acta Paediatr Suppl* 2005;94:39-42.
4. Pick L. Über die lipoid zellige Spleno hepatomegalie typus Niemann-Pick als Stoff wechesler krankung. *Med Klin* 1927;23:1483.
5. Crocker AC. The cerebral defect in Tay-Sachs disease and Niemann-Pick disease. *J Neurochem* 1961;7:69-80.
6. Klenk E. Über die Natur der Phosphatide der Milz bei Niemann-Pickchen Krankheit. *Z Physiol Chem* 1934;229:151.
7. Brady RO, Kanfer JN, Mock MB, Frederickson DS. The metabolism of sfinomyelin.II.Evidence of an enzymatic deficiency in Neimann-Pick disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1966;55:366-9.
8. Levran O, Desnick RJ, Schuchman EH. Niemann-Pick disease: a frequent missense mutation in the acid sphingomyelinase gene of Ashkenazi Jewish type A and B patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:3748-52.
9. Cogan DG, Chu FC, Barranger JA, Gregg RE. Macular halo syndrome. Variant of Niemann-Pick disease. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1698-700.
10. Lever AM, Ryder JB. Cor pulmonale in adult secondary to Niemann-Pick disease. *Thorax* 1983;38:873-4.
11. Wasserstein MP, Larkin AE, Glass RB, Schuchman EH, Desnick RJ, McGovern MM. Growth restriction in children with type B Niemann-Pick disease. *J Pediatr* 2003;142:424-8.
12. Verot L, Chikh K, Freydiere E, Honore R, Vanier MT, Millat G. Niemann-Pick C disease: functional characterization of three NPC2 mutations and clinical and molecular update on patients with NPC2. *Clin Genet* 2007;71:320-30.
13. Victor S, Coulter JB, Besley GT, et al. Niemann-Pick disease: sixteen-year follow-up of allogeneic bone marrow transplantation in a type B variant. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:775-85.
14. Shah AJ, Kapoor N, Crooks GM, et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation for Niemann-Pick disease type B. *Pediatrics* 2005;116:1022-5.
15. Vanier MT. Niemann-Pick diseases. *Handb Clin Neurol* 2013;113:1717-21.
16. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:16.
17. Naureckiene S, Sleat DE, Lackland H, et al. Identification of HE1 as the second gene of Niemann-Pick C disease. *Science* 2000;290:2298-301.
18. NP-C Guidelines Working Group, Wraith JE, Baumgartner MR, et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. *Mol Genet Metab* 2009;98:152-65.
19. Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. *Mol Genet Metab* 2012;106:330-44.
20. Pajares S, Arias A, Garcia-Villoria J, et al. Cholestane-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -triol: high levels in Niemann-Pick type C, cerebrotendinous xanthomatosis, and lysosomal acid lipase deficiency. *J Lipid Res* 2015;56:1926-35.
21. Ries M, Schaefer E, Lührs T, et al. Critical assessment of chitotriosidase analysis in the rational laboratory diagnosis of children with Gaucher disease and Niemann-Pick disease type A/B and C. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:647-52.
22. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol* 2007;6:765-72.
23. Wraith JE, Vecchio D, Jacklin E, et al. Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann-Pick disease type C: long-term data from a clinical trial. *Mol Genet Metab* 2010;99:351-7.

24. Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an Underdiagnosed disease. *J Hepatol* 2013;58:1230-43.
25. Hülkova H, Elleder M. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. *Histopathology* 2012;60:1107-13.
26. Chatrath H, Keilin S, Attar BM. Cholesterol ester storage disease (CESD) diagnosed in an asymptomatic adult. *Dig Dis Sci* 2009;54:168-73.
27. Fredrickson DS. Newly recognized disorders of cholesterol metabolism. *Ann Intern Med* 1963;58:718.
28. Burke JA, Schubert WK. Deficient activity of hepatic acid lipase in cholesterol ester storage disease. *Science* 1972;176:309-10.
29. Aslanidis C, Ries S, Fehringer P, Buchler C, Klima H, Schmitz G. Genetic and biochemical evidence that CESD and Wolman disease are distinguished by residual lysosomal acid lipase activity. *Genomics* 1996;33:85-93.
30. Stein J, Garty BZ, Dror Y, Fenig E, Zeigler M, Yaniv I. Successful treatment of Wolman disease by unrelated umbilical cord blood transplantation. *Eur J Pediatr* 2007;166:663-6.
31. Boldrini R, Devito R, Biselli R, Filocamo M, Bosman C. Wolman disease and cholesteryl ester storage disease diagnosed by histological and ultrastructural examination of intestinal and liver biopsy. *Pathol Res Pract* 2004;200:231-40.
32. Grabowski GA, Charnas L, Du H. Lysosomal acid lipase deficiencies: the Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A (eds). *Scriver's online metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw Hill, 2013.
33. Tarantino MD, McNamara DJ, Granstrom P, Ellefson RD, Unger EC, Udall JNr Jr. Lovastatin therapy for cholesterol ester storage disease in two sisters. *J Pediatr* 1991;118:131-5.
34. Tadiboyina VT, Liu DM, Miskie BA, Wang J, Hegele RA. Treatment of dyslipidemia with lovastatin and ezetimibe in an adolescent with cholesterol ester storage disease. *Lipid Health disease* 2005;4:26.
35. Burton BK, Balwani M, Feillet F, et al. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl Med* 2015;373:1010-20.



# Dallı Zincirli Aminoasidopati Sonucu Gelişen Organik Asidemiler: Ege Tıp Deneyimi

## Branched-Chain Aminoacidopathies: Our Experience in Ege University Faculty of Medicine

Melis Demir Köse<sup>1</sup>, Ebru Canda<sup>1</sup>, Mehtap Kağnıcı<sup>1</sup>, Yasemin Atik Altınok<sup>1</sup>, Sema Kalkan Uçar<sup>1</sup>, Sara Habif<sup>2</sup>, Hüseyin Onay<sup>3</sup>, Mahmut Çoker<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Klinik Biyokimya Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Dallı zincirli amino asitler olarak adlandırılan valin, lösin ve izölösin metabolizmasında görevli enzimlerin eksiklikleri sonucunda organik asidemi olarak adlandırılan bir grup metabolik hastalık oluşur. Bu grup hastalıklardan en sık görülenlere örnek olarak akçaağaç şurubu kokulu idrar hastalığı (MSUD), izovalerik asidüri (IVA), propiyonik asidüri, metilmalonik asidüri (MMA) verilebilir. Bu yazıda temel olarak dallı zincirli aminoasidopati sonucu gelişen organik asidürielerin klinik prezentasyonları ve başlangıç bulgularının progresyon üzerindeki etkinin kantitatif olarak gösterilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda 2005-2015 arasında MSUD, IVA, propiyonik asidüri ve MMA tanılarıyla izlenen toplam 47 hastamızın demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının retrospektif olarak dökümü yapılmıştır.

**Bulgular:** Toplam 47 hasta değerlendirilmeye alındı. Hastalarımızın 21 tanesi MMA, 17 tanesi MSUD, beş tanesi propiyonik asidüri, dört tanesi IVA tanısı almıştır. Ortalama izlem süresi 6,31±4,3 yıldır. On dokuz hastamız yenidoğan döneminde, 10 tanesi yaşamın ilk altı ayında, altı tanesi 6-12 aylık dönemde, 12 tanesi ilk bir yıldan sonra tanı almıştır. Hastalarımızın 13 tanesine diyaliz uygulanmıştır. MMA tanılı bir hastamızda kronik böbrek yetmezliği gelişmiştir. Karaciğer yetmezliği gelişen MMA tanılı bir hastamıza karaciğer nakli yapılmıştır. Yirmi bir hastamızda nöromotor gelişme geriliği gözlenmiştir. İzlemede üç hastamız eks olmuştur.

**Sonuç:** Dallı zincirli aminoasidopatiler, hem kliniğe başvuru döneminde hem de izlem sürecinde akut bulguların görüldüğü, acil müdahaleyi gerektiren hastalıklardır. Uzun dönem prognozu belirleyen en önemli faktörler tanı yaşı ve metabolik kontrolün sağlanmasıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Böbrek yetmezliği, dallı zincirli aminoasidopatiler, hiperamonyemi, karaciğer nakli, nöromotor gelişme geriliği

### ABSTRACT

**Aim:** A group of metabolic diseases defined as "organic acidemia" is caused by enzyme dysfunctions in branched-chain amino acids, namely valine, leucine and isoleucine metabolism. The most commonly seen diseases in this group are maple syrup urine disease (MSUD), isovaleric acidemia (IVA) and methyl malonic acidemia (MMA). The purpose of our study is to demonstrate the effect of clinical presentations and alterations during follow-up on progression of the disease.

**Materials and Methods:** We evaluated retrospectively the demographical, clinical and laboratory characteristics of the patients with MSUD, IVA, propionic aciduria and MMA who had been followed-up in Ege University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Pediatric Metabolism and Nutrition Division.

**Results:** A total of 47 patients who were followed-up between 2005-2015 were included in our evaluation. Twenty-one patients were diagnosed with MMA, 17 with MSUD, 5 with propionic aciduria and four with IVA. Mean follow-up period was 6.31±4.3 years. Nineteen patients were diagnosed during neonatal period, 10 in the first six months of life, 6 in the 6-12 month period and 12 after the patients first birthday. Thirteen patients underwent dialysis. Chronic renal failure was observed in one patient with MMA. One patient with MMA underwent liver transplantation due to liver failure. Twenty-one patients had neuromotor retardation. Three patients died.

**Conclusion:** Branched chain aminoacidopathies require integrated management of general medical care and nutrition. The acute metabolic decompensation and neurological deterioration attribute to severe sequelae. The age of diagnosis and subsequent metabolic control are the most important determinants of long-term prognosis.

**Keywords:** Renal failure, branched chain aminoacidopathies, hyperammonemia, liver transplantation, neuromotor retardation

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Melis Demir Köse, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Tel.: +90 505 655 85 77 E-posta: drmelisdemir@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 09.01.2016 Kabul tarihi/Accepted: 23.03.2016

## Giriş

Lösin, izölösin ve valin, dallı zincirli amino asitler grubundandır. Katabolizmalarında görevli olan enzimlerin eksikliği sonucunda organik asidemi tablosu oluşur. Söz konusu katabolik yollar; transaminasyon, oksidatif dekarboksilasyon ve dehidrojenasyonu kapsayan pek çok basamaktan oluşmaktadır. Akçağaç şurubu kokulu idrar hastalığı (MSUD), metilmalonik asidüri (MMA), propiyonik asidüri (PA), izovalerik asidüri (IVA) bu yolaktaki enzim eksiklikleri sonucu oluşan hastalıklardır (1). MSUD; lösin, valin ve izölösinin yıkımının ikinci ve hız kısıtlayıcı basamağında görevli olan dallı zincirli alfa-ketoasid dehidrojenaz multienzim kompleks (BCKDH) aktivitesinin azalmasından kaynaklanmaktadır. Hastalıklardan BckdhA (E1- alfa subunit gen), Bckdhb (E1-beta subunit gen) ve DBT (E2 subunit gen) olmak üzere üç gen sorumlu tutulmaktadır. MSUD hem bir organik asidüri hem de bir aminoasidopati olarak düşünülebilir. Çünkü hem lösin ve diğer aminoasitler hem de dallı zincirli aminoasitlerin hidroksi ve ketoasitleri birikerek birlikte toksik etki oluştururlar (2). IVA; lösin katabolizmasında görevli olan izovaleril koenzim A (koA) dehidrojenaz enzim eksikliğine bağlı, PA ise izölösin ve valin yıkımının ortak yolağında görevli olan propiyonil koA karboksilaz enzim eksikliği sonucu oluşur (3). MMA patogenezi ise biraz daha farklıdır; metilmalonat yıkımında görevli enzimlerin eksiklikleri yanı sıra kofaktör olan kobalamin metabolizmasına bağlı da gelişebilen genetik olarak heterojen bir hastalık grubudur. Klasik formu izölösin ve valin yıkımında ortak yolda bulunan ve metilmalonatın süksinil koA'ya dönüşümünü sağlayan metilmalonil koA dehidrojenaz enzim eksikliği sonucu oluşmaktadır (4). PA ve MMA temel olarak valin ve izölösin yıkımlarının bozulması ve bunun sonucu olarak organik asit ara metabolitlerinin birikiminin gerçekleşmesi nedeniyle dallı zincirli organik asidemiler (asidüriler) olarak isimlendirilmektedirler, ancak metyonin, treonin ve propiyonattan elde edilen diğer metabolitlerin de birikim, hastalık bulgularının gelişime yol açar (1) (Şekil 1).

Dallı zincirli aminoasit metabolizmasının doğumsal bozuklukları asemptomatik formdan çok ağır metabolik asidoza dek değişebilen geniş bir klinik spektruma sahiptir. MSUD, IVA, PA, MMA'nın klasik formları genellikle neonatal dönemde akut dekompanzasyon atağı ile ağır klinik bulgu verir. Ayrıca akut-dalgalı ve geç başlangıçlı tipleri de vardır (3). Acil çocuk hastalıkları ayırıcı tanısında her zaman yer alan organik asidürilerde, erken tanı ve etkin tedavi ile çok iyi prognoz elde edilirken, geç tanı veya yetersiz tedavi yüksek morbidite ve mortaliteye yol açacaktır. Bu yazıda dallı zincirli aminoasidopati sonucu gelişen organik asidürilerin klinik prezentasyonları ve başlangıç bulgularının kronik dönem komplikasyonları üzerindeki etkisinin kantitatif olarak gösterilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

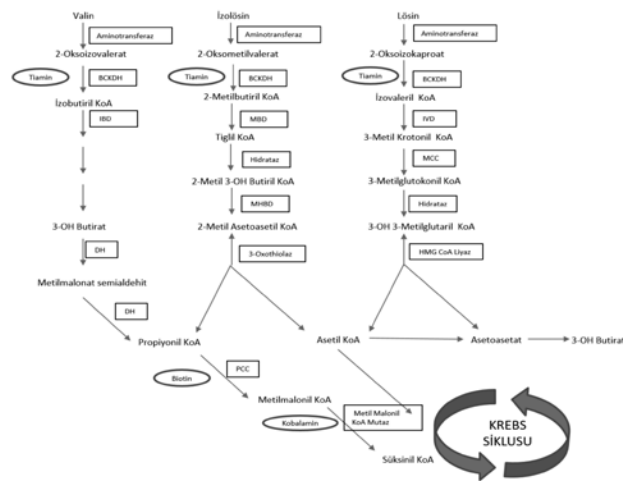
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Bilim

Dalı'nda 2005-2015 yılları arasında tanı konulan ve izlenen 47 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik ve klinik bulguları, hastalığa özgü laboratuvar sonuçları eşliğinde karşılaştırılarak izlem süreçlerindeki gelişmeler ele alındı. Tanının konduğu akut dönem laboratuvar bulgularındaki değişiklikler, büyüme ve nörolojik gelişim özellikleri, radyolojik bulgular, spesifik enzimatik ve moleküler genetik analizler ve izlemde gelişen sistem tutulumları her bir hastalık grubunda (MSUD, PA, IVA, MMA) ve genel olarak değerlendirilmeye alındı.

Yaş ortalaması 71,5±4,91 ay olan hastalarımızın tanı anındaki yaş ortalaması 9,7±1,2 ay idi. Erkek/kız oranı 28/19 olarak bulundu. Hastalarımızın 19 tanesi yenidoğan döneminde, 10 tanesi yaşamın ilk altı ayında, altı tanesi 6-12 aylık iken, 12 tanesi de bir yaş sonrası tanı almıştır. Neonatal başlangıçlı hastalarımızın ortalama tanı yaşı 41,21±16,33 gün, geç başlangıçlı grupta ortalama tanı yaşı 12,39±789 ay, tanı anında hastalık yaşı ortalama 207,23±56,53 gün olarak bulunmuştur. En küçük hastamız MSUD tanısı almış olup, semptomlar yaşamın ikinci günü başlamış, tanı ise bir haftalık iken konmuştur. Hastalarımızın yalnızca dört tanesi prematür doğmuş, geriye kalan 43 hastamız ise miadında dünyaya gelmiştir. Hastalarımızın tanıları ve yaşları Tablo I'de verilmiştir.

Tüm doğumsal metabolik hastalıklarda olduğu gibi dallı zincirli aminoasit metabolizma bozukluklarının tanı aşamasında önemli birer ipucu olan ebeveyn akrabalığı, ailede aynı tanı bir başka birey olması ve kardeş ölüm öyküsü değerlendirildi. Tablo II'de elde edilen soygeçmiş bulguları görülmektedir.

Hastaların kliniğimizde tanı aldıkları döneme yönelik klinik ve laboratuvar bulguları ise Tablo III ve IV'de gösterilmiştir. En sık başlangıç semptomu kusma (n=31, %65,9), en sık laboratuvar bulgusu ise hiperamonyemi (n=24, %51). Beslenme bozukluğu ve emmede azalma sık görülen diğer başlangıç semptomlarıdır (n=13, %25,1).



Şekil 1. Dallı zincirli aminoasit yıkım yolağı (Zschocke & Hoffmann 2010)

BCKDH: Dallı zincirli ketoasid dehidrojenaz, DH: Dehidratasyon, IBD: İzobutiril koA dehidrojenaz, IVD: İzovaleril koA dehidrojenaz, HMG coA Liyaz: 3-OH 3-metil glutaril koA liyaz, MBD: 2-metil butiril koA Dehidrojenaz, MHBD: Metil-OH butiril koA dehidrojenaz, MCC: Metil krotonil koA karboksilaz, PCC: Propiyonil koA karboksilaz

Sekiz hastamıza tanı aşamasında diyaliz uygulanması gerekmiştir. Diyaliz uygulama nedeni beş hastada hiperamonyemi, üç hastada ise dirençli metabolik asidoz, böbrek yetmezliği ve dirençli hiperpotasemidir.

Hastaların başlangıç klinik bulguları değerlendirildiğinde (Tablo III) ilk sırada kusma, sonrasında en sık görülen başvuru bulgularının nörolojik bulgular olduğu; tanı anında bu nörolojik bulguların santral sinir sistemi (SSS) görüntülemesine de büyük oranda yansdığı görülmektedir. Tablo V ve VI'da hastaların tanı anındaki nörolojik bulguları ile birlikte SSS görüntüleme bulguları da gösterilmektedir.

Fizik bakıda 47 hastanın 30'unda (%63,8) ağırlık, 12'sinde (%25,5) ise boy değerleri 3 persentil (3p) altındaydı. İzlemdeki büyüme değerlendirildiğinde; başlangıçta vücut ağırlığı 3p altında olan 16 hastamızın izlemde vücut ağırlıkları 3p üzerine çıkmış, 12 hastamızın vücut ağırlığı halen 3p altında seyretmekle birlikte bu hastalarımızın 10 tanesinde (başlangıçta malnütrisyonu olan 30 hastanın %33,3) tanı ve diyet tedavisine başlangıç sonrası standart deviasyonlarında azalma tespit edilmiştir.

Hastalarımızın tanısal testleri değerlendirildiğinde; 47 hastamızın tamamının tanısı spesifik metabolik analizlerle koyulmuştur. MMA tanılı 21 hastamızın 15'inde tanı anında kanda propiyonilkarnitin yüksekliği ve metilmalonik asit atılımında belirgin artış saptanmıştır. Altı hastamızda sadece idrarda metilmalonik asit atılımı saptanmıştır. MMA tanılı hastalarımızın beş tanesinde tanı genetik analizle, dört hastamızda enzimatik analizle desteklenmiştir. Üç hastamız B12 tedavisiyle metilmalonik asit atılımı ve propiyonil karnitin yüksekliği normale dönmüş ve hastalarda B12 eksikliğine bağlı metilmalonik asit atılımı olarak değerlendirilmiştir. Genetik analiz yapılan hastalarımızın mutasyon analizleri ve klinik özellikleri Tablo VII'de verilmiştir.

MMA tanılı hastalarımızdan birisine, üç yaşında karaciğer yetmezliği gelişmesi sonrası ortotopik karaciğer transplantasyonu yapılmıştır.

MSUD tanısı alan hastalarımızın spesifik tanısal testleri değerlendirildiğinde 17 hastamızın tamamında tanı anında lösin yüksekliği saptanmıştır. Bu hastalarımızın dört tanesine alloizolösin yüksekliği ile tanı konmuştur. Hastalarımızın tanı anındaki ortalama lösin değeri  $2,236 \pm 1,354$  mmol/L olarak saptanmıştır. Eşlik eden spesifik aminoasit olarak izolösin ve valin aminositlerinin de yüksek olduğu gözlenmiştir. Tanı anında organik asit analizi çalışılabilen hastalarda dallı zincirli ketoasit atılımının özellikle ketoizokaproik asit atılımının çok yüksek olduğu görülmüştür. Hastaların tanı anındaki ortalama 3-ketoizokaproik asit atılımı  $1,287 \pm 763$  mmol/mol Crea olarak saptanmıştır. MSUD tanılı hastalarımızın karnitin-açilkarnitin profilinde hastalığın kliniği ile uyumlu olarak spesifik değişiklik saptanmamıştır. Beş hastamızda tanı genetik analiz ile doğrulanmıştır.

Propiyonik asidüri tanılı hastalarımızın tamamında tanı anında propiyonil karnitin yüksekliği ve propiyonil glisin atılımı ile tanı konmuştur. Hastalarımızın iki tanesinde genetik doğrulama yapılmıştır.

IVA tanısı alan hastalarımızın spesifik tanısal testleri değerlendirildiğinde tüm hastalarımızın tanı anındaki idrar organik asitlerinde izovalerilglisin atılımı ve karnitin profilinde C5 izovalerilkarnitin yüksekliği saptandı. IVA tanılı iki hastamızda tanı genetik analiz ile doğrulandı.

Renal etkilenme açısından değerlendirme yapıldığında, MMA tanılı bir hastamızda son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz uygulanırken üç hastamızda da renal etkilenme görülmüştür. MMA tanılı iki hastamızda izlem sırasında ve MSUD tanılı bir hastamızda izlem sırasında izolösin düşüklüğüne bağlı olarak akrodermatitis dismetabolika gelişmiş; MMA tanılı hastalarımızda akrodermatitis dismetabolika zemininde, MMA atağı sırasında haşlanmış deri sendromu tablosu oluşmuştur. Kardiyomiyopati PA tanılı bir hastamızda gelişmiştir. Dallı zincirli organik asidüri komplikasyonlarından birisi olan pankreatit hastalarımızın hiçbirisinde gözlenmemiştir.

## Tartışma

Dallı zincirli aminoasidopatiler; klinik bulgular itibarıyla oldukça heterojen özellikler taşıyan ve halen önemli oranda mortalite ve morbiditeden sorumlu olan bir doğumsal metabolik hastalık grubudur (1). Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı tarafından izlenmekte olan dallı zincirli organik asidüri tanısı almış olan 47 hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri irdelenmiştir.

Çalışmamızda klinik prezentasyonlarına göre olgularımız sınıflandırdıklarında %40,4'ü (n=19) yaşamın ilk bir ayında tanı almışlardır. Kliniğimizde neonatal başlangıçlı hastalarımızın

**Tablo I.** Dallı zincirli aminoasit metabolizma bozukluğunun tiplere göre hasta sayısı ve tanı yaşları

Hastalık	Hasta sayısı	Semptomların ortalama başlangıç yaşı (ay)	Tanı yaşı (ay)
MMA	21	6,0±4,93	8±7,99
MSUD	17	4,92±2,84	5,45±1,22
PA	5	16,0±6,37	22,5±2,61
IVA	4	10,3±4,91	14,6±6,67
Toplam	47	8 ±4,33	9,7±1,21

MMA: Metilmalonik asidüri, MSUD: Akçaağaç şurubu kokulu idrar hastalığı, PA: Propiyonik asidüri, IVA: İzovalerik asidüri

**Tablo II.** Dallı zincirli aminoasit metabolizma bozukluğu tanısı alan hastaların aile öyküleri

	Birinci derece kuzen evliliği	İkinci derece kuzen evliliği	Akrabalık yok	Aile öyküsü (Spesifik tanı +)	Kardeş ölüm öyküsü
Hasta sayısı (%)	27 (%54,5)	12 (%27,2)	8 (%18,3)	5 (%8,8)	9 (%20,4)



ortalama tanı yaşı  $41,21 \pm 16,33$  gün, bir diğer önemli parametre olan tanı anındaki hastalık yaşı ise neonatal başlangıçlı-ağır form hastalarımız için  $36,27 \pm 22,83$  gün olarak saptanmıştır. Ellaway ve ark. (5) yapmış oldukları çalışmada ise tanı yaşının ilk bir ay içinde 4-24 gün arasında değiştiği

Klinik semptom	n	Yüzde (%)
Kusma	31	65,9
Malnutrisyon	30	63,8
Nöromotor gelişme geriliği	23	48,9
Hipotoni	16	34
Beslenememe	13	25,1
Konvülsiyon	11	23,4
Asidotik solunum	7	14,1
Anormal koku	6	12,7
Sepsis tablosu	5	10,6
Bilinç bulanıklığı	5	10,6
Sarıklık	2	4,2
Karaciğer yetmezliği	0	-
Deri lezyonları	0	-
Böbrek yetmezliği	0	-

Laboratuvar bulgu	n	Yüzde (%)
Hiperamonyemi	24	51
Metabolik asidoz	18	38,2
Böbrek fonksiyon testlerinde yükseklik	16	34
Ketonüri	15	32,2
Hipoglisemi	9	19,1
Karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik	9	19,1
Laktik asidoz	6	12,7
Hiperglisemi	3	6,3
Sitopeni	3	6,3

Nörolojik bulgu	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Nöromotor gelişme geriliği	23	48,9
Hipotoni	16	34
Konvülsiyon	10	21,2
Hipertansiyon	7	14,8
Ensefalopati	7	15,9
Spastisite	4	9,09
Distoni	3	6,81
Ataksi	2	4,5
Hiperaktivite	1	2,2

görülmektedir (6,7). Önceki yayınlarda tanı yaşı doğumdan iki yıla kadar değişmekte ve ortalama tanı yaşı olarak 2,1 ay olarak görülmekteydi (8). Son dönemde yapılan çalışmalarda özellikle de 1998 yılından sonra yapılan çalışmalara bakıldığında tanı yaşı ortalamasının yedi güne kadar düştüğü görülmektedir (9,10). Daha yeni yayınlarda tanı yaşının daha erken olmasının önemli bir nedeni olarak hekimler arasındaki farkındalığın daha yüksek olması gösterilebilir. Bizim çalışmamızda özellikle tanı anında hastalık yaşının literatür verilerinin üzerinde olmasının en önemli nedeni hastalarımızın büyük bir kısmının çevre hastanelerden refere edilerek gelmesi olarak düşünülebilir. Neonatal dönemdeki bulguların sepsis bulgularına çok benzemesi maalesef doğumsal metabolik hastalık kuşkusunun hekimler arasında daha geç oluşmasına neden olmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde hem hekimler hem de aileler arasında farkındalığın daha az olması tanının gecikmesine önemli katkıda bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda hastalarımızın %82'sinde akrabalık öyküsü mevcuttu. Bunların %57'sinde birinci derece kuzen evliliği mevcuttu. Dikkati çeken diğer bir bulgu ise hastalarımızın %20'sinde kardeş ölüm öyküsü, %8'inde ise ailede aynı hastalıktan bir başka birey olması idi. Bu bilgiler ışığında net olarak belirtilebilir ki aile öyküsü ve soy geçmiş özelliklerinin iyi bir şekilde belirlenmesi ve daha önce doğumsal metabolik hastalık nedeniyle çocuk kaybı olan ailelere genetik danışmanlık verilmesi büyük önem taşımaktadır. Ek olarak; maalesef genişletilmiş tarama programları olmadan özellikle dallı zincirli aminoasit metabolizma bozukluklarının atlanması kaçınılmaz olarak değerlendirilebilir (11,12)

Hastalarımızın tanı anındaki laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde hiperamonyemi ön plandadır. Bu bulgu daha önce yapılmış çalışmalarla uyumlu bir veridir (8-12). Dikkati çeken iki önemli bulgu, PA tanılı hastaların tamamında başvuruda hiperamonyeminin olması ve dört hastada diyaliz ihtiyacının gelişmesi; bir diğeri ise IVA tanılı hastaların hiçbirisinde hiperamonyemi görülmemiş olmasıdır. Bunun en önemli nedeni olarak MMA ve PA hastalarında bloğun proksimalinde kalarak biriken propiyonil koA'nın N-asetil glutamat sentetaz enzimini inhibe ederek ağır hiperamonyemiyle sonuçlanabilmesidir. Arbeiter ve ark. (13); MSUD, MMA, PA, IVA hastalarının %25'inde hiperamonyemi saptamıştır. Bu çalışmadaki farklılık hiperamonyemi değerlerinin bizim hastalarımızdan daha yüksek olması ve dokuz hastanın sekiz tanesine hemodiyaliz uygulanmış olmasıdır. Dallı zincirli aminoasit metabolizma bozukluklarının sadece tanı aşamasında değil izlemi sırasında da ekstrakorporeal işlem ihtiyacı doğabilmektedir. Hastalarımızdan dört tanesinde izlem sürecinde gelişen metabolik dekompanzasyon atağı sırasında diyaliz ihtiyacı doğmuştur. Bu hastalarımızdan iki tanesi PA, iki tanesi ise MSUD olarak izlenmekteydi. Ayrıca MMA tanısıyla izlediğimiz hastalarımızdan birisinin izlemde son dönem kronik böbrek yetmezliği gelişmiş olması nedeniyle düzenli olarak hemodiyaliz almaktadır. Literatürdeki bir başka çalışmada dallı zincirli organik asidüri olarak izlenen hastaların özellikle ağır-neonatal başlangıçlı olanların %40'ında izlem boyunca

en az bir kez diyaliz ihtiyacı olduğu yönündedir (13,14). Bu durum tanı anında veya izlem sırasındaki ataklar esnasında olabilir; özellikle neonatal başlangıçlı formda oranın bu kadar yüksek olmasının en önemli nedeni spesifik enzimin yokluğu veya çok düşük düzeyde olmasıdır (9,13-15). Bu hastalarda atak sırasında dallı zincirli aminoasit ve toksik metabolitlerin düzeyi tanı anındaki kadar hatta daha yüksek bile olabilmekte ve konservatif yöntemlerle bu metabolitlerin vücut sıvılarından uzaklaştırılması mümkün olamamaktadır. Neonatal başlangıçlı hastalarımızın aksine geç başlangıçlı-intemittan form olarak sınıflandırılabilen hastalarımızın hem klinik hem nörokognitif gidişatları daha iyi seyretmiştir. Bu hastalarda progresif kognitif kötüleşme olmadığı gibi atak sıklığının da çok daha az olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte bağımsız bir bilgi olarak; klinik gidişatın iyi olması için tedavinin ilk 12 gün içinde başlaması gerektiğine dair yayınlar bulunmaktadır (15,16). Strauss ve ark. (16) yaptığı çalışmaya göre MSUD tanılı hastalarda mortalite ve morbiditenin azaltılabilmesi için etkin tedavinin ilk 72 saat içinde başlaması gerekmektedir (17,18).

Görüntüleme bulgusu	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Serebral atrofi	13	29,5
Bazal ganglion tutulumu	11	25
Periventriküler beyaz maddede hiperintensite	8	18,1
Beyin sapı tutulumu	4	9,09
BT'de serebral ödem	3	6,3
BT: Beyin tomografisi		

Hastalarımızın tanı anındaki klinik bulguları değerlendirildiğinde kusma (%65,9; n=31) ve malnütrisyon (%63,8; n=30) en sık görülen klinik bulgular olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunu nöromotor gelişme geriliği (%48,9; n=23) izlemektedir. Bu bulgular klasik bilgilerle uyumludur (4,8-10). Nöromotor gelişme geriliği görülen hastalarımızın dört tanesinde başlangıçta ağır derecede gelişme geriliği varken diyet tedavisi ve düzenli izlem sonrası bulguları hafif derecede gelişme geriliğine gerilemiştir. Orta ve hafif derecede gelişme geriliği görülen hastalardan üç tanesinde ise izlemde gelişme geriliği tamamen düzelmiştir. Bu hastalar açısından dikkat çekici bulgulardan bir tanesi tanı anında çekilmiş olan görüntüleme tekniklerinin normal olarak saptanması ve başlangıçta nöromotor gelişme geriliği olmayıp izlemde nöromotor gelişme geriliği gelişen 15 hastanın 10 tanesinde görüntüleme tekniklerinde patolojik bulgular görülmüş olmasıdır. Bir diğer dikkati çeken bulgu ise IVA tanılı hastalarımızda nöromotor gelişme geriliği görülmemiş olmasıdır. Tüm bu verilerden, nörolojik etkilenmenin çok önemli bir bulgu olduğu, erken tanı, yakın izlem ve tedavi ile bu oranın düşürülmesinin temel olduğu anlaşılmaktadır.

Dallı zincirli aminoasit metabolizma bozuklukları diyetle kontrol altına alınması beklenen hastalıklar olması nedeniyle erken tanı ve tedaviye erken başlanmasının önemi çok büyüktür. Ülkemizde halen doğumsal metabolik hastalıklara yönelik olarak genişletilmiş tarama programı uygulanmamaktadır. Yenidoğan tarama programları üzerine son yıllarda yapılan birçok araştırmada vurgulandığı gibi yenidoğan tarama programında erken tanı alan ve erken tedavi başlanan hastaların prognozunun çok daha iyi olduğu bilinmektedir (3,11,12,19,20).

Hasta no	Cinsiyet	Yaş	Tanı yaşı	Klinik form	Ortalama MMA atılımı (mmol/mol Crea)	Klinik progresyonda özellik	Mutasyon
1	Kız	7 yaş 3 ay	13 ay	Ağır neonatal form	2290±1286	KC yetmezliği 3 yaşında KC transplantasyonu Renal tutulum-tubulopati Nöromotor gelişim normal	Homozigot A458P
2 (Hasta no 1'in kardeşi)	Kız	5 yaş 3 ay	17 gün	Ağır neonatal form	4240±2658	Renal tutulum- Tubulopati Nöromotor gelişim normal	Homozigot A458P
3	Erkek	3 yaş 8 ay	3/12 ay	Ağır neonatal form	5275±3487	Renal tutulum tubulopati Nöromotor gelişim normal	Homozigot A217Y
4	Kız	2 yaş 5 ay	7/12 ay	Ağır neonatal form	14,230±8,250	Ağır nöromotor gelişme geriliği	Homozigot P615L (de novo mutasyon)
5	Kız	1 yaş 3 ay	18 gün	Ağır neonatal form	12,670±5,289	Dirençli konvülsiyon	Homozigot Q30X (de novo mutasyon)

MMA: Metilmalonik asidüri, KC: Karaciğer

## Sonuç

Klasik dallı zincirli aminoasidopati grubunda klasik formlar kadar şüphe indeksinin artması ile birlikte intermediate-geç başlangıçlı formların da tanınması oldukça önemlidir. Bu nedenle hastalığın ataklar halinde gelen ve atak arasında tamamen normal biyokimyasal parametrelerle seyredabilen doğası akıldan çıkarılmamalıdır.

Akraba evliliğinin son derece yaygın olduğu ülkemizde erken tanı ve tedavi olanaklarının sağlanabilmesi açısından genişletilmiş yenidoğan tarama programlarının geliştirilmesi son derece önemlidir.

### Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışındaki kişilerce değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: Melis Demir Köse, Sema Kalkan Uçar, Mahmut Çoker Veri Toplama veya İşleme: Melis Demir Köse, Ebru Canda, Mehtap Kağnıcı, Yasemin Atik Altınok, Analiz veya Yorumlama: Melis Demir Köse, Sema Kalkan Uçar, Sara Habif, Hüseyin Onay, Mahmut Çoker Yazan: Melis Demir Köse, Ebru Canda, Mehtap Kağnıcı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

- Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Branched-chain organic acidurias. *Semin Neonatol* 2002;7:65-74.
- Mitsubuchi H, Owada M, Endo F. Markers associated with inborn errors of metabolism of branched-chain amino acids and their relevance to upper levels of intake in healthy people: an implication from clinical and molecular investigations on maple syrup urine disease. *J Nutr* 2005;135(6 Suppl):1565-70.
- Dionisi-Vici C, Deodato F, Roschinger W, Rhead W, Wilcken B. 'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:383-9.
- Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:130.
- Ellaway CJ, Wilcken B, Christodoulou J. Clinical approach to inborn errors of metabolism presenting in the newborn period. *J Paediatr Child Health* 2002;38:511-7.
- Karam PE, Habbal MZ, Mikati MA, Zaatari GE, Cortas NK, Daher RT. Diagnostic challenges of aminoacidopathies and organic acidemias in a developing country: a twelve-year experience. *Clin Biochem* 2013;46:1787-92.
- Champion MP. An approach to the diagnosis of inherited metabolic disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010;95:40-6.
- Saudubray JM, Nassogne MC, de Lonlay P, Touati G. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview. *Semin Neonatol* 2002;7:3-15.
- Leonard JV, Morris AA. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatr* 2006;95:6-14.
- Tu W, He J, Dai F, Wang X, Li Y. Impact of inborn errors of metabolism on admission in a neonatal intensive care unit—a prospective cohort study. *Indian J Pediatr* 2012;79:494-500.
- Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM, et al. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. *J Inherit Metab Dis* 2016;39:341-53.
- Mak CM, Lee HC, Chan AY, Lam CW. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2013;50:142-62.
- Arbeiter AK, Kranz B, Wingen AM, et al. Continuous venovenous haemodialysis (CVVHD) and continuous peritoneal dialysis (CPD) in the acute management of 21 children with inborn errors of metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1257-65.
- Tsai IJ, Hwu WL, Huang SC, et al. Efficacy and safety of intermittent hemodialysis in infants and young children with inborn errors of metabolism. *Pediatr Nephrol* 2014;29:111-6.
- Knerr I, Weinhold N, Vockley J, Gibson KM. Advances and challenges in the treatment of branched-chain amino/keto acid metabolic defects. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:29-40.
- Strauss KA, Wardley B, Robinson D, et al. Classical maple syrup urine disease and brain development: principles of management and formula design. *Mol Genet Metab* 2010;99:333-45.
- Zwickler T, Lindner M, Aydin HI, et al. Diagnostic work-up and management of patients with isolated methylmalonic acidurias in European metabolic centres. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:361-7.
- Chuang DT, Chuang JL, Wynn RM. Lessons from genetic disorders of branched-chain amino acid metabolism. *J Nutr* 2006;136(Suppl 1):243-9.
- Hörster F, Baumgartner MR, Viardot C, et al. Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). *Pediatr Res* 2007;62:225-30.
- Estrella J, Wilcken B, Carpenter K, Bhattacharya K, Tchan M, Wiley V. Expanded newborn screening in New South Wales: missed cases. *J Inherit Metab Dis* 2014;37:881-7.



# Mukopolisakkaridoz Tip VI (Maroteaux-Lamy Sendromu) Tanılı Hastalarda Klinik Deneyim

## Clinical Experiments in Patients with Mucopolysaccharidosis Type VI (Maroteaux-Lamy Syndrome)

Esra Er<sup>1</sup>, Ebru Canda<sup>1</sup>, Sema Kalkan Uçar<sup>1</sup>, Eser Sözmen<sup>2</sup>, Mahmut Çoker<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Mukopolisakkaridoz (MPS) tip VI veya Maroteaux Lamy sendromu, arilsülfataz B eksikliği nedeni ile oluşan otozomal resesif kalıtılan bir lizozomal depo hastalığıdır. Klinik özellikler ve hastalığın şiddeti değişkendir. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı tarafından izlenen MPS tip VI tanılı 11 hastanın tanı, klinik, laboratuvar ve izlem verileri kullanılarak hekimler arasında farkındalığın artırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda 1996-2016 tarihleri arasında başvuran MPS tip VI tanılı 11 hastanın takibi yapıldı. Hastaların tanı, klinik, laboratuvar ve izlem verileri kullanıldı.

**Bulgular:** On bir hasta (%55 erkek) çalışmaya alındı. Hastaların tanı yaşı ortalaması 5,38 yıl (minimum-maksimum: 1-11,58 yıl) idi. Başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde dokuz (%82) hastada dismorfik yüz görünümü, üç (%27) hastada sık tekrarlayan üst solunum yolları enfeksiyonu, üç (%27) hastada kemik deformiteleri mevcuttu. Tüm hastalarda mitral kapak yetmezliği, yedi (%64) hastada aort kapak yetmezliği, üç (%27) hastada trikuspid yetmezliği ve bir (%9) hastada pulmoner hipertansiyon saptandı. Tedavi alamayan iki hastada ağır kardiyak ve obstruktif tipte solunum problemleri mevcuttu. 2006 yılından itibaren değişik sürelerde enzim replasman tedavisi (galsülfaz, 1 mg/kg/hafta) yapıldı.

**Sonuç:** Tedaviye erken başlanması, klinik sonuçlarda iyileşme sağlayarak, hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı gösterilen galsülfaz varlığı nedeni ile MPS tip VI'nin erken tanısı önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Enzim replasman tedavisi, mukopolisakkaridoz, maroteaux lamy sendromu

### ABSTRACT

**Aim:** Mucopolysaccharidosis (MPS) type VI or Maroteaux Lamy syndrome is an autosomal recessive lysosomal storage disorder resulting from a deficiency of arylsulfatase B. Clinical features and severity vary. We evaluated clinical, laboratory and follow-up findings of 11 patients diagnosed with MPS type VI between the years 1996-2016 by the Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Child Health and Disease, Division of Metabolism and Nutrition to raise awareness in clinicians.

**Materials and Methods:** Eleven patients with MPS type VI between the years 1996-2016 were evaluated by the Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Child Health and Disease Division of Metabolism and Nutrition. We analyzed the diagnostic, clinical, laboratory and follow-up findings of the patients.

**Results:** Eleven patients (55% male) were evaluated. The mean age was 5.38 years at diagnosis. The most common presenting symptoms were progressive coarsening of the face (82%), recurrent upper respiratory tract disorders (27%) and bone deformities (27%). All patients had mitral regurgitation, 27% had aortic regurgitation, 9% had tricuspid regurgitation and only one patient had pulmonary hypertension. Two patients, who could not be treated, had severe cardiac and obstructive type pulmonary disorders. Enzyme replacement therapy (galsulfase) has been performed in various durations since 2006.

**Conclusion:** Early diagnosis of MPS VI is imperative due to the availability of galsulfase shown to slow the progression of the disease with a more significant impact on clinical outcomes when the treatment is initiated early.

**Keywords:** Enzyme replacement therapy, mucopolysaccharidosis, maroteaux lamy syndrome

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Esra Er, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Tel.: +90 535 452 56 19 E-posta: esrabn@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 22.04.2016 Kabul tarihi/Accepted: 26.04.2016

## Giriş

Mukopolisakkaridoz (MPS) tip VI veya Maroteaux Lamy sendromu, nadir görülen genetik bir hastalık olup ilk olarak 1963 yılında Fransız doktorlar Maroteaux ve ark. (1) tarafından tanımlanmıştır. Hastalık otozomal resesif kalıtılmaktadır ve N-asetilgalaktozamin-4-sülfataz (arilsülfataz B veya ARB) lizozomal enzimini kodlayan 5. kromozomda (5q13-5q13) yer alan ve 8 ekzondan oluşan arilsülfataz B (ARSB) genindeki mutasyon sonucu oluşur (2).

Enzim eksikliği, glikozaminoglikan (GAG) dermatan sülfatın (DS) lizozomlarda birikmesine neden olmaktadır ve bunun sonucunda çoklu organ ve sistemlerde çeşitli belirti ve bulgular ortaya çıkmaktadır (3). Hastalık klinik olarak heterojendir. Hastaların çoğunda hızlı ilerleyen form mevcut iken, az bir kısmında ise yavaş ilerleyen form mevcuttur (4). Yapılan uluslararası çalışmalarda, MPS tip VI insidansının Almanya'da yaşayan Türk toplumunda 1: 43,261, İsveç'te 1: 1,505,160 arasında değişen oranlarda olduğu belirtilmiştir (5). Almanya'da yaşayan Türk'lerdeki hastalık sıklığı, Almanya'da yaşayan Türk olmayan toplumdan daha yüksektir (6). Brezilya'da ve Brezilya'ya pek çok kişinin göç ettiği Portekiz'de, genel MPS dağılımı düşünüldüğünde, MPS tip VI'nın oransal olarak arttığı rapor edilmiştir (7,8). Örnek olarak; Brezilya'nın Monte Carlo şehrine bağlı Bahia eyaletinde, MPS VI prevalansı 1: 5,000 olarak yayınlanmış ve bunun sebebi muhtemelen tüm olgularda tek mutasyonun varlığı (p.H178L) ve kabile içi evlenmenin kombinasyonu olarak gösterilmiş (4).

MPS tip VI'nın klinik özellikleri, semptomların başlangıç yaşına ve hastalığın ilerlemesine göre değişiklik gösterir. MPS VI'nın şiddetli veya hızlı ilerleyen formu, şikayetlerin başlangıç yaşı iki ile üç yaş arasında olması, eklem hareket kısıtlılığı, gecikmiş puberte, servikal omurga basısı ve solunum yetmezliği ile karakterizedir. Çoğu hasta kalp yetmezliği nedeni ile 20 ile 30 yaşlarda kaybedilmektedir (2). Zeka geriliği bildirilmemesine rağmen bu hastalarda işitme azlığı, görsel ve fiziksel kısıtlamalar nedeni ile sorunlar olabilmektedir. Eklem kısıtlılığı, pektus karinatum, kifoskolyoz, makrosefali, hepatosplenomegali, umbilikal ve inguinal herni gibi fiziksel özelliklerin yanında; basık burun kökü, hirsutizm, gingival hipertrofi, dental maloklüzyon, makroglossi, korneal bulutlanma (glokom ve papil ödeme ilerleyebilir) (9,10). Hastalarda, solunum yetmezliği, kalp hastalığı, ciddi eklem tutulumları ve cerrahi müdahale gerektirecek spinal kord basısı gelişebilir (3,11). Kolestazis ender olmakla birlikte bildirilmiştir (12). Hafif veya yavaş ilerleyen form, daha düşük DS düzeyi nedeni ile hafif semptomlarla karakterizedir (13). Hastalar, boy kısalığı, karpal tünel sendromu, dupuytren kontraktürü ve kalça displazisi gibi iskelet komplikasyonları geliştirebilir. Bunun yanında, yetişkin hastalar kalp kapak hastalıkları, obstruktif uyku apnesi ve pulmoner komplikasyonlara sahip olabilir (14).

MPS tip VI için mevcut olan özel tedavi seçenekleri allojenik hematopoetik kök hücre nakli ve enzim replasman

tedavisi (ERT)'dir (15,16). Destekleyici tedavi beslenme ve fizyoterapi üzerine yoğunlaşmaktadır. Uyku sırasında pozitif basınçlı oksijen kullanımı, tonsillektomi, adenoidektomi, trakeostomi, kalp yetmezliğinin medikal ve cerrahi tedavisi, servikal dekompresyon, kornea nakli, ventriküler şant gibi komplikasyonların semptomatik tedavisi göz önüne alınmalıdır (3).

Çalışmamızda, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı tarafından izlenen MPS tip VI tanılı 11 hasta yer almaktadır. Bu hastalar tanı, klinik, laboratuvar ve izlem verileri kullanılarak değerlendirilmiştir.

## Gereç ve Yöntem

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda 1996-2016 tarihleri arasında başvuran MPS tip VI tanılı 11 hastanın takibi yapıldı. Hastaların tanı, klinik, laboratuvar ve izlem verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların başlangıç ve tedavi süresi içerisindeki değerlendirmeleri yapıldı: Oftalmolojik değerlendirme (görme keskinliği, kornea bakışı), kulak-burun-boğaz bakışı ve odiyometri, kardiyolojik değerlendirme (ekokardiyografi ve elektrokardiyografi), nörolojik incelemeler (elektromyografi) ve solunum fonksiyon testleri.

Elde edilen veriler SPSS programı (SPSS version 20.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile değerlendirildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların tanı yaşı ortalaması 5,38 yıl (minimum-maksimum: 1-11,58 yıl). Olgular beş (%45) kız, altı (%55) erkekte oluşmaktaydı. Hastaların ikisi kardeş olup bir hasta hariç hepsinde akrabalık öyküsü mevcuttu.

Başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde dokuz (%82) hastada dismorfik yüz görünümü, üç (%27) hastada sık tekrarlayan üst solunum yolları enfeksiyonu (ÜSYE), üç (%27) hastada kemik deformiteleri mevcuttu. Tüm hastalarda dismorfik özellikler, boy kısalığı, tekrarlayan ÜSYE, hepatomegali, dizastozis multipleks saptandı. Bir hasta hariç tümünde korneal bulutlanma mevcuttu.

Hastaların yedisinde (%64) umbilikal herni mevcut olup bu hastalardan dördünde herni nedeniyle operasyon öyküsü mevcuttu. Sık tekrarlayan ÜSYE (sinüzit, otitis media, hipertrofik tonsilit) yakınmaları olan dört (%36) hastaya adenoidektomi yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirmede tüm hastalarda mitral kapak yetmezliği, yedi (%64) hastada aort kapak yetmezliği, üç (%27) hastada trikuspid yetmezliği ve bir (%9) hastada pulmoner hipertansiyon bulguları saptandı. Tedavi alamayan iki hastada ağır kardiyak ve obstruktif tipte solunum problemleri mevcuttu.

İzlemede hayatını kaybeden üç hastanın ortalama yaşları 11,08 yıl olup tanı yaş ortalamaları 3,36 yıl idi. Hastaların iki tanesi tedavi almamış olup bir hasta 5,5 yıl ERT almasının ardından kaybedildi. 2006 yılından itibaren değişik sürelerde ERT (galsülfaz, 1 mg/kg/hafta) yapıldı. Hastaların ortalama



tedavi süresi beş yıl (minimum-maksimum: 2-10 yıl) idi. Tedavi sonrası hastaların ekokardiyografi ve solunum fonksiyon testlerinde anlamlı değişiklikler saptanmadı.

## Tartışma

Maroteaux Lamy sendromu (MPS tip VI), dermatan sülfat birikimi ile sonuçlanan, arilsülfataz B eksikliği nedeni ile olan bir lizozomal depo hastalığıdır (2,3). Karakteristik klinik özellikleri arasında kaba yüz görünümü, boy kısalığı, kemik anormallikleri, kalp hastalıkları, işitme bozuklukları, kornea bulutlanması, karpal tünel sendromu, spinal kord basısı ve azalmış yaşam beklentisi yer almaktadır (9,10).

Çalışmaya alınan hastaların beşi (%45) kız, altısı (%55) erkek idi. Asya-Pasifik bölgesinde yapılan çalışmadaki sonuçlar mevcut çalışmamız ile benzer idi (%44 kız, %56 erkek) (17). Tayvan'da yapılan bir çalışmada ise %40 kız, %60 erkek olarak belirtilmişti (18). Bu çalışmalar ışığında MPS tip VI'nın çok belirgin olmasa da erkek hastalarda daha sık görüldüğü sonucuna varılabilir.

Hastaların tanı yaşı ortalama 5,38 yıl idi. Choy ve ark. (17) yaptığı çalışmada ortalama yaş dört yıl iken Lin ve ark. (18) yaptığı çalışmada, bizim çalışmamıza benzer olarak 5,6 yıl idi.

Hastaların %91'inde akrabalık mevcuttu. 2015 yılında 18 MPS tip VI tanılı hastanın yer aldığı çalışmada akrabalık oranı %25 olarak bulunmuş (17). Bizim çalışmamızda akrabalık oranının yüksek olması, ülkemizdeki akraba evliliği oranının fazla olması nedeni ile olabilir.

Çalışmadaki hastaların %82'si dismorfik yüz görünümü, %27'si sık tekrarlayan ÜSYE ve %27'si kemik deformitesi şikayeti ile başvurmuş. Choy ve ark. (17) yaptığı çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak en yaygın başvuru şikayetleri %65 kemik deformitesi, %43 dismorfik yüz görünümü ve %41 sık tekrarlayan ÜSYE idi. Bu farklılığın sebebi Asya-Pasifik bölgesindeki etnik kökeni farklı ülkelerin bu çalışmaya dahil edilmesi olabilir.

Ekokardiyografik değerlendirmede tüm hastalarda mitral kapak yetmezliği, %64 hastada aort kapak yetmezliği, %27 hastada triküspit yetmezliği saptandı. Yirmi sekiz MPS hastasının dahil edildiği bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak MPS Tip VI tanılı beş hastanın tamamından mitral kapak yetmezliği, %60'ında da aort kapak yetmezliği mevcuttu (18). Choy ve ark. (17) yaptığı çok merkezli çalışmada ise hastaların %22'sinde mitral kapak yetmezliği, %11'inde aort kapak yetmezliği saptandı.

Pulmoner hipertansiyon belirlenen bir hasta izlemde kaybedildi. Yapılan bir çalışmada MPS hastalarındaki pulmoner hipertansiyon (PH) varlığı, artmış mortalitenin belirteci olarak kabul edilmiş (19), ancak MPS tip VI hastalarındaki PH'nin etiolojisi ve mekanizması halen bilinmemektedir.

## Sonuç

Mukopolisakkaridoz tip VI (MPS tip VI), klinik olarak heterojen ve N-asetilgalaktozamin-4-sülfataz aktivitesinde eksikliğin neden olduğu multiorgan tutulumu ile giden ilerleyici

bir hastalıktır (2). Hem hasta yakınları hem de hekimler tarafından hastalığın farkındalığının artması gerekmektedir. Tedaviye ne kadar erken başlanılırsa, klinik sonuçlara o derece anlamlı etki sağlayarak, hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı gösterilen galsülfaz (rekombinant insan ASB, rhASB) varlığı nedeni ile MPS tip VI'nın erken tanısı önem taşımaktadır (20,21). Erken tanı ayrıca aileye hayati genetik bilgi sağlar ve bu durum gelecekteki gebelik kararını etkileyebilir.

### Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma retrospektif olarak incelenmiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışındaki kişilerce değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Esra Er, Ebru Canda, Konsept: Esra Er, Ebru Canda, Dizayn: Esra Er, Veri Toplama veya İşleme: Esra Er, Analiz veya Yorumlama: Esra Er, Eser Sönmez, Mahmut Çoker, Sema Kalkan Uçar, Literatür Arama: Esra Er, Yazan: Esra Er.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Maroteaux P, Leveque B, Marie J, Lamy M. [A new dysostosis with urinary elimination of chondroitin sulfate B]. *Presse Med* 1963;71:1849-52.
2. Neufeld E, Muenzer J. The mucopolysaccharidosis. In: Scriver C, Beaudet A, Sly S, (eds). *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York, McGraw-Hill, 2001. p. 3421-52.
3. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007;120:405-18.
4. Costa-Motta FM, Bender F, Acosta A, et al. A community-based study of mucopolysaccharidosis type VI in Brazil: the influence of founder effect, endogamy and consanguinity. *Hum Hered* 2014;77:189-96.
5. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:5.
6. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inher Metab Dis* 2005;28:1011-7.
7. Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr* 1997;156:650-4.
8. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet* 2004;12:87-92.
9. Koseoglu ST, Harmatz P, Turbeville S, Nicely H. Reversed papilledema in an MPS VI patient with galsulfase (Naglazyme) therapy. *Int Ophthalmol* 2009;29:267-9.
10. Gomes BD, Souza Gda S, Viana GM, et al. Visual dysfunction of type I and VI mucopolysaccharidosis patients evaluated with visual evoked cortical potential. *Case Rep Ophthalmol* 2012;3:104-12.
11. Cardoso-Santos A, Azevedo AC, Fagundes S, Burin MG, Giugliani R, Schwartz IV. Mucopolysaccharidosis type VI

- (Maroteaux-Lamy syndrome): assessment of joint mobility and grip and pinch strength. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84:130-5.
12. Arslan N, Mavi A, Kalkan S, et al. Findings of hepatobiliary scintigraphy and liver biopsy in Maroteaux-Lamy syndrome presenting as neonatal cholestasis. *Pediatr Int* 2006;48:498-500.
  13. Swiedler SJ, Beck M, Bajbouj M, et al. Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Am J Med Genet A* 2005;134:144-50.
  14. Thümler A, Miebach E, Lampe C, et al. Clinical characteristics of adults with slowly progressing mucopolysaccharidosis VI: a case series. *J Inher Metab Dis* 2012;35:1071-9.
  15. Turbeville S, Nicely H, Rizzo JD. Clinical outcomes following hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of mucopolysaccharidosis VI. *Mol Genet Metab* 2011;102:111-5.
  16. P.Harmatz P,Whitley CB, Waber L, et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI(Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr* 2004;144:574-80.
  17. Choy YS, Bhattacharya K, Balasubramaniam S, et al. Identifying the need for a multidisciplinary approach for early recognition of mucopolysaccharidosis VI (MPS VI). *Mol Genet Metab* 2015;115:41-7.
  18. Lin HY, Chuang CK, Chen MR, et al. Cardiac structure and function and effects of enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidoses I, II, IVA and VI. *Mol Genet Metab* 2016;117:431-7.
  19. Leal GN, de Paula AC, Leone C, Kim CA. Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidosis. *Cardiol Young* 2010;20:254-61.
  20. J McGill JJ, Inwood AC, Coman DJ, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age - a sibling control study. *Clin Genet* 2010;77:492-8.
  21. Furujo M, Kubo T, Kosuga M, Okuyama T. Enzyme



# Mean Platelet Volume and Vitamin D Deficiency

## Ortalama Trombosit Hacmi ve D Vitamini Eksikliği

Keziban Aslı Bala<sup>1</sup>, Murat Doğan<sup>1</sup>, Sultan Kaba<sup>1</sup>, Mesut Garipardıç<sup>2</sup>, Oktay Aslan<sup>3</sup>, Şekibe Zehra Doğan<sup>3</sup>, Lokman Üstyoğ<sup>3</sup>, Selami Kocaman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, Van, Turkey

<sup>2</sup>Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Hematology, Van, Turkey

<sup>3</sup>Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Van, Turkey

### ABSTRACT

**Aim:** To evaluate whether vitamin D deficiency has an effect on mean platelet volume (MPV).

**Materials and Methods:** This was a retrospective study. The children followed-up at the pediatrics endocrinology polyclinic and diagnosed as nutritional rickets were included in this study. The patient group was created, and by screening the files of 478 case files, those compatible with the patient group for age and gender, were taken as the control group.

**Results:** A total of 684 children and adolescents cases between the ages 0.1-18 years were included in the study. The cases were divided into 3 groups according to the vitamin D levels. Those with vitamin D levels of less than 15 ng/mL were classified as the vitamin D deficiency group, those between 15-20 ng/mL were classified as the insufficiency group, and those between 20-100 ng/mL were classified as the normal Vitamin D level group. There was no statistically significant difference between the groups in terms of age and gender. There was no significant difference observed between the groups in terms of the MPV levels. There was no statistically significant correlation determined in the correlation analysis between the vitamin D level and the MPV ( $p>0.05$ ). In the multiple regression analysis, it was observed that vitamin D had no statistically significant effect on MPV. In the performed partial correlation analysis, when hemoglobin, hematocrit, calcium, phosphorus and parathyroid hormone were selected as controlling factors, again, there was no statistically significant correlation observed between the MPV and the vitamin D ( $r=-0.19$ ,  $p>0.05$ ).

**Conclusion:** In the pathophysiology of the cardiac dysfunctions appearing as a result of vitamin D deficiency, we wished to emphasize that the hypothesis of the probable effect of vitamin D on MPV should be questioned in more detail.

**Keywords:** Vitamin D, mean platelet volume, cardiac dysfunctions

### ÖZ

**Amaç:** D vitamini eksikliğinin ortalama trombosit hacmi (MPV) üzerindeki etkilerini göstermek.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif bir çalışmadır. Bu çalışmaya çocuk endokrinoloji polikliniğinde takip edilen ve nutrisyonel rikets tanısı konan çocuklar alındı. Hasta grubu ile yaş ve cinsiyet uyumlu 478 olgu dosya taramalarında bulunarak kontrol grubu olarak alındı.

**Bulgular:** Çalışmaya yaşları 0,1-18 arasında değişen toplam 684 çocuk ve adolesan olgu alındı. Olgular D vitamini düzeyine göre 3 gruba bölündü. Vitamin D düzeyi 15 ng/mL'nin altında olanlar D vitamini eksikliği olan grupta, 15-20 ng/mL arasında olanlar yetersizlik, 20-100 ng/mL arasında olanlar ise vitamin D düzeyi normal olan grup olarak sınıflandırıldı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Gruplar arasında MPV düzeyleri açısından anlamlı fark görülmedi. Korelasyon analizinde de vitamin D düzeyi ile MPV arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamadı ( $p>0,05$ ). Yapılan multiple regresyon analizlerinde MPV üzerine vitamin D'nin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü. Yapılan parsiyel korelasyon analizinde hemoglobin, hematokrit, kalsiyum, fosfor ve parathormon kontrol edici faktörler olarak seçildiğinde MPV ile vitamin D arasında yine istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü ( $r=-0,19$ ;  $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Vitamin D eksikliği sonucu ortaya çıkan kardiyak disfonksiyonların patofizyolojisinde vitamin D'nin MPV üzerindeki etkisi ile ilişkili olabileceğine dair hipotezlerin daha ayrıntılı bir şekilde sorgulanması gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Vitamin D, ortalama trombosit hacmi, kardiyak disfonksiyonlar

### Address for Correspondence/Yazışma Adresi

Keziban Aslı Bala, MD, Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, Van, Turkey  
Phone: +90 543 647 22 98 E-mail: kezibanaslibulan@gmail.com

Received/Geliş tarihi: 07.03.2016 Accepted/Kabul tarihi: 20.04.2016

## Introduction

Endothelial cells, cardiomyocytes and vascular smooth muscle cells belonging to the cardiovascular system expressing vitamin D receptor interact with vitamin D. In a pilot study, in which the cardiomyocytes incubated with active vitamin D, cellular proliferation was inhibited, cardiomyocytes formation increased and there was an anti-apoptotic effect as well as a decrease in the expression of the genes playing a role in cell cycles were reported (1). In another recent comprehensive study, vitamin D deficiency is reported to be associated with hypertension, high blood glucose, cardiovascular diseases and metabolic syndrome (2). Again, in a study by Wang et al. (3) it has been reported that in the cases in which the serum 25-hydroxy vitamin D (25-OHD) level was lower than 15 ng/mL, the risk for initial onset of cardiovascular system problem was found to be higher (at least two-fold) than the control group (serum 25-OHD >15 ng/mL). As a result of these studies, it can be suggested that vitamin D deficiency is associated with a risk for cardiovascular disease (CAD).

Platelets play a crucial role in the pathophysiology of thrombogenesis and atherogenesis (4). Many recent studies have linked platelet activity with the development and progression of atherosclerosis (5). Platelet functions have been found to be associated with the risk for adverse events in various types of CAD patients (6). There are available tests for measuring platelet function, but most are expensive and are only available for research purposes rather than routine clinical practice (7). Mean platelet volume (MPV) is a simple marker of platelet size and it may reflect the platelet activity and be associated with plaque burden, plaque morphology, progression and vulnerability in the vessel. Larger platelets are younger, contain more alpha granules, have more expression of adhesion receptors, are more metabolically and enzymatically active, and hence, possess increased thrombogenic properties (8). Recently a meta-analysis in adults strongly suggested an association between MPV and CAD (9).

It has been revealed that vitamin D deficiency is related to cardiovascular diseases and literature suggests vitamin D supplementation eliminates this risk. According to our knowledge, this study is the first in the literature that investigates the relationship between MPV and vitamin D in childhood.

## Materials and Methods

This was a retrospective study. Children followed-up at the Yüzüncü Yıl University (YYU) Faculty of Medicine Pediatric Endocrinology outpatient service and diagnosed as nutritional rickets were included in the study. Of these patients, those who had malabsorption, chronic disease, abnormal renal and liver function tests, those who used any medications, those with a history of chronic medication use, those using anti-convulsants, those who had infection

during admission, those who had a history of multivitamin and vitamin D supplementation history were excluded from the study. A total of 216 cases were included in the study. These cases were accepted as the study group and divided into two separate groups according to vitamin D levels. Those with vitamin D level <15 ng/mL, were accepted as deficiency while those with vitamin D level of 15-20 ng/mL were accepted as insufficiency. Again, 1.516 cases with similar age and gender who had presented to the YYU Faculty of Medicine Pediatric Endocrinology and General Pediatrics outpatient services without any complaint for routine control and had available vitamin D levels (above 20 ng/mL) and no chronic disease or history of medication use were accepted as the control group and they were screened through files.

The laboratory parameters of the study and control groups were obtained from the electronic medical records.

Measurements of the biochemical parameters, serum electrolyte levels, renal and hepatic functions, and calcium, phosphorous and alkaline phosphatase levels were performed in the biochemistry laboratory of the hospital using the Hitachi modular PP analyzer, Roche Diagnostics-Germany (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Intact parathormone (PTH) levels were analyzed using the Architect i4000sr (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA) and the chemiluminescent method. Serum calcitriol levels were analyzed using Agilent 1200 series HPLC system (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). Hematological tests that measured the hemoglobin (Hgb), platelets, white blood cells (WBC) and MPV were performed using the Cell-Dyn Ruby analyzer (Abbott Diagnostics).

The study conformed to the principles outlined in the Declaration of Helsinki and was approved by the Local Ethics Committee of YYU, Faculty of Medicine, Van, Turkey.

After the information had been recorded, statistical analysis was performed using the SPSS version 13.0. The mean and the standard deviation values with minimum and maximum levels were used for the statistical expression of the groups. While the comparison of the continuous variables between the groups was performed using the one-way ANOVA for normally distributed variables, comparison of the abnormally variable and non-parametric parameters was performed using the Kruskal-Wallis H test and the chi square tests. A p value of <0.05 was considered as statistically significant. While the correlation analyses were performed with the Spearman correlation test or partial correlation tests, the effects of the variables on MPV were questioned using the multiple linear regression analysis.

## Results

A total of 684 children and adolescents cases aged 0.1-18 years were included to the study. The cases were divided into 3 groups according to vitamin D levels. Those with vitamin D levels of less than 15 ng/mL were classified as vitamin D deficiency group, those with vitamin D levels of between 15-20 ng/mL are defined as insufficiency group

and those between 20-100 ng/mL were classified as the normal vitamin D level group. There were 156 cases in the deficiency group, 50 cases in the insufficiency group and 478 cases in the normal group. There was no statistically significant difference between the groups in terms of age and gender (Table I). There was a statistically significant difference between the groups in terms of Hgb, hematocrit (Hct), calcium, phosphorous, PTH and vitamin D levels. As expected, while the calcium was lowest in the vitamin D deficiency and insufficiency groups, PTH was highest in this group (Table II). When the correlation analysis was performed, while positive correlations were found between vitamin D and WBC, red cell distribution width (erythrocyte distribution volume), platelet, calcium and phosphorous, negative correlations were found with Hgb, Hct, mean corpuscular volume, red blood cell and PTH (Table III). There was no statistically significant correlation between vitamin D level and MPV in the correlation analysis ( $p>0.05$ ). In the multiple regression analyses, again, no significant difference found when the effect of vitamin D on MPV was examined.

However, in the linear regression analyses, it was seen that especially age, Hgb and phosphorus levels were effective on MPV (Table IV). In the partial correlation analysis, when Hgb, Hct, calcium, phosphorus and PTH were selected as the controlling factors, again, there was no significant difference observed between MPV and vitamin D ( $r=-0.19$ ,  $p>0.05$ ).

## Discussion

Vitamin D deficiency is very common throughout the world, especially in Turkey and in Van, which is a town in the East Anatolia Region (10). There are various opinions regarding the vitamin D level that leads especially to cardiovascular diseases. In a study performed by Cigolini et al. (11) while this level was accepted as 20 ng/mL, in the study of Zittermann (12), this level was reported as 10 ng/mL. While the deficiency limit was accepted as 15 ng/mL in the 2008 guideline of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Association, we evaluated the patient groups by dividing them into 3 different groups: Those in whom the vitamin

		Deficiency (n=156)	Insufficiency (n=50)	Normal (n=478)	p
		Mean ± SDS (min-max)	Mean ± SDS (min-max)	Mean ± SDS (min-max)	
Age (years)		6.61±5.46 (0.1-18)	6.67±5.00 (0.1-16)	9.86±4.98 (0.1-17)	>0.05
Gender					
	Boy n (%)	77 (49.4)	27 (54)	265 (55.4)	>0.05
	Girl n (%)	79 (50.6)	23 (46)	213 (44.6)	

SDS: Sodium dodecyl sulfate, min: Minimum, max: Maximum

	Deficiency	Insufficiency	Normal	p
	Mean ± SDS (min-max)	Mean ± SDS (min-max)	Mean ± SDS (min-max)	
Leucocyte (mm <sup>-3</sup> )	9.07±2.65 (4.10-15.60)	8.49±3.02 (3.90-15.80)	9.34±2.99 (3.60-15.90)	>0.05
RBC (mm <sup>-3</sup> )	4.77±0.46 (3.30-5.90)	4.80±0.40 (3.60-5.38)	4.69±0.51 (3.10-5.83)	>0.05
Hemoglobin (g/dL)	12.17±1.50 (7.00-15.80)	12.14±1.18 (9.50-14.80)	11.79±1.38 (4.80-15.80)	<0.05
Hematocrit (%)	36.51±4.51 (21.00-47.40)	36.41±3.54 (28.50-44.40)	35.36±4.13 (14.40-47.40)	<0.05
MCV (fL)	80.94±7.98 (60.00-103.00)	79.90±7.19 (54.00-93.00)	79.45±7.76 (12.90-104.00)	>0.05
Erythrocyte distribution volume (RDW) (%)	14.41±2.23 (11.60-24.30)	14.93±2.69 (11.90-25.70)	18.12±68.04 (10.90-1501.00)	>0.05
Platelet (mm <sup>-3</sup> )	338403.8±116608.56 (119000-961000)	352760±114459.25 (208000-735000)	354799.2±114043.23 (131000-865000)	>0.05
MPV (fL)	7.93±0.96 (5.80-11.00)	8.02±0.88 (6.50-9.90)	7.93±1.13 (4.10-17.20)	>0.05
Calcium (mg/dL)	9.90±0.60 (8.40-11.60)	9.82±0.59 (8.03-11.09)	10.1±0.57 (9-11.80)	<0.05
Phosphor (mg/dL)	4.98±0.86 (2.10-7.97)	5.06±0.92 (2.40-7.09)	5.13±0.89 (1.40-7.50)	<0.05
Alkaline Phosphatase (U/L)	739.62±491.21 (128-3857)	700.00±369.47 (3.8-2326)	735.58±548 (139-6129)	>0.05
Parathormone (pg/mL)	80.72±119.88 (8.00-1039.00)	57.02±34.51 (11.00-190.00)	62.38±102.45 (1.00-1095.00)	<0.01
Vitamin D (ng/mL)	12.3±1.75 (0.00-14.09)	16.2±1.09 (15.02-19.9)	36.16±21.18 (21-99.84)	<0.001

SDS: Sodium dodecyl sulfate, min: Minimum, max: Maximum, RBC: Red blood cell, MCV: Mean corpuscular volume, MPV: Mean platelet volume, RDW: Red cell distribution width

**Table III.** Correlation analysis between vitamin D level and laboratory parameters

		Vitamin D
Leucocyte	r	0.107
	p	0.005
Erythrocyte	r	-0.131
	p	<0.001
Hemoglobin	r	-0.170
	p	<0.001
Hematocrit	r	-0.170
	p	<0.001
Mean erythrocyte volume	r	-0.134
	p	<0.001
Erythrocyte distribution volume	r	0.160
	p	<0.001
Platelet	r	0.132
	p	<0.001
Mean platelet volume	r	-0.026
	p	>0.05
Calcium	r	0.115
	p	0.002
Phosphorous	r	0.141
	p	<0.001
Alkaline phosphatase	r	0.045
	p	>0.05
Parathormone	r	-0.200
	p	<0.001

**Table IV.** Factors affecting mean platelet volume (Multiple regression analysis)

	B	Standard error	T	p
Vitamin D	-0.001	0.002	-0.258	0.796
Hct	0.004	0.012	0.318	0.751
Calcium	0.078	0.080	0.980	0.327
Phosphorus	0.123	0.053	2.346	0.019
Age	0.040	0.011	3.725	0.000
PTH	-0.001	0.000	-1.786	0.075
Hemoglobin	0.090	0.020	3.370	0.001

Hct: Hematocrit, PTH: Parathormone

D level was below 15 ng/mL, were accepted as deficiency; those between 15-20 ng/mL were accepted as insufficiency; and those above 20 ng/mL were accepted as normal (13).

In the National Health and Nutrition Examination Survey study conducted on 3.577 adolescents, after excluding

age, gender, race and socio-economic status and physical activity, the cases with serum 25-OH level of below 15 ng/mL were reported to have a 2.3-fold higher high blood pressure, 2.5-fold higher blood glucose levels and 3.9-fold higher metabolic syndrome rate than those above 26 ng/mL (14). Several small observational studies have suggested that vitamin D deficiency is associated with insulin resistance or impaired insulin secretion, while insulin resistance and hyperglycemia are associated with hypertension and coronary heart disease (15). A previous study also showed that vitamin D supplementation given to patients with heart failure decreases symptoms that may be related to decreased levels of inflammatory cytokines (16).

In previous investigations on the potential adverse effects of vitamin D deficiency on the heart, MPV (known to cause cardiac events such as myocardial infarction and acute coronary syndrome) has not been considered in the analyses. We found only one study which was conducted on adults that investigated the relationship vitamin D and MPV values. In that study, they found that low levels of vitamin D ( $\beta=-0.109$ ,  $p=0.019$ ) were independently associated with increased MPV (17). Finally, the authors suggested a strong association between a low vitamin D level and a high MPV, and stated that vitamin D deficiency may be associated with increased MPV. In our study we did not find any relationship between vitamin D and the MPV values. Furthermore, we also found no significant correlation between vitamin D and the MPV values, and in the multiple linear regression analysis, again, we did not find any statistically significant relationship between vitamin D and the MPV values.

In previous studies, it was reported that the cytokine balance changes in vitamin D deficiency, TNF- $\alpha$  and IL-6 levels increase and these cytokines, which are related with oxidative stress, decrease after vitamin D treatment (18,19). In our study, the lack of a relationship between vitamin D levels and MPV can be either due to these undefined additional factors.

#### Study Limitations

Our study has some limitations; firstly, the patient population was not large enough, and the secondly the cardiovascular risk factors were not examined in this group.

## Conclusions

Consequently, under the scope of the results of our study, more comprehensive studies are needed in order to illuminate the pathophysiology of cardiac dysfunctions as a result of vitamin D deficiency and we wanted to emphasize that the hypothesis of the probable effect of vitamin D on MPV should be questioned in more detail.

#### Ethics

Ethics Committee Approval: The study conformed to the principles outlined in the Declaration of Helsinki and was approved by the Local Ethics Committee of Yüzüncü Yil University, Faculty of Medicine, Van, Turkey.

Peer-review: External and Internal peer-reviewed.

#### Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Keziban Aslı Bala, Concept:

Murat Doğan, Design: Sultan Kaba, Mesut Garipardıç, Data Collection or Processing: Oktay Aslan, Şekibe Zehra Doğan, Analysis or Interpretation: Murat Doğan, Lokman Üstyol, Literature Search: Selami Kocaman, Writing: Keziban Aslı Bala.

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

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

## References

1. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-76.
2. Artaza JN, Mehrora R, Norris KC. Vitamin D and the cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1515-22.
3. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF et al. Vitamin D deficiency and Risk of Cardiovascular disease. 2008; 117: 513-511.
4. Hoak JC. Platelets and atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost* 1988;14:202-5.
5. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
6. Halbmayr WM, Haushofer A, Radek J, et al. Platelet size, fibrinogen and lipoprotein in coronary heart disease. *Coron Artery Dis* 1995;6:397-402.
7. I Vandic BT, Schlick P, Staritz P, Kurz K, Katus HA, Giannitsis E. Determination of clopidogrel resistance by whole blood platelet aggregometry and inhibitors of the P2Y12 receptor. *Clin Chem* 2006;52:383-8.
8. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* 1983;32:443-60.
9. Sansanayudh N, Anothaisintawee T, Muntham D, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Mean platelet volume and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;175:433-40.
10. Cesur Y, Doğan M, Ariyuca S, et al. Evaluation of children with nutritional rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24:35-43.
11. Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, Galiotto M, Lombardi S, Targher G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006;29:722-4.
12. Zittermann A, Schleithoff SS, Götting C, et al. Poor outcome in end-stage heart failure patients with low circulating calcitriol levels. *Eur J Heart Fail* 2008;10:321-7.
13. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398-417.
14. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER, Michos ED, Apel LJ. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the us adolescent population. *Pediatrics* 2009;124:371-9.
15. Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:634195.
16. Pourdjabbar A, Dwivedi G, Haddad H. The role of vitamin D in chronic heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2013;28:216-22.
17. Cumhuri Cure M, Cure E, Yuce S, Yazici T, Karakoyun I, Efe H. Mean platelet volume and vitamin D level. *Ann Lab Med* 2014;34:98-103.
18. Beilfuss J, Berg V, Sneve M, Jorde R, Kamycheva E. Effects of a 1-year supplementation with cholecalciferol on interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in overweight and obese subjects. *Cytokine* 2012;60:870-4.
19. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006;83:754-9.





# Asperger Bozukluğu İzlem Süreci: Ergenlik Döneminde Yaşanan Sorunlar Bağlamında Beş Olgu Üzerinden Tartışma

Asperger Disorder Follow-up Period: Discussion of Five Cases in the Context of Problems During Adolescence

Serpil Erermiş, Sezen Köse, Tezan Bildik, Burcu Özbaran, Cahide Aydın

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Yaygın gelişimsel bozukluklar başlığı altında yer alan asperger bozukluğu olgularının çocukluktan ergenliğe doğru olan süreçte yaşadıkları psikososyal güçlükleri, psikiyatrik tanıları ve izlem süreçlerini gözden geçirmek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Üç-yedi yıldır izlenen 13-17 yaş arası dört erkek, bir kız hastanın ergenlik döneminde yaşadıkları sorunlar, akademik işlevsellikleri, ek psikiyatrik tanıları, tedavi özellikleri ve uyum düzeyleri dosyaları taranarak değerlendirilmiş, son altı ay içindeki ruhsal durumları ve psikososyal uyum düzeyleri belirlenmiştir. Hastalığın şiddeti, Klinik Global İzlem Ölçeği/Şiddet, iyileşme derecesi ise Klinik Global İzlenim Ölçeği/Düzelme skalası ile değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Olgularda ergenlik dönemi ile birlikte sosyal uyum sorunlarının, duygudurum belirtilerinin ve dürtü kontrol sorunlarının tabloya hakim olduğu gözlenmiştir. Olguların ikisinin major depresif bozukluk (=2), birinin obsesif kompulsif bozukluk (n=1), birinin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (n=1), birinin bipolar bozukluk tanıları ile izlemlerinin sürdüğü, üçünün antidepresan (n=3), üçünün antipsikotik (n=1), birinin metilfenidat (n=1) ve birinin duygudurum düzenleyici (n=1) kullandığı görülmüştür. Psikofarmakolojik tedavi ve psikososyal düzenlemelerden fayda gördükleri tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Asperger bozukluğunda psikososyal uyumu etkileyen değişkenler arasında psikiyatrik komorbidite yer almaktadır. Sunulan beş olgunun tümünde ergenlik döneminde sosyal uyum sorunlarının arttığı ve ek ruhsal bozuklukların ortaya çıktığı ya da şiddetini artırdığı görülmüştür. Literatürle uyumlu olarak duygudurum bozuklukları, yıkıcı davranış bozuklukları ve anksiyete bozuklukları sıklıkla karşımıza çıkan bozukluklar olarak görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Asperger bozukluğu, psikopatoloji, ergenlik

## ABSTRACT

**Aim:** We aimed to reassess the psychosocial difficulties, psychiatric diagnosis and follow-up period from childhood through adolescence of Asperger disorder cases.

**Materials and Methods:** We reevaluated the files of five cases (four boys, one girl) between 13-17 years of age who had been up for three to seven years. The psychiatric diagnosis and psychosocial adjustment levels during the last six months were re-evaluated by psychiatric interview. The severity of illness was evaluated with Clinical Global Impression Scale/Violence, and the improvement level with Clinical Global Impression Scale/Recovery.

**Results:** We found that in adolescence, social adjustment problems, affective symptoms and impulse control problems were dominant in the cases. The psychiatric diagnosis were major depressive disorder (n=2), attention deficit hyperactivity disorder (n=1), obsessive compulsive disorder (n=1), bipolar disorder (n=1); psychotropic medications were antidepressants (n=3), antipsychotics (n=3), methylphenidate (n=1), and mood stabilizer (n=1). The cases benefited from psychopharmacological medication and psychological arrangements.

**Conclusion:** Psychiatric comorbidity is among the factors that affect psychological adjustment in Asperger disorder. Social adjustment problems were found to have increased and additional psychiatric disorders occurred or the existing disorders became more severe in all 5 cases. Affective disorders, disruptive behavior disorders and anxiety disorder have often been seen in our cases as compatible with the literature.

**Keywords:** Asperger disorder, psychopathology, adolescence

## Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Sezen Köse, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Tel.: +90 232 390 13 83 E-posta: sezenkokcen@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 17.08.2015 Kabul tarihi/Accepted: 13.11.2015

## Giriş

Asperger bozukluğu, dil ve bilişsel gelişimde klinik olarak önemli bir gecikme olmaksızın, karşılıklı sosyal etkileşimde niteliksel bozulma, davranış, ilgi ve etkinliklerde kısıtlılık ve yineleyici örüntülerle karakterize bir yaygın gelişimsel bozukluktur. Yaşamın ilk yıllarında, özellikle ilk 4 yaşta önemli bir belirti görülmeyebilir (1).

Sorun yaşanan belirli alanlar vardır:

**Konuşma alanı:** Bu hastalarda, dil gelişiminde sorun tanımlanmamasına karşın, konuşma ile ilgili farklı özellikler bulunmaktadır. Zamir kullanımı ile ilgili sorunlar, kelime tekrarı ve yeni kelime türetme olabilir. Ayrıca, dili kavrama ile ilgili sorunlar ve ifade edici dil gelişimi yeterliyken, alıcı dil gelişiminde güçlükler görülebilir. Genellikle ilgilendikleri konularla ilgili dinleyicinin ilgisini çekip çekmemesine, dinleyip dinlemediğine bakmaksızın, karşısındakinin konuyu değiştirme çabalarına aldırmadan uzun monologlar şeklinde konuşurlar. Ezgi, ton, vurgu hatalarına da sık rastlanır.

**Sosyal becerilerde bozulma:** En çok zorlandıkları alan sosyalleşmedir. Sosyal ilişkiler ve etkileşim zayıflamıştır. Sosyal ilişki kurma isteği olmasına rağmen, anne-baba ile sıcak ilişkiler kurabilirler, ancak akranlarıyla sosyal ilişkiye girmede zorlanırlar. Başkalarının yüz ifadelerini tanıma ve anlamlandırmada yetersizlik, geleneksel kuralları anlayamama, eş duyum yapamama sosyal ilişki kurmadaki yetersizliklerinin başlıca nedenidir. Başkalarının farkındadırlar, konuşmayı da başlatabilirler, ama yaklaşımları garip ve uygunsuz olduğu için çoğunlukla yalnız kalırlar.

**Sınırlı ilgi alanları:** Bu özellik çocukluk döneminde gözden kaçabilse de, ergenliğe girmeye birlikte dikkat çeker. İlgi alanları ile ilgili bilgi birikimini ilk sosyal ilişkide karşı tarafa gösterebilmek için büyük çaba harcarlar. Bu durum da sosyalleşmede sorunlara yol açabilir. Olağan dışı ve dar ilgi alanları vardır ve bazen bu durum tehlikeli veya başkalarına zarar verici düzeyde olabilirler (örneğin; trenler, toksinler).

**Ergenlik döneminde, ek ruhsal bozukluklar siktir.** Yaklaşık yarısının kişisel sağlık ve özbakımla ilgili sorunları vardır. Okul uyumu ile ilgili sorunlar (akademik sorunlar ve akran ilişkisi), sosyal geri çekilme 13-19 yaş arası belirginleşir. Bu hastalar, yaşlıları tarafından kötüye kullanılabilirler ve alkol madde kullanım riski olabilir (2,3).

Asperger bozukluğu tedavisinde temel amaç hastanın sosyal uyumunu sağlamasıdır. Bu bağlamda, Asperger sendromunda sosyal uyumu etkileyen değişkenler araştırıldığında en önemli faktörlerin; hastalığın şiddeti, hastanın bilişsel kapasitesi, komorbidite, aile ve çevresel faktörler olduğu belirlenmiştir.

Komorbidite incelendiğinde, hastalarda %30 oranında bir ya da daha çok ruhsal hastalığın eşlik ettiği bulunmuş. En sık görülenler; anksiyete bozuklukları, duygudurum bozuklukları, tourette bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), uyku bozuklukları, psikotik bozukluklar olarak sıralanmıştır (4-7).

DEHB, erken dönemde (hasta yaşları 4-20 arası) sık görülen (%28-44) bir bozukluk olarak tanımlanırken, duygudurum bozuklukları, ergenlik ve erişkinlik döneminde depresyon olarak, erişkinlik döneminde ise distimi şeklinde sık görülen bozukluklar olarak bildirilmiştir. İki uçlu duygudurum bozuklukları açısından bakıldığında da, hipomani ataklarının sık görüldüğü ve aktivite artışı, yerinde duramama, çok konuşma, uyku gereksiniminde azalma, aşırı para harcama, cinsel etkinliklerde artış, tehlikeyi önemsememe ile kliniğe yansıdığı belirtilmektedir. Anksiyete bozuklukları incelendiğinde, Asperger bozukluğu olan hastalarda, ergenlik ve yetişkinlik döneminde daha sık (çocuk yaş grubunda %43, yetişkin yaş grubunda %56) görüldüğü ve en sık, sosyal anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluk ve yaygın anksiyete bozukluğu belirtilerine rastlandığı bildirilmektedir.

Asperger bozukluğu olan çocuklar büyüdükçe sorunlar da değişir. Ergenlik döneminde; ek ruhsal bozukluklar sık rastlanır. Hastaların yaklaşık yarısının kişisel sağlık ve özbakımla ilgili sorunlar vardır. Okulda akademik alan ve akran ilişkisindeki güçlüklerle ilgili uyum ile ilgili sorunlar dikkati, çeker. Sosyal geri çekilme 13-19 yaş arası belirginleşir. Bu hastalar, yaşlıları tarafından kötüye kullanılabilirler, alkol madde kullanım açısından da risk altındadırlar.

## Gereç ve Yöntem

Ergenlik döneminde, dönem özellikleri ve sık görülen ek ruhsal hastalıklara (anksiyete bozuklukları, duygudurum bozuklukları, yıkıcı davranış bozuklukları gibi) bağlı olarak sosyal uyum bozulmakta ve farklı tedavi seçenekleri denenmek zorunda kalınmaktadır. Bu süreci daha iyi tanıyıp, yönetebilmek amacıyla, uzun süredir izlenip, ergenlik dönemine girmiş, farklı ek ruhsal sorunları ve sosyal uyum düzeyleri olan 5 hastanın tedavi süreci ve bunu etkileyen değişkenler incelenmiştir. Hastalar son 6 ay içindeki durumlarının belirlenmesi amacıyla tekrar çağrılarak psikiyatrik ve psikososyal değerlendirmeleri yapılmıştır. Hastalığın şiddeti, "Klinik Global İzlem Ölçeği/Şiddet" ile, izlem boyunca düzleme derecesi ise "Klinik Global İzlenim Ölçeği/Düzeltme" skalası ile değerlendirilmiştir.

Retrospektif olgu sunumu olan çalışma için olgulardan ve ebeveynlerinden onam alınmış, çalışma lokal akademik heyet tarafından onaylanmıştır.

## Olgular

Asperger bozukluğu tanısı ile 3-7 yıldır izlenen 13-17 yaş arası dört erkek, bir kız hastanın ergenlik döneminde yaşamış oldukları sorunlar, akademik işlevsellikleri, ek psikiyatrik tanıları, tedavi özellikleri ve uyum düzeyleri dosyaları taranarak değerlendirilmiş, son altı ay içindeki ruhsal durumları ve psikososyal uyum düzeyleri belirlenmiştir.

**Olgu 1:** On yedi yaşında erkek hasta, ilk kez 11 yaşında dikkat dağınıklığı, aşırı hareketlilik, el becerilerinde zayıflık, istemediği şeyleri zor yapma, yazısının kötü olması ve konuşurken zorlanma yakınmalarıyla bölümümüze getirilmiştir. Öyküsünde üç buçuk yaşında okumayı öğrenmiş, anaokulunda

hareketli olduğu ve çabuk sıkıldığı için öğretmeni zihinsel engelli olabileceğini söylemiştir.

İletişimi değerlendirildiğinde hasta; sınırlı göz ilişkisi olan ve sürekli gülen, bilgisayar, elektrik, kodlar gibi konularda uzun süre konuşabilen, duygularını basitçe ifade edebilen, ama karşısındakini anlama konusunda yetersizliği belirgin olan bir çocuk olarak tanımlanmaktadır. Sosyal açıdan arkadaş edinemediği, kimsenin kendini anlamadığını düşündüğü öğrenilmiştir. Okul durumu değerlendirildiğinde, hastanın girdiği sınav sonucunda yaşadığı yerin en iyi lisesinde okumaya hak kazandığı ve eğitimini sürdürebildiği, okuldaki en önemli sorunlarının arkadaş edinememe ve sınav öncesi aşırı heyecan ve kaygı olduğu öğrenilmiştir. İlgili alanları sorgulandığında hastanın, yoldaki tabelaları, araba plakalarını okuyup, ezberlediği, elektrik, bilgisayara meraklı olduğu ve kendi oluşturduğu kodlarla ilgilendiği, hatta konuştuğu görülmüştür.

İzlem sürecinde; ilkokul döneminde dikkat sorunları, arkadaş edinmede güçlük ön planda iken, ortaokul yıllarında garip ilgi alanları, bilgisayar oyunları, internete düşkünlük, sosyal izolasyon ve depresif bulguların ortaya çıktığı, liseye başladığında ise performans anksiyetesi, sosyal uyum sorunları, depresif duygu durumu, karşı cinsle ilişki sorunlarının belirginleştiği görülmüştür. Hastanın duygudurum bozukluğu ve anksiyete bozukluğu için antidepressan tedavi başlanmış ve ileri derecede düzelme olduğu görülmüştür.

**Olgu 2:** On üç yaşında erkek hasta, ilk kez sekiz yaşında davranış sorunları, el ve kollarda tekrarlayıcı hareketler, kendi kendine konuşma yakınmalarıyla bölümümüze getirilmiştir. On aylıkken aile kardeşinden farklı olduğunu hissetmiş. Okumayı beş yaşında öğrenmiş, ama hep çok hareketliymiş ve çabuk sıkılıyormuş.

İletişimi değerlendirildiğinde; göz ilişkisi son derece yetersiz, karşısındakini dinlemiyor gibi görünen ve sorulara cevap vermeyen, yalnız ilgisini çeken konularda konuşan, duygularını dile getirmeyen bir çocuk olarak tanımlanmaktadır. Sosyal ilişkiler alanında aşırı hareketliliği, küfürlü konuşma, kızlara sataşmaları ve garip konuşmaları nedeniyle okulda kimsenin onunla vakit geçirmek istemediği öğrenilmiştir. Okulda genellikle kurallara uyduğu, ancak dikkatinin dağınık olduğu ve yönergeleri tekrarlamak gerektiği, sınıf seviyesine göre akademik başarısı düşük ve yazılarının çok kötü olduğu görülmüştür. İlgili alanları sorgulandığında hastanın, matematik ve sayılarla yapılan oyunlara ilgi duyduğu, cinsel konulara meraklı olup uygun olmayan yer ve sıklıkta mastürbasyon yaptığı ve temizlikle ilgili takıntıları olduğu görülmüştür.

İzlem sürecinde; ilkokul döneminde hiperaktivite, dürtüsellik ve akademik sorunların, ortaokul döneminde ise, cinsel dürtülerde artış, obsesif davranış örüntüleri, işlevsellikte yetersizlik, agresif tutum ve davranışların belirginleştiği görülmüştür. Metilfenidat ve risperidon tedavisi ile takıntılarının kaybolduğu, hareketlilik ve aşırı mastürbasyon yapmanın azaldığı, akademik sorunların ve küfürlü konuşmanın ise devam ettiği belirlenmiştir.

**Olgu 3:** On altı yaşında erkek hasta, ilk kez dört yaşında, aşırı hareketlilik, başka çocuklarla oynamak istememe ve kendi

etrafında dönme yakınmalarıyla bölümümüze getirilmiştir. Okul öncesi dönemde sıkılgan, sevilmekten hoşlanmayan bir çocuk olarak tanımlanmış, anasınıfında da, yemekleri etrafa dökme, hırçınlık ve arkadaşlarına zarar verme gibi sorunlar yaşanmış.

İletişimi değerlendirildiğinde; sınırlı göz ilişkisi olan, mimikleri son derece az, duygularını ifade etmede güçlük yaşayan ve uzun cümleleri anlama ve yorumlamada zorlanan bir çocuk olarak tanımlanmaktadır. Sosyal ilişkileri incelendiğinde, arkadaş edinme ve okula devam ile ilgili yoğun sorunlar yaşadığı, kızlara karşı olan cinsel içerikli yaklaşımları ve diğer arkadaşlarıyla öfke kontrolünde yetersizlik ve saldırganlık tutumları yüzünden belirgin sorunlar yaşadığı görülmüştür. İlk dört yıl okul başarısının çok iyi, sosyal uyumunun da orta düzeyde olduğu, ancak altıncı sınıftan sonra okul başarısında düşme ve lisede de okul reddi ve sınıfta mastürbasyon yapma sonrası disiplin cezası alma gibi ciddi sorunlar yaşadığı öğrenilmiştir. İlgili alanları sorgulandığında hastanın, uçaklara karşı aşırı bir ilgisinin olduğu, ve günün büyük bir kısmını bilgisayar başında geçirdiği, yeme konusunda kendini kontrol edemediği, belirli gıdaları fazla miktarda yediği ve 109 kiloya çıktığı, geceleri büyük bir kutunun içine girerek uyuduğu öğrenilmiştir.

İzlem sürecinde; ilkokul döneminde hiperaktivite, garip ilgi alanları ve takıntılı davranışları olsa da sosyal uyumunu sağladığı, 13 yaşından itibaren irritabilite, psikomotor eksitasyon, okulda ve evde sosyal uyumda belirgin bozulma, hiperfaji ve beden sağlığını bozacak düzeyde kilo alma, cinsel dürtülerde artış, akademik başarıda düşüş ve okul reddinin ortaya çıktığı görülmüştür. Hasta bipolar duygudurum bozukluğu tanısı ile lityum, risperidon ve ziklopentiksol tedavileri kullanmış ve irritabilite, cinsel dürtülerde artış, psikomotor eksitasyonlarda azalma olduğu, evde ve okuldaki uyum sorunlarının ise devam ettiği belirlenmiştir.

**Olgu 4:** On beş yaşında erkek hasta ilk kez 10 yaşında, dikkat sorunları ve sosyal ilişkilerde sorun yakınmalarıyla bölümümüze getirilmiştir. Aile ilk kez anaokuluna gittiğinde uyum sorunlarını fark etmiş. Kendi dünyasında yaşayan, etkinliklere katılmayan, kendi isteklerine göre hareket eden, yönergelere uymayan bir çocuk olarak tanımlanmış ve anasınıfını tekrar etmesi önerilmiş. Okumayı kendi kendine öğrenmiş, sayılarla çok ilgiliymiş.

İletişim açısından göz teması ve sözel ifadeleri kısıtlı, kendiliğinden konuşması yetersiz bir çocuk olarak tanımlanmaktadır. Sosyal ilişkiler alanında arkadaş ilişkilerinde yetersizlik, diğerlerinin ihtiyaçlarını, isteklerini, ilgilerini, duygularını anlayamama, farkına varamama, paylaşım içinde olamama, arkadaşları ile selamlaşma gibi sosyal kuralları yerine getiremememe, konuşmayı kendiliğinden başlatıp sürdürememe, empati, espri yapma, şakalaşabilme becerilerinde yetersizlik, esnek olamama, sabit fikirlere sahip olma gibi özellikler nedeniyle yoğun sorunlar yaşadığı belirlenmiştir. Okulda, konsantrasyon sorunları, sevmediği derslere karşı ilgisizliği olmakla birlikte akademik başarısının iyi olduğu ama akran ilişkilerinde belirgin sorun yaşadığı öğrenilmiştir. İlgili alanları sorgulandığında hastanın, bilgisayar oyunlarına aşırı düşkün

olduğu, birçok oyunda oyunların son bölüme kadar geldiği ve gününü büyük bir kısmını bilgisayar başında geçirdiği öğrenilmiştir.

İzlem sürecinde; sosyal uyum sorunlarının liseye başlamayla birlikte arttığı, anksiyöz ve depresif bulgularının belirginleştiği ve pasif suicid fikirlerinin ortaya çıktığı görülmüştür. Hastanın majör depresif bozukluk tanısı nedeniyle kullandığı sertalin ve risperidon tedavisi ile depresif belirtilerinin gerilediği ve suicid fikirlerinin kaybolduğu belirlenmiştir.

**Olgu 5:** On beş yaşında kız hasta, ilk kez 11 yaşında sosyal ilişkilerde sorun ve yaşından daha küçük bir çocuk gibi davranma yakınmalarıyla bölümümüze getirilmiştir. Okul öncesi dönemde belirgin bir sorun tanımlanmamakla birlikte, çekingen, arkadaş edinemeyen ve hep aynı oyuncakla oynama ya da aynı giysiyi giyme gibi sosyal uyumunu olumsuz etkileyen davranışları olduğu tanımlanmaktadır.

İletişimi değerlendirildiğinde; sınırlı göz ilişkisi olan, kendi duygularını ifade etme ve karşısındakinin duygularını anlamada güçlük yaşayan bir çocuk olarak tanımlanmaktadır. Sosyal ilişkilerde genellikle yalnız bir çocuk olduğu, sosyal ilişkileri başlatıp sürdürmede belirgin sorunlar yaşadığı görülmüştür. Şu an lisede olduğu ve eğitimini ilk yıllarından bu yana sosyal uyum sorunları dışında belirgin bir akademik sorun yaşamadığı öğrenilmiştir. İlgili alanları sorgulandığında hastanın, Fransa ve Fransızca konusuna aşırı ilgisinin olduğu, günlük etkinliklerinin çoğunun bu konularda olduğu öğrenilmiştir.

İzlem sürecinde; ilk okul yıllarında çekingen özellikler dışında önemli bir sorun yaşanmadığı ancak ortaokul sonunda arkadaş ilişkilerinin ve sosyal sorunların belirgin hale geldiği, televizyondan korkup bu yüzden televizyon seyretmediği, evdeki sabun, şampuan, deterjan gibi temizlik maddelerinin kendisine zarar vereceği kaygısıyla onlardan uzak durmaya çalıştığı öğrenilmiştir. Obsesif kompulsif bozukluk tanısı ile sertralin tedavisi kullanan hastanın son görüşmesinde, obsesif belirtilerinin ve anlamsız korkularının ortadan kalktığı, sosyal uyum sorunlarının gerilediği ancak Fransızca ve Fransa ile ilgili düşünce uğraşlarının halen devam ettiği belirlenmiştir.

Hastaların sosyodemografik özellikleri ve hastalık belirtileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

## Tartışma

Asperger bozukluğunda psikososyal uyumu etkileyen değişkenler olarak tanımlanan, hastalığa ait özellikler, hastanın bilişsel kapasitesi, ek ruhsal hastalıklar, aile ve çevresel faktörler değerlendirildiğinde; sunulan 5 olgunun tümünde ergenlik döneminde sosyal uyum sorunlarının arttığı ve ek ruhsal bozuklukların ortaya çıktığı ya da şiddetini arttırdığı görülmüştür. Literatürle uyumlu olarak duygudurum bozuklukları, yıkıcı davranış bozuklukları ve anksiyete bozuklukları Asperger bozukluğu olan hastalarda sıklıkla karşımıza çıkan bozukluklar olarak görülmüştür (1,3-5,8-10).

**Tablo 1.** Olguların sosyodemografik özellikleri ve hastalık belirtileri

Özellikler	1. Olgu (F)	2. Olgu (C)	3. Olgu (S)	4. Olgu (A)	5. Olgu (B)
Yaş/tanı yaşı	17/11	13/8	16/4	15/10	15/11
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek	Kız
Eğitim durumu	Lise-3 (Geçmişte kısa süre özel eğitim)	İlköğretim-6 (Özel eğitim alıyor)	Lise-2 (Geçmişte özel eğitim almış)	Lise-2 (Özel eğitim almıyor)	Lise-2 (Özel eğitim almıyor)
İlk semptomlar	Dikkat sorunları, sözel ifade yetersizliği değişik ilgi alanları	Davranış sorunları, hiperaktivite, ellerde tekrarlayıcı hareketler	Hiperaktivite, sosyal ilişkilerde sorun, kendi etrafında dönme	Dikkat sorunları, sosyal ilişkilerde sorun	Sosyal ilişkilerde sorun İmmatürite
İzlem süresi	6 yıl	5 yıl	7 yıl	3 yıl	3 yıl
Ergenlikte eklenen sorunlar	Sosyal uyum sorunları Depresif duygudurum	Cinsel dürtülerde artış İrritabilite Agresyon	Cinsel dürtülerde artış, agresyon, impulsivite insomnia, psikotor aktivitede artış,	İrritabilite, agresyon, depresif duygudurum, anksiyete suicid fikirleri	Obsesif düşünce, takıntılı uğraşlar, sosyal uyum sorunları
Tanı	Asperger bozukluğu, major depresyon	Asperger bozukluğu Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu	Asperger bozukluğu, bipolar bozukluk	Asperger bozukluğu, major depresyon	Asperger bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk
Psikofarmakolojik tedavi	Fluoksetin, sertralin	Metil fenidat, risperidon	Lityum, risperidon, züklopentiksol	Sertralin, risperidon	Sertralin
Son durum KGIÖ-Ş-KGIÖ-I skorları	İleri derecede düzelme KGIÖ-Ş: 5 KGIÖ-I: 2	Kısmi düzelme KGIÖ-Ş: 6 KGIÖ-I: 3	Kısmi düzelme KGIÖ-Ş: 6 KGIÖ-I: 3	İleri derecede düzelme KGIÖ-Ş: 5 KGIÖ-I: 2	İleri derecede düzelme KGIÖ-Ş: 4 KGIÖ-I: 2

KGIÖ-Ş: Global izlem ölçeği-şiddet, KGIÖ-I: Klinik global izlenim ölçeği-düzelme

On bir yıllık çalışmaların değerlendirildiği bir derlemede; Asperger bozukluğu olan hastalarda, mutsuzluk, yalnızlık, anksiyete gibi depresif belirtilerin normal gruptan daha fazla görüldüğü ve majör depresyon tanısı oranının %17-70 arasında değiştiği belirlenmiştir. Yetişkin hastalarda tek majör epizod oranı %70, tekrarlayan epizodlar ise %50 oranında saptanmıştır (4,8). Bu olgu serisinde de görüldüğü gibi ergenlik dönemine gelen iki hastada majör depresyon tanısı konmuş ve tedavi ile hastalarda ileri derecede düzelmeye elde edilmiştir. Ergenlik ve yetişkinlik dönemlerine gelen Asperger bozukluğu olan hastalarda majör depresyon eklenme riskinin yüksek olduğu ve tedavi ile klinik görünümde düzelmeler olabileceği unutulmamalıdır. Asperger bozukluğu olan hastaların ergenlik döneminde yaşadığı sosyal ilişki güçlükleri, akranlarla iletişim sorunları yanı sıra, depresif bozukluk belirtilerinden suikid fikirlerinin mutlaka sorgulanmasının önemli olduğu düşünülmektedir. Sosyal yetersizliklerin getirdiği kendilik değerinde düşüklük ve yalnızlık, emosyonlarını ifade etmedeki yetersizlikler ve sosyal destek alamamanın depresif bozukluğa olduğu kadar suikid düşünce ve girişimlerine de yol açabileceği belirtilmektedir (11). Literatürde de Asperger bozukluğu olan bireylerde suikid fikirleri ve girişimlerinin sık olduğu bildirilmektedir (7).

Asperger bozukluğu tanıları bir hastamıza bipolar bozukluk tanısı konmuş ve duygudurum düzenleyici ilaç kullanılmıştır. Literatürde Asperger bozukluğu hastalarında bipolar bozukluk komorbiditesiyle ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Ergen ve genç yetişkin hastalarla yapılan bir çalışmada 44 hastanın 16 tanesinde duygudurum bozukluğu saptandığı ve bunların 12'sinin (%75'inin) bipolar bozukluk tanısı aldığı bildirilmektedir (9). Yetişkin hastalarla yapılan bir başka çalışmada ise 54 Asperger bozukluğu tanıları hastada bipolar bozukluk %9 oranında saptanmıştır (8). Bir başka çalışmada da 16-60 yaş arası 65 Asperger bozukluğu olan hastanın 10'unda (%8) bipolar bozukluk saptanmıştır (10).

Bu yazıda yer alan 15 yaşındaki kız hastanın sosyal uyumunu ve yaşam kalitesini en fazla bozan belirti takıntılı uğraşları ve obsesif düşünce içeriği olmuştur. Hastanın tedaviden yararlanımının iyi olması da önemli bir bulgudur. Obsesif kompulsif bozukluk Asperger bozukluğu olan hastalarda en çok araştırılan ek tanılardan biridir. Asperger bozukluğu olan hastalarda hem yaygın anksiyete, hem sosyal anksiyete hem de obsesif kompulsif belirtilerin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Erişkin yaş grubunda hastaların %56'sının 1, %11'inin ise birden çok anksiyete bozukluğunun olduğu ve cinsiyetler arası fark bulunmadığı dikkati çekmiştir (12,13).

Bu yazıda olgu serisinin en küçüğü olan 13 yaşındaki hastanın DEHB ek tanısı alması ve tedaviden kısmen yararlanması dikkat çekicidir. Daha küçük yaş gruplarında Asperger bozukluğuna en sık eşlik eden tanının dikkat eksikliği hiperaktivite olduğuna ilişkin çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda, Asperger bozukluğu tanıları hastaların %71-100'ünde ek psikiyatrik tanı bulunduğu ve bunların da en sık sosyal anksiyete, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, karşıt olma karşı gelme bozukluğu ve majör depresif bozukluk olduğu gösterilmiştir (6,14).

## Sonuç

Hastaların tedavi özellikleri incelendiğinde; majör depresyon ve anksiyete bozukluğu ek tanıları alan hastalarda, antidepresan tedavinin etkili olduğu, bipolar bozukluk ektanısı alan hastada duygudurum düzenleyicilerinin ve yıkıcı davranış bozukluğu ek tanısı alan hastada antipsikotik ve psikostimülanın kısmen etkili olduğu görülmüştür.

İzlem sürecinde özellikle ergenlik dönemine girme ile birlikte ek ruhsal hastalıkların ortaya çıkabileceği ve bu bozuklukların erken dönemde tanınıp tedavi edilmesinin hastanın sosyal uyumunu sağlama ve işlevselliğini artırmada önemli olduğu unutulmamalıdır.

## Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışma, Hasta Onayı: Çalışma için olgulardan ve ebeveynlerinden onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafınca değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: Serpil Eremiş, Cahide Aydın, Dizayn: Serpil Eremiş, Cahide Aydın, Veri Toplama veya İşleme: Serpil Eremiş, Sezen Köse, Tezan Bildik, Burcu Özbaran, Literatür Arama: Serpil Eremiş, Sezen Köse, Analiz veya Yorumlama: Tezan Bildik, Burcu Özbaran, Yazan: Serpil Eremiş, Sezen Köse, Tezan Bildik, Burcu Özbaran.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Lehnhardt FG, Gawronski A, Volpert K, Schilbach L, Tepest R, Vogeley K. Psychosocial functioning of adults with late diagnosed autism spectrum disorders—a retrospective study. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2012;80:88-97.
2. Weiss JA, Lunskey Y. Group cognitive behaviour therapy for adults with Asperger syndrome and anxiety or mood disorder: a case series. *Clin Psychol Psychother* 2010;17:438-46.
3. Soussana M, Sunver B, Pry R, Baghdadli A. Anxiety in children and adolescents with pervasive developmental disorder without mental retardation: review of literature. *Ecnephale* 2012;38:16-24.
4. Mazonne L, Ruta L, Reale L. Psychiatric comorbidities in asperger syndrome and high functioning autism: diagnostic challenges. *Ann Gen Psychiatry* 2012;11:16.
5. Mukaddes NM, Fateh R. High rates of psychiatric co-morbidity in individuals with Asperger's disorder. *World J Biol Psychiatry* 2010;11:486-92.
6. Mukaddes NM, Hergüner S, Tanidir C. Psychiatric disorders in individuals with high-functioning autism and Asperger's disorder: similarities and differences. *World J Biol Psychiatry* 2010;11:964-71.
7. Paquette-Smith M, Weiss J, Lunskey Y. History of suicide attempts in adults with Asperger syndrome. *Crisis* 2014;35:273-7.

8. Lugnegard T, Hallerback MU, Gillberg C. Psychiatric comorbidities in young adults with a clinical diagnosis of Asperger syndrome. *Res Dev Disabil* 2011;32:1910-7.
9. Munesue T, Ono Y, Mutoh K, Shimoda K, Nakatani H, Kikuchi M. High prevalence of bipolar disorder comorbidity in adolescents and young adults with high-functioning autism spectrum disorder: a preliminary study of 44 outpatients. *J Affect Disord* 2008;111:170-5.
10. Hofvander B, Delorme R, Chaste P, et al. Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry* 2009;9:35.
11. Mikami K, Ohya A, Akasaka K, Matsumoto H. Attempted suicide of youth with Asperger's disorder. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2006;108:587-96.
12. Green J, Gilchrist A, Burton D, Cox A. Social and psychiatric functioning in adolescents with Asperger syndrome compared with conduct disorder. *J Autism Dev Disord* 2000;30:279-93.
13. Lai MC, Lombardo MV, Pasco G, et al. A behavioral comparison of male and female adults with high functioning autism spectrum conditions. *PLoS One* 2011;6:e20835.
14. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:921-9.



# Aile Merkezli Bakım Ölçeği'nin Türkçe'ye Uyarlanması Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması

## The Adaptation of Family Centred Care Scale to Turkish a Validity and Reliability Study

Deniz Altıparmak, Fatma Taş Arslan

Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Araştırma, Aile Merkezli Bakım Ölçeği'nin (AMBÖ) Türkçe'ye uyarlanması, geçerlik ve güvenirliliğinin belirlenmesi amacıyla yapıldı.

**Gereç ve Yöntemler:** Metodolojik tipteki araştırmanın verileri Konya'da bulunan iki hastanenin çocuk kliniğinde çocuğu yatmakta olan 200 anneden toplandı. Veri toplama aracı olarak çocuk ve annelere ait bilgi formu, Newcastle Hemşirelik Bakım Memnuniyet Ölçeği (NHBMÖ) ve hemşirelerin aile merkezli bakım düzeyini belirleyen AMBÖ kullanıldı. Likert tipte olan, yedi maddesi bulunan önemlilik ve tutarlılık bölümünden oluşan AMBÖ Türkçe formunun dil geçerliği çeviri-geri çeviri tekniği kullanılarak yapıldı. Kapsam geçerliğinde uzman görüşleri, kapsam geçerlik indeksi (KGI) ve sınıf içi korelasyon katsayısı (SKK) ile değerlendirildi. Ölçeğin yapı geçerliliği, birleşen geçerlik NHBMÖ puanları ile ilişkisine bakıldı. Güvenirlik analizleri madde-toplam puan, Cronbach alfa güvenirlik katsayısı ve zamana göre değişmezlik katsayısı ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Ölçeğin KGI %100, SKK 0,89 ve NHBMÖ ile korelasyon katsayısı pozitif yönde güçlü düzeyde ( $p<0,05$ ) bulundu. İç tutarlığı belirlemede madde-toplam puan güvenirlik katsayısı önemlilik bölümü için  $r=0,48-0,66$  tutarlılık bölümü için  $r=0,55-0,76$  arasında ( $p<0,05$ ), Cronbach alfa güvenirlik katsayısı önemlilik bölümü için 0,70 tutarlılık bölümü için 0,79 olarak belirlendi. Test tekrar test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p>0,05$ ) olmadığı belirlendi.

**Sonuç:** AMBÖ'nün Türkçe formunun, annelerin aile merkezli bakım düzeyini değerlendirmede kullanılabilecek geçerli ve güvenilir bir ölçek olduğu saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Aile merkezli bakım ölçeği, geçerlik, güvenirlik, çocuk, pediatri hemşiresi

### ABSTRACT

**Aim:** The research was done in order to adapt Family Centred Care Scale (FCCS) to Turkish and to determine its validity and reliability.

**Materials and Methods:** Performed as methodological research, data were collected from 200 mothers in the two hospitals in Konya. As a data pooling tool, children and mothers' information was collected from Newcastle Nursing Care Satisfaction Scale (NSNS) and FCCS providing the assessment of the level of family-centered care. The materiality and scale consists of seven sections with substance in a Likert-type language validity of the Turkish version performed using translation-back translation technique. Expert opinions were evaluated with content validity index (CVI) and intraclass correlation (ICC) in the content of validity. For the structure validity of the scale, the relationship between the convergent validity method and the NSNS points were studied. For the reliability analyses total item correlations and Cronbach alfa reliability coefficient were evaluated.

**Results:** The correlation coefficient were found to have a positive trend regarding FCCS CVI 100% and ICC 0.89 and compatible with NSNS. Total item correlation coefficient was between 0.48 and 0.66 for significance part and between 0.55 and 0.76 consistency part ( $p<0.05$ ). And it was determined that Cronbach alfa correlation coefficient was 0.70 for significance part and 0.79 for consistency part. There was no statistically significant difference between test-retest points ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** It has been determined that the Turkish version of Family Centred Care Scale is a valid and reliable instrument to be used in the evaluation of the level of family-centered care by mothers.

**Keywords:** Family centred care scale, validity, reliability, child, pediatric nurse

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Deniz Altıparmak, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Konya, Türkiye  
Tel.: +90 332 223 35 08 E-posta: deniz73aslan@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 21.01.2016 Kabul tarihi/Accepted: 13.04.2016



## Giriş

Çocuğun, sağlıklı birey olarak yetişmesi ve davranışlarının şekillenmesinde aile önemli bir role sahiptir (1). Herhangi bir nedenle sağlık sorunu yaşayan ve tedavilerini hastaneye yatarak almak zorunda olan çocuk ve ailelerin yaşam düzeninde değişiklikler ortaya çıkar (2). Hastaneye yatan çocuğa gereksinimlerini sağlamak için primer bakım veren kişilerle ilişkisinin devam ettirilmesi çocuk için önemlidir (3). Pediatri hemşireliğinde aile merkezli bakım; çocuk ve ailenin fiziksel, duygusal, entellektüel, sosyal, kültürel ve spritüel yönlerden bir bütün olarak ele alındığı holistik bakım yaklaşımlarını içerir (4). Aile merkezli bakım çerçevesinde, aile bakımın temelinde yer alır, aile çocuğun bakımında pediatri hemşiresi ile işbirliği sağlayarak, çocuğun primer destekleyicisidir (5). Ayrıca aile merkezli bakım, hastanede yatan çocuk ve ailesi arasındaki ilişkinin korunmasını ve devamlılığını sağlar (6). Literatürde pediatri hemşirelerinin aile merkezli bakımında, çocukların hastane ortamına daha iyi uyum sağladıkları, hızlı iyileşme dönemi gösterdikleri, ailenin öz yeterlilik duygusunun ve bakım memnuniyetinin arttığı ebeveyn ve çocuk davranışlarını olumlu yönde etkilediği, hastanede kalış süresinin azaldığı bildirilmektedir (7,8).

Türkiye'de aile merkezli bakımı değerlendiren çalışmaların çoğunlukla anket kullanılarak elde edildiği görülmektedir. Ülkemizde aile merkezli bakımın değerlendirilmesinde geçerli ve güvenilir bir ölçüm aracı yoktur. Çocuk kliniğinde çalışan hemşirelerin aile merkezli bakım anlayışını ve uyguladığı bakımlarını değerlendirebilmek için ölçek çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle annelerin bu ölçek aracılığı ile aile merkezli bakımı değerlendiren geri bildirimleri, pediatri hemşiresinin neden-sonuç ilişkili bakım yaklaşımına ışık tutarak bakım kalitesine de katkıda bulunacaktır.

Bu araştırma Aile Merkezli Bakım Ölçeği'nin (AMBÖ) Türkçe'ye uyarlamak geçerlik ve güvenirligini belirlemek amacıyla yapıldı.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma için Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan (2014/59 sayılı karar) onay alındı. Metodolojik tipteki araştırmanın evrenini, Konya ilinde bulunan iki kamu hastanesinin çocuk kliniklerinde 1 Haziran-31 Eylül 2014 tarihleri arasında yatan çocukların anneleri oluşturdu ve araştırmaya 200 anne dahil edildi. Örneklem büyüklüğü literatürde yer alan ölçek madde sayısının 5-10 katı olarak belirlendi (9). Yedi maddelik ölçek için 70 kişi alınması uygulanacak olan korelasyon katsayısı analizi için yeterli olmaması nedeniyle, alfa yanılma payı 0,05 beta yanılma payı 0,20 (%80 güçle), güvenirlilik analizlerinde madde toplam puan korelasyonlarında kabul edilebilir en alt sınır (0,20) olarak kabul edildi (10). Bu analizler sonucunda örneklem sayısı 194 kişi olarak önerilmektedir (11). Bu nedenle örnekleme 200 kişi alınmasına karar verildi.

Veriler araştırmacı tarafından yüz yüze görüşme yöntemi ile hasta odalarında annelerden toplandı. Verilerin toplanmasında, çocuk ve ebeveynlerin özelliklerini içeren genel bilgi formu, Newcastle Hemşirelik Bakım Memnuniyet Ölçeği (NHBMÖ), AMBÖ kullanıldı.

**Genel Bilgi Formu:** Çocuğun özelliklerini içeren altı soru (yaş, cinsiyet, tıbbi tanı, kronik hastalık durumu, çocuk sırası, daha önce hastaneye yatma öyküsü) ve annelerin özelliklerini içeren beş soru (yaş, çocuk sayısı, eğitim durumu, çalışma durumu, sağlık güvencesi) olmak üzere toplamda 11 sorudan oluştu.

**Newcastle Hemşirelik Bakım Memnuniyet Ölçeği:** Thomas ve ark. (12) tarafından hastanın hemşirelik bakımından memnuniyetini ölçmek amacıyla geliştirildi. Türkçe geçerlik ve güvenirlilik çalışması; Akin ve Erdogan (13) tarafından yapıldı. Ölçek beşli likert tipinde, hemşirelik bakımını içeren 19 maddeden oluşmaktadır. Memnuniyet derecesini belirlemek için ölçeği puanlamada "hiç memnun değilim=1 puan, biraz memnunum=2 puan, oldukça memnunum=3 puan, çok memnunum=4 puan, fazlasıyla memnunum=5 puan" ifadeleri yer almakta ve NHBMÖ tüm maddeleri olumlu idi. Ölçeğin puan hesaplaması ise sorulara verilen puanlar toplanır, ölçekten elde edilen maksimum puan 95, minimum puan ise 19'dur. Ölçekten elde edilen toplam puan 100'e dönüştürülerek değerlendirme yapılır. Ölçekten alınan toplam puandaki artış hastaların hemşirelik bakımından memnuniyetinin yüksek olduğunu gösterir (13). Akin ve Erdogan'ın (13) çalışmasında NHBMÖ'nün Cronbach alfa değeri 0,96 olarak bulundu. Bu çalışmada Cronbach alfa değeri 0,74 olarak elde edildi. NHBMÖ'nün çalışmamızda benzer sonuçlu geçerlik yöntemi ile AMBÖ önemlilik ve tutarlılık bölümü puanlarının karşılaştırılmasında kullanıldı.

**Aile Merkezli Bakım Ölçeği:** Curley ve ark. (14) tarafından geliştirildi. Ölçek yedi madde, önemlilik ve tutarlılık olmak üzere iki bölümden oluşur. Önemlilik ve tutarlılık bölümlerinde aynı sorular yer almaktadır. Ölçekte ebeveynlerin hastanede kaldıkları süre içerisinde verilen hemşirelik bakımının değerlendirilmesi ile ilgili sorulardan oluşmaktadır. Her madde 1-5 arasında puanlanır. Toplam puan hem önemlilik hem de tutarlılık bölümleri için 7-35 arasındadır. Ölçekte alt boyutlar bulunmamaktadır. Ölçeğin önemlilik bölümünde; ebeveynler hemşirelerin verdiği bakımın ne kadar önemli olduğunu, tutarlılık bölümünde ise hemşirelerin çocuğun bakımına ne kadar ilgi gösterdiklerini değerlendirmektedir. AMBÖ değerlendirilmesinde, önem ve tutarlılık puanları tek bir puanda birleştirilir. Belirlenen tek puan eşleşmenin yüzdellik derecesini gösterir.

**Eşleşme Yüzdesini Belirlemek:** Her bir maddenin önem ve tutarlılık puanına bakılarak ve bir maddenin önem puanı ile tutarlılık puanı aynıysa; (örneğin, önem ve tutarlık puanına 1 verilmesi) ya da tutarlılık puanı önem puanından 1 puan fazla ise (örneğin, önem puanına 1 tutarlılık puanına 2 verilmesi), ebeveynlerin pediatri hemşirelerinden beklediği bakım uygulamaları ve çocuğa verdikleri bakımın arasında olumlu bir eşleşme meydana gelmektedir. Ölçekteki maddelerde bir eşleşme sağlanmadı ise; tutarlılık puanı

önem puanından 2 ya da daha fazla olduğu durumda (örneğin, öneme 1 puan tutarlılık 3 puan olduğunda) ya da tutarlılık puanı önem puanından düşük olduğu (örneğin, önem puanına 3 tutarlılık puanına 2 verilmesi) durumda bir eşleşme meydana gelmemektedir (14). Eşleşme yüzdesi; ebeveynler hemşirelerin verdiği bakımların önemliliğini ve çocuğun bakımıyla ne kadar ilgilendiklerinin derecesini tanımlar. Önem değerlendirilmesi olmadan da tutarlılık puanı kullanılabilir. AMBÖ maddelerinin eşleşme durumu Tablo I'de verilmiştir.

**Eşleşme Yüzde Puan Hesaplaması:** Eşleşen madde sayısı ölçek maddelerinin sayısına bölünür (Örneğin,  $3/7=0,42$ ). Bir eşleşme yüzde puanı belirlemek için 100 ile çarpılarak toplam eşleşme puanı elde edilir. Eşleşme yüzdesinin yüksek puanda olması hemşirelerin ebeveynlerle ilgilendiğini ve çocuğa iyi bakım verildiğini ifade eder. Eşleşme yüzdesinin düşük puanda olması; hemşirelerin ebeveynlere yeterli ilgi göstermediklerini ve çocuğun bakımına yeterli zaman ayırmadıklarını ifade eder. Orijinal ölçeğin Cronbach alfa katsayısı önem için 0,70 ve tutarlılık için 0,90 olarak bulunmuştur. Tutarlılık maddeleri için faktör yükleri 0,86-0,92 olarak belirlenmiştir (14). Araştırmada kullanılan yöntem ve istatistiksel testler Tablo II'de verilmiştir.

## Bulgular

### Anne ve Çocuğa Ait Tanımlayıcı İstatistiklere İlişkin Bulgular

Anne ve çocuğa ait tanımlayıcı bulgular Tablo III ve Tablo IV'de verilmiştir.

Tablo I. Ölçek maddelerinde eşleşme yapılması		
Maddeleri değerlendirme kriterleri	Önemlilik	Tutarlılık
Maddelere aynı puan verilmişse	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5
Tutarlılık puanı önem puanından 1 puan fazla ise	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5
Her iki durumda da bir eşleşme meydana gelir		
Tutarlılık puanı önem puanından 2 puan fazla ise	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5
Tutarlılık puanı önem puanından düşük ise	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5
Her iki durumda da bir eşleşme meydana gelmez		

Araştırmada yer alan çocukların yaş ortalamasının  $2,96\pm 3,02$  (2 ay-17 yaş) aralığında %64'ünün kız, %61'inin ikinci çocuk olduğu, çocukların %94'ünün kronik bir hastalığı ve çocukların %80'inin daha önce hastaneye yatma deneyimi olmadığı belirlendi. Çocukların aldığı tanımlar arasında en az %5 ile diabetes mellitus, akdeniz ateşi, hipertansiyon en çok %39 ile bronşit ve astımın yer aldığı belirlendi. Annelerin %45,5 okur-yazar, %92'sinin çalışmadığı, %97'nin sağlık güvencesinin olduğu ve %59'unun iki çocuğa sahip olduğu görüldü. Araştırmaya alınan annelerin yaş ortalaması  $28,77\pm 6,45$  (17-63 yaş) aralığında olduğu belirlendi.

### Aile Merkezli Bakım Ölçeği Tanımlayıcı İstatistiklerine İlişkin Bulgular

Annelerin AMBÖ'ye verdikleri puanların tanımlayıcı istatistikleri ve eşleşme oranı Tablo V'te verilmiştir.

En düşük ve en yüksek puan 1-5 arasında, önemlilik ve tutarlılık toplam ölçek puanı 7-35

arasındadır. Ölçeğin önemlilik ve tutarlılık bölümüne verilen toplam puanın en düşük 21 en yüksek 35 puan olduğu görüldü. AMBÖ eşleştirme bölümünde, tüm maddelerin eşleşme oranı %93-95 arasında bulundu.

### Aile Merkezli Bakım Ölçeği'nin Geçerlik Analizlerine Dayalı Bulgular

#### Dil ve Kapsam Geçerliği

Araştırmanın ilk aşamasında dil geçerliğine ilişkin çalışma yapıldı. Family Centred Care Scale çeviri çalışması (İngilizce'den-Türkçe'ye), iki dil bilen (İngilizce-Türkçe) alanında uzman iki öğretim üyesi tarafından ölçeğin çevirisi yapıldı. Bu çeviriler sonucunda, iki uzmandan gelen ifadeler değerlendirildi. Uzman çevirilerinde maddeler arasında farklılıklar olmadığı görüldü ve ortak bir çeviri oluşturuldu. Düzenlenen bu ifadeler tekrar (Türkçe-İngilizce) bağımsız bir dil uzmanı tarafından orijinal dile çevrildi ve farklılık olmadığı görüldü. Ölçeğin kapsam geçerliğine ilişkin değerlendirme aşamasında, ölçeğin orijinal ve Türkçe formu ölçekteki her bir maddenin ölçme derecesini değerlendirmek amacıyla pediatri

Tablo II. Aile Merkezli Bakım Ölçeği'nin geçerlik ve güvenirlik çalışmasında izlenen yöntem ve istatistiksel testler	
Yöntem	İstatistiksel testler
Ölçek geçerliği için izlenen yöntem ve istatistiksel testler	
Dil geçerliği	İki uzman tarafından İngilizce'den Türkçe'ye çevirisi yapıldı (17-19). Orijinal ölçeği bilmeyen İngilizce dil uzmanı tarafından tekrar İngilizceye çevrildi (15,17).
Kapsam geçerliği	Yedi uzman tarafından ölçek maddeleri puanlandı. Kapsam geçerlik indeksi ve Sınıf içi korelasyon katsayısı analizi uygulandı (19,21).
Yapı geçerliği	
Birleşen geçerliği/benzer sonuçlu geçerlik	Birleşen geçerliğini değerlendirmek için Pearson korelasyon katsayısı analizi uygulandı (10,17,23).
Ölçek güvenirliliği için izlenen yöntem ve istatistiksel testler	
İç tutarlılık	
Madde toplam puan güvenirliliği Cronbach alfa güvenirlik katsayısı	Madde toplam puanları ile arasındaki ilişki için pearson momentler çarpımı korelasyon analizi uygulandı (10,11) İç tutarlılığı değerlendirmek için Cronbach alfa analizi uygulandı (9,19,21).
Zamana göre değişmezlik	
Test tekrar test (aralıksız yöntem)	Wilcoxon analizi uygulandı (10,15,29).

Özellikler	n	%
Çocuğun cinsiyeti		
Kız	128	64,0
Erkek	72	36,0
Kaçıncı çocuk (çocuk sıralaması)		
Birinci çocuk	34	17,0
İkinci çocuk	123	61,5
Üçüncü çocuk	37	18,5
Dördüncü ve daha üzeri	6	3,0
Kronik hastalık varlığı		
Evet	12	6,0
Hayır	188	94,0
Daha önce hastaneye yatma öyküsü		
Evet	40	20,0
Hayır	160	80,0
Çocuğun tanısı		
Akut böbrek yetersizliği, nefrotik sendrom, pyelonefrit, idrar yolu enfeksiyonu	25	12,5
AGE, kusma, A. karın	31	15,5
Ateş, febril konvülsiyon, konvülsiyon	46	23,0
Bronşit, astım	78	39,0
Diabetes mellitus, akdeniz ateşi, hipertansiyon	10	5,0
Sinüzit + Migren	10	5,0

Özellikler	n	%
Eğitim durumu		
İlkokul	73	36,5
Ortaokul	36	18,0
Lise	91	45,5
Çalışma durumu		
Evet	16	8,0
Hayır	184	92,0
Sağlık güvencesi		
Var	194	97,0
Yok	6	3,0
Sahip olduğu çocuk sayısı		
1 çocuk	32	16,0
2 çocuk	118	59,0
3 çocuk	44	22,0
4 çocuk ve üzeri	6	3,0

hemşireliği alanında uzman yedi kişiye gönderildi. Uzmanlardan maddelerin ifade şekli ve uygunluğunu değerlendirmeleri için her maddeye 1-4 arasında (1=hiç uygun değil, 4=tamamen uygun) puan vermeleri istendi. Uzmanlar tarafından ölçeğin maddelerine en düşük (3), en yüksek (4) puan verildi. Ölçekte

yer alan ifadelerle, uzmanlardan gelen öneriler doğrultusunda, düzeltmeler yapıldıktan sonra, maddelere son şekli verildi. Kapsam geçerliğini değerlendirilmesinde kapsam geçerlik indeksi (KGI) ve sınıf içi korelasyon katsayısı (SKK) kullanıldı (KGI=%100 SKK=0,89).

#### **Yapı Geçerliği**

AMBÖ ve NHBMÖ puan korelasyonları Tablo VI'da verilmiştir.

Ölçeğin önemlilik ve tutarlılık bölümleri Pearson korelasyon analizi ile test edildi. Her iki ölçeğin puanları arasında iyi düzeyde, pozitif yönde ve istatistiksel olarak çok ileri düzeyde anlamlı bir ilişkinin olduğu belirlendi (önemlilik  $r=0,60$ ; tutarlılık  $r=0,64$ ;  $p=0,000$ ).

#### **Aile Merkezli Bakım Ölçeği Güvenirlik Analizlerine Dayalı Bulgular**

##### **İç Tutarlılık**

İç tutarlılığı belirlemede madde toplam puan güvenirliliği ve Cronbach alfa güvenirlilik katsayısı kullanıldı. Pearson momentlar çarpımı korelasyon analizi ile incelendiğinde, maddelerin korelasyon güvenirlilik katsayılarının önemlilik bölümü için  $r=0,48-0,66$  arasında, tutarlılık bölümü için  $r=0,55-0,76$  arasında, pozitif yönde ve istatistiksel olarak çok ileri düzeyde anlamlı olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). Cronbach alfa güvenirlilik katsayısı uygulamasında önemlilik  $\alpha=0,70$  tutarlılık bölümü  $\alpha=0,79$  olarak bulundu. AMBÖ verilen yanıtların yüzdesi ve madde-toplam puan korelasyonları Tablo VII'de verilmiştir.

##### **Zamana Göre Değişmezlik**

AMBÖ test ve tekrar test puan ortalamalarını karşılaştırılması Tablo VIII'de verilmiştir. AMBÖ'nün zamana göre değişmezliğini değerlendirmek için güvenirlilik analizi olarak birinci ve ikinci uygulamadan elde edilen puan ortalamaları Wilcoxon analizi ile karşılaştırıldı. Yaklaşık üç saat ara ile yapılan iki ölçümün puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ).

## **Tartışma**

#### **Aile Merkezli Bakım Ölçeği Geçerlik Analizlerine Dayalı Bulguların Değerlendirilmesi**

Bir ölçme aracında öncelikle olması gereken özellik geçerliliğidir, bir ölçme aracı güvenilirlik taşısa bile her zaman geçerli olmayabilir. Bu nedenle ölçme araçlarında öncelikle geçerliğin sağlanması gerekmektedir (15). Geçerlik bir veri toplama aracının, incelemeyi amaçladığı kuram, kavram ya da değişkenle ilgili bileşenleri ne derecede kapsadığını ya da yansıttığını yargılandığı önemli bir niteliktir (15,16). AMBÖ ile ilgili geçerlik çalışmasında dil geçerliği, kapsam geçerliği ve yapı geçerlik analizleri kullanılmıştır.

##### **Dil Geçerliğinin Değerlendirilmesi**

Araştırmanın evrenini oluşturan bireylerin ana dilden farklı dillerde yazılmış örneklerin ilgili dile çevirisinin ve uyarlamasının yapılmasıdır. Öncelikle yazılı iletişim kurularak, orijinal ölçeğin kullanım izni alınır. Ölçeğin tam metni ve değerlendirme sistemi istenir. Ölçeğin çevrilen dilde anlamlı olması için gereken dönüştürmelerin yapılması ve çevrilen

**Tablo V. Annelerin Aile Merkezli Bakım Ölçeği'ne verdikleri puanların tanımlayıcı istatistikleri ve eşleşme oranı (n=200)**

Maddeler	Bölüm A önemlilik		Bölüm B tutarlılık		Eşleşme	
	En düşük/ en yüksek puan*	$\bar{X} \pm SS$	En düşük/ en yüksek puan*	$\bar{X} \pm SS$	n	%
Hemşireler bana iyi karşılandığımı hissettirirler	4-5	4,29±0,46	3-5	4,45±0,55	187	93,5
Hemşireler çocuğumun bakımında önemli bir yerim olduğunu hissettirirler	3-5	4,28±0,49	3-5	4,46±0,57	189	94,5
Hemşireler çocuğumun hemşirelik bakımını planlarken beni ekibin değerli bir üyesi sayarlar	3-5	4,33±0,56	3-5	4,54±0,57	190	95,0
Hemşireler yaptıkları hemşirelik bakımı hakkında açıklama yaparlar	3-5	4,22±0,67	3-5	4,46±0,64	188	94,0
Hemşireler çocuğumun durumunda olabilecek değişiklikler hakkında açıklama yaparlar	3-5	4,14±0,75	3-5	4,40±0,65	186	93,0
Hemşireler iyi bakım verildiğini çocuğuma hissettirirler	3-5	4,24±0,75	3-5	4,44±0,64	190	95,0
Hemşireler çocuğuma verdikleri bakımın iyi olduğunu bana hissettirirler	2-5	4,35±0,71	3-5	4,52±0,64	190	95,0
Toplam	21-35	29,84±2,66	21-35	31,26±2,82		

\*Her bir maddeden alınabilecek

**Tablo VI. Aile Merkezli Bakım Ölçeği önemlilik ve tutarlılık bölümü ile Newcastle Hemşirelik Bakım Memnuniyet Ölçeği puanlarının korelasyonu**

Ölçekler	r	p
AMBÖ önemlilik	0,60	0,000
AMBÖ tutarlılık	0,64	0,000

AMBÖ: Aile Merkezli Bakım Ölçeği

dili kullanan bireylerin normlarına göre standardize edilmesi, uyarlama işleminin temelini oluşturur (17-19). Çalışmada AMBÖ geçerlik çalışması için ilk olarak dil geçerliği sağlandı.

#### Kapsam Geçerliğinin Değerlendirilmesi

Kapsam geçerliği bir bütün olarak ölçeğin ve ölçekteki her bir maddenin ölçülmek istenen kavramı ve kavram dışında farklı kavramları içerip içermediğini değerlendirmek amacıyla yapılır (19,20). Kapsam geçerliğinde sınıf içi korelasyon katsayısı, test tekrar test yönteminin, testi iki yarıya bölme ve paralel testler güvenilirliğinin hesaplanmasında kullanılmaktadır (21). Kapsam geçerliği bir ölçme aracının ölçülmek istenen nitelikleri kapsayabilme derecesidir (15). AMBÖ'nün kapsam geçerliğini test etmek ve değerlendirmek için yedi uzmandan görüş alınmıştır. Ölçek uyarlama ve geliştirme çalışmalarında başvurulan uzman sayısının "en az üç" veya "yirmi" gibi kalabalık bir grupla değerlendirilebileceği belirtilmiştir (22). Sınıf içi korelasyon katsayısı aynı değişkenin tekrarlı ölçümlerini analiz eder. Uzmanların ölçek maddelerinin anlatım şekli ve içeriği konusundaki önerileri değerlendirilmiş ve bazı maddelerin ifadelerinde küçük düzeltmeler yapıldıktan sonra uygulandı. Bu çalışmada AMBÖ'nün KGI %100, sınıf içi korelasyon katsayısı ise 0,89 olarak bulundu. KGI ve sınıf içi korelasyon katsayısı tekniği ile değerlendirilen uzman görüşleri arasında uyum olduğu saptandı. Bu sonuç doğrultusunda AMBÖ'nün Türk kültürüne uygun ve uzmanlar arasında görüş birliği olduğu, kapsam geçerliğinin sağlandığı görüldü.

#### Yapı Geçerliğinin Değerlendirilmesi

Yapı geçerliğinin değerlendirilmesinde birleşen geçerlik yöntemi kullanıldı. Birleşen geçerlik; benzer özellikleri ölçtüğü bilinen daha önce geçerlik ve güvenilirliği sağlanmış ölçüm aracının araştırma grubu üzerinde uygulanması ve elde edilen değerlerin ölçüm aracı ile karşılaştırılmasıdır (23). Karşılaştırmada ölçüm sonuçları arasında korelasyon katsayısı ve anlamlılık düzeylerine bakılır (10,24). Bu çalışmada Türkçe'ye uyarlanan AMBÖ'nün NHBMÖ ile uyumu Pearson korelasyon analizi ile test edildi, her iki ölçeğin puanları arasında iyi düzeyde, pozitif yönde ve istatistiksel olarak çok ileri düzeyde anlamlı bir ilişkinin olduğu (önemlilik  $r=0,60$ ; tutarlılık  $r=0,64$ ;  $p=0,000$ ) ve iki ölçek puanları arasında uyumun olduğu ölçeğin istenilen özelliği ölçmede geçerli olduğu bulundu.

#### Aile Merkezli Bakım Ölçeği'nin Türkçe Formunun Güvenirliğinin Değerlendirilmesi

Güvenirlik ölçme amaçlı veri toplama araçları için her zaman gerekli olan bir niteliktir (9,16,25). Ölçme aracında güvenilirliği duyarlılık, kararlılık ve tutarlılık olarak üç özellikte değerlendirilir (15). Güvenirlik türleri zamana göre değişmezlik, bağımsız gözlemler arası uyum ve iç tutarlılıktır (22). Araştırmada güvenilirliği belirlemede iç tutarlık ve zamana göre değişmezlik yöntemi kullanıldı.

#### İç Tutarlılık Katsayısının Değerlendirilmesi

**a. Madde Toplam Puan Güvenirliği:** Ölçeğin her maddesi hakkında bilgi verir. Hangi madde uygun ya da hangi maddeyi değiştirmemiz gerekir (10).

**b. Cronbach Alfa Güvenirlik Katsayısı:** Cronbach alfa yöntemindeki amaç; ölçekte yer alan maddelerin birbiri ile uyum düzeylerini ortaya çıkarmaktır. Literatüre bakıldığında güvenirlüğün 0,70-0,80 arasında olmasının aracı çalışmalarda kullanılması için yeterli olduğu ifade edilmektedir (15,22). İç tutarlığın değerlendirilmesinde madde toplam puan analizi ve Cronbach alfa katsayısı kullanılmıştır. Madde toplam korelasyonu yorumlamada kabul edilebilir katsayının Karagöz'e (9) göre ölçeğin korelasyon katsayılarının negatif olmaması

Maddeler	Bölüm A Hemşirelerin bunu yapması sizin için ne kadar önemli?			Bölüm B Hemşireler sizce bunu ne kadar tutarlı yapıyorlar?		
	Çok önemli/ Önemli*	Madde toplam puanları r	p	Çok tutarlı/ Tutarlı**	Madde toplam puanları r	p
Hemşireler bana iyi karşılandığımı hissettirirler	29,5/100	0,59	0,000	47,0/97,5	0,74	0,000
Hemşireler çocuğumun bakımında önemli bir yerim olduğunu hissettirirler	30,5/98,0	0,61	0,000	50,0/96,0	0,76	0,000
Hemşireler çocuğumun hemşirelik bakımını planlarken beni ekibin değerli bir üyesi sayarlar	37,0/95,5	0,62	0,000	57,5/96,5	0,72	0,000
Hemşireler yaptıkları hemşirelik bakımı hakkında açıklama yaparlar	35,5/86,0	0,66	0,000	53,5/92,0	0,66	0,000
Hemşireler çocuğumun durumunda olabilecek değişiklikler hakkında açıklama yaparlar	36,0/77,5	0,66	0,000	48,5/91,0	0,64	0,000
Hemşireler iyi bakım verildiğini çocuğuma hissettirirler	42,5/81,0	0,62	0,000	52,0/92,0	0,59	0,000
Hemşireler çocuğuma verdikleri bakımın iyi olduğunu bana hissettirirler	48,5/87,0	0,48	0,000	60,0/92,0	0,55	0,000

\*Çok önemli seçeneğini işaretleyenler/çok önemli=5 ve önemli=4 seçeneğini işaretleyenlerin toplam yüzdesidir  
\*\*Çok tutarlı seçeneğini işaretleyenler/çok tutarlı=5 ve tutarlı=4 seçeneğini işaretleyenlerin toplam yüzdesidir

Ölçek	İlk Uygulama $\bar{X} \pm SS$	İkinci Uygulama $\bar{X} \pm SS$	z	p
AMBÖ önemlilik	30,03±2,44	30,39±3,31	0,459	0,646
AMBÖ tutarlılık	32,16±3,33	32,52±3,24	0,347	0,728

AMBÖ: Aile merkezli bakım ölçeği

ve 0,25'den büyük olması istenir. Öner'e (17) göre 0,30 ve üzeri olması istenir (22). Bu çalışmada AMBÖ'nün madde-toplam puan korelasyon katsayılarının, korelasyon güvenirlik katsayısının önemlilik formu için  $r=0,48-0,66$  arasında, tutarlılık formu ise  $r=0,55-0,76$  arasında, pozitif yönde ve istatistiksel olarak çok ileri düzeyde anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p<0,001$ ). AMBÖ Türkçe formunun önemlilik ve tutarlılık bölümlerinin tüm maddeleri ölçeğin toplam puanı ile yeterli korelasyon gösterdiği ve madde güvenirliliğinin yüksek olduğu bulunmuştur. Alfa katsayısı ile bir ölçekteki soruların, belirli gruplar halinde aynı türden bir yapıyı oluşturup oluşturmadıkları belirlenir. Cronbach alfa katsayısı 0,60-0,80 arasında ise ölçek oldukça güvenilirdir (9). AMBÖ Türkçe'ye uyarlanan formun iç tutarlılığını test eden Cronbach alfa güvenirlik katsayısı uygulamasında önemlilik bölümü  $\alpha=0,70$  tutarlılık bölümü  $\alpha=0,79$  olarak bulunmuştur. Bu sonuca göre ölçeğin oldukça güvenilir olduğu belirlenmiştir. Orijinal ölçeğin Cronbach alfa katsayısı önemlilik bölümü  $\alpha=0,70$  tutarlılık bölümü  $\alpha=0,90$  olduğu belirtilmiştir (14). Bu sonuçlar doğrultusunda orijinal ölçekle Türkçe'ye uyarlanması yapılan AMBÖ güvenirlik sonuçlarının uyumlu olduğu bulunmuştur.

### Zamana Göre Değişmezliğin Değerlendirilmesi

**Test Tekrar Test:** Test tekrar test güvenirliliği zamana göre değişmezlik ilkesini temsil eder. Aracın değişik zamanlardaki yinelenmeli ölçümlerde benzer ölçüm değerlerini sağlama özelliği ile ilgilendir (19). Test tekrar test yönteminde ölçme aracı belli bir gruba aralıksız olarak belli bir zaman sonra tekrar uygulanır ölçüm aracından elde edilen puanlar ve ölçeğin her maddesine verilen puanlar karşılaştırılır (15).

Bu çalışmada üç saat ara ile yapılan iki ölçümün puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Önemlilik  $p=0,646$  tutarlılık  $p=0,728$  ( $p>0,05$ ) olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre ölçeğin zamana göre değişmediği belirlenmiştir.

### Sonuç

AMBÖ'nün Türkçe'ye uyarlanabildiği ve geçerli, güvenilir bir araç olduğu belirlenmiştir. Bu aracın çocuk kliniklerinde aile merkezli bakımı değerlendiren ebeveynlerin geri bildirimleri neticesinde pediatri hemşiresinin bakım kalitesine katkı sağlayarak hemşire ve ebeveyn arasında anlayış, güvene dayalı işbirliğinin sürdürüleceği, bunun neticesinde çocuk ve ailelerin anksiyete düzeyini azaltarak memnuniyet düzeyinin artacağı ve verilen bakımların değerlendirilebileceği, bu ölçeğin pratik bir değerlendirme aracı olarak kolaylıkla ve kısa sürede uygulanabilmesi ve ayrıca tüm çocuk kliniklerinde kullanılabilir olması nedeniyle aile merkezli bakımın değerlendirilmesinde bir ölçüm aracı olarak benimsenmesi düşünülmüştür.

### Teşekkür

Çalışmamızda kullanılan istatistiksel analizler konusunda desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Saniye Çimen'e çok teşekkür ederiz.

### Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmaları etik kurulundan (2014/59 sayılı karar) onay alındı, Hasta Onayı: Çalışmamıza katılan annelerden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışındaki kişilerce değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: Deniz Altıparmak, Fatma Taş Arslan, Dizayn: Deniz Altıparmak, Veri Toplama veya İşleme: Deniz Altıparmak, Analiz veya Yorumlama: Deniz Altıparmak, Fatma Taş Arslan, Saniye Çimen, Literatür Arama: Deniz Altıparmak, Yazarlar: Deniz Altıparmak, Fatma Taş Arslan.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir,

Finansal Destek: Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 14102036 proje numarası ile desteklenmiştir.

### Kaynaklar

- Shields L, Pratt J, Hunter J. Family-centered care, a review of qualitative studies. *J Clin Nurs* 2006;15:1317-23.
- Er M. Çocuk hastalık anne-babalar ve kardeşler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006;49:155-68.
- Boztepe H. Pediatri hemşireliğinde aile merkezli bakım. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci* 2009;1:88-93.
- Törüner E, Büyükgönenç L. Çocuk sağlığı temel hemşirelik yaklaşımları.1. Baskı, Ankara, Göktuğ yayıncılık, 2012. p. 22-30.
- Newton MS. Family centred care: current realities in parent participation. *Pediatr Nurs* 2000;26:164-8.
- Conk Z, Başbakkal Z, Yardımcı F. Çocuk sağlığına genel bakış. İçinde: Conk Z, Başbakkal Z, Yılmaz HB, Bolışık B (eds). *Pediatri Hemşireliği*, 1. Baskı. Ankara, Akademisyen Yayınevi, 2013. p. 1-48.
- Byers JF, Lowman LB, Francis J, et al. A quasi experimental on individualized, developmentally supportive family-centered care. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2006;35:105-15.
- Kamerling SN, Lawler LC, Lynch M, Schwartz AJ. Family-centered care in the pediatric post anesthesia care unit: changing practice to promote parental visitation. *J Perianesth Nurs* 2008;23:5-16.
- Karagöz Y. SPSS uygulamalı biyoistatistik, 1.Baskı. Ankara, Nobel Yayıncılık, 2014. p. 157-65.
- Baydur H, Eser E. Uygulama, yaşam kalitesi ölçeklerinin psikometrik çözümlenmesi. *Sağlıkta Birikim* 2006;1:99-123.
- Akgül A. Tıbbi araştırmalarda istatistiksel analiz teknikleri, 3.Baskı, Ankara, Emek ofset, 2005. p. 50-2.
- Thomas LH, McColl E, Priest J, Bond S, Boys RJ. Newcastle satisfaction with nursing scales: an instrument for quality assessments of nursing care. *Qual Health Care* 1996;5:67-72.
- Akin S, Erdogan S. The Turkish version the newcastle satisfaction with nursing care scale used on medical and surgical patients. *J Clin Nurs* 2007;16:646-53.
- Curley M, Hunsberger M, Harris SK. Psychometric evaluation of the family-centred care scale for pediatric acute care nursing. *Nurs Res* 2013;62:160-8.
- Seçer İ. SPSS ve Lisrel ile pratik veri analizi, analiz ve raporlaştırma. 1.Baskı. Ankara, Anı yayıncılık, 2013. p. 171-81.
- Erefe İ. Veri toplama araçlarının niteliği. İçinde: Erefe İ (ed) *Hemşirelikte Araştırma, İlke, Süreç ve Yöntemleri*, 4. Baskı, Ankara, Hemşirelikte Araştırma ve Geliştirme Derneği-HEMAR-GE, 2012. p. 169-87.
- Öner N. Türkiye'de kullanılan psikolojik testler. 3. Basım, İstanbul, Boğaziçi Üniversitesi yayınları, 1997. p. 23-6.
- Gözüm S, Aksayan S. Kültürlerarası ölçek uyarlaması için rehber II: psikometrik özellikler ve kültürlerarası karşılaştırma. *Hemşirelik Araştırma Geliştirme Dergisi* 2003;4:9-14.
- Esin MN. Veri toplama yöntem ve araçları, Veri toplama araçlarının güvenilirlik ve geçerliği. İçinde: Erdoğan S, Nahcivan N, Esin MN (eds). *Hemşirelikte Araştırma, süreç, uygulama ve kritik*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2014. p. 223-33.
- Yurdugül H. Ölçek geliştirme çalışmalarında kapsam geçerliği için kapsam geçerlik indekslerinin kullanılması. XIV.Ulusal eğitim bilimleri kongresi Pamukkale Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi, Denizli, 2005. p. 1-6.
- Alpar R. Spor, Sağlık ve Eğitim Bilimlerinde Örneklerle Uygulamalı İstatistik ve Geçerlik-Güvenirlik, 3.Baskı. Ankara, Detay Yayıncılık, 2014. p. 480-3.
- Tavşancıl E. Tutumların ölçülmesi ve SPSS ile veri analizi. Ankara, Nobel yayın dağıtım, 2002. p. 3-58.
- van Saane N, Sluiter JK, Verbeek JH, Frings-Dresen MH. Reliability and validity of instruments measuring job satisfaction a systematic review. *Occup Med (Lond)* 2003;53:191-200.
- Gözüm S, Aksayan S. Kültürlerarası ölçek uyarlaması için rehber II, psikometrik özellikler ve kültürlerarası karşılaştırma. *Hemşirelik Araştırma Geliştirme Dergisi* 2003;5:3-14.
- Ercan İ, Kan İ. Ölçeklerde güvenilirlik ve geçerlik. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;30:211-6.



# Interruptions During Pediatric Medication Preparation and Administration

## Pediatric İlaç Hazırlama ve Uygulama Sırasında Yaşanan Bölünmeler

Suzan Özkan<sup>1</sup>, Gülseren Kocaman<sup>2</sup>, Candan Öztürk<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Şifa University Faculty of Health Sciences, Department of Nursing, Izmir, Turkey

<sup>2</sup>Dokuz Eylül University Faculty of Health Sciences, Department of Nursing, Izmir, Turkey

<sup>3</sup>Istanbul Sabahattin Zaim University Faculty of Health Sciences, Department of Nursing, Izmir, Turkey

### ABSTRACT

**Aim:** Any interruption or distraction during the process of medication administration might cause a medication error.

**Materials and Methods:** This observational study examined frequency and reasons of interruptions during preparation and administration of pediatric medications. Two thousand three hundred forty four medication doses were observed during 200 medication administration round. Data regarding the interruptions that occur during the preparation and administration of medications were collected for one calendar year. Frequencies and percentage distributions were calculated for the interruptions as well as their reasons.

**Results:** An interruption of 36.1% occurred during this process. Most frequent interruption reasons are mothers, physicians and nurses. Sixty-one errors were made on total of interruptions.

**Conclusion:** Findings in this study present importance of establishment of clinical and institutional environment for nurses to safe medication administration, in terms of patient safety.

**Keywords:** Human error, interruption, medication safety, nurses, pediatric

### ÖZ

**Amaç:** İlaç uygulama sürecindeki herhangi bir bölünme ya da dikkat dağınıklığı ilaç hatasına neden olabilmektedir.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu araştırmada, hemşirelerin ilaç hazırlama ve uygulama sırasında yaşadıkları bölünmelerin sıklığı ve nedenlerinin belirlenmesinde gözlem yöntemi kullanılmıştır. İki yüz ilaç uygulama saatinde 2,344 ilaç uygulama süreci gözlemlenmiştir. İlaç hazırlama ve uygulama sırasında yaşanan bölünmelere ilişkin veriler bir takvim yılında toplanmıştır. Bölünmelerin sıklık ve yüzde dağılımı yapılmıştır.

**Bulgular:** İlaç uygulama sürecinde %36,1 oranında bölünme olmuştur. En sık bölünme nedenleri anneler, hekimler ve hemşirelerdir. Bölünmeler nedeni ile 61 hata yapılmıştır.

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları, hemşirenin güvenli ilaç hazırlama ve uygulamasına yönelik klinik ve kurumsal ortamın oluşturulmasının hasta güvenliği açısından önemini ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** İnsan hatası, bölünme, ilaç güvenliği, hemşire, pediatri

### Introduction

Any interruption or distraction during the process of medication administration might cause a medication error. Thus, this increases the damage risk to pediatric patients, who are considered to form a riskier group in terms of medication administration. In studies where qualitative, retrospective records or reported error reasons were

examined, interruptions were depicted as the reason of error (1-3). While there is a limited number of studies looking for the reasons and frequencies of errors through the observation method, there is no study aimed at determining the interruption characteristics in pediatrics.

Westbrook et al. (3) and Palese et al. (4) suggest determining and describing the factors causing interruptions in the work environment for the patient safety as well as for

### Address for Correspondence/Yazışma Adresi

Nursing, Suzan Özkan, Şifa University Faculty of Health Sciences, Department of Nursing, Izmir, Turkey

Phone: +90 232 308 00 00 E-mail: suzan.tekozkan@gmail.com

Received/Geliş tarihi: 11.01.2016 Accepted/Kabul tarihi: 23.03.2016



ensuring nurses to work under safe conditions. According to Biron et al. (5), further research is needed to better document the contribution of interruptions to medication administration errors as the available evidence is still limited. The suggestion put forward by Biron et al. (5) is of great importance as it shows the necessity of future studies to be conducted in this field. This study was carried out so as to define the frequency and reasons of interruptions that occur during the preparation and administration of medications in the pediatric ward and assess the medication errors caused by these interruptions.

### **Literature Review**

Most of the studies aiming at determining interruptions during the medication administration have recently been carried out (6). The interruption rates found in these studies which were conducted in different countries were close to one another. Biron et al. (7) observed 374 interruptions (6.3 interruption/hour) during 102 medication rounds. Kreckler et al. (8) determined 99 interruptions during 38 rounds and Palese et al. (4) detected 298 interruptions during 56 rounds. Ebright et al. (9) observed the interruptions experienced by nurses in the working environment in their study. Each nurse was monitored for 3 hours, they experienced 7-13 interruptions and each one of them was determined to have experienced approximately 19 interruptions. In the study of McGillis et al. (10), the concept of interruptions in pediatric nurses' working environment was examined and interruptions encountered significantly more frequently while preparing or administering medications were described. It was also reported that some interruptions resulted an increased risk of error.

While Pape (11) observed 484 interruptions in the control group, he observed 64 interruptions in the medsafe group during his interventional study. In another interventional study, human factors techniques were applied to determine interruptions experienced during preparation of paediatric medications through the design of environmental intervention. Interruptions were significantly reduced and staff attitudes towards the situation were considerably improved.

While the reasons of interruptions have varied by the studies, such reasons as nurses, secondary duties, telephone interviews, missing medication are placed on the top. In addition to individual reasons, a significant part of interruptions are caused by system inadequacies. In relation to the medication errors, most studies focus on reasons and solutions. However, only a few of them provide applicable solutions (11). There is a limited number of studies that suggest readjustment of the human factor and working environment with the aim of decreasing the medication errors (4,11-13). According to Reason (14), environmental factors in the system cause errors. It is required to define the factors in the system in order to decrease the interruptions and develop a safe medication administration in the institution.

### **Materials and Methods**

This study was a part of the project which observed the errors that were made during the pediatric medication

administration process (15). In this descriptive study, observation method was used in an attempt to determine the frequency and reasons of interruptions experienced by nurses during the preparation and administration of pediatric medications.

This study was conducted in the pediatric ward of a university hospital. The unit, where the newborns, intensive care, infection and metabolic disease patients between the age range of 0-18 years are hospitalized, has a capacity of 52 beds. The ward having patient rooms with one-five beds is consisted of two corridors. The medications are prepared in the medication room located in the center of the ward. The patient-to-nurse ratios vary between 1:5 and 1:11 according to the patient care intensity in the ward, where 25 nurses work. Each nurse prepares and administers the medications of patients, for whose care they are responsible. Mothers/caregivers are also present there for 24 hours to help their patients. The sample comprised of 200 medication rounds (10-12-14-18-22-02-06) administered by the nurses who were working in this ward.

Data regarding the interruptions that occur during the preparation and administration of medications were collected for one calendar year. Interruption observation form was used for defining the frequency and reasons of interruptions. This form includes starting and finishing times of the preparation and administration of medications along with spaces where the frequency and reasons of the interruption will be written down. The number and reasons of the nurses' interruptions were recorded in the form in every medication round.

A pre-test was performed in order to assess the usability of the form. Five specialists were consulted in the preparation of the observation form that was drawn up in line with clinical experience and the literature. Necessary corrections were made according to the recommendations of the specialists. A preliminary implementation of the observation form was conducted at the hospital's pediatric surgery unit by a researcher who had experience in research and pediatric clinical training with a second observer having a similar background. The necessary alterations were made in the fields that were found insufficient and a second preliminary implementation was carried out. Frequencies and percentage distributions were calculated for the interruptions as well as their reasons.

Necessary permissions were obtained from the Ethical Committee of the hospital (Dokuz Eylül University, B.30.2..0.70.10.00-3435) and the School of Nursing (Dokuz Eylül University, B.30.2..0.82.00.00/1407) where the study was conducted. Nurses were informed about the objective and method of the study, their questions were answered and their consents were also taken.

### **Results**

In this study, a total of 2344 medication administration doses were observed during 200 medication administration rounds. While the medication preparation lasted for

**Table I.** Some specifications of the observed medication doses

Variables	n (2344)	%
Interruptions		
Interrupted	847	36.1
Not interrupted	1497	63.9
Medication administration error		
Error	61	2.6
Not error	2283	97.4

**Table II.** Some specifications of the interruptions

Variables	n (847)	%
Phase		
Preparation	616	72.7
Administration	231	27.3
Reasons		
Mothers/caregivers	188	22.2
Physician	151	17.8
Other nurse	144	17.0
Missing medication	122	14.4
Care management problems	99	11.7
Visitor	66	7.8
Other personel	54	6.4
Emergency situation	23	2.7

approximately 24 minutes, the administration lasted for 36 minutes.

An interruption of 36.1 % occurred during the process of medication administration. Due to interruptions, 61 errors (2.6%) were reported on a total of 2.344 medication doses. These errors, which are made during the medication preparation, are related to dose and the use of wrong medication (Table I).

Considering the total of 847 interruptions, nurses experienced 72.7% of them during the medication preparation process and 27.3% of them during the administration process. Examining the reasons of interruptions, it was observed that the most frequent interruption reasons were mothers (22.2%), physicians (17.8%) and other nurses (17%). Missing medication in the ward (14.4%) and interruptions experienced due to the needs of patient (11.7%) were counted among other reasons (Table II).

## Discussion

In this study, a total of 2.344 medication doses were observed during 200 medication administration rounds. The fact that the data were collected in a broad period of time made it easier to define the reasons of interruptions objectively in the system. While the medication preparation lasted approximately for 24 minutes, the administration lasted for 36 minutes. Time averages of medication preparation and

administration were found out to be longer when compared to the literature. While a medication administration was reported to take approximately 34 minutes in Biron's (5) study, it was reported to last for 24 minutes in Kreckler et al. (8) study. Longer time averages found in our study could be associated with the nature of our sample since it takes a longer time to prepare and administer pediatric medications when compared to adult doses. Lack of pediatric dose of many medications, administration of doses in small amounts and the physiological features of children affect the medication preparation process of nurses negatively. Future studies aiming at determining the characteristics of interruptions experienced during the preparation and administration of pediatric doses will support the comparableness of our results.

According to the results of our study, nurses experienced interruption in approximately one third of all medication doses. While 3/4 of these interruptions were experienced during the stage of medication preparation, approximately 1/4 of them were encountered during the administration stage. In the study of Biron et al. (5), nurses experienced interruption for at least once in more than half of the medications they prepared. In the study of Westbrook et al. (3), the ratio of interruptions experienced during the stage of medication administration was reported as 53.1%. In the interventional study of Pape (11), which aimed at preventing interruptions during the medication preparation, the control group experienced 484 interruptions while the group where interventions were applied to prevent interruptions experienced 64 interruptions. This result is of paramount importance as it shows that interruptions could be reduced with the help of strategies and preventive interventions.

According to our results, 61 errors (2.6%) occurred due to interruptions during the preparation of 2344 medication doses. Most of them were related to dose as well as the preparation of wrong medications. According to the results of qualitative studies which examined the reasons of errors, interruptions ranked at the top of the factors leading to errors (1,15,16). In the study of Westbrook et al. (3), which was the first study to assess the relationship between interruptions and medication errors, it was determined that the interruption frequency increases the severity of medication error. The error severity, which is 2.3% in the absence of interruption, becomes 4.7% in the presence of four interruptions (3). Our results support the results of Westbrook et al (3). This result is also important as it sets a guide for planning the interventions aiming at preventing interruptions as study results on the ratios and reasons of medication errors made by nurses are utterly limited in the literature.

According to our results, the highest number of interruption was caused by the factor of caregivers. When their children's care management problems came into question, mothers interrupted the medication preparation and administration processes of nurses. While patient-caused interruption was placed on the top in the study of Palese et al. (4), it was reported to cause interruptions by 24.7% in the

study of Hedberg and Larsson (17). These interruptions were unpredictable and unanticipated. The number of interruptions could be decreased during the medication preparation with the help of preventive interventions. It is recommended to decrease interruptions and distractions by arranging the medication preparation room as a sterilized cockpit area (14).

One of the most common factors causing interruptions was the nurses themselves. The chitchats of nurses during the medication preparation were reported to constitute one of the primary reasons of error in other studies, as well (4,16). According to the observation data, the nurse obtains information about a study regarding a medication that is not applied before from an experienced nurse or they might prepare it together. The fact that the ward was a general pediatric ward and had a very broad patient profile was thought to influence the medication variety encountered by nurses.

In this study, another important factor leading to interruptions was found as the late arrival of medications. Late arrival of medications caused interruptions during the preparation and administration phases. Lack of medications is a problem of the system and included among the error reasons (14). System failures, resulting in interruptions during medication administration, cause interruptions more frequently when compared to other nursing activities.

Physician or personnel-originated interruptions were reported to be among the error reasons in many studies (4,8,11). On the other hand, in this study, the nurse experienced interruptions due to the questions of the group or the information they gave. These information are generally related to the changes in patient's medications. Following the physician's visit, the patient's medication doses might change, be terminated or a new medication might start. Nurses should be given information about any change as soon as it occurs for the continuity of treatment and patient safety. Just like the regular medication administration rounds, the medication management strategies might also decrease the interruptions in this area.

Nurses experienced interruptions during medication administration due to other duties related to the patient care such as performing aspiration and recording the liquid follow-up. In the study of Biron et al. (7), the direct patient care interventions were counted among the most frequent reasons of interruption. These were included in the nurse's duties. The interruption of the medication administration process could be prevented by planning the time. Emergency cases such as the patient's resuscitation are unavoidable and unexpected cases. The number of interruptions experienced during medication administration due to such cases is utterly limited.

#### **Limitations**

While the periods of medication preparation and administration were calculated, the interruption period was not calculated.

#### **Conclusion**

This study is the first of its field as it defines the frequency and reasons of interruptions in the field of pediatrics through the method of observation and shows that interruptions lead to errors. According to our results, while the interruptions occur frequently during the medication administration process, the factor causing the highest number of interruptions is caregivers. Although the interruptions might be caused by irrecusable and unpredictable conditions, they can also be caused by resolvable factors in many systems. The results of this study emphasize the importance of establishing an appropriate clinical and institutional environment for nurses to prepare and administer a safe medication to ensure patient safety.

Studies, which examine the factors that contribute to medication errors, comprise a guide for understanding the error reasons. There is a need for immediate solutions for some of the factors that contribute to errors (14,18). Accordingly, the system-centered approach is an accurate step for interventions aiming at decreasing the errors encountered during medication administration. Examining the clinical practices of nurses, it was observed that interruptions were placed at the top among the factors regarding the system. There is a need for further studies assessing the realistic interventions aiming at preventing interruptions.

#### **Ethics**

Ethics Committee Approval: Necessary permissions were obtained from the Ethical Committee of the hospital (Dokuz Eylül University, B.30.2..0.70.10.00-3435) and the school of nursing (Dokuz Eylül University, B.30.2..0.82.00.00/1407) where the study was conducted. Nurses were informed about the objective and method of the study, their questions were answered and their consents were also taken.

Peer-review: External and Internal peer-reviewed.

#### **Authorship Contributions**

Surgical and Medical Practices: Suzan Özkan, Concept: Suzan Özkan, Gülseren Kocaman, Candan Öztürk, Design: Suzan Özkan, Gülseren Kocaman, Data Collection or Processing: Suzan Özkan, Analysis or Interpretation: Suzan Özkan, Gülseren Kocaman, Candan Öztürk, Literature Search: Suzan Özkan, Writing: Suzan Özkan, Gülseren Kocaman, Candan Öztürk.

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

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

#### **References**

1. Mayo AM, Duncan D. Nurse perceptions of medication errors: what we need to know for patient safety. *J Nurs Care Qual* 2004;19:209-17.
2. Pape TM, Guerra DM, Muzquiz M, et al. Innovative approaches to reducing nurses distractions during medication administration. *J Contin Educ Nurs* 2005;36:108-16.
3. Westbrook JI, Woods A, Rob MI, Dunsmuir WT, Day RO. Association of interruptions with an increased risk and severity of medication administration errors. *Arch Intern*

- Med 2010;170:683-90.
4. Palese A, Sartor A, Costaperara G, Bresadola V. Interruptions during nurses' drug rounds in surgical wards: observational study. *J Nurs Manag* 2008;17:185-92.
  5. Biron AD, Lavoie-Tremblay M, Loisel CG. Characteristics of work interruptions during medication administration. *J Nurs Scholarsh* 2009;41:330-6.
  6. Relihan E, O'Brien V, O'Hara S, Silke B. The impact of a set of interventions to reduce interruptions and distractions to nurses during medication administration. *Qual Saf Health Care* 2010;19:e52.
  7. Biron AD, Loisel CG, Lavoie-Tremblay M. Work interruptions and their contribution to medication administration errors: an evidence review. *Worldviews Evid Based Nurs* 2009;6:70-86.
  8. Kreckler S, Catchpole K, Bottomley M, Handa A, McCulloch P. Interruptions during drug rounds: an observational study. *Br J Nurs* 2008;17:1326-30.
  9. Ebright P, Patterson ES, Chalko BA, Render ML. Understanding the complexity of registered nurse work in acute care settings. *J Nurs Adm* 2003;12:630-8.
  10. McGillis Hall, Pedersen C, Hubley P, et al. Interruptions and pediatric patient safety. *J Pediatr Nurs* 2010;25:167-75.
  11. Pape TM. Applying airline safety practices to medication administration. *Medsurg Nurs* 2003;12:77-93.
  12. Colligan L, Guerlain S, Steck SE, Hoke TR. Designing for distractions: a human factors approach to decreasing interruptions at a centralised medication station. *BMJ Qual Saf* 2012;21:939-47.
  13. Colligan L, Bass EJ. Interruption handling strategies during paediatric medication administration. *BMJ Qual Saf* 2012;21:912-7.
  14. Reason JT. *Human Error*. New York, Cambridge University Press, 2006.
  15. Ozkan S, Kocaman G, Ozturk C, Seren S. Frequency of pediatric medication administration errors and contributing factors. *J Nurs Care Qual* 2011;26:136-43.
  16. Stratton KM, Blegen MA, Pepper G, Vaughn T. Reporting of medication errors by pediatric nurses. *J Pediatr Nurs* 2004;19:385-92.
  17. Hedberg B, Larsson US. Environmental elements affecting the decision-making process in nursing practice. *J Clin Nurs* 2004;13:316-24.
  18. Vincent C. Understanding and responding to adverse events. *N Engl J Med* 2003;13:1051-6.



# *Enterobacter Cloacae* Sepsis Outbreak in Neonatal Intensive Care Unit Due to Contaminated Total Parenteral Nutrition Solution

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Kontamine Total Parenteral Beslenme Solüsyonlarına Bağlı *Enterobacter Cloacae* Sepsisi

Şükran Köse<sup>1</sup>, Esra Özer<sup>2</sup>, Zeynep Gülay<sup>3</sup>, Gülgün Akkoçlu<sup>1</sup>, Halide Tokgöz<sup>1</sup>, Neval Ağuş<sup>1</sup>, Önder Ergönül<sup>4</sup>, Recep Öztürk<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Tepecik Training and Research Hospital, Clinic of Infectious Diseases, Izmir, Turkey

<sup>2</sup>Muğla Sıtkı Koçman University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Muğla, Turkey

<sup>3</sup>Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Microbiology, Izmir, Turkey

<sup>4</sup>Koç University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Microbiology, Istanbul, Turkey

<sup>5</sup>Istanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases, Istanbul, Turkey

## ABSTRACT

**Aim:** Outbreaks have been reported in risky clinical settings such as intensive care units. The aim of this report is to address the clinical importance of the sepsis outbreak occurring in a neonatal intensive care unit.

**Materials and Methods:** On the day of the outbreak 45 neonates were hospitalized in our neonatal intensive care unit. All 13 high-risk neonates in the clinic developed signs and symptoms of septic shock after the initiation of parenteral nutrition solutions. Blood and parenteral nutrition solutions were cultured from all newborns. DNA analysis was also performed using gel electrophoresis to identify the source.

**Results:** *Enterobacter cloacae* was identified in the blood cultures of 5 patients and in 11 samples of the parenteral solutions. DNA analysis by pulsed-field gel electrophoresis revealed the same profile among the isolates of all *Enterobacter cloacae*.

**Conclusion:** The data from this investigation allow for the conclusion that the parenteral nutrition solutions were the source of the outbreak by *Enterobacter cloacae* in all 13 newborns. Although the contamination of parenteral nutrition solution may occur in several ways, we think that establishing an action plan in every neonatal intensive care unit for the systematic and strategic approach on managing the risk and crisis of a sepsis outbreak is of great importance.

**Keywords:** *Enterobacter cloacae*, newborn, sepsis, outbreak, parenteral nutrition solution

## ÖZ

**Amaç:** Salgınlar yoğun bakım servisleri gibi riskli klinik birimlerde görülmektedir. Bu makalede bir yenidoğan yoğun bakım ünitesinde gerçekleşen sepsis salgınının klinik önemini irdelemek amaçlanmaktadır.

**Gereç ve Yöntemler:** Salgın başlangıcında servismizde toplam 45 hasta yatmakta idi. Bunlar arasında yüksek riskli olan 13 hastada, uygulanan parenteral beslenme başladıktan sonra septik şok belirti ve bulguları ortaya çıktı. Tüm bebeklerin kanından ve total parenteral beslenme solüsyonlarından kültür alındı. Etken mikroorganizmayı saptamak için DNA jel elektroforezi de yapıldı.

**Bulgular:** Total parenteral beslenme solüsyonlarının 11'inde ve beş hastanın kan kültüründe *Enterobacter cloacae* üredi. Pulsed-field jel elektroforez yöntemi ile yapılan DNA analizinde tüm *Enterobacter cloacae* izolatlarının aynı profilde olduğu gösterildi.

**Sonuç:** Tüm 13 olguda yaşanan sepsis salgınının etkeni olarak parenteral beslenme solüsyonlarını kontamine eden *Enterobacter cloacae*'nin varlığı gösterilmiştir. Parenteral beslenme solüsyonunda bulaşma çok farklı nedenlerle ortaya çıkırsa bile, tüm yenidoğan yoğun bakım servislerinde sepsis salgını ile ilişkili risk ve kriz yönetimine dair sistematik ve stratejik yaklaşım için aksiyon planı oluşturulmasının önemi vardır.

**Anahtar Kelimeler:** *Enterobacter cloacae*, salgın, sepsis, yenidoğan, yoğun bakım servisi, parenteral beslenme solüsyonu

## Address for Correspondence/Yazışma Adresi

Esra Özer, MD, Muğla Sıtkı Koçman University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Muğla, Turkey  
Phone: +90 252 214 13 23 E-mail: esra.arun@gmail.com

Received/Geliş tarihi: 27.01.2016 Accepted/Kabul tarihi: 27.03.2016

## Introduction

*Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*), a saprophytic microorganism of the normal digestive flora in humans, is one of the most frequently isolated clinical species from septic patients' blood samples (1,2). Outbreaks due to exogenous *E. cloacae* infection have been reported in various clinical settings including neonatal intensive care units (NICUs). *E. cloacae* can be responsible for urinary tract infection, bloodstream infection and pneumonia in hospitalized neonates (3-5).

An important source of infection is contaminated parenteral solutions (6-10). The contamination of parenteral nutrition solution may occur in several ways including the use of components contaminated during the manufacturing process, preparation, storage and administration of the solution (6,11-13).

The aim of this paper is to address the clinical features of a sepsis outbreak in an NICU resulting from the infusion of contaminated parenteral nutrition solution.

## Materials and Methods

Tepecik Training and Research Hospital, Neonatology Clinic is a tertiary NICU and consists of 35 incubators, 15 baby cots and 16 for mechanical ventilation. Standard infection control measures are implemented in the care of all patients. Parenteral nutrition solutions are prepared in the parenteral nutrition clean room with the use of aseptic techniques under laminar flow by a single staff nurse and stored in the refrigerator on +4 °C.

On the day of the outbreak, 45 neonates were hospitalized in the clinic and 20 patients received total parenteral nutrition. Thirteen of those 20 high-risk neonates in the NICU developed signs and symptoms of septic shock after the initiation of parenteral nutrition solutions. No other patients had received this solution on that day. During an 18-hour period, 13 patients died despite prompt therapy with vancomycin and meropenem. Time of death were noted in the patients' records. Blood and parenteral nutrition solutions were cultured from all newborns. DNA analysis was also performed using gel electrophoresis to identify the source. This study was approved by Local Ethic Committee.

## Results

The laboratory examination revealed thrombocytopenia and elevated C-reactive protein in the 13 septic newborns that died in the outbreak. Clinical data are shown in Table I. Four of the 13 newborns were female. Gestational age ranged from 26 to 33 weeks (median, 28 weeks), birth weight ranged from 860 to 1.450 g (median, 1.100 g), and postnatal age ranged from 2 to 24 days (median, 9 days).

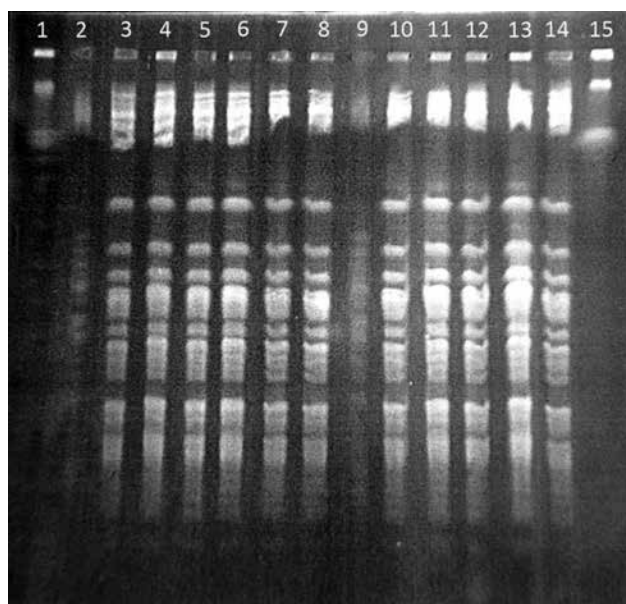
*E. cloacae* was identified in the blood cultures of 5 patients and in 11 samples of the parenteral solutions. The identification was positive in the amino acid and dextrose components of

the solutions but not the lipid component. The isolates were sensitive to aztreonam, cefuroxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefepime, piperacillin-tazobactam, amikacin, gentamicin, tobramycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, ciprofloxacin, levofloxacin, imipenem, meropenem but resistant to ampicillin, nitrofurantoin, ampicillin-sulbactam and ceftazidime. DNA analysis by pulsed-field gel electrophoresis revealed the same profile for the isolates of all *E. cloacae* (Figure 1). Swabs taken from laminar flow hoods and from the surfaces of compounding equipment were negative for *E. cloacae*. The hand swabs from the staff during the outbreak and from

**Table I.** Characteristics of the 13 neonates with nosocomial sepsis caused by *Enterobacter cloacae*

Case	Gestational age (week)	Birth weight (g)	Gender	Type of delivery	Postnatal age (day)
1	27	1000	M	Normal	24
2	27	1000	F	Normal	2
3	26	860	F	Normal	4
4	28	1100	F	Normal	17
5	31	1450	M	C/S	9
6	27	900	F	C/S	2
7	26	970	F	C/S	16
8	27	1190	F	Normal	7
9	28	1050	M	Normal	2
10	29	1200	M	C/S	16
11	33	1200	F	C/S	10
12	28	1150	F	Normal	10
13	29	1220	F	C/S	6

C/S: Cesarean section, M: Male, F: Female



**Figure 1.** DNA analysis by pulsed-field gel electrophoresis of *Enterobacter cloacae*

**Table II.** Antenatal problems, diagnosis, blood and total parenteral nutrition culture results of the patients

Case	Antenatal problems	Diagnosis	Blood culture	TPN culture
1	Perinatal asphyxia	RDS, pneumothorax	Ø	<i>E. cloacea</i>
2	None	RDS	<i>E. cloacea</i>	<i>E. cloacea</i>
3	None	RDS	<i>E. cloacea</i>	<i>E. cloacea</i>
4	P-PRM	RDS, sepsis	Ø	<i>E. cloacea</i>
5	Perinatal asphyxia	RDS, ICH	Ø	Ø
6	P-PRM	RDS, sepsis	Ø	<i>E. cloacea</i>
7	Perinatal asphyxia	RDS, PDA	Ø	<i>E. cloacea</i>
8	None	RDS	Ø	<i>E. cloacea</i>
9	None	RDS	Ø	Ø
10	Early neonatal death in previous sibling	RDS	<i>E. cloacea</i>	<i>E. cloacea</i>
11	IUGR	NEC	<i>E. cloacea</i>	<i>E. cloacea</i>
12	Perinatal asphyxia	RDS	<i>E. cloacea</i>	<i>E. cloacea</i>
13	Chorioamnionitis	RDS	Ø	<i>E. cloacea</i>

ICH: Intracranial hemorrhage, IUGR: Intrauterine growth restriction, PDA: Patent ductus arteriosus, P-PRM: Preterm premature rupture of membranes, RDS: Respiratory distress syndrome, TPN: Total parenteral nutrition, *E. cloacea*: *Enterobacter cloacea*

the nurse who prepared the parenteral nutrition solutions on the following day were also negative. Postmortem examinations confirmed the diagnosis of *E. cloacea* sepsis in all 13 patients. Table II shows that the patients were critically ill suffering from antenatal problems and complications of preterm birth and prematurity.

## Discussion

*Enterobacter* species have been recognized as increasingly frequent causes of nosocomial infections (14-16). Because a similar organism with the same pattern of antibiotic sensitivity was isolated, it is important to identify the source of contamination.

Some outbreaks caused by intrinsic contamination of the infusion solutions have been reported (9,17). Such contamination may be detected in several hospitals at the same time when a common compound is used in the parenteral nutrition solutions resulting in an intrinsic contamination from the manufacturer. It is unlikely to conclude a similar contamination route in the present outbreak.

The contamination of parenteral nutrition solution may occur in several ways including the use of components contaminated during the manufacturing process, inadequate aseptic technique during the preparation of the solution, sterilization failures, contamination of the multidose lipid emulsion or dextrose solution, contamination of the solution during storage, technical problems during the administration of the solution or ascending method of infusions (6,11-13).

An outbreak of clinical sepsis in a newborn nursery in Brazil was associated with contaminated parenteral medications. Resulting investigation concluded that the locally produced IV solutions were the source of the contamination (18). Similarly the source of the outbreak in our clinic was the parental nutritional solution contaminated by *E. cloacea*. The results of investigations strongly suggested that the nosocomial

sepsis and the molecular typing method were helpful in clarifying the genomic evidence of the *E. cloacea* strains and confirming the common source of the contamination.

The parental nutrition solutions were prepared in a local setting, therefore contamination during transportation can be eliminated. We think that solutions were likely to be contaminated during preparation, because according to the electronic records of the preparation process, the parental nutrition had been administrated consecutively in these 13 patients after changing the vials of fluids. A hand swab from the staff nurse could not have been taken on site because her shift was over before the outbreak. Therefore the evidence of nosocomial contamination can not be confirmed.

## Conclusion

Although the exact source of contamination could not be identified, we think that the source of the sepsis outbreak in our clinic is more likely to be the *E. cloacea* contaminated parental nutrition solution. The lesson taken from our experience is to establish an action plan in every NICU for the systematic and strategic approach on managing the risk and crisis of a sepsis outbreak.

### Ethics

Ethics Committee Approval: It was taken, Informed Consent: It was taken.

Peer-review: External and Internal peer-reviewed.

### Authorship Contributions

Concept: Şükran Köse, Design: Şükran Köse, Esra Özer, Data Collection or Processing: Gülgün Akkoçlu, Halide Tokgöz, Neval Ağuş, Analysis or Interpretation: Zeynep Gülay, Recep Öztürk, Önder Ergönül, Writing: Esra Özer.

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

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



## References

1. Thomas A, Lalitha MK, Jesudason MV, John S. Transducer related Enterobacter cloacae sepsis in post-operative cardiothoracic patients. *J Hosp Infect* 1993;25:211-4.
2. Wang CC, Chu ML, Ho LJ, Hwang RC. Analysis of plasmid pattern in paediatric intensive care unit outbreaks of nosocomial infection due to Enterobacter cloacae. *J Hosp Infect* 1991;19:33-40.
3. Modi N, Damjanovic V, Cooke R. Outbreak of cephalosporin resistant Enterobacter cloacae infection in a neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child* 1987;62:148-51.
4. Anderson LA, Hieber JP. An outbreak of gentamicin-resistant Enterobacter cloacae infections in pediatric intensive care unit. *Infect Control* 1983;4: 148-52.
5. Van den Berg RW, Claahsen HL, Niessen M, Muytjens HL, Liem K, Voss A. Enterobacter cloacae outbreak in the NICU related to disinfected thermometers. *J Hosp Infect* 2000;45:29-34.
6. Archibald LK, Ramos M, Arduino MJ, et al. Enterobacter cloacae and Pseudomonas aeruginosa polymicrobial bloodstream infections traced to extrinsic contamination of a dextrose multidose vial. *J Pediatr* 1998;133:640-4.
7. Fok TF, Lee CH, Wong EM, et al. Risk factors for Enterobacter septicemia in a neonatal unit: case-control study. *Clin Infect Dis* 1998;27:1204-9.
8. Freund HR, Rimon B. Sepsis during total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:39-41.
9. Matsaniotis NS, Syriopoulou VP, Theodoridou MC, Tzaneton KG, Mostrou GI. Enterobacter sepsis in infants and children due to contaminated intravenous fluids. *Infect Control* 1984;5:471-7.
10. Thompson B, Robinson LA. Infection control of parenteral nutrition solutions. *Nutr Clin Pract* 1991;6:49-54.
11. Llop JM, Mangues I, Perez JL, Lopez P, Tabau M. Staphylococcus saprophyticus sepsis related to total parenteral nutrition admixtures contamination. *J Parenter Enteral Nutr* 1993;17:575-7.
12. Tresoldi AT, Padoveze MC, Trabasso P, et al. Enterobacter cloacae sepsis outbreak in a newborn unit caused by contaminated total parenteral nutrition solution. *Am J Infect Control* 2000;28:258-61.
13. Dugleux G, Contour X, Hecquard C, Oblin I. Septicemia caused by contaminated parenteral nutrition pouches: the refrigerator as an unusual cause. *J Parenter Enteral Nutr* 1991;15:474-5.
14. Sanders WE Jr, Sanders CC. Enterobacter spp.: pathogens poised to flourish at the turn of the century. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:220-41.
15. Stoesser N, Sheppard AE, Shakya M, et al. Dynamics of MDR Enterobacter cloacae outbreaks in a neonatal unit in Nepal: insights using wider sampling frames and next-generation sequencing. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:1008-15.
16. Poirel L, Yilmaz M, Istanbulu A, et al. Spread of NDM-1-producing Enterobacteriaceae in a neonatal intensive care unit in Istanbul, Turkey. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2929-33.
17. Maki DG, Rhame FS, Mackel DC, Bennett JV. Nationwide epidemic of septicemia caused by contaminated intravenous products. I. Epidemiologic and clinical features. *Am J Med* 1976;60:471-85.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clinical sepsis and death in a newborn nursery associated with contaminated parenteral medications-Brazil, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47:610-2.



# Two Siblings with Beta-Ketothiolase Deficiency: One Genetic Defect Two Different Pictures

## Beta-Ketotiolaz Eksikliği Tanısı Alan İki Kardeş: Tek Genetik Defekt İki Farklı Tablo

Melis Demir Köse<sup>1</sup>, Ebru Canda<sup>1</sup>, Mehtap Kağnıcı<sup>1</sup>, Rana İşgüder<sup>2</sup>, Aycan Ünalp<sup>3</sup>, Sema Kalkan Uçar<sup>1</sup>, Luzy Bahr<sup>4</sup>, Corinne Britschgi<sup>4</sup>, Jörn Oliver Sass<sup>4</sup>, Mahmut Çoker<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Metabolism, İzmir, Turkey

<sup>2</sup>Behçet Uz Children Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Intensive Care, İzmir, Turkey

<sup>3</sup>Behçet Uz Children Training and Research Hospital, Clinic of Neurology, İzmir, Turkey

<sup>4</sup>Zürich University Children's Hospital, Department of Clinical Chemistry and Biochemistry, Zürich, Switzerland

### ABSTRACT

Deficiency of mitochondrial acetoacetyl-coenzyme A thiolase T2 (methylacetoacetyl-coenzyme A thiolase, MAT) or  $\beta$ -ketothiolase is a rare autosomal recessive disorder that is characterized by ketoacidosis episodes. Outcomes vary from normal development to severe cognitive impairment or even death after an acute episode of ketoacidosis. The classical biochemical profile of T2 deficiency is a result of mutations in both alleles of the *ACAT1* gene and comprises characteristic abnormalities in urinary organic acids and blood or plasma acylcarnitine profiles. In this study, we present two sibling cases with quite different clinical properties.

**Keywords:** *ACAT1* gene, beta-ketothiolase deficiency, encephalopathy, hyperammonemia, lactic acidosis

### ÖZ

Mitokondriyal asetoasetil-koenzim A tiolaz T2 eksikliği (MAT-  $\beta$ -ketotiolaz) ketoasidotik ataklarla karakterize nadir bir otozomal resesif hastalıktır. Klinik gidişat tamamen normal gelişimsel süreçten ağır mental retardasyona hatta atak sonrası ölüme kadar değişebilir. Klasik T2 eksikliğinin idrar organik asit ve karnitin profiline yansıyan biyokimyasal özellikleri *ACAT1* geninde her iki allelde de oluşacak mutasyonlar sonucu görülmektedir. Bu yazımızda oldukça farklı fenotipik özellikler gösteren ancak aynı mutasyonu paylaşan iki kardeşin bulguları tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** *ACAT1* geni, beta-ketotiolaz eksikliği, ensefalopati, hiperamonyemi, laktik asidoz

### Introduction

Mitochondrial acetoacetyl-coenzyme A (CoA) thiolase deficiency (T2D) or methylacetoacetyl-CoA thiolase deficiency (MATD), commonly known as  $\beta$ -ketothiolase deficiency, is an autosomal recessive disease. Approximately 100 patients have been identified since 1971 (1). This disorder affects the catabolism of isoleucine and the metabolism of

ketone bodies, and is clinically characterized by intermittent ketoacidosis attacks with no clinical symptoms between episodes (except for possible consequences of previous metabolic decompensations). T2D patients usually show increased urinary excretion of 2-methyl-3-hydroxybutyrate, 2-methylacetoacetate and tiglylglycine, intermediates in isoleucine catabolism (2). T2D usually have a favorable outcome, but there is a risk of death and neurological sequel

### Address for Correspondence/Yazışma Adresi

Melis Demir Köse, MD, Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Metabolism, İzmir, Turkey  
Phone: +90 505 655 85 77 E-mail: drmelisdemir@gmail.com

Received/Geliş tarihi: 05.01.2016 Accepted/Kabul tarihi: 22.04.2016

from an acute ketoacidosis episode (3). T2D is caused by mutations in the *ACAT1* gene located on the chromosome 11q22.3-q23.1. This disease is very heterogeneous at the genotype level, with at least 70 different mutations described (4).

We report herein the cases of two siblings diagnosed with T2D who were quite different in terms of onset and clinical phenotype.

## Case Reports

**Patient 1:** Patient 1 was a boy born in the 36<sup>th</sup> week of gestation; weighing 2.400 grams. His parents were first-degree cousins. His initial neuromotor development was appropriate for his age and he had experienced four febrile illnesses without ketoacidosis. At eight months of age, he was admitted to the hospital for symptoms of respiratory tract infection and lethargy. Mechanical ventilation support was indicated at the intensive care unit. Due to the significant acetone odor in his breath, diabetic ketoacidosis was thought to be the main cause of these symptoms. The patient also had ketonuria, hyperglycemia (blood glucose: 220 mg/dL), severe metabolic acidosis (blood pH: 6.88, pCO<sub>2</sub>: 6.1 mmHg, bicarbonate: 4.9 mmol/L, anion gap: 29 mmol/L) and lactic acidemia (blood lactic acid: 51 mg/dL). At the initial diagnosis, drug intoxication, salicylate poisoning in particular, was suspected. However, blood salicylate levels were within normal range. The patient who did not respond to treatments for diabetic ketoacidosis, with normal blood salicylate levels and a negative toxicology screening result had blood ammonia levels of 207 mmol/L. Due to this significant hyperammonemia, differential diagnosis included organic aciduria and carnitine treatment for organic aciduria was planned. Despite carnitine supplementation, bicarbonate replacement therapy and high calorie parenteral nutrition therapy; the severe metabolic acidosis was not

resolved and the case required peritoneal dialysis. Extubation could be achieved only after a month due to newly developed pneumonia. During this metabolic disturbance period; sharp rises on acylcarnitines C5:1 and C5OH levels in addition to gross amounts of 3-hydroxy-n-butyrate, 2-methyl-3-hydroxybutyrate and tiglylglycine excretion were detected in the blood and urine samples of the patient. Brain magnetic resonance imaging (MRI) demonstrated hyperintense areas involving basal ganglia and-surprisingly- brain stem. During hospitalization, skin biopsy was obtained for  $\Sigma$ broblast culture and measurement of both T2 and succinyl-CoA-3-keto transferase (SCOT) enzyme activities. A moderate protein-restricted diet and L-carnitine supplementation with increased carbohydrate intake were recommended. Today, the patient is 18 months old and has experienced no further ketoacidosis episodes, but still suffers from neurologic involvement (spasticity) and respiratory tract involvement (chronic lung disease). Since the initiation of the treatment he has had no subsequent episodes of ketoacidosis.

**Patient 2:** Patient 2 is a six-year-old female and the sister of the index patient. Her clinical and laboratory evaluation was performed after the first patient's metabolic decompensation. The girl was born at term with a birth weight of 3.800 grams. She had normal neurological examination and developmental milestones. Despite the normal results of general clinical biochemistry markers (blood gas analysis, blood glucose, lactate, ammonia and urine ketones), blood acylcarnitine profiles and urinary organic acid levels were typical for T2D. Maintenance therapy including a diet low in fat, with moderate isoleucine restriction, frequent feeding and carnitine supplementation was initiated. The patient has not experienced any ketoacidosis attacks up to her current age of seven. Brain MRI revealed no abnormality. Her echocardiography results were normal after she was assessed due to hypertrophic cardiomyopathy in her younger brother.

**Table I.** Fibroblast acetoacetyl-CoA thiolase activities of the patient 1, in the absence and presence of potassium ions. Only the thiolase T2 is activated by potassium ions. (Fibroblast enzyme activities were determined in duplicate (different series) and mean values are given in nmol acetoacetyl-CoA min<sup>-1</sup> mg<sup>-1</sup> protein) stem

	Acetoacetyl-CoA thiolase activity (substrate acetoacetyl-CoA without K <sup>+</sup> )	Acetoacetyl-CoA thiolase activity (substrate acetoacetyl-CoA with K <sup>+</sup> )	Ratio of acetoacetyl-CoA thiolase activities with/without K <sup>+</sup>	SCOT activity	Ratio of activities of SCOT and acetoacetyl-CoA thiolase activity with K <sup>+</sup>
Patient 1	3.83	4.06	1.06	4.47	1.10
Positive control SCOT deficient	3.41	10.8	3.17	ND	ND
Positive control T2 deficient	4.66	4.67	1.00	6.82	1.46
Negative control A	3.81	10.6	2.78	4.56	0.43
Negative control B	5.22	17.9	3.43	5.18	0.29
Negative control C	2.67	6.99	2.62	4.91	0.70

CoA: Coenzyme A, SCOT: Succinyl-CoA transferase

Informed consent was obtained from the patients' parents to perform skin biopsy, enzyme assays, and molecular testing, all on a clinical basis.

#### **Enzyme Assay**

The Control and patients' fibroblasts were cultured in Eagle's minimum essential medium containing 10% fetal calf serum. We assayed acetoacetyl-CoA thiolase activity in the presence and absence of potassium-ion, since T2 is the only thiolase which is activated by the ion. Immunoblot analysis was done as described before (5). In controls, twofold serial dilution samples from 30 to 3.75 mg were electrophoresed together with the samples (30 mg) of the patients to determine the amount of T2 protein in the patients' fibroblasts relative to that in the Control fibroblasts.

#### **Molecular Testing**

Molecular genetic investigations were performed by PCR and DNA sequence analysis. We tested all exons of the *ACAT1* gene of the patient plus flanking intronic regions. Reference sequence for the *ACAT1* gene is ENSG00000075239. Reference sequence for the *ACAT1*-cDNA is NM\_000019.3. The samples of the parents and the siblings were analyzed for the mutation identified in exon 10 only.

#### **Enzyme Assay**

T2 enzymatic activity was reduced in patient 1's fibroblasts. SCOT enzymatic activity was normal (Table I).

*ACAT1* gene analyses of the siblings and parents have been performed as a last step of the diagnostic procedures. Mutation analysis indicated homozygosity of patient 1 and patient 2 for a missense mutation c.949 G>A in the *ACAT1* gene, predicted to result in the substitution of evolutionary conserved acidic aspartic acid by asparagine in position 317 of the methylacetoacetyl-coenzyme A thiolase protein, which is encoded by the *ACAT1* gene. When applied to the mutation p.Asp317Asn, the prediction program "Mutation tester" yielded the prediction of "disease causing". Both parents of the patients were found to be heterozygous for this mutation, thus confirming homozygosity for the index case and his sibling.

### **Discussion**

T2D deficiency is a rare but serious congenital metabolism disorder that involves dysfunction of a specific step in isoleucine and ketone body metabolism, which results in the accumulation of various intermediate metabolites and organic acids (1,3). The natural history of the disease tends to involve episodic exacerbations, commonly precipitated by infections, fasting or even an increase in dietary protein consumption. It manifests clinically with symptoms seen in toxic encephalopathy such as vomiting, poor feeding, seizures, abnormal tone, lethargy and even coma. One of the most important clinical properties of beta-ketothiolase deficiency for pediatricians is its tendency to be misdiagnosed as diabetic ketoacidosis or salicylate poisoning like in our index case (6,7). Even though there is very severe clinical decompensation in our patient, in milder cases the clinical

spectrum can vary from mild neurological symptoms to no symptoms at all (8).

In diagnosis; the blood acylcarnitine profile may provide supportive evidence for T2D as in our patients. An abnormal acylcarnitine profile should be followed up with a careful analysis of urine organic acids in order to confirm the diagnosis of T2D. On the other hand, especially for patients who have mild presentations like patient 2, the acylcarnitine profile may be normal. Some T2-deficient patients with mutant enzyme, which retains some residual activity, do not show typical urinary organic acid profile even during the acute attacks; a minority of individuals with a mutant genotype will not develop any symptoms in childhood; whether they will ever develop symptoms in their lifetime is not known (3,9). The presence of urinary tiglylglycine may reflect a severe block in isoleucine catabolism at the T2 enzyme step. Therefore, the absence of tiglylglycine suggests the presence of some residual T2 activity in vivo. On the other hand; patient 2 showed urinary excretion of tiglylglycine but has not experienced any attacks as of today, despite the fact that her brother has a very severe presentation of the disease. But they share the same mutation and probably approximate values of enzyme activity.

T2D is caused by mutations in the *ACAT1* gene located on chromosome 11q22.3-q23.1. (7,10,11). Most of these mutations have been characterized on the basis of their residual enzyme activity. However, there was no correlation between the genotype and the clinical phenotype, and ketoacidosis episodes did not show a difference in terms of severity or frequency. Mutant siblings can present different clinical severity; as the siblings reported here did (3).

As a supportive diagnostics tool; radiological findings in those patients also resemble those of other organic acidurias. Brismar and Ozand (12) and Ozand et al. (13) reported focal high T2 signal intensity in the posterior putamen in three T2D patients. A five-year-old girl with T2D deficiency was reported by O'Neill et al. (14) with isolated focal T2 hyperintensities involving the Globus pallidus. In our case report; patient 1 showed high T2 intensity changes involving brain stem and basal ganglia and especially nuclei caudate. MRI changes involving basal ganglia and brain stem are not atypical for organic acidurias and those can mimic mitochondrial disorders such as Leigh syndrome.

### **Conclusion**

We have described two sibling patients affected by T2D with quite different clinical presentations. The younger boy presented a very severe decompensation attack complicated by ketoacidosis coma during the 7<sup>th</sup> month of life and he had severe sequelae after this attack. The elder sister did not experience any ketoacidosis attacks until her current age of 7 years.

The case presentations of these two patients include important messages. T2D usually has a favorable outcome, but there is a risk of death and neurological sequelae due to

an acute ketoacidosis episode. The clinical table of our index case, which can be misdiagnosed as diabetic ketoacidosis and especially as salicylate intoxication, shows the importance of metabolic sampling in cases with deep metabolic acidosis of unknown origin which do not respond to treatment. In countries with higher rate of cousin marriages such as Turkey, deep metabolic acidosis, ketonuria and hyperammonemia are important clues in the diagnosis of classic organic acidurias and ketosis defects. Early diagnosis of those patients and an effective treatment planning may be beneficial for the patients to go through this decompensation attack period with minimal permanent disabilities. This is especially important for the pediatricians working in emergency room and intensive care unit settings. The sister who did not experience any decompensation attacks also shows the importance of family screening. Diagnosis of female cases in particular, even if they do not show any symptoms of the disease, is important to take the necessary precautions to avoid an attack during pregnancy.

#### **Ethics**

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and any accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the Editor-in-Chief of this journal.

**Peer-review:** External and Internal peer-reviewed.

#### **Authorship Contributions**

**Medical Practices:** Melis Demir Köse, Ebru Canda, Mehtap Kağnıcı, **Concept:** Melis Demir Köse, Sema Kalkan Uçar, Mahmut Çoker, **Design:** Melis Demir Köse, Sema Kalkan Uçar, Mahmut Çoker, **Data Collection or Processing:** Melis Demir Köse, Ebru Canda, Mehtap Kağnıcı, Rana İşgüder, Aycan Ünalp, **Analysis or Interpretation:** Luzy Bahr, Corinne Britschgi, Jörn Oliver Sass, **Literature Search:** Melis Demir Köse, **Writing:** Melis Demir Köse.

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

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

## **References**

1. Daum RS, Lamm PH, Mamer OA, Scriver CR. A "new" disorder of isoleucine catabolism. *Lancet* 1971;2:1289-90.
2. Sarafoglou K, Matern D, Redlinger-Grosse K, et al. Siblings with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency not identified by newborn screening. *Pediatrics* 2011;128:246-50.
3. Fukao T, Scriver CR, Kondo N; t2 Collaborative Working Group. The clinical phenotype and outcome of mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency ( $\beta$ -ketothiolase or T2 deficiency) in 26 enzymatically proved and mutation-defined patients. *Mol Genet Metab* 2001;72:109-14.
4. Fukao T, Horikawa R, Naiki Y, et al. A novel mutation (c.951C\_T) in an exonic splicing enhancer results in exon 10 skipping in the human mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase gene. *Mol Genet Metab* 2010;100:339-44.
5. Fukao T, Song XQ, Mitchell GA, et al. Enzymes of ketone body utilization in human tissues: protein and messenger RNA levels of succinyl-coenzyme A (CoA):3-ketoacid CoA transferase and mitochondrial and cytosolic acetoacetyl-CoA thiolases. *Pediatr Res* 1997;42:498-502.
6. Arica V, Arica SG, Dag H, Onur H, Obut O, Gülbayzar S. Beta-ketothiolase deficiency brought with lethargy: case report. *Hum Exp Toxicol* 2011;30:1724-7.
7. Elleau C, Parrot-Roulaud F, Perel Y, et al. Beta-ketothiolase deficiency: a case of ketoacidosis with hyperglycinemia. *Pediatr Res* 1992;47:185-9.
8. Buhaş D, Bernard G, Fukao T, Décarie JC, Chouinard S, Mitchell GA. A treatable new cause of chorea: beta-ketothiolase deficiency. *Mov Disord* 2013;28:1054-6 .
9. Dipple KM, McCabe ER. Modifier genes convert "simple" Mendelian disorders to complex traits. *Mol Genet Metab* 2000;71:43-50.
10. Ofman R, Ruiten JP, Feenstra M. 2-Methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency is caused by mutations in the HADH2 gene. *Am J Hum Genet* 2003;72:1300-7.
11. Sass JO. Inborn errors of ketogenesis and ketone body utilization. *J Inher Metab Dis* 2012;35:23-8.
12. Brismar J, Ozand PT. CT and MR of the brain in the diagnosis of organic acidemias. Experiences from 107 patients. *Brain Dev* 1994;16(Suppl):104-24.
13. Ozand PT, Rashed M, Gascon GG, et al. 3-Ketothiolase deficiency: a review and four new patients with neurologic symptoms. *Brain Dev* 1994;16(Suppl):38-45.
14. O'Neill ML, Kuo F, Saigal G. MRI of pallidal involvement in Beta-ketothiolase deficiency. *J Neuroimaging* 2014;24:414-7.



# Servikal Bölgede Castleman Hastalığı: Pediatrik Olgu Sunumu

## Castleman's Disease of the Cervical Region: A Pediatric Case Report

Özlem Erdede, Özlem Temel, Serpil Değirmenci, Almala Pınar Ulutaş, Feyza Yıldız

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

Castleman hastalığı (CH) etiyojisi tam olarak bilinmeyen lenfoid dokunun masif proliferasyonu ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Çocukluk çağında nadir görülmektedir, daha çok genç erişkinlerde rastlanmaktadır. Klinik olarak lokalize ve multisentrik olmak üzere iki klinik tipi tanımlanmıştır. Genellikle mediyastende lokalize olmaktadır ve baş-boyun bölgesinde nadir görülmektedir. Tanı cerrahi olarak lenf bezinin çıkarılıp histopatolojik olarak incelenmesi ile konur.

Bu makalede boyunda kitle ile başvuran, histopatolojik inceleme sonrası CH tanısıyla cerrahi olarak tedavi edilen 9 yaşında erkek hasta sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Castleman hastalığı, servikal kitle ayırıcı tanısı, çocukluk çağı

### ABSTRACT

Castleman's disease (CD) is a rare disorder characterized by the massive proliferation of the lymphoid tissue whose etiology is not known exactly. It has been mainly reported in young adults, and in children the disease is rare. Two clinical types (localized, multicentric) have been described. It is generally localized in mediasten and rarely seen in the head and neck region. Definitive diagnosis is possible with complete surgical resection and investigating it histopathologically.

In this study we report a 9-year-old patient who applied with a solid mass in the neck region and diagnosed with CD after histopathological assessment. The patient was treated by surgical excision.

**Keywords:** Castleman's disease, differential diagnosis of cervical masses, childhood

### Giriş

Castleman hastalığı (CH) kötü huylu olmayan lenf bezlerinin büyümeleri ile karakterize sık görülmeyen bir hastalıktır. Etiyojisi ve nedeni tam olarak bilinmemektedir (1). İlk defa Castleman ve Towne (2) tarafından geniş mediastinal lenf nodu hiperplazisi saptanan bir hasta grubunda tanımlanmıştır. CH'nin klinik formu iki tanedir: Çoğunlukla büyüme hızı yavaş olan kitle biçiminde meydana gelen lokalize form ve iki ve daha fazla bölgeyi kontrolüne alan multisentrik form. Hastalığın üç histopatolojik tipi vardır. Daha sık görülen tipi hiyalin vaskülerler ve lokalize hastalık şeklindedir. Tipik olarak asemptomatiktir ve yavaş büyüyen kitle vardır (3). Çok sık görülmeyen plazma hücreli tip çoğunlukla multisentriktir (4). Bazı durumlarda hiyalin

vasküler ve plazma hücreli tipe ait bulgular beraber görülebilir. Mikst olarak adlandırılan bu tip olguda tanının koyulması patolojik bulgulara ve hastalığın klinik seyrine bağlıdır (5). Genellikle yerleştiği bölge mediastinal olan, boyun kitlelerinin sık görülmeyen bir nedenidir. Bu olgu boyunda kitle ile başvuran çocuk hastalarda CH'nin ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiğini vurgulamak amacı ile sunulmuştur.

### Olgu Sunumu

Dokuz yaşında erkek hasta boyununun sağ tarafındaki şişlik nedeni ile polikliniğimize başvurdu. Öyküsünde bu şişliğin 2 yıl önce başladığı giderek büyüdüğü ve pek çok kez antibiyotik tedavisi aldığı öğrenildi. Hastada ateş, iştahsızlık, kilo kaybı

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

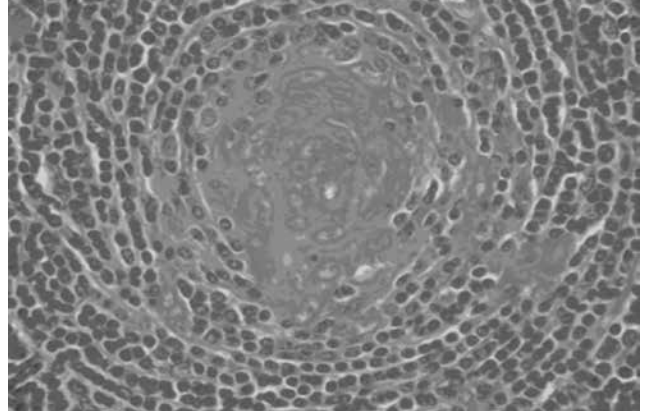
Dr. Özlem Erdede, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 532 650 21 45 E-posta: ozlem@erdede.com.tr

Geliş tarihi/Received: 09.05.2015 Kabul tarihi/Accepted: 11.12.2015

gibi semptomlar yoktu. Hastanın boyu 128 cm (%25-50 persentil), kilosu 29 kg (%50 persentil) olarak değerlendirildi. Fizik muayenesinde sağ servikal bölgede mobil, düzgün yüzeyle ve sınırlı, solid, yaklaşık 5x3 cm boyutlarında kitle tespit edildi. Hastanın diğer sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi ve organomegali saptanmadı. Aile öyküsü ve özgeçmiş özellik taşıymıyordu. Yapılan tam kan, biyokimya, periferik yayma, C-reaktif protein, sedimentasyon, viral seroloji tetkikleri ve akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi. Boyun ultrasonografisinde sağ servikalde 50 mm, sol servikalde 19 mm lenf nodu saptandı. Çekilen göğüs ve karın bilgisayarlı tomografisi normal olarak değerlendirildi. Kitle kesin tanısı için cerrahi olarak çıkarıldı. Hastanemizin patoloji bölümüne gönderilen kitlenin makroskopik incelemesinde 6x3x2 cm ölçülerinde kapsüllü lobülasyonlar gösteren krem-sarı renkli kitle görüldü. Histopatolojik incelemede düzenli bir kapsül altında sinüsleri silinmiş küçük büyüklükte lenfoid foliküller içeren lenf düğümü yapısı ve foliküller içinde damar yapıları ve hiyalinizasyon gösteren çoğu mantle bölgesinde bariz genişleme nedeniyle küçülmüş germinal merkezler izlenmekte, interfoliküler alanda yoğun, proliferatif hiperplastik kapiller yapılar ve mikst tip enflamatuvar hücreler mevcut olup CH hiyalin-vasküler tip olarak rapor edildi (Resim 1). İmmünohistokimyasal boyamada malignite yönünden bulgu saptanmadı. Olgumuzda lenfoma ayırıcı tanısı yapıldıktan sonra cerrahi tedavi dışında ek bir tedavi uygulanmadı ve bir yıllık takip süresince rekürrens izlenmedi.

## Tartışma

CH (anjiofolliküler lenf nodu hiperplazisi), nadir görülen, nedeni belli olmayan, lenf düğümlerinin benign hiperplazisi ile karakterize bir hastalıktır. İlk defa 1954 yılında Castleman ve Towne (2) tarafından timomaya benzeyen, dev lenf nodu hiperplazisi olan, 13 olguluk çalışma bildirilmiş ve bu olgulara Castleman lenfoması adı verilmiştir (1). Üç histolojik varyant iki klinik tablo olarak karşımıza çıkar. Başlıca klinik tablolar lokalize ve multisentrik formlardır (6). Hastaların yaklaşık yarısında bizim olgumuzda da olduğu gibi yavaş büyüyen kitle vardır. Ateş, kilo kaybı ve iştahsızlık gibi genel semptomlar görülebilir. Daha nadir olarak kitlenin yerleşim yerine göre, dispne, ağrı, ishal vs. gibi bulgular da gözlenebilir (7). Pediatrik hastaların %87'sinde hastalık tek anatomik bölgeyi tutar. Lokalize hastalıkta kitle %33 toraksta, %30 abdomende yerleşir. Periferik lenfadenopati olguların %30'unda vardır (%14 servikal, %5 aksiller, %2 supraklaviküler). Yüzde 10'dan daha az bir oranda hastalık pelviste ve diğer organlara yerleşir (7,8). Keller ve ark. (9) 81 hastanın sadece %5'inde (%5,88) boyun bölgesinde lokalize olduğunu ve bunların hepsinde olgumuzda olduğu gibi hiyalin vasküler tipte olduğunu bildirmiştir. Klinik olarak hiyalin vasküler tipteki CH bizim olgumuzda da olduğu gibi asemptomatik iken, plazma hücreli tipinde ise ateş, anemi, yüksek sedimentasyon hızı ve hipergamaglobulinemi gibi sistemik manifestasyonlar bulunabilir. Lenfoma, leiomyoma, leiomyosarkom lokalize CH'den ayırt edilmelidir (10).



**Resim 1.** Hiyalinize germinal merkez ve küçük üniform lenfositlerin konsantrik tabakaları ile oluşan görünüm

CH'nin tanısında problem diğer neoplastik ve otoimmün hastalıkları taklit etmesinden kaynaklanır. Kitlenin çıkartılarak histopatolojik olarak incelenmesi tanıyı ve tedaviyi kesinleştirir. Prognoz lezyonun lokalizasyonu ve multisentrik olmasına göre farklılık göstermektedir. Genel olarak kabul edilen görüşe göre lokalize ve hiyalin vasküler tip benign ve cerrahi ile küratif bir durumdur. Osmo ve ark. (11) sundukları olguda kitlenin total çıkarılması sonrası rekürrens izlemediklerini ve cerrahi tedavinin yeterli olacağını belirtmişlerdir. Tam çıkarılmayan soliter olgularda tekrarlama riski mevcuttur. Ancak multisentrik olgularda tam iyileşme oranı düşüktür ve cerrahiye ek olarak kemoterapi, radyoterapi, interferon-alfa, steroid ve retinoik asit denenmektedir (12). Üçüncü ve ark. (13) ise CH'nin histopatolojik olarak lenfoma ile karışabileceğini belirtmişlerdir. Bizim olgumuzda da lenfoma ayırıcı tanısı yapıldıktan sonra cerrahi tedavi dışında ek bir tedavi uygulanmadı ve bir yıllık takip süresince rekürrens izlenmedi.

## Sonuç

CH nadir görülen benign lenfoproliferatif bir hastalıktır. Nadir yerleşimi olan boyun bölgesindeki şüpheli kitlelerde akla getirilmesi gereken bir durumdur ve özellikle lenfoma ile ayırıcı tanısının iyi yapılması gerekmektedir.

### Etik

Hasta Onayı: Hasta ebeveynlerinden onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışındaki kişilerce değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Özlem Erdede, Özlem Temel, Konsept: Almala Pınar Ulutaş, Serpil Değirmenci, Dizayn: Özlem Erdede, Veri Toplama veya İşleme: Özlem Erdede, Özlem Temel, Analiz veya Yorumlama: Özlem Erdede, Feyza Yıldız, Literatür Arama: Özlem Erdede, Özlem Temel, Yazan: Özlem Erdede.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Halkic N, Cornu P, Mosimann F. Castleman disease :2 unusual cases. *Schweiz Med Wochenschr* 1998;128:331-6.
2. Castleman B, Towne VW. Case records of the massachusetts general hospital: case no. 40231. *N Eng J Med* 1954;250:1001-5.
3. Vasef M, Katzin WE, Mendelshon G, Reydrman M. Report of a case of localized Castleman's disease with progression to malignant lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1992;8:633-6.
4. Akyüz C, Kale G, Emir S, Akçören Z, Büyükpamukçu M. T-cell lymphoma in achild with multisentric Castleman disease. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:133-4.
5. Frizzera G. Castleman's disease and related disorders. *Semin Diagn Pathol* 1988;5:346-64.
6. Maslovsky I, Uriev L, Lugassy S. The heterogeneity of Castleman disease: report of five cases and review of the literature. *Am J Med Sci* 2000;320:292-5.
7. Perez N, Bader-Meunier B, Roy CC, Dommergues JP. Pediatric castleman disease: report of seven cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1999;158:631-7.
8. Topal O, Alataş N, Erberk S, Tosun E. Castleman's disease in a patient with recurrent reactive lymphadenopathy. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2008;18:377-80.
9. Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vasculer and plasma cell types of gaint lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972;29:670-3.
10. Slotwiner A, Garwacki CP, Moll S. Castleman's disease. *AM J Hematol* 2003;73:64-5.
11. Osma U, Cureoğlu S, Yaldiz M, Topçu I. Castleman's disease (giant lymph node hyperplasia) of the neck: a case report . *Eur Arcg Otorhinolaryngol* 2001;258:42-4.
12. Sanchez-Cuellar A, de Pedro M, Martin-Granizo R, Berguer A. Castleman disease (giant lymph node hyperplasia) in the maxillofacial region: a report of 3 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2001;59:228-31.
13. Üçüncü H, Aktan B, Karaşen RM, Altaş E, Gürsan N, Şirin S. Castleman Hastalığı. *Turk Arc Otorhinolaryngol* 1997;35:115-7.





# Behçet Hastalığı ile Birlikte Görülen Livedoid Vaskülopati

## Livedoid Vasculopathy with Behçet Disease

Zehra Vatansever<sup>1</sup>, Ayşenur Paç Kısaarslan<sup>2</sup>, Betül Sözeri<sup>2</sup>, Zübeyde Gündüz<sup>2</sup>,  
Ruhan Düşünsel<sup>2</sup>, Hakan Poyrazoğlu<sup>2</sup>, Kemal Deniz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

<sup>3</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

### ÖZ

Livedoid vaskülopati nadir görülen bir hastalıktır. On beş yaşında kız hasta malleolar bölge ve ayak dorsalinde bulunan porcelainsi-beyaz atrofik skarlar, ağrılı ülserle livedo retikularis kliniğine sahipti. Artralji, oral ülserler ve follikülit eşlik eden diğer bulgulardı. Ailede Behçet hastalığı öyküsü vardı. Bu olgu ile Behçet hastalığının nadir bir vaskülit formunun vurgulanması amaçlandı.

**Anahtar Kelimeler:** Vaskülit, çocuk, Behçet hastalığı

### ABSTRACT

Livedoid vasculopathy is a rarely encountered disease. A 15-year-old girl presented with painful ulcerations, porcelain-white atrophic scars of the malleolar region and dorsal aspect of the feet, livedo reticularis on the limbs. Arthralgia was an accompanying complaint and she was overwhelmed by oral ulcers and folliculitis. Also she had family history for Behçet disease. By analyzing the case mentioned above, a rarely encountered vasculitis form of Behçet disease has been emphasized.

**Keywords:** Vasculitis, child, Behçet disease

### Giriş

Livedoid vaskülopati, livedo vaskülit, segmental hiyalinizan vaskülit, livedoid vaskülit, yaz ülserli livedo retikularis, kış ülserli livedo retikularis, Milian'ın (1) beyaz atrofisi (atrophie blanche) ve alt ekstremitelerin retiküler paternli ağrılı purpurik lezyonları gibi çok sayıda eş anlamlısı olan bir hastalıktır (1). Atrophie blanche Milian (1) tarafından 1929 yılında alt ekstremitede cildinin düz, beyaz zeminli, etrafı hiperpigmente ve telenjiektazik damarlarla çevrili parsiyel atrofisi şeklinde tanımlanmıştır (2). Büyük oranda alt ekstremitede alt 1/3 kesimde ve bilateral olarak, bilek ve ayak sırtında başlayan ağrılı noktasal veya lentiküler purpurik makül ve/veya papüllerin görüldüğü; ardından lezyonların genellikle ülsere olup, haftalar, aylar süren iyileşme periyodunun ardından porcelainsi beyaz atrofi ve etrafında hiperpigmente ve telenjiektazik skar bıraktığı bilinmektedir (3). Çalışmalarda livedoid vaskülopati prevalansı

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1/100,000'dir. Sıklıkla 15-50 yaş aralığında, %71 oranında kadınlarda, %80,8 oranında bilateral görülme eğiliminde olduğu rapor edilmiştir (4).

### Olgu Sunumu

On beş yaşında kız hasta iki yıldan beri ayak sırtı ve bileklerinde ağrılı morluklar ve kas ağrıları şikayetleri ile başvurdu. Lezyonlar kış mevsiminde, duştan sonra ve uzun süre ayakta kalınca artıyordu. Hastanın ayrıntılı sorgulamasında yılda 5-6 kez ağrılı oral aft görüldüğü, sırt ve kollarında follikülitlerinin olduğu, anne ve teyzesinin Behçet hastalığı tanısı ile takip edildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde sağ ayak lateral malleolde ortası nekrotik livedoid döküntüler, her iki ayak sırtında hiperpigmente tabanı deriden daha derinde olan mor telenjiektazik skarlar, sırt ve kollarda follikülitlerin olduğu tespit edildi (Resim 1). Laboratuvar incelemesinde tam kan

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

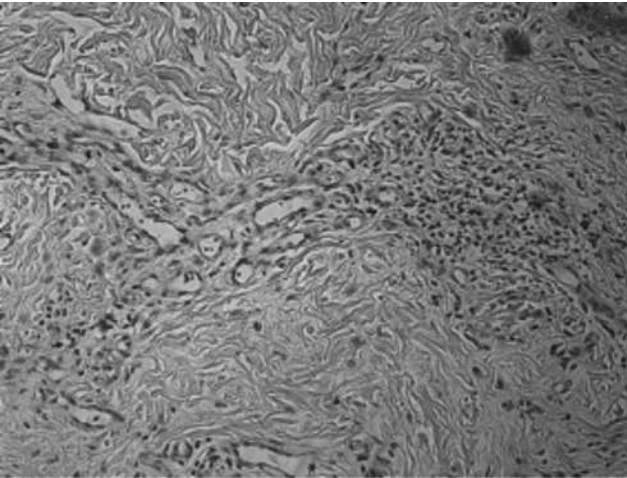
Dr. Zehra Vatansever, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye  
Tel.: +90 555 540 64 30 E-posta: drzehravatansever@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 11.08.2015 Kabul tarihi/Accepted: 11.08.2015

sayımı, sedimantasyon hızı, C-reaktif protein, tam idrar tetkiki, rutin biyokimyasal testleri, romatiod faktör, anti nükleer antikor, anti nötrofil sitoplazmik antikor, anti kardiyolipin antikor IgM ve IgG testlerinde anormallik saptanmadı. Perinükleer-anti nötrofil sitoplazmik Antikor zayıf pozitif idi. *HLAB51* alleli pozitif idi. Paterji testi yapıldığında pozitif olduğu tespit edildi. Yapılan deri biyopsisi; "dokuda yüzeyde ortokeratoz, akantoz gösteren epidermis altında dermis izlenmektedir. Papiller dermis ve retiküler dermis yüzeyel kısımlarında proliferasyon olmuş vasküler ağ izlenmiştir. Bazı damarların lümeninde taze trombositler, fibrin ve bir odakta damar duvarına yakın enflamatuvar hücre kümesi izlenmiştir. Morfolojik bulgular vaskülit lehinedir. Ancak enflamasyonun az olması nedeniyle vaskülopatik durum olan atrophie blanche ile uyumludur şeklinde raporlandı. Hastaya Uluslararası Çalışma Grubu Behçet Hastalığı Diyagnostik Kriterleri esas alınarak tekrarlayan oral aft, follikülit, livedoid vaskülopati ve paterji pozitifliği ile Behçet hastalığı tanısı konuldu. Kolşisin tedavisi başlanan hastada tedaviye kısmi yanıt alındı, sağ dizde artrit bulgusu ile başvurusunda metilprednizolon eklendi, deri lezyonları ve artrit bulguları devam etmesi üzerine metotreksat tedavisi başlandı. Hasta ve hasta yakınlarından bilgilerinin kullanımı konusunda onam formu alınmıştır (Resim 2).



**Resim 1.** Olgunun ayak lateralinde ve lateral malleol çevresinde nekrotik livedoid döküntü görülmektedir



**Resim 2.** Olgunun biyopsi materyali mikroskopisinde damar lümeninde taze trombositler, fibrin ve bir odakta enflamatuvar hücre kümesi görülmektedir

## Tartışma

Livedoid vaskülopati patogenezi tam olarak bilinmeyen bir trombofili vaskülopatidir. Atrophie blanche alt ekstremitelerde, livedoid vaskülopatide de görülebilen ülserler için kullanılan morfolojik bir tanımdır. Etiyolojisi tam olarak aydınlanmamış olmakla birlikte trombofili ve otoimmün hastalıklar gibi hiperkolagülopati durumları livedoid vaskülopati ile ilişkilendirilmiştir (5). Antifosfolipid sendrom, faktör V leiden mutasyonu, protein C ve S eksiklikleri, hiperhomosisteinemi, hidroksiüre kullanımı, orak hücreli anemi ve diğer trombosit aktivasyon ve fibrinolitik bozuklukları koagülasyonla ilgili muhtemel bozukluklardır (5). Hastamızın etiyolojik faktörleri değerlendirildiğinde *HLAB51* alleli pozitifliği saptanmadı. Ancak aile öyküsü ve kliniği ile Behçet hastalığı tanısı konuldu.

Behçet hastalığı; rekürren oral ve genital ülserler, oküler lezyonlar, cilt bulguları, artrit, vasküler, nörolojik ve intestinal tutulum ile karakterize kronik, tekrarlayıcı multisistemik vaskülitik bir hastalıktır. Hastalığın prevalansı 80-300/100,000 ile en sık Türkiye'de bildirilmiştir ve çocuklarda nadir görülür (6). Hastamız ailesel Behçet hastalığına sahipti ve *HLAB51* alleli taşıyordu. Adölesan dönemde şikayetlerin başlaması ve kız cinsiyet olması ile literatür için farklılık arz etmektedir.

Behçet hastalığı için farklı tanı kriterleri tanımlanmıştır. 1969 yılında Mason ve Baron (7) tarafından tanımlanan kriterlerden 4 majör kriterden 2, 6 minör kriterden 2 kriterin karşılanması durumunda tanı konulur. Tanıda duyarlılığı %86, özgüllüğü %84 olarak bulunmuştur. 1990 yılında Uluslararası Çalışma Grubu (International Study Group-ISG) kriterleri yayınlanmıştır ve duyarlılığı %91, özgüllüğü %96'dır. Tekrarlayan oral aftla birlikte en az 2 kriterin sağlanması ile tanı konulur. Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (International Criteria for Behçet's Disease-ICBD) tanı seti 2014 yılında önerilmiştir ve puan sistemi uygulanmaktadır. Dört puan ve üzeri alan hastalar Behçet hastalığı tanısı almaktadır. ISG'ye göre hassasiyeti daha yüksek, özgüllüğü daha düşüktür (7). Hastamız Mason ve Baron kriterlerinden 2 majör ve 2 minör kriteri karşılayarak; ISG'ye göre oral aft ile birlikte paterji pozitifliği ve deri lezyonları ile ICBD tanı setine göre 5 puan olarak Behçet hastalığı tanısı almıştır.

Livedoid vaskülopati patolojisine bakıldığında dermal damarlarda tromboz, fibrin depozitleri, endotelial proliferasyon ve segmental hiyalinizasyon görülür, perivasküler lenfositik infiltrasyon genellikle minimum düzeydedir. Hastamızın patoloji bulgularında damar duvarlarında vaskülitlerde görülenden daha az hücre infiltrasyonu, trombosit kümeleri ve fibrin görüldü ve atrophie blanche olarak raporlandı.

Tedavi ile ilgili yeterli veriye sahip karşılaştırmalı çalışmalar olmamakla birlikte antiplatelet ve antikoagülanlar (aspirin, dipirdamol, pentoksifilin warfarin, enoksaparin), fibrinolitikler (tPA, danazol, stanazolol, immünsüpresör ve immünmodulatorler (psoralen ultra-violet A, sulfasalazin, intravenöz immünglobulin, doksisisiklin), vazodilatörler (nifedipin), yaşam tarzı değişiklikleri (sigara bırakılması, kompresyon tedavisi ve hiperbarik oksijen) önerilmektedir (8-10). Biz hastamıza Behçet hastalığı ile ilişkili olması nedeni ile kolşisin tedavisi başlanan hastada tedaviye

kısmi yanıt alındı, sağ dizde artrit bulgusu ile başvurusunda metilprednizolon eklendi, deri lezyonları ve artrit bulguları devam etmesi üzerine metotreksat tedavisi başlandı.

## Sonuç

Livedoid vaskülopati ve Behçet hastalığı çocukluk çağında sık görülmemektedir ve bu iki kliniğin birlikte görülmesi literatürde tespit edilmemiştir. Vaskülit benzeri bulgular ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmalıdır. Biz bu olguda ender görülen livedoid vaskülopatiyi ve Behçet hastalığı ile birlikteliğini vurgulamak istedik.

### Etik

Hasta Onayı: Hastalardan onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışındaki kişilerce değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Zübeyde Gündüz, Ruhan Düşünsel, Hakan Poyrazoğlu, Kemal Deniz, Konsept: Betül Sözeri, Dizayn: Betül Sözeri, Ayşenur Paç Kısaarslan, Veri Toplama veya İşleme: Zehra Vatansever, Ayşenur Paç Kısaarslan, Analiz veya Yorumlama: Betül Sözeri, Literatür Arama: Zehra Vatansever, Yazan: Zehra Vatansever.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Milian G. Les atrophies cutanees syphilitiques. Bull Soc Fr Dermatol Syph 1929;36:865-71
2. Gray HR, Graham JH, Johnson W, Burgoon CF Jr. Atrophie blanche: periodic painful ulcers of lower extremities. A clinical and histopathological entity. Arc Dermatol 1966;93:187-93.
3. Poletti ED, Munoz Sandoval NR, Moreno Gonzalez JL, Santacruz Torres A. Vasculopatia livedoide; significado actual. Comunicacion de dos casos. Dermatologia Rev Mex 2008;52:175-81.
4. Waisse-Priven S, Jurj G, Lima Thomaz LC, et al. Homeopathic treatment in resistant livedoid vasculopathy: case report. Homeopathy 2009;98:165-8.
5. Criado PR, Rivitti EA, Sotto MN, et al. Livedoid vasculopathy: an intriguing cutaneous disease. An Bras Dermatol 2011;86:961-77.
6. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. N Engl J Med 1999;341:1284-91.
7. Mason RM, Baron CG. Behçet's syndrome with arthritis. Ann Rheum Dis 1969; 28:95-103.
8. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Uesa A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Behçet disease: evolution of clinical manifestations . Medicine (Baltimore) 2011;90:125-32.
9. Juan WH, Chan YS, Lee JC, Yang LC, Hong HS, Yang CH. Livedoid vasculopathy: long-term follow-up results following hyperbaric oxygen therapy. Br J Dermatol 2006;154:251-5.
10. Ravat FE, Evans AV, Russell-Jones R. Response of livedoid vasculitis to intravenous immunoglobulin. Br J Dermatol 2002;147:166-9.



# An Infant Presenting with Facial Asymmetry

## Fasiyal Asimetri ile Başvuran Bir Bebek

Gülhadiye Avcu<sup>1</sup>, Nurşen Belet<sup>2</sup>, Sinan Atmaca<sup>3</sup>, Arzu Karlı<sup>2</sup>, Gülnar Şensoy<sup>2</sup>,  
Muzaffer Elmalı<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Infectious Diseases, İzmir, Turkey

<sup>2</sup>Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Infectious Diseases, Samsun, Turkey

<sup>3</sup>Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Samsun, Turkey

<sup>4</sup>Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Samsun, Turkey

### ABSTRACT

Acute otitis media (AOM) is one of the most common infectious diseases in childhood. It is seen most often between 6-18 months of age. Although it is known to have many complications, peripheral facial palsy is an uncommon complication in infancy. Here, a 42-day-old infant with unilateral facial palsy secondary to AOM and mastoiditis is presented. Facial nerve palsy improved without surgery.

**Keywords:** Facial palsy, acute otitis media, infant

### ÖZ

Akut otitis media (AOM), çocukluk çağının en sık görülen enfeksiyon hastalıklarından biridir. En sık 6-18 aylar arasında görülür. Bilinen birçok komplikasyonu olmasına rağmen periferik fasiyal paralizi bebeklik döneminde nadir bir komplikasyondur. Bu makalede, AOM ve mastoidite ikincil tek taraflı fasiyal paralizi gelişen 42 günlük bebek sunulmuştur. Fasiyal paralizi cerrahi girişim yapılmadan düzelmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Fasiyal paralizi, akut otitis media, bebek

### Introduction

Acute otitis media (AOM) is a frequently seen, well-known disease in early childhood. Many extracranial and intracranial complications such as cholesteatoma, mastoiditis, facial nerve palsy, and brain abscess can develop due to AOM. The development of the complications has decreased because of the widespread use of antibiotics. Acute mastoiditis was the most common intracranial complication before the antibiotic era, occurring in about 20% of cases (1). Facial palsy is now a rarely seen complication, with an incidence of 1%. Although AOM occurs early in life, facial palsy is not common in infancy. In some cases, facial palsy cannot be improved with conservative therapy, and myringotomy or mastoidectomy may be needed. Here, we describe a 42-day-old infant with unilateral facial palsy due to AOM and mastoiditis who recovered with antibiotic therapy.

### Case Report

A 42-day-old female was taken to the doctor with complaints of right ear discharge that had lasted for two days and a left-sided facial droop that her mother noticed when the patient cried on the day she was admitted. An otorhinolaryngologist diagnosed AOM and grade 2 facial palsy in the left side, and she was referred to our hospital. There was no history of fever. She was born by normal vaginal delivery at term with a birth weight of 2.400 g. She was breastfed and had no history of any disease. She had not received the pneumococcal vaccine. Her family history was unremarkable. On admission, her body weight was 4.500 g (50p), height 53 cm (50p), head circumference 41 cm (97p), heart rate 140/minimum, and body temperature 36.5 °C. The corner of her mouth was noted to be shifting to the right

#### Address for Correspondence/Yazışma Adresi

Gülhadiye Avcu, MD, Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Infectious Diseases, İzmir, Turkey  
Phone: +90 505 310 95 51 E-mail: gul.akbas@yahoo.com.tr

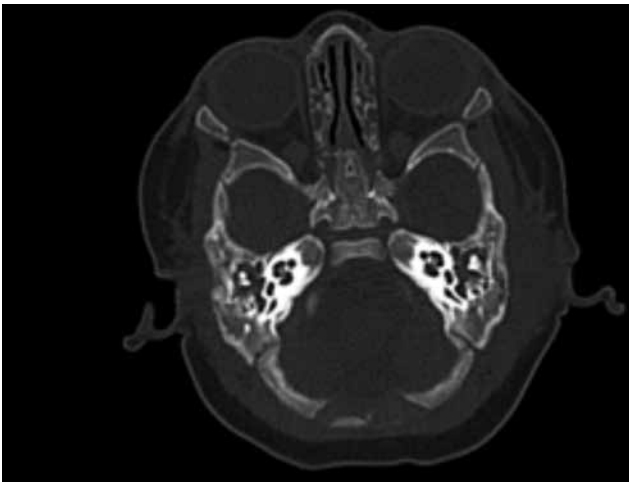
Received/Geliş tarihi: 23.02.2016 Accepted/Kabul tarihi: 24.03.2016

side, and she was unable to close her left eye when crying. With these findings, a grade 4 house-brackmann left facial palsy was considered (Figure 1). In an otoscopic examination, purulent secretions in the left external auditory canal and left tympanic membrane perforation were observed. A head and neck examination revealed mastoiditis on the left side; there was left auricular displacement. The patient had no clinical signs suggestive of meningitis. Other systems were found normal upon examination. Laboratory tests revealed a hemoglobin level of 9.6 g/dL, white blood cell count of 14.300/mm<sup>3</sup>, platelet count of 556.000/mm<sup>3</sup> and C-reactive protein level at 99 mg/L. Biochemical parameters were normal. Blood and a swab culture were sent.

On the first day of admission, purulent discharge occurred in the right ear. The patient received ceftriaxone and vancomycin therapy. The treatment was managed by an otorhinolaryngologist, and intravenous corticosteroid (prednisone 1 mg/kg/dL) was given for one week. Computed tomography imaging showed common soft tissue densities



**Figure 1.** Photograph showing left sided peripheral facial palsy on the admission day



**Figure 2.** Computed tomography imaging showing common soft tissue densities in the middle ear and both sides of mastoid air cells

in the middle ear and both sides of mastoid air cells (Figure 2). There was no evidence of meningitis. The hearing test reported that there have been bilateral normal cochlear function. Immunological examinations were unremarkable. The blood culture was negative, penicillin-sensitive pneumococcal growth was detected in the swab culture that was taken from the external auditory canal, and vancomycin was stopped. On the seventh day of hospitalization, improvement in facial paralysis was seen; she could close her left eye. Mastoidectomy was not performed because of detectable clinical improvement. The patient was discharged with mild facial palsy, after ceftriaxone therapy was continued for 21 days. On follow-up examination at the second week, there was complete resolution of the facial palsy.

## Discussion

AOM is one of the most frequent diseases and most common reasons for antibiotic use in children. AOM can be seen in all ages, but is most prevalent in infancy (2). Because the mastoid air cells are connected to the distal end of the middle ear, most episodes of AOM used to be associated with mastoiditis in the pre-antibiotic era but is now rare. The facial nerve runs through the middle ear and mastoid, so facial palsy may occur as a complication of AOM or acute mastoiditis. Although AOM often occurs early in life, facial palsy is rarely seen in infancy.

Facial palsy was reported in 0.5-0.7% cases of AOM in the pre-antibiotic era (3). AOM is more common in children younger than 18 months, but facial palsy development as a complication of AOM is more than 10 times in adults. Facial palsy related to AOM has been reported as 1-4% in some articles (4). In their study, Yonamine et al. (4) reported that facial palsy occurred in 1% of children with AOM. Similarly, the rate of facial palsy development due to AOM in children was reported as 1% in Makeham et al.'s (5) study.

The pathophysiology of facial palsy in AOM is not sufficiently known, and many mechanisms have been suggested to explain the process. Some of these are as follows:

1. Direct bacterial invasion of the facial nerve,
2. Vascular stasis, causing thrombosis and ischemia because of the impact of the purulent exudate,
3. Acute neuritis with venous thrombosis leading to inflammatory oedema of the nerve, and
4. Demyelination of the facial nerve secondary to the presence of bacterial toxins (6,7).

When AOM progresses, silent or masked mastoiditis can develop, and the inflammation in the middle ear can spread to the facial nerve bony canal (fallopian canal) and can cause poor vascular perfusion, resulting in facial palsy; this usually occurs due to inadequate antibiotic use (8).

In management of facial palsy secondary to AOM, aggressive antimicrobial therapy and myringotomy with or without tube insertion is recommended (4). The most

common organisms in AOM and in the case of suppurative complications are *S. pneumoniae*, *Staphylococcus spp.* (9). It was reported that the bacterial pathogen was isolated in 80% of cases (most of them were *S. pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*) of AOM in the first eight weeks of life (10). Initial antibiotic treatment should be made with intravenous third-generation cephalosporin by obtaining meningeal penetration, and the maintenance therapy should be done according to the results of the culture antibiogram (11). Positive culture results that were taken by myringotomy were reported in about 50% of cases (12). If the facial palsy does not improve in a few days despite appropriate antibiotic therapy and myringotomy, the clinician must perform computerized tomography of the temporal bone to check for mastoiditis or tumours (4). In this case, some authors suggest mastoidectomy while the others suggest facial nerve decompression with mastoidectomy (7,13). Steroid treatment for facial palsy is also controversial. A five-day course of prednisone with antibiotic therapy is recommended by some authors in the literature, and complete recovery may take three to six weeks (7).

In our case, bilateral tympanic membrane perforation was observed, so the patient did not require myringotomy. *S. pneumoniae* was the causative agent similar to the literature. She recovered with appropriate antibiotic therapy without surgery.

As a result, we presented a 42-day-old patient to take care of that AOM and mastoiditis could cause peripheral facial palsy in patients presenting with facial asymmetry, although it is less common in young infants. Intravenous antibiotic therapy and myringotomy constitute the first-line treatment while surgery (mastoidectomy) should be considered in the case of insufficient clinical improvement.

#### **Ethics**

Informed Consent: Informed consent was taken from parents.

Peer-review: External and Internal peer-reviewed.

#### **Authorship Contributions**

Surgical and Medical Practices: Gülhadiye Avcu, Nurşen Belet, Sinan Atmaca, Concept: Gülhadiye Avcu, Design: Nurşen Belet, Data Collection or Processing: Arzu Karlı,

Muzaffer Elmalı, Analysis or Interpretation: Nurşen Belet, Literature Search: Gülnar Şensoy, Writing: Gülhadiye Avcu.

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

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

#### **References**

1. Spratley J, Silveira H, Alvarez I, Paris-Clemente M. Acute mastoiditis in children: review of the current status. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000;56:33-40.
2. Coker TR, Chan LS, Newberry SJ, et al. Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children: a systematic review. *JAMA* 2010;304:2161-9.
3. Ellefsen B, Bonding P. Facial palsy in acute otitis media. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1996;21:393-5.
4. Yonamine FK, Tuma J, Silva RF, Soares MC, Testa JR. Facial paralysis associated with acute otitis media. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009;75:228-30.
5. Makeham TP, Croxson GR, Coulson S. Infective causes of facial nerve paralysis. *Otol Neurotol* 2007;28:100-3.
6. Joseph EM, Sperling NM. Facial nerve paralysis in acute otitis media: cause and management revisited. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:694-6.
7. Elliott CA, Zalzaal GH, Gottlieb WR. Acute otitis media and facial paralysis in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105:58-62.
8. Fukuda T, Sugie H, Ito M, Kikawada T. Bilateral facial palsy caused by bilateral masked mastoiditis. *Pediatr Neurol* 1998;18:351-3.
9. Zapalac JS, Billings KR, Schwade ND, Roland PS. Suppurative complications of acute otitis media in the era of antibiotic resistance. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:660-3.
10. Turner D, Leibovitz E, Aran A, et al. Acute otitis media in infants younger than two months of age: microbiology, clinical presentation and therapeutic approach. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:669-74.
11. Spratley J, Silveira H, Alvarez I, Pais-Clemente M. Acute mastoiditis in children: review of the current status. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000;56:33-40.
12. Vassbotn FS, Klausen OG, Lind O, Moller P. Acute mastoiditis in a Norwegian population: a 20 year retrospective study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;62:237-42.
13. White N, Mc Cans KM. Facial paralysis secondary to acute otitis media. *Pediatr Emerg Care* 2000;16:343-5.



# *The Successful Treatment of Congenital Esophageal Stenosis by Endoscopic Dilatation*

## Endoskopik Dilatasyon ile Başarıyla Tedavi Edilen Doğumsal Özofagus Darlığı

Tuğba Koca, Selim Dereci, Mustafa Akçam

Süleyman Demirel University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Isparta, Turkey

### **ABSTRACT**

Congenital esophageal stenosis is a rarely seen entity and depending on the degree of severity, symptoms may start in the newborn period or in later months. Symptoms in the early period enable early diagnosis. However, as symptoms are similar to those of gastro-esophageal reflux a long period of time may be spent on the incorrect diagnosis of gastro-esophageal reflux followed by unnecessary treatment. There is no consensus on treatment approach. The case presented is of a 10-month-old male patient who was transferred to our clinic when the desired response was not obtained from the treatment of gastro-esophageal reflux which had been diagnosed. The patient was subsequently diagnosed with esophagus stenosis and successfully treated with the balloon and bougie dilatation method.

**Keywords:** Dilatation, gastroesophageal reflux, congenital esophageal stenosis, treatment

### **ÖZ**

Doğumsal özofagus darlığı nadir görülen bir antite olup, ağırlık derecesine göre yakınmalar yenidoğan döneminde veya daha sonraki aylarda başlayabilir. Erken dönemde yakınmaların başlaması tanının erken konmasına neden olabilir. Bununla birlikte yakınmaların gastroözofajial reflü yakınmalarına benzerlik göstermesi nedeni ile uzun süre gastroözofajial reflü tanısı ile takip edilip gereksiz tedavilerle vakit geçirilebilir. Tedavi yaklaşımı konusunda fikir birliği yoktur. Burada gastroözofajial reflü tanısı ile izlenen ve tedaviye istenen yanıt alınmayınca kliniğimize sevk edilen, özofagus darlığı tanısı konularak balon ve buji dilatasyon yöntemi ile başarılı bir şekilde tedavi edilen 10 aylık erkek olgu sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Dilatasyon, gastroözofajial reflü, doğumsal özofagus darlığı, tedavi

### **Introduction**

Congenital esophageal stenosis (COS) is an extremely rare malformation, and diagnostic criteria and standard treatment have not been completely established. The actual incidence is unknown and it is estimated to be 1 per 25,000-50,000 births (1). In the neonatal period, COS cases are asymptomatic. The majority are diagnosed at 4-10 months when they begin solid food nutrition and there are evident clinical signs of food regurgitation (2). Patients may be followed up for a long time with an incorrect diagnosis of

reflux. The treatment choices are dilatation methods such as with balloon or bougie or surgery (3,4).

Lacerations and perforations of the esophagus are complications of conservative treatment (3). The surgical method is a severe method with complications for pediatric patients. Therefore, the surgical method should only be selected for those who do not respond to conservative methods (5). The case presented and discussed is of a 10-month-old male patient who was brought to our clinic when the desired response was not obtained from treatment for the diagnosis of reflux. The patient was subsequently

### **Address for Correspondence/Yazışma Adresi**

Tuğba Koca, MD, Süleyman Demirel University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Isparta, Turkey  
Phone: +90 246 211 92 99 E-mail: tgkoca@gmail.com

Received/Geliş tarihi: 21.10.2015 Accepted/Kabul tarihi: 07.01.2016

diagnosed with esophagus stenosis and successfully treated with bougie or balloon dilatations.

## Case Report

A 10-month-old male infant presented with complaints of vomiting which had been ongoing since the age of one month. When weaning was started and semisolid meals were introduced, the vomiting increased. Parents reported no complaint with ingestion of liquid food. The parents had taken the infant to several healthcare institutions and despite anti-reflux treatment, the vomiting continued, no benefit was seen from the anti-reflux treatment and the complaints continued with increasing intensity. In the physical examination, height and weight were in the 10-25 percentile, system examinations were natural and routine laboratory test results were normal. During an esophageal-stomach barium radiograph, narrowness was observed in the mid-distal segment of the esophagus and widening in the proximal section but barium reflux was not detected (Figure 1). In the upper gastrointestinal system endoscopy, it was seen that from the incisor teeth onwards for 18 cm there was a firm stenosis that did not allow the passage of the endoscope without mucosal alterations and, no macroscopic alterations owing to reflux esophagitis. This investigation led us to exclude the diagnosis of reflux esophagitis and it documented the presence of a COS (Figure 2). There were food remnants in the esophagus lumen. Thorax computed tomography showed a regular thickening of the esophageal wall in the absence of cartilagenous remnants. With the diagnosis of congenital esophageal stenosis, balloon dilatation was made under fluoroscopy with general anesthesia. On the 15<sup>th</sup> day after the first application, when the opening was seen to be insufficient with balloon dilatation, Savary-Gillard bougie dilatation was applied in the same session. After this session the complaint of vomiting was resolved and the patient was able to tolerate semi-solid food. Follow-up examinations of the region of narrowness were made by endoscopy at 1-month intervals and dilatation was applied 5 more times. A total of 7 sessions of balloon and Savary-Gillard bougie dilatation combinations were applied without complications (Figure 3). In the 6<sup>th</sup> month, the esophageal narrowing was determined to have completely recovered on the repeated esophageal-stomach barium radiograph (Figure 4). As the patient was able to be easily fed with solid food, he was observed to rapidly gain weight. At one year after the end of the treatment, the development of the patient was seen to be normal and there were no complaints.

Written informed consent was obtained from the patient's parents.

## Discussion

There are 3 histological types of COS:

1. Segmentary hypertrophy of the muscularis mucosa or submucosal layers,

2. The presence of a membranous curtain or diaphragm,
3. Narrowness as a result of accumulated cartilage structure tracheobronchial tissue remains in the esophagus wall (5,6).

COS is often related to esophagus atresia. COS that is not accompanied by esophagus atresia is rarely diagnosed in the neonatal period. Complaints start with the intake of semi-solid food, as seen in the current case, and diagnosis may be delayed until the second decade of life (3). Patients may present with complaints of insufficient weight gain, aspiration pneumonia and dysphagia. A barium esophagogram is used in diagnosis. There is a limited amount of data from a small series related to the treatment approach and results.

Surgery, such as resection was formerly suggested as the first therapeutic strategy for pediatric cases with stenosis (5). In these cases, hospital stay would be prolonged and thoracotomy surgery might be necessary.

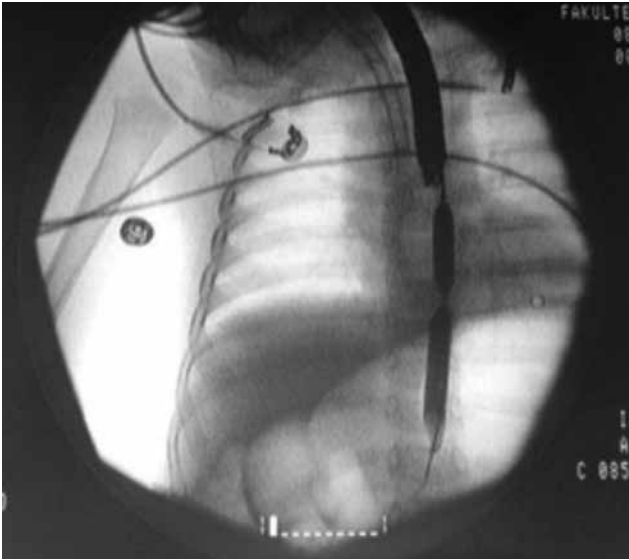


**Figure 1.** Narrowness in the distal esophagus and widening in the proximal seen on barium radiograph



**Figure 2.** Endoscopic appearance of esophageal stenosis





**Figure 3.** Balloon dilation of esophageal stenosis



**Figure 4.** Barium esophagus-stomach radiograph six months after the endoscopic dilations

Despite the risk of this complication, when consideration is given to the complications which may develop in patients undergoing surgical resection (operation risk, short esophagus, gastroesophageal reflux stricture, the need for postoperative anti-reflux operation), conservative dilatation methods should be considered (7). While some studies have reported successful conservative treatment, there are a limited number of cases with high rates of complications. A greater number of reports have stated that relatively good results have been obtained and emphasized that it is certainly a safer option (1-7). In the reported studies, dilatation was

applied a mean 2.5 times (range, 1-10) in each patient and of the techniques used, no superiority or disadvantage was demonstrated. In the current case, 7 sessions of balloon and Savary-Gillard bougienage were applied without any complications and recovery was achieved without any need for surgery. Therefore, dilatation for all types of COS has been accepted by some groups as an appropriate first-line treatment because it is effective, minimally invasive and safe (1,6). The common complications of conservative procedures include esophageal perforation, recurrent stenosis, bleeding, sepsis, and mediastinitis (7).

## Conclusion

COS is a rare condition with respect to gastro-esophageal reflux and should be suspected when a mother reports her infant has vomiting and difficulty swallowing solid foods. Endoscopic dilatation can be a useful, nonsurgical approach in the treatment of COS. The optimal frequency and time of such procedures is not well established and is largely individualized. Surgery should be recommended for patients who have not responded to dilatation.

## Ethics

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the patient's parents.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

## Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Mustafa Akçam, Tuğba Koca, Selim Dereci, Concept: Mustafa Akçam, Design: Mustafa Akçam, Data Collection or Processing: Selim Dereci, Analysis or Interpretation: Tuğba Koca, Literature Search: Tuğba Koca, Writing: Tuğba Koca.

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

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

## References

1. Amae S, Nio M, Kamiyama T, et al. Clinical characteristics and management of congenital esophageal stenosis: a report on 14 cases. *J Pediatr Surg* 2003;38:565-70.
2. Murphy SG, Yazbeck S, Russo P. Isolated congenital esophageal stenosis. *J Pediatr Surg* 1995;30:1238-41.
3. Michaud L, Coutenier F, Podevin G, et al. Characteristics and management of congenital esophageal stenosis: findings from a multicenter study. *Orph J Rare Diseases* 2013;8:186.
4. Elhalaby EA, Elbarbary MM, Hashis AA, Kaddah SN, Hamza AF. Congenital esophageal stenosis: To dilate or to resect. *Ann Pediatr Surg* 2006;2:2-9.
5. Romeo E, Foschia F, de Angelis P, et al. Endoscopic management of congenital esophageal stenosis. *J Pediatr Surg* 2011;46:838-41.
6. Jones DW, Kunisaki SM, Teitelbaum DH, Spigland NA, Coran AG. Congenital esophageal stenosis: the differential diagnosis and management. *Pediatr Surg Int* 2010;26:547-51.
7. Vasudevan SA, Kerendi F, Lee H, Ricketts RR. Management of congenital esophageal stenosis. *J Pediatr Surg* 2002;37:1024-6.



# *Cystic Encephalomalacia and Infantile Spasm as a Complication of Transient and Mild Hyperinsulinemic Hypoglycemia*

## Geçici ve Hafif Hiperinsülinemik Hipogliseminin Komplikasyonu Olarak Kistik Ensefalomalazi ve Infantil Spazm

Ahmet Anık<sup>1</sup>, Ayşe Anık<sup>2</sup>, Tolga Ünüvar<sup>1</sup>, Ayşe Fahriye Tosun<sup>3</sup>, Şiar Dursun<sup>3</sup>, Abdullah Barış Akcan<sup>2</sup>, Yasemin Durum<sup>4</sup>, Münevver Kaynak Türkmen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, Aydın, Turkey

<sup>2</sup>Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Neonatology, Aydın, Turkey

<sup>3</sup>Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Neurology, Aydın, Turkey

<sup>4</sup>Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Aydın, Turkey

### ABSTRACT

Although it is known that hypoglycemia could cause severe negative effects on brain development and also infantile spasm, it has not been reported that transient hyperinsulinemic hypoglycemia, which spontaneously improves over a short time, may cause infantile spasms. Infantile spasm is a disorder of early childhood typically seen in the first year of life, characterized by the occurrence of sudden, brief, generally bilateral and symmetric motor spasms of the muscles of the trunk, neck and limbs. Infantile spasms are classified as idiopathic or symptomatic. The most common form symptomatic infantile spasms is due to prenatal, perinatal or postnatal insults. A 3140 g, full-term baby was admitted with poor sucking and feeding difficulty on the postnatal second day. The patient was followed-up with the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia and intravenous glucose infusion (15 mg/kg/min) was administered, but due to the persistence of hypoglycemia, diazoxide treatment was initiated. Hypoglycemia was not observed under diazoxide treatment and the drug was gradually decreased; treatment was terminated on the 21<sup>st</sup> day. The patient was continuously normoglycemic during follow-up and admitted with flexor spasms on the 45<sup>th</sup> day. A modified hypsarrhythmia pattern was detected in the electroencephalography. On cranial magnetic resonance imaging, diffuse cystic encephalomalacia areas were observed in the temporoparietal white and gray matter. The convulsions were not completely controlled with adrenocorticotrophic hormone and vigabatrin treatments. Topiramate and valproate were administered, by which convulsions were partially controlled.

**Keywords:** Infantile spasm, transient hypoglycemia, hyperinsulinemia

### ÖZ

Hipogliseminin beyin gelişimi üzerine olan olumsuz etkileri ve infantil spazma neden olabileceği iyi bilinmekle birlikte, kısa sürede ve spontan olarak iyileşen hiperinsülinemik hipogliseminin infantil spazma neden olabileceği bildirilmemiştir. Infantil spazm genellikle yaşamın ilk yılında ortaya çıkan, gövde, boyun ve bacak kaslarının ani, kısa süreli ve genellikle bilateral simetrik motor spazmları olarak tanımlanır. En sık görülen formu olan semptomatik infantil spazm prenatal, perinatal ve postnatal olaylara bağlı ortaya çıkar. Zamanında 3140 gram olarak doğan bebek postnatal ikinci gününde zayıf emme ve beslenme güçlüğü yakınmaları ile getirildi. Hiperinsülinemik hipoglisemi tanısı konan ve intravenöz glukoz infüzyonuna (15 mg/kg/dk) rağmen hipoglisemisi devam eden olguya diazoksit başlandı. Bu tedavi ile hipoglisemisi gözlenmeyen olgunun diazoksit dozu kademeli olarak azaltılarak 21. günde kesildi. İzlemede sürekli normoglisemik olan bebek 45. günde fleksör spazmlar nedeni ile başvurdu. Elektroensefalografide modifiye hipsartimi paterni saptandı. Kranial manyetik rezonans görüntülemeye temporoparietal beyaz ve gri cevherde kistik ensefalomalazik alanlar gözlemlendi. Adrenokortikotropik hormon ve vigabatrin tedavileri ile nöbetleri kontrol altına alınmayan olguda topiramate ve valproat tedavilerinden kısmi fayda görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Infantil spazm, geçici hipoglisemi, hiperinsülinemi

### Address for Correspondence/Yazışma Adresi

Ahmet Anık, MD, Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, Aydın, Turkey  
Phone: +90 532 568 43 40 E-mail: ahmet.anik@yahoo.com

Received/Geliş tarihi: 17.09.2015 Accepted/Kabul tarihi: 07.04.2016

## Introduction

Hyperinsulinemic hypoglycemia (HH) is the most common cause of persistent hypoglycemia in infants posing significant risk of permanent brain damage (1). Hyperinsulinism inhibits glycogenolysis, gluconeogenesis, lipolysis, ketogenesis and leads to a lack of alternative fuels available for brain function (2). The brain is quite sensitive to the negative effects of hypoglycemia, and as such, cerebral palsy and epilepsy due to hypoglycemia are observed (3).

Infantile spasms are a rare form of epilepsy that usually begins in children younger than one year, characterized by a sudden, generally bilateral and symmetric contractions of the muscles of the neck, trunk, and extremities (4). The onset is typically in infancy, and associated interictal electroencephalograms (EEGs) show a chaotic high voltage pattern called hypsarrhythmia, although this can vary (5). Approximately 15% of the cases are idiopathic, and the rest are symptomatic. The symptomatic cases are associated with several prenatal, perinatal, and postnatal factors (including hypoglycemia), tuberous sclerosis, structural brain lesions, chromosomal abnormalities, or single gene defects (2).

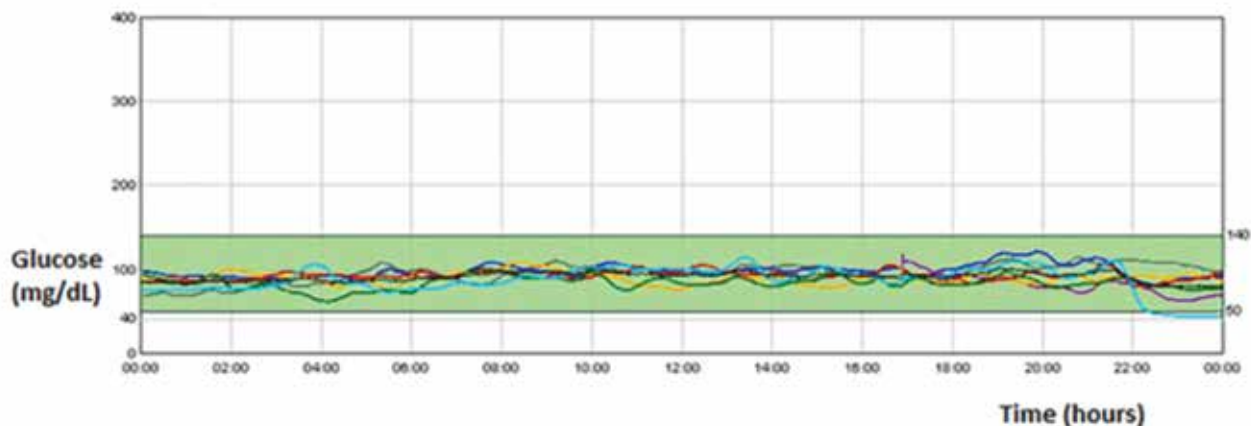
Although it is known that hypoglycemic brain injury could cause infantile spasms, the mechanism is not precisely known. A total of six patients with HH-related infantile spasms were reported in two different articles in the literature (2,6). In these patients, the common characteristic was the necessity of medical treatment in HH and the development of infantile spasms following a certain latent period. The present case report presents an infant who was diagnosed with HH in the neonatal period and developed infantile spasms and cystic encephalomalacia, although spontaneous remission of HH developed in a short period.

## Case Report

A 3140 g, male, full-term infant, who was born through normal spontaneous vaginal delivery after an uncomplicated pregnancy and who had appearance, pulse, grimace, activity,

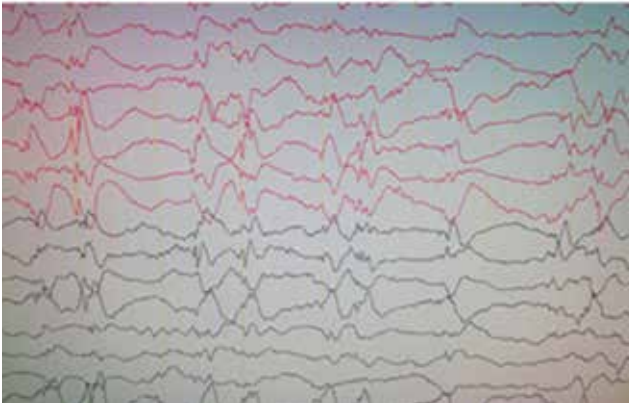
respiration scores of 8 and 9 at the first and fifth minutes, respectively, was admitted with poor sucking and feeding problems on the postnatal second day. The patient was hospitalized, as the venous blood glucose level at admission was 29 mg/dL. There was no consanguinity between the mother and the father. On physical examination, the body weight was 3185 g (25-50p), height was 85 cm (25-50p), and head circumference was 34 cm (50p). The systemic examination was normal. Intravenous glucose was administered as bolus to treat hypoglycemia and there was a requirement of glucose infusion at 15 mg/kg/minimum during follow-up. Phenobarbital was initiated to treat tonic-clonic convulsions. The patient's serum insulin level was 13.7 g/dL and urine was negative for ketone during hypoglycemia. As the blood glucose level increased with glucagon treatment, the case was diagnosed with HH. Serum growth hormone, cortisol and plasma ammonia levels were normal. Diazoxide treatment was initiated at 15 mg/kg/day, and as hypoglycemia improved after the postnatal fifth day, intravenous glucose infusion was terminated, and total enteral feeding was started. The EEG during this period was within normal limits according to the age. As the venous glucose levels were high, diazoxide treatment was terminated on the postnatal 21<sup>st</sup> day and the patient was discharged on phenobarbital treatment due to the absence of hypoglycemia in the follow-up.

At 2.5 months of age the patient developed infantile spasms with 2-3 clusters per day which were not associated with hypoglycemia (Figure 1). Physical examination revealed microcephaly (head circumference 35 cm) and the EEG was abnormal with epileptiform discharges consistent with hypersyncron/modified hypsarrhythmia (Figure 2). The cranial magnetic resonance imaging (MRI) revealed large cystic encephalomalacia areas in which there was thinning and hyperintensity in the adjacent cortex in the periorlandic area in both the parieto-occipital and frontal lobes, primarily concentrated in the parieto-occipital area. A diffuse intensity increase was observed in the subcortical and deep white matter adjacent to this area in T2A images (Figure 3). No diffusion restriction was observed in the diffusion

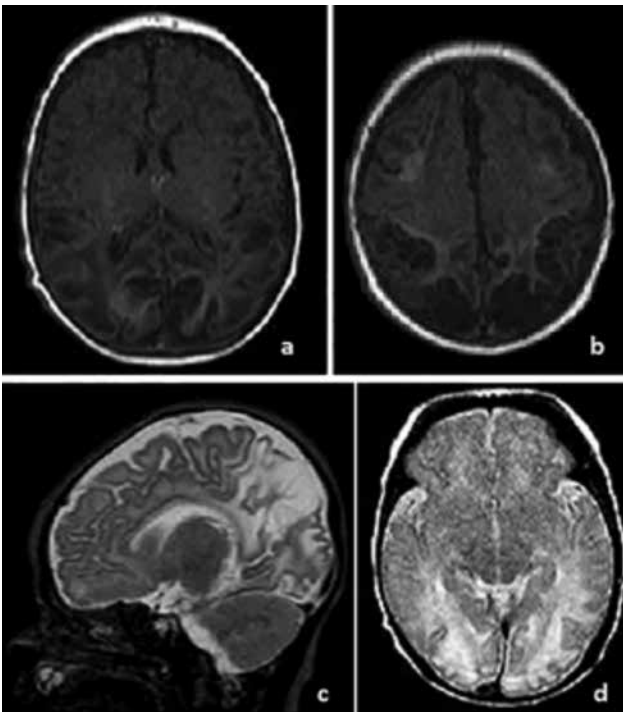


**Figure 1.** Continuous glucose monitoring system of the patient showed normoglycemia (each curve color represents a separate day)

weighted images. The findings were thought to be related to hypoglycemic brain injury. Serum uric acid level, plasma amino acids, carnitine-acyl carnitine profile, ammonium level (91 ug/dL), cerebrospinal fluid analysis, and urine organic acid levels were normal. The infantile spasms did not respond to vigabatrin or adrenocorticotrophic hormone therapy and the patient was commenced on valproate and topiramate, which resulted in a slight reduction in seizures.



**Figure 2.** An abnormal electroencephalogram with hypersynchronous modified hysaritmia



**Figure 3.** Cranial magnetic resonance imaging findings of a 24-day-old newborn. a-b) In the axial T1A images, there is increased intensity in the cortical regions and deep sulcus, especially in the bilateral parieto-occipital area, which is accompanied by tissue loss in the borders of the bilateral frontal lobes  
c-d) In the sagittal and axial T2A images, there is cystic encephalomalacic changes in the bilateral parieto-occipital region and diffuse increase in the intensity in white matter

## Discussion

Hypoglycemia is an important cause of brain damage that particularly affects the neonate and infant (7). In 1994, Spar et al. (8) first reported prominent thinning in the cerebral cortex and prominent involvement in the parieto-occipital lobes in isolated neonatal hypoglycemia. Brain damage usually involves the white matter of the posterior regions, but the basal ganglia and cortex may also be affected (9,10). It has been reported that the posterior white matter is primarily affected in hypoglycemia developing within the first six months of life, whereas the basal ganglion and cortex are affected more in hypoglycemia developing after six months (7). In cranial MRI, hyperintense lesions, gliosis, cortical atrophy, and cystic encephalomalacia could be observed in the white matter in T2/fluid attenuation inversion recovery sequence (11,12). In the present case, the presence of posterior white matter involvement and cystic encephalomalacia were found to be consistent with the literature.

The incidence of epilepsy following symptomatic neonatal hypoglycemia is greater than 50% and the most frequent type of epilepsy is focal occipital epilepsy (13-15). Hypoglycemia is a known cause of infantile spasms, but the mechanism of how hypoglycemic brain injury causes infantile spasms is unclear. HH is a form of hypoglycemia that is associated with a high risk of developmental delay, mental retardation, and epilepsy (3). The unique biochemical profile (with insulin-inhibiting glycogenolysis, gluconeogenesis, lipolysis, and ketogenesis) observed in patients with HH renders the brain more susceptible to injury in comparison with other hypoglycemic states (2). The relationship of epilepsy and HH was defined in hyperinsulinemia/hyperammonemia syndrome, which develops as a result of a *GLUD1* gene mutation and is typically characterized by generalized tonic-clonic convulsions in these patients (16). In the literature, there are only a few cases of normo-ammoniemic HH-related infantile spasms and West syndrome. Camurdan et al. (6) reported the development of West syndrome in a 6-month-old infant who was diagnosed with HH and became normoglycemic following diazoxide and nifedipine treatments. In the study of Kumaran et al. (2) in which they examined the development of infantile spasms in five cases with HH, they reported that all of the cases had hypoglycemia during the neonatal period and were diagnosed with HH. They stated that three patients were treated with diazoxide and two patients were treated with pancreatectomy, and infantile spasms developed 3-9 months later. Similar to the present case, the development of infantile spasms after a certain latent period was found to be consistent with the literature.

## Conclusion

Findings from our case and other series highlight that infantile spasms may be the presenting seizure in children with a history of neonatal HH. In addition, although hypoglycemia

was short lasting and not resistant, the development of infantile spasms during the follow-up period demonstrated that cases with HH should be followed-up in this respect. Our clinical observations suggest that significant brain damage that results in infantile spasms and poor neurodevelopmental outcome can occur despite the early diagnosis of HH.

The present case report emphasized that even HH is short-term and transient; (i) it could cause cerebral damage, (ii) it could present as infantile spasms in the late period, and therefore, (iii) long-term follow-up is important for these patients.

#### **Ethics**

Informed Consent: Obtained.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

#### **Authorship Contributions**

Surgical and Medical Practices: Ayşe Anik, Şiar Dursun, Concept: Ahmet Anik, Tolga Ünüvar, Design: Ahmet Anik, Data Collection or Processing: Ayşe Anik, Analysis or Interpretation: Yasemin Durum, Münevver Kaynak Türkmen, Ayşe Fahriye Tosun, Literature Search: Abdullah Barış Akcan, Writing: Ahmet Anik.

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

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

#### **References**

1. Mohamed Z, Arya VB, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. *J Clin Pediatr Endocrinol* 2012;4:169-81.
2. Kumaran A, Kar S, Kapoor RR, Hussain K. The clinical problem of hyperinsulinemic hypoglycemia and resultant infantile spasms. *Pediatrics* 2010;126:1231-6.
3. Menni F, de Lonlay P, Sevin C, et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* 2001;107:476-9.
4. Pavone P, Striano P, Falsaperla R, Pavone L, Ruggieri M. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. *Brain Dev* 2014;36:739-51.
5. Caraballo RH, Ruggieri V, Gonzalez G. Infantile spasms without hypsarrhythmia: a study of 16 cases. *Seizure* 2011;20:197-202.
6. Camurdan MO, Cinaz P, Serdaroglu A, Bideci A, Demirel F. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia presenting with a rare complication: West syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:1465-8.
7. Gataullina S, De Lonlay P, Dellatolas G, et al. Topography of brain damage in metabolic hypoglycaemia is determined by age at which hypoglycaemia occurred. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:162-6.
8. Spar JA, Lewine JD, Orrison WW, Jr. Neonatal hypoglycemia: CT and MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:1477-8.
9. Barkovich AJ, Ali FA, Rowley HA, Bass N. Imaging patterns of neonatal hypoglycemia. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:523-8.
10. Ma JH, Kim YJ, Yoo WJ, et al. MR imaging of hypoglycemic encephalopathy: lesion distribution and prognosis prediction by diffusion-weighted imaging. *Neuroradiology* 2009;51:641-9.
11. Caksen H, Güven AS, Yilmaz C, et al. Clinical outcome and magnetic resonance imaging findings in infants with hypoglycemia. *J Child Neurol* 2011;26:25-30.
12. Fong CY, Harvey AS. Variable outcome for epilepsy after neonatal hypoglycaemia. *Dev Med Child Neurol* 2014;56:1093-9.
13. Yalnizoglu D, Haliloglu G, Turanli G, Cila A, Topcu M. Neurologic outcome in patients with MRI pattern of damage typical for neonatal hypoglycemia. *Brain Dev* 2007;29:285-92.
14. Murakami Y, Yamashita Y, Matsuishi T, Utsunomiya H, Okudera T, Hashimoto T. Cranial MRI of neurologically impaired children suffering from neonatal hypoglycaemia. *Pediatr Radiol* 1999;29:23-7.
15. Alkalay AL, Flores-Sarnat L, Sarnat HB, Moser FG, Simmons CF. Brain imaging findings in neonatal hypoglycemia: case report and review of 23 cases. *Clin Pediatr (Phila)* 2005;44:783-90.
16. Bahi-Buisson N, Roze E, Dionisi C, et al. Neurological aspects of hyperinsulinism-hyperammonaemia syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2008;50:945-9.