



ÇUKUROVA MEDICAL STUDENT JOURNAL

ÇUKUROVA TIP ÖĞRENCİ DERGİSİ

2022

CİLT/VOLUME: 2

SAYI/ISSUE

1

ISSN 2791-8491

Cukurova Tıp Öğrenci Dergisi

CİLT/VOLUME 2 | SAYI/NUMBER 1 | 2022



Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinin Bilimsel Yayın Organıdır ,
Official Publication of Cukurova University Faculty of Medicine



Cukurova Tıp Öğrenci Dergisi

CİLT/VOLUME 2 | SAYI/NUMBER 1 | 2022
ISSN 2791-8491

Sahibi/Owner

Dekan (Dean)
Derya Gümürdülü, MD

Kurucu Öğrenci Editör /

Founding Student Editor

İdil Tarıkoğulları

Danışman Editor/ Consultant Editors

Lut Tamam, MD

Öğrenci Yayın Kurulu/Student Editorial Board

Duygu Duman
Fırat Ogun
Kayra Baybora Özer
Başak Çolak
Zehra Göksu Ulusoy
Özge Su Aras
Ahmet Işık

ALTI AYDA BİR ÇIKAR / PUBLISHED QUARTERLY

YAZIŞMA ADRESİ / CORRESPONDENCE

Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Yayın Dökümantasyon Kurulu Başkanlığı
"Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi " 01330 Balcalı-ADANA, TURKEY
E-mail: editorcutf@cu.edu.tr

WEB ADRESİ / WEB SITE

<https://cutipogr.cu.edu.tr/>

BASILDIĞI YER / PRINTED IN

Çukurova Üniversitesi Basımevi – ADANA



İÇİNDEKİLER / CONTENTS

EDİTÖRDEN / EDITORIAL

- 1 **Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi 2. Yılında** i
Çukurova Medical Student Journal in its 2nd year
İdil Tarikoğulları

DERLEME / REVIEW

- 2 **Çocuklarda COVID-19: ne durumdayız, güncel bir derleme** 1
COVID-19 in child: what situation we are in, an up-to-date compilation
Volkan Odabaşı, Görkem Öztosun, Ömer Faruk Özdemir, Türkan Bozdemir, Derya Alabaş
- 3 **Çocukluk çağı lösemilerinde CD38 ekspresyonunun prognoz ile ilişkisi** 9
The connection Between CD38 Expression and Prognosis in Pediatric leukemia
Özgür Kaya, Nurdan Zeytin, Serhan Küpeli
- 4 **Hipoksik iskemik ensefalopati tablosundaki yenidoğanlarda terapötik hipotermi** 12
Therapeutic hypothermia in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy
Özge Su Aras, Başak Çolak, Zehra Göksu Ulusoy, Nejat Narlı

OLGU SUNUMU/CASE REPORT

- 5 **Hiperkalsemi ile prezente olan konjenital mezoblastik nefroma olgusu** 20
A case of congenital mesoblastic nephroma presenting with hypercalcemia
Kağan Demir, Kübra Yılmaz, Serhan Küpeli
- 6 **Ailesel hiperkolesterolemi: vaka sunumu** 23
Familial hypercholesterolemia: case report
Muhammet Adigüze, Şerife Aleyna Yapıcı, Deniz Kor
- 7 **Pepper sendromu: 2 olgu sunumu** 27
Pepper syndrome: 2 case reports
Kübra Yılmaz, Eray Akay, Serhan Küpeli



EDİTÖRDEN / EDITORIAL

Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi 2. yılında

Çukurova Medical Student Journal in its 2nd year

İdil Tarikoğulları¹ 

¹Kurucu Öğrenci Editörü, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye

Tıp fakültesi öğrencileri olarak çıkardığımız Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi'nin 3., Dergipark evsahipliğinde yayımlanan ilk sayımızı sizlere sunmaktan gurur duyuyorum. Pediatri temalı olan sayımızda bilgilendirici birçok makaleye ulaşacaksınız. Bu sayı 4 derleme makale ve 3 olgu sunumundan oluşmakta. Odabaşı ve ark. bizlere Covid 19 pandemisinin çocuklara etkisi hakkında güncel olarak geniş bir derleme yazdılar. Kaya ve arkadaşları. çocukluk çağı lösemilerinde CD38 ekspresyonunun prognoz ile ilişkisini incelediler. Aras ve arkadaşları yenidoğan döneminde ölümlerin ve ciddi engelliliklerin en önemli nedenlerinden biri olan hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanlarda terapötik hipotermiyi incelediler. Demir ve arkadaşlarının Konjenital Mezoplastik Neoplazm,

Yılmaz ve arkadaşlarının Pepper Sendromu, Yapıcı ve arkadaşlarının Ailesel Hiperkolesterolemi olgu sunumlarına ulaşabileceksiniz.

Bu sayıdan sonra kurucu editörlük görevim sona eriyor. İki yıl boyunca kurucu editörlüğünü yürüttüğüm bu derginin hem makale yazma hem de işin mutfağında olup editörlük deneyimi aşamasında birçok şey öğrendim. Tüm süreç boyunca bana mentörlük eden Prof. Dr. Lut TAMAM'a ve sayılarımızı çıkarırken katkıda bulunan editöryal kuruldaki arkadaşlarıma ve siz değerli okurlarımıza teşekkür ediyorum. Editörlüğü görevini hakkıyla yapacağına inandığım Kayra Baybora ÖZER'e devrediyorum. Önümüzdeki sayılarda ortaya çok güzel işler çıkacağına yürekten inanıyorum. .



DERLEME / REVIEW

Çocuklarda COVID-19

COVID-19 in children

Volkan Odabaşı¹, Görkem Öztosun¹, Ömer Faruk Özdemir¹, Türkan Bozdemir¹, Derya Alabaz¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Çukurova Öğrenci Tıp Dergisi 2022;2(1):1-8

Abstract

COVID-19 (Corona virus disease 2019) is caused by an RNA virus first seen in China in 2019 and later named SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), causing millions of deaths and causing complications. It is a disease that causes a pandemic. The disease manifests itself in different clinics in different age groups. Although the rate of asymptomatic cases is much higher in children than in adults, it can cause serious problems in children in the risk group. While it may cause symptoms such as fever, cough, and vomiting, especially in children during the disease period, very different clinical presentation can be observed after this process. Although the number of cases and the intensive care burden have decreased today, the importance of the disease is still clear. Our aim in our study is to create an approach with an overview of the pathogenesis of COVID-19 disease and to create a foresight for possible clinics in children.

Keywords: COVID-19, child, symptoms

Öz

COVID-19 (Korona virüs hastalığı 2019) ilk kez 2019'da Çin'de görülen ve sonradan SARS-CoV-2 (şiddetli akut respiratuvar sendrom koronavirüs-2) olarak adlandırılan bir RNA virüsünün meydana getirdiği ve milyonlarca ölüme sebep olan, komplikasyonlar yaratan, pandemiye neden olan bir hastalıktır. Hastalık farklı yaş gruplarında farklı kliniklerle kendisini göstermektedir. Çocuklarda erişkinlere oranla asemptomatik vaka oranı çok daha yüksek olsa da risk grubundaki çocuklarda ciddi sorunlar yaratabilmektedir. Özellikle hastalık döneminde çocuklarda ateş, öksürük, kusma gibi semptomlara sebep olabilirken bu süreçten sonra da çok farklı klinik tablolar izlenebilmektedir. Günümüzde ne kadar vaka sayıları ve yoğun bakım yükü azalmış olsa da halen hastalığın önemi açıktır. Çalışmamızdaki amacımız COVID-19 hastalığının patogenezi genel bakış açısıyla yaklaşım yaratmak ve çocuklardaki olası klinikler için bir öngörü oluşturmaktır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, çocuk, semptomlar

GİRİŞ

SARS-CoV-2, günümüzde halen yetişkinlerde yüksek pozitiflik oranlarını korusa da yepyeni bir dönemece girdiğimiz şu günlerde çocuklardaki karakterini anlamamızın gerekliliği, çocukların toplumdaki konumu kaynaklıdır. Özellikle okullar düşünüldüğünde kaliteli eğitim ve sağlık arasında seçim yapmak zorunda kaldığımız günleri geride bırakmış gibi dursa da halen virüsün yayılım yolu kaynaklı günün sonunda çok büyük risk teşkil eden kurumlar olduğu açıktır¹. Türkiye'de konu hakkında birçok farklı kural izlense de güncel olarak okullarda

pozitif vaka özü dışında bir kural uygulanmamaktadır². Virüs pek çok farklı semptomla başvuruya sebep olabilirken çoğu olguda asemptomatik atlatılmaktadır. Özellikle çocuk popülasyonda enfeksiyonun kendi semptomlarından çok komplikasyonları hastane yatışına neden olmaktadır³. Bundan dolayı uzayan veya normalden farklı olabilecek her durum için aileler bilinçlendirilmeli aynı zamanda da klinik çalışmalarda dikkatli olunmalıdır. Hayatımızı ilk yıllara göre çok daha az etkileyen bir virüs haline gelen SARS-CoV-2'ye karşı aldığımız önlemler de günler geçtikçe azalmaktadır. Her ne kadar pandemi etkisini yitirse de virüs kendi başına tıp literatüründe yıllarca geniş yer

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Volkan Odabaşı, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye

E-mail: volkanobasi@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 17.04.2022 Kabul tarihi/Accepted: 15.06.2022

bulacaktır. Virüs popülerliğini kaybetse de hekimler COVID-19 hastalığının semptomlarını, ayırıcı tanıdaki önemini, komplikasyonlarını önemsemelidir. Çalışmamızın esas amacı virüsün patogenezi anlamak, en sık semptomlar hakkında bilgi sahibi olmak, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının neler olabileceğinin akılda tutulmasını sağlamak, komplikasyonların düşünülenden daha ağır tablolara yol açabileceğinin önemini vurgulamak ve covid-19 enfeksiyonu düşündürmeyecek genel geçer semptomların sıklığının azımsanmayacak nitelikte olduğunun idrak edilmesine yardımcı olmaktır.

PATOGENEZ

Covid-19 pandemisini daha iyi yönetmede ve kontrol altına alabilmede öncelikle neden olan virüs Sars-Cov-2'nin patojenizini anlamının önemi büyüktür. 2002'deki Sars-cov ile benzerlik göstermekle beraber Sars-Cov misk kedisi orijinliken Sars-Cov-2 yarası koronavirüsüyle genomik olarak %96 benzerlik göstermektedir^{4,5}. Sars-Cov-2 ile enfekte kişilerin öksürmesi ve hapsürması sonrası ortama yayılan damlacıklar farklı yüzeylerde 3 saat ile 120 saat arası değişen sürelerde yaşayabilmektedir. Sodyumhipoklorit, hidrojenperoksit, %70 alkol gibi yaygın dezenfektanlarla, yüzeylere yayılmış olan damlacıklar içerisindeki virüsün yok edilebildiği gösterilmiştir⁶. Hastalık hasta tarafından salınan damlacıkların solunması veya virüsle kontamine yüzeylere temas sonrası ağız, burun ve göze temasa bulaşır⁷.

Virüs 4 yapısal protein içerir. S(Spike), M(Membran), Z (Zarf; envelop E), N (Nükleer Kapsid) proteinleridir⁸. Konak hücreye girişte esas protein S proteindir. S proteini 2 alt birimden oluşur; S1 alt birimi konak hücre reseptörüne bağlanmakla görevliken S2 alt birimi ise viral ve hücre membranlarının birleşimi sağlar⁹. S proteini insan hücrelerinde başlıca Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2 (ACE-2) reseptörüne bağlanır. (VS) ACE-2 reseptörü üst alt solunum yolu özellikle alveoler boşlukta akciğer epitel hücrelerinin apikalinde, GIS epiteli ve endovasküler epitelde ve nazal bölgede yoğun bulunması sebebiyle enfekte hastaların semptomları değişen solunum yetmezliğiyle çoklu organ yetmezliği arası dağılım gösterir¹⁰. Bununla birlikte pediatrik yaş grubunda ACE-2 ekspresyonunun daha az olması sayesinde Sars-Cov-2 nin çocuklardaki semptomları daha hafiftir¹¹. Sars-

Cov-2 yeni bir tür virüs olduğundan patogenezi açısından ileri araştırma gerektirmektedir ve pandemi koşullarında halen önemini sürdürmektedir. Viral patogenezi düşünüldüğünde ve yapılan ileri okumalarda görüldüğü üzere Spike protein mutasyonu virüsün virülansının değişmesinde en önemli faktördür. Virüsün geçirdiği mutasyonlar; insanlarda daha hızlı yayılma, spesifik viral tanı testleri ile saptanmaktan kaçınma, doğal ve aşı kaynaklı bağışıklıktan kaçınma gibi yeteneklerinde değişikliğe neden olabileceği için pandeminin seyrindeki önemi hissedilmektedir^{12,13,14}. Sars-Cov-2'nin bilinen D614G, Beta/Gama, Delta ve Omicron varyantları VOC (Endişe varyantı) olarak sınıflandırılmaktadır¹⁵. En güncel varyant olan omicronun bulaşıcılığının daha fazla olduğu düşünülmektedir¹⁶. Varyantların değişen özellikleri olması ile birlikte yapılan çalışmaların da henüz yeterli olmaması nedeniyle bu konudaki bilgilerimiz sınırlıdır. Her ne kadar virüse karşı bağışıklık sistemimizin savunması çoğu zaman yeterli olsa da Sars-Cov-2 nin konakçı bağışıklığından kaçmak için çoklu stratejileri vardır Örnek olarak birçok vücut hücremiz tarafından salgılanan ve virüs, bakteri ve parazitlere karşı etki gösteren Interferon-1(IFN-1) yanıtını virüse ait olan Nsp-1 çeşitli yollardan engelleyebilir. NSP-3 interferon düzenleme faktörü-3 ün fosforilasyonunu bloke ederek interferon ve sitokin üretimini antagonize eder^{17,18}. Bu faktörler dışında konakçının bağışıklık sisteminden korunabileceği farklı yollar da bilinmektedir^{19,20}. Sars-cov-2 virüsünün kaçış mekanizması hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekliliği aşikardır.

KLİNİK SEYİR

- Çocuk yaş grubu hastalarımızda hastalığın seyri açısından en yüz güldürücü konulardan birisi Pozitif test sonucu bulunan çocuk hastaların yalnızca yarısında semptom bulunmasıdır²¹. Ancak çocukların okul, oyun alanları, akraba evleri gibi sıklıkla buldukları ortamlarda asemptomatik yaşamaları hastalık açısından adeta bir vektör gibi davranmalarına sebep olabileceğinden yayılımında büyük rol oynadığı düşünülmektedir¹. Dünyanın çeşitli yerlerinde konuyla ilgili birtakım farklı korunma yöntemleri uygulanmıştır. Örneğin 2021 yılında İngiltere'de okullarda haftada 2 defa RT-PCR testi verme zorunluluğu toplumda çocuklardan kaynaklanabilecek bir yayılımı önlemek adındaydı.

Günümüzde bunun gibi tedbirler asemptomatik vakalarda uygulanmamaktadır.

Çocuklarda Covid kliniğini açıklamak için kullanabileceğimiz en uygun tanım, orta düzeyde hastalık ve hastane yatışı gerektirmemesidir. - İncelenen meta analiz ve farklı çalışmaların ışığında enfeksiyon hastalıklarında sık karşılaşılan ateş semptomunun Covid-19 enfeksiyonunda da en sık rastlanan semptom olduğu izlenmiştir. Tüm yaş gruplarında ateşin oranı %51-64 olarak görülmektedir. Bir solunum sistemi hastalığı olması ile aklımıza ilk gelecek semptomlardan olan öksürük ise 9335 çocuğu katıldığı bir meta analiz çalışmasında en sık görülen ikinci semptom olarak tespit edildi^{22,23,24,25,26}. Tüm yaş gruplarında %34 oranında görülmektedir. 99 1 yaş altında ise bu oran %30'a düşmektedir^{27,25}. Yine 1 yaş altı grubunda diğer semptomlar için de genel yaş gruplarından farklı veriler izlenebilmektedir. Bunlara örnek vermek gerekirse nazal konjesyon %50, takipne %33 ve kusma %33 oranlarında görülmektedir. Akla covid enfeksiyonunu getirmeyecek Baş ağrısı ve halsizlik gibi spesifik olmayan semptomlar ise %60 oranına kadar görülebilmektedir. Bu semptomlar en sık adolesan yaş grubunda görülmektedir²⁸. Bu veri bizlere hastalardan öykü alırken her türlü semptomun sorgulanması ve ayırıcı tanı açısından akılda bulundurulmasının önemini göstermektedir. -Boğaz ağrısı, rinore, takipne, kusma gibi bulgular ise %5-20 aralığında izlenmektedir^{27,29}. Hipoksemi ve göğüs ağrısı gibi hastalığın prognozunu daha kötü olduğunu gösteren bulgular ise %3 oranında görülmektedir²⁷. Bu tarz kliniklerin görülmesi adına bazı risk faktörleri mevcuttur. Bunlar arasında obezite, astım, diyabetes mellitus ve kanser hastası olmak sayılabilir³⁰.

Covid-19 virüsü yarattığı farklı semptomlar kadar farklı komplikasyonlara da neden olabilmektedir. Çocuklarda özellikle oto immünite açısından Otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopenik purpura, Gullian-Barre sendromu, MIS-C ve Kawasaki hastalıkları sık rastlanmaktadır³¹.

Oto immün hastalıkların oluşumunda birçok mekanizma rol almakla birlikte klinik açıdan immün problemlerin önemli sonucu hastane yatışlarında artışa neden olmasıdır.

LABORATUVAR BULGULARI

Covid 19 tanısı almış pediatrik hastaların laboratuvar değerlerinin hastane yatışının gerekliliği, hastalığın

şiddeti ve oluşabilecek komplikasyonlar hakkında bilgi vermesi hasta yönetimi açısından önemlidir. Pediatrik hastalarda klinikte en sık rapor edilen laboratuvar verileri CK-MB, ESR, LDH, Prokalsitonin, CRP, ALT/AST yüksekliği ve düşük oksijen saturasyonudur^{33,37}.

2021 yılı mayıs ayında Türkiye'de bulunan 32 farklı hastanede yapılan araştırmaya göre, incelenen vakaların %5.7'sinde lökopeni görülürken, vakaların %20.5'inde lenfopeni görülmesi başta adolesan yaş grubu olmak üzere, COVID-19'un da diğer viral enfeksiyonlar gibi hastalarda sitopeni tablosu oluşturma özelliğine sahip olduğunu ortaya koymuştur³⁶. Bununla birlikte enfeksiyonlara karşı genellikle serum düzeyi artan ferritin, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna sahip infantlarda yüksek serum ferritininin indüklediği sistemik hiperinflamasyonla birlikte görülebilmektedir. Ancak serum ferritinin artmış olması erişkinlerden farklı olarak hastalığın prognozu ve klinik gidişatı ile ilgili anlam ifade etmemektedir³⁸.

Pediatrik yaş grubundaki hastaların bazı laboratuvar değerleri ile hastalığın şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. COVID-19 tanısı almış ve hastalığın seyri nispeten daha hafif seyreden pediatrik yaş grubundaki hastalarda CK-MB değerlerinin sıklıkla artış gösterdiği, COVID-19 tanısı almış ve hastalığın seyri nispeten daha ağır seyreden pediatrik yaş grubundaki hastalarda ise C- reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), ve lactate dehydrogenase (LDH) değerlerinin sıklıkla artış gösterdiği rapor edilmiştir. Dolayısıyla COVID-19 tanısı almış pediatrik yaş grubundaki hastaların CRP, PCT ve LDH değerlerinin düzenli olarak moniterize edilmesi, hastalığın ilerleyişi hakkında fikir sahibi olma açısından yol göstermektedir. Ayrıca yukarıda da bahsedildiği üzere hastalığı nispeten daha hafif geçiren grup için ise, artmış CK-MB değerlerinin potansiyel kardiyak hasar gelişmiş olabileceği konusunda uyarıcı olması önemlidir³².

Yukarıda belirtilen ve çok sık karşılaşılan laboratuvar bulgularının yanında, 2021 Şubat ayında yapılan 6 aylık prospektif çalışmada acile başvuran ve COVID-19 tanısı alan çocuk yaş grubundaki hastaların laboratuvar değerlerine bakıldığında, %86.6 oranında hastanın vitamin D değerlerinin düşük ölçüldüğü ancak bu bulgunun hastalığın seyri ve semptomların şiddeti açısından anlamlı olmadığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada ortaya çıkan bir diğer ilginç sonuç ise

bu hastaların özellikle böbrek fonksiyon değerlerinde bozukluk olduğu (%33 mikroskopik hematüri, %26.6 proteinüri) ancak bu değerlerin hastalığın karakteristiğini etkilemediği ortaya konmuştur³⁴.

Semptomlar çok geniş bir yelpazede yer aldığından bazı laboratuvar değerleri hastalığın prognozu açısından bilgi verebilir. Örnek vermek gerekirse lenfopeni ve fibrinojen yüksekliği, hastalığın daha kötü seyredebileceği ve hastalığın semptomlarının daha şiddetli olabileceği açısından unutulmamalıdır. Ortalama trombosit hacmi (mean platelet volume) 'nin hastalığın seyri açısından anlamlı bir laboratuvar bulgu olmadığı, hastaların hastaneye yatış gerekliliği açısından ise WBC, CRP, D-dimer, PCT, NT-proBNP değerlerinin anlamlı olduğu rapor edilmiştir³⁵.

Her ne kadar covid-19 için spesifik bir laboratuvar değeri olmasa da yukarıda belirtilen laboratuvar değerleri ve yapılacak olan çalışmalar hastalığın seyrini anlama, tedavi gibi durumlarda bize yardımcı olacaktır.

GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Covid-19'un başlıca solunum sistemi tutulumu ile karakterize bir hastalık olması nedeniyle görüntüleme yöntemleri hastalığın tanısının konulması ve hastalığın seyri açısından önem arz etmektedir. Hastalarda göğüs X-RAY, ultrason, göğüs BT gibi ileri inceleme yöntemleri bu amaçta kullanılabilir yöntemlerdendir³⁹.

Kullanım açısından pratik bir yöntem olan akciğer grafisi görüntülemelerinde, covid-19 tanısı almış çocukların en sık gözlenen bulguları, "Mottling" ve opak alanlar olmuştur²⁶. Türkiye'de yapılan geniş çaplı bir makalede göğüs X-RAY incelemesi yapılan 988 covid-19 tanılı çocuk hastanın 736(74.5) ünde normal sonuçlar rapor edilmiştir ancak 252(%25.5) sinde hastada en az bir patolojik bulgu gözlenmiştir³⁵. Bu veriler ışığında, anlamlı sonuç vermeyen X-RAY incelemenin yalnızca ağır vakalarda ve ayırıcı tanıda başvurulması gereken bir yöntem olduğunu düşündürmektedir.

Ultrasonografi radyasyon içermemesi ve hasta başı uygulama sağlaması açısından özellikle çocuklarda ve gebelerde triaj açısından önerilmekle birlikte, enfeksiyon yayılımı riski ve uygulayıcı tecrübesi gerekmesi nedeniyle yaygınlık kazanmamıştır. Ancak yine de yardımcı ipuçları sunması mümkündür.

Bunlara örnek olarak COVID-19 tanısı almış çocuklarda, göğüs ultrasonografide subplevral konsolidasyon alanları ve vertikal B-çizgileri görülmesi sayılabilir⁴⁰.

Bilgisayarlı tomografi ise radyasyon içermesi, ileri radyolojik incelemelerde kullanılan diğer yöntemlere kıyasla rutinde sık tercih edilmemesine sebep olmaktadır³⁹. covid-19 tanılı çocuk hastada yapılan çalışmada, 116 hastada (%63) bilgisayarlı tomografide anormal bulgular izlenmiştir. Rapor edilen bulgular arasında en yaygın görülen bulgu buzlu cam görünümü, yamalı görünüm ve Konsolidasyonlar olmuştur⁴¹. Tanı için sık kullanılmamasına rağmen 11 COVID-19 tanılı ve nörolojik semptom gösteren çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada kranial görüntülemeye başvurulmuştur. Bu vakalardan 3'üne serebral BT, 2'sine kontrastsız MR, 6'sına kontrastlı MR görüntüleme uygulanmıştır. En sık karşılaşılan bulgu (4/11) leptomeningeal kontrast artışı olmakla birlikte 2 vakada ise mikroiskemik lezyonlar saptanmıştır⁴². Sonuç olarak görüntüleme yöntemlerinin sıklıkla radyasyon içermesi sebebiyle rutin kullanımında yarar gösterilememiş ancak ayırıcı, ağır hastaların prognozu gibi önemli durumlarda bize yol gösterici olabilmektedir.

ÇOCUKLARDA MULTİSİSTEM İNFLAMATUAR SENDROMU

Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendromu (MIS-C) Covid-19 enfeksiyonu geçiren çocuklarda %1'den az oranda görülen bir komplikasyondur⁴⁴. Hastalık sıklıkla covid-19 enfeksiyonundan 3-8 hafta sonra görülmektedir⁴⁵. MIS-C, genel hatlarıyla Kawasaki hastalığına benzer semptomlarla ilerleyen ve hem tip 2 hem de tip 4 hipersensitivite reaksiyonları üzerinden patoloji yaratan bir sendromdur⁴⁶.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'nin MIS-C için vaka tanımına göre de 21 yaş altında, hali hazırda pozitif rt-pcr sonucu bulunan ya da 4 hafta öncesine kadar pozitif rt-pcr a sahip olan, ateşle başvuran, hastane yatışı gerektiren bulgulara sahip, laboratuvar testlerinde inflamasyona yönelik kanıt bulunan, ikiden fazla sistem tutulumu olan ve alternatif tanısı olmayan hastalar MIS-C açısından göz önünde bulundurulması gereken hastalardır. Semptomlara değinmek gerekirse %100 ateş, %29-58 nörolojik semptomlar(baş ağrısı, letarji,konfüzyon), %27-76 Kawasaki benzeri oral mukoza değişiklikleri(kırmızı dudak,çilek dili), %60-100 gastrointestinal semptomlar(abdominal ağrı, kusma,

diare), %45-76 döküntü çalışmalarında bahsedilen oranlardır^{47,48,49,50,51,52,53,54,55,56}. Hastalığın kendisi kadar yarattığı komplikasyonlar da sorun teşkil etmektedir. Bu komplikasyonlardan başlıcaları miyokardit, koroner arter anevrizmaları, tansiyon değişiklikleri ve böbrek, karaciğer yetmezlikleridir. 28 Mart 2022 CDC verilerine göre 2020 yılının ortalarından itibaren 7880 vaka tanı almış bu vakalar arasında da 66 çocuk hayatını kaybetmiştir⁵⁷. IVIG, kortikosteroid gibi tedavide net olmayan protokoller izlenmektedir, çalışmalar ilerledikçe daha kesin tedaviler uygulanacaktır.

MIS-C' nin laboratuvar verilerine değinmek gerekirse, vakaların büyük çoğunluğunda, ağırlıklı olarak nötrofili (%90), yüksek akut faz reaktanları (CRP - %90 ila %100), yüksek ESR %75 ila %80, yüksek ferritin: %55 ila %76, yüksek interlökin-6 (IL-6) - %80 ila %100 görülür. Hipoalbuminemi, karaciğer enzimlerinde hafif artış ve %10 ila %60 arasında laktat dehidrojenaz ile birlikte vakaların %50 ila %90'ında troponin gibi yüksek kardiyak belirteçleri gösteren kanıtlar da mevcuttur⁵⁸.

mis-c li çocuklarda radyolojik görüntülemeye bakıldığında, covid 19'lu çocuklara oranla plevral efuzyon gelişme olasılığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. ve abdominal görüntülemelerde, intraabdominal inflamatuvar değişiklikler görülmüştür⁴⁵.

Yine mis-c li çocuklar da yapılan eko çalışmalarında 50 kişilik hasta grubunun %50 sinde mitral yetmezlik, %72 sinde perikardial efuzyon, %52sinde plevral efuzyon bulguları görülmüştür. Ayrıca sağ ve sol ventrikül sistolik basınçları anlamlı ölçüde bulunmuştur⁵⁹.

KAWASAKİ HASTALIĞI

Kawasaki hastalığı esas olarak 5 yaş altı çocukları etkileyen nedeni bilinmeyen akut ateşli bir hastalıktır. Klinik sıklıkla ateş, el ve ayaklarda kızamıklık, lenf bezlerinde şişme ve mukozalarda değişikliklerle karakterizedir. Kawasaki hastalığı pandemi öncesinde farklı etkenlerle de karşımıza çıkabilse de günümüz koşullarında daha da önem kazanmıştır. Ancak esas önemli olan yukarıda bahsedilen ve çocuklarda hastane yatışı gerektiren MIS-C ile ayırımını yapabilmektir. İki sendrom da benzer özellikler gösterse de bazı bariz farkları mevcuttur. Örnek vermek gerekirse MIS-C belli yaş grubunu etkilemezken Kawasaki sıklıkla 5 yaş altında görülmektedir. Laboratuvar verileri açısından da

MIS-C de lenfopeni, trombositopeni, 100mg/dl üstü C-Reactive Protein (CRP) düzeyleri ve artmış Brain Natriuretic Peptid(BNP) izlenirken; Kawasaki'de neredeyse tam tersi olarak lenfositoz, trombositoz, genellikle 100mg/dl altı CRP, normal BNP değerlerine rastlanmaktadır⁶⁰.

UZUN COVID

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) covid-19 enfeksiyonu hakkında bazı tanımlamalarda bulundu. Bu tanımlar:

1. Akut covid-19, 4 haftaya kadar olan semptomlar
2. Post-akut covid-19, 4-12 haftaya kadar uzayan semptomlar
3. Post Covid-19, akut semptomlardan sonra 12 haftaya kadar devam eden tablo

Uzun Covid tanımı ise post-akut ve post covid-19 tanımlarının ikisini de içeren durumlar için kullanılmaktadır.

Erişkinlerde uzun covid görülme oranları ile ilgili birçok veri mevcut olsa da çocuklarda konu hakkında kısıtlı veri mevcuttur. 21 Ocak 2021 tarihinde Elsevier dergisinde yayınlanan bir yazıya göre İngiltere'de covid-19 enfeksiyonuna yakalanan çocukların 2-11 yaş aralığında %12.9; 12-16 yaş aralığında ise %14.5 oranlarında hastaların semptomları 5 haftadan uzun sürmüştür⁶¹. Uzun covid dermatolojik, gastrointestinal, nörolojik, solunumsal olmak üzere birçok farklı sistem tutulumu ile izlenmektedir. Çalışmalarda semptomların sıklıkları değişkenlik göstermektedir ancak erişkinlerde de olduğu gibi çocuklarda da %87 ile en sık rastlanan semptom yorgunluktur⁶²

Çocuklarda nöropsikiyatrik semptomlara sıklıkla rastlanmaktadır. Yapılan bir çalışmada en sık nöropsikiyatrik semptomun baş ağrısı olduğu görülmüştür. Okul başarısında azalma, mutsuzluk gibi semptomlar da izlenebilmektedir⁶³. Hastalığın esas karakterini ve gidişatını saptamak adına geniş meta-analiz çalışmalarının gerekliliği açıktır.

COVID-19'UN ÇOCUKLARIN HAYATINA DİĞER ETKİLERİ

Covid pandemisinin patolojik yan etkilerinin olmasının yanında yaşam tarzı değişiklikleriyle de ikincil yan etkileri mevcuttur. 3533 katılımcı ile yapılan bir araştırmada 12-17 yaş arasındaki çocukların karantina dönemlerinde hazır gıda

tüketiminin arttığı ve Akdeniz tipi beslenmenin azaldığı gösterilmiştir⁶⁴. Bu verinin bizler için önemi Obezite ile pozitif test oranı arasında da ilişki bulunmasıdır. Obez bireylerde daha sık pozitif test oranı izlenmektedir⁶⁵. Bunun nedeni obez bireylerde artmış yağ kütlesi, kronik inflamasyon, mikrobiyota değişimleri gibi risk faktörleri covid enfeksiyonuna yakalanma oranını

SONUÇ

Sars-Cov-2 virüsü halen farklı yaş gruplarındaki bireyleri çok farklı şekilde etkileyebilmektedir. Dünya çapında yapılan araştırmalar incelendiğinde, Covid-19 enfeksiyonunda diğer enfeksiyonlardan belli bir tarzda ayrışır denecek kendine has semptom ve bulgular görülmemektedir. Bundan dolayı çalışmamızda sık görülen semptomlara sahip hastalarda COVID-19 enfeksiyonuna sahip olabileceği atlanmamalıdır. Halen devam eden pandemi ikliminde erişkin yaş grubunda belirgin olarak rastlanmasa da çocukluk yaş grubunda görülen gerektiğinde ciddi tablolara hastane yatışına sebep olabilen komplikasyonlar izlenmektedir. Çocukların aşlanması konusunda halen ülkelerin farklı stratejiler uygulaması kaynaklı da hastalığın yayılımında özellikle asemptomatik bireylerin kritik rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılacak çalışmalarla hastalığın patogenezinin ve kliniğinin aydınlatılması pandemi sürecinin atlatılması adına önemli rol oynamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Vlachos J, Hertegård E, B Svaleryd H. The effects of school closures on SARS-CoV-2 among parents and teachers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118:e2020834118.
2. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Covid-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Güncel Dönemde Covid-19'a Yönelik Okullarda Alınması Gereken Önlemler (Mart 2022). Ankara, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, 2022.
3. Howard-Jones AR, Burgner DP, Crawford NW, Goeman E, Gray PE, Hsu P et al. COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management. *J Paediatr Child Health*. 2022;58:46-53.
4. WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Geneva, WHO, 2019.
5. Rathore JS, Ghosh C. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), a newly emerged pathogen: an overview. *Pathog Dis*. 2020;78:ftaa042.
6. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020;104:246-51.
7. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17:181-92.
8. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CA, Rottier PJ. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol*. 2003;77:8801-11.
9. Wu K, Werner AP, Moliva JI, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv*. 2021:2021.01.25.427948.
10. Xie X, Zou J, Fontes-Garfias CR, Xia H, Swanson KA, Cutler M et al. Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *bioRxiv*. 2021:2021.01.07.425740.
11. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, Chu HY et al. Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies. *Cell Host Microbe*. 2021;29:463-76.e6.
12. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA*. 2020;323:2427-9.
13. Horby P, Huntley C, Davies N, Cevik M, Challen R, Davies Net al. NERVTAG note on B.1.1.7 severitypdf iconexternal icon. SAGE meeting report. January 21, 2021.
14. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, et al. Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodiesexternal icon. *bioRxiv*. [Preprint posted online January 4, 2021]
15. Allen H, Vusirikala A, Flannagan J, Twohig KA, Zaidi A, Chudasama D et al; COVID-19 Genomics UK (COG-UK Consortium). Household transmission of COVID-19 cases associated with SARS-CoV-2 delta variant (B.1.617.2): national case-control study. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;12:100252.
16. Chen J, Wang R, Gilby NB, Wei GW. Omicron variant (B.1.1.529): infectivity, vaccine breakthrough, and antibody resistance. *J Chem Inf Model*. 2022;62:412-2.
17. Domingo P, Mur I, Pomar V, Corominas H, Casademont J, de Benito N. The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *EBioMedicine*. 2020;58:102887.
18. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:11727-34.

19. Totura AL, Baric RS. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Curr Opin Virol.* 2012;2:264-75.
20. Grubaugh ND, Hanage WP, Rasmussen AL. Making sense of mutation: what D614G means for the COVID-19 pandemic remains unclear. *Cell.* 2020;182:794-5.
21. Nikolopoulou GB, Maltezou HC. COVID-19 in children: where do we stand? *Arch Med Res.* 2022;53:1-8.
22. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP et al. Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101623.
23. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;80:656-65.
24. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, Clarke EL et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One.* 2020;15:e0234765.
25. Viner RM, Ward JL, Hudson LD, Ashe M, Patel SV, Hargreaves D et al. Systematic review of reviews of symptoms and signs of COVID-19 in children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2020; doi: 10.1136/archdischild-2020-320972.
26. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55:2565-75.
27. Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol.* 2021;93:1057-69.
28. Molteni E, Sudre CH, Canas LS, Bhopal SS, Hughes RC, Antonelli M et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5:708-18.
29. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2021;106:440-8.
30. Parcha V, Booker KS, Kalra R, Kuranz S, Berra L, Arora G et al. A retrospective cohort study of 12,306 pediatric COVID-19 patients in the United States. *Sci Rep.* 2021;11:10231.
31. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J Med Virol.* 2022;94:54-62.
32. Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS, Hsieh WC, Benoit J, Ballout RA et al. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. *Clin Biochem.* 2020;81:1-8.
33. Mansourian M, Ghandi Y, Habibi D, Mehrabi S. COVID-19 infection in children: A systematic review and meta-analysis of clinical features and laboratory findings. *Arch Pediatr.* 2021;28:242-8.
34. Isoldi S, Mallardo S, Marcellino A, Bloise S, Dilillo A, Iorfida D et al. The comprehensive clinic, laboratory, and instrumental evaluation of children with COVID-19: A 6-months prospective study. *J Med Virol.* 2021;93:3122-32.
35. Guner Ozenen G, Sahbudak Bal Z, Umit Z, Bilen NM, Yildirim Arslan S, Yurtseven A, et al. Demographic, clinical, and laboratory features of COVID-19 in children: The role of mean platelet volume in predicting hospitalization and severity. *J Med Virol.* 2021;93:3227-37.
36. Karbuz A, Akkoc G, Bedir Demirdag T, Yilmaz Ciftdogan D, Ozer A, Cakir D et al. Epidemiological, clinical, and laboratory features of children with COVID-19 in Turkey. *Front Pediatr.* 2021;9:631547.
37. Qi K, Zeng W, Ye M, Zheng L, Song C, Hu S et al. Clinical, laboratory, and imaging features of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e25230.
38. Giannattasio A, D'Anna C, Muzzica S, Mauro A, Rosa M, Angrisani F et al. Is COVID-19 a hyperferritinemic syndrome in children? *Clin Chem Lab Med.* 2021;59:e409-12.
39. Pekçevik Y, Belet Ü. SARS-CoV-2 pandemisinde radyoloji kliniğinde hasta yönetimi, akciğer görüntülemenin rolü ve COVID-19 pnömonisi ile ilişkili toraks bt bulguları. *Tepecik Eğitim ve Araştırma Hast. Dergisi* 2020;30(Ek sayı):195-212
40. Gross A, Albrecht T. One year of COVID-19 pandemic: what we Radiologists have learned about imaging. *Rofo.* 2022;194:141-51.
41. de Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN, Pereira RM, Brandão MB. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55:1892-9.
42. Laçinel Gürlevik S, Günbey C, Ozsurekci Y, Oygur PD, Kesici S, Gocmen R et al. Neurologic manifestations in children with COVID-19 from a tertiary center in Turkey and literature review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2022;37:139-54.
43. Rostad BS, Shah JH, Rostad CA, Jaggi P, Richer EJ, Linam LE et al. Chest radiograph features of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared to pediatric COVID-19. *Pediatr Radiol.* 2021;51:231-8.
44. DeBiasi RL, Delaney M. Symptomatic and asymptomatic viral shedding in pediatric patients infected with severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Under the surface. *JAMA Pediatr.* 2021;175:16-8.

45. Bohn MK, Yousef P, Steele S, Sepiashvili L, Adeli K. MultiInflammatory syndrome in children: a view into immune pathogenesis from a laboratory perspective. *J Appl Lab Med.* 2022;7:311-21.
46. Icenogle T. COVID-19: Infection or autoimmunity. *Front Immunol.* 2020;11:2055.
47. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafrou M, Jones CE, Shah P et al; PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;324:259-69.
48. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF et al. Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 response team. multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med.* 2020;383:334-46.
49. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med.* 2020;383:347-58.
50. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:1074-80.
51. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H et al. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. *JAMA.* 2021;325:1074-87.
52. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4:669-77.
53. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A Systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39:e340-6.
54. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, Gupta A. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev.* 2021;38:51-7.
55. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020;26:100527.
56. Halepas S, Lee KC, Myers A, Yoon RK, Chung W, Peters SM. Oral manifestations of COVID-2019-related multisystem inflammatory syndrome in children: a review of 47 pediatric patients. *J Am Dent Assoc.* 2021;152:202-8.
57. CDC. Covid Data Tracker. Centers for Disease Control and Pre vention, Centers for Disease Control and Prevention, covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance
58. Aldawas A, Ishfaq M. COVID-19: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cureus.* 2022;14:e21064.
59. Kavurt AV, Bağrul D, Gül AEK, Özdemiroğlu N, Ece İ, Çetin İİ et al. Echocardiographic findings and correlation with laboratory values in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with COVID-19. *Pediatr Cardiol.* 2022;43:413-25.
60. Waseem M, Shariff MA, Tay ET, Mortel D, Savadkar S, Lee H et al. Multisystem inflammatory syndrome in children. *J Emerg Med.* 2022;62:28-37.
61. Thomson, H. Children with long covid. *New Scientist,* 2021;3323:10-1.
62. Fainardi V, Meoli A, Chiopris G, Motta M, Skenderaj K, Grandinetti R et al. Long COVID in children and adolescents. *Life (Basel).* 2022;12:285.
63. Stephenson T, Shafran R, De Stavola B, Rojas N, Aiano F, Amin-Chowdhury Z et al. Long COVID and the mental and physical health of children and young people: national matched cohort study protocol (the CLoCk study). *BMJ Open.* 2021;11:e052838.
64. Scapatucci S, Neri CR, Marseglia GL, Staiano A, Chiarelli F, Verduci E. The impact of the COVID-19 pandemic on lifestyle behaviors in children and adolescents: an international overview. *Ital J Pediatr.* 2022;48:22.
65. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, Tiao JR, Baldwin MR, Barr RG et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ.* 2020;369:m1996.



DERLEME / REVIEW

Çocukluk çağı lösemilerinde CD38 ekspresyonunun prognoz ile ilişkisi

Association of CD38 expression with prognosis in childhood leukemia

Özgür Kaya¹, Nurdan Zeytin², Serhan Küpeli²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Pediyatrik Onkoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi 2022;2(1):9-11

Abstract

Pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) accounts for eighty percent of all childhood leukemias, while acute myeloid leukemia (AML) accounts for 20 percent. Leukemias can be divided into groups according to their cell origin. In all leukemias, the distinction is made by surface markers in flow cytometric examinations at the time of diagnosis. Many factors such as genetics, laboratory, age and gender are in use to determine the prognosis. Each cell type has unique surface markers in B-ALL, T-ALL and AML. The effect of CD38 expression, which is a surface marker, on prognosis is discussed in this review. Studies to examine the effect of CD38 expression on prognosis are limited, and the results have shown that high CD38 expression may be associated with poor prognosis. There is a little information on the clinical use of daratumumab, an anti-CD38 antibody, in childhood leukemias. In this review, the presence of CD38 expression in childhood leukemias and its effect on prognosis were investigated.

Keywords: Pediatric acute leukemia, CD38 expression in pediatric leukemia, the effect CD38 expression to prognosis.

Öz

Çocukluk çağında en sık görülen akut lenfoblastik lösemiler (ALL) tüm akut lösemilerin %80 ini oluştururken akut myeloid lösemiler (AML) %20 sini oluşturur. ALL'ler geliştikleri hücre kökenlerine göre gruplara ayrılabilir. Tüm lösemilerde ayırım tanı anındaki akım sitometrik incelemelerdeki yüzey belirteçleri ile yapılır. Pediyatrik akut lösemilerin prognozunu belirlemek için genetik, laboratuvar, yaş ve cinsiyet gibi birçok faktör mevcuttur. B-ALL, T-ALL ve AML'de her hücre tipinin kendine özgü yüzey belirteçleri olup, bu derlemede amaç bir yüzey belirteci olan CD38 ekspresyonunun prognoza etkisi tartışılmaktadır. CD38 ekspresyonunun prognoza etkisini incelemek için yapılan çalışmalar literatürde sınırlı olup elde edilen sonuçlar yüksek CD38 ekspresyonunun tedaviye yanıtının azlığı ve kötü prognoz ile ilişkisi olabileceğini göstermiştir. Bir anti-CD38 antikoru olan Daratumumab'ın klinik kullanımı çocukluk çağı lösemileri için kısıtlıdır. Bu tartışmada ise çocukluk çağı lösemilerinde CD38 ekspresyonunun varlığı ve prognoza etkisi irdelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı akut lösemileri, çocukluk çağı lösemilerinde cd38 ekspresyonu, CD38 ekspresyonunun prognoza etkisi.

GİRİŞ

Akut lösemiler immatür lenfoid hücrelerin ya da lenfoblastların anormal klonal proliferasyonu sonucu oluşan malignansilerdir.¹² Pediyatrik lösemi çocukluk çağında en sık görülen malignansidir. Tüm çocukluk çağı kanserlerinin %30'unu oluşturur. Pediyatrik lösemilerin % 97'si akut lösemidir. Pediyatrik akut lenfoblastik lösemi (ALL) tüm akut lösemilerin

%80'ini oluşturur. Akut myeloid lösemiler(AML) pediyatrik lösemilerin %20'sini oluşturur¹⁻³. ALL'ler geliştikleri hücre kökenlerine göre B-ALL, T-ALL ve mix lineage ALL olmak üzere 3 gruba ayrılırlar. Ayırım yapılırken tanı anındaki akım sitometrik inceleme sonucundaki yüzey belirteçleri kullanılır. Akut lösemiler için tanımlanmış birçok prognostik faktör mevcuttur, biz bu çalışmamızda CD38 ekspresyonunun prognoza etkisini irdedeceğiz.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özgür Kaya, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye
E-mail: ozgurkayaa2017@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 03.05.2022 Kabul tarihi/Accepted: 12.06.2022

LÖSEMİDE YÜZEY BELİRTEÇLERİ

B-ALL için belirleyiciler CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD79a, HLADR'dir. T-ALL için ise CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD16, CD25, CD56, CD57 belirteçleri kullanılır. Mix lineage ALL'de ise her iki grubun da yüzey belirteçleri ifade edilebilir. AML'de ise yüzey belirteçleri CD13, CD14, CD33, CD41, CD117 ve myeloperoksidazdır⁴. Liao ve arkadaşları yaptıkları çalışmada B-ALL hastalarında CD38 ekspresyonunu %97,9 normal T hücrelerinde bu oranı %72,9 olarak bulmuştur.⁷ Jiang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Bu derlemede, çocukluk çağı akut lösemilerinde CD38 ekspresyonunun prognoza etkisinin literatür bilgileri ışığında tartışılması amaçlanmıştır.

LÖSEMİLERDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Pediyatrik akut lösemilerde birçok prognostik faktör mevcuttur. ALL'ler için yaş, cinsiyet, geliş beyaz küre sayısı, 8. gün absöly blast sayısı, 15. gün ve 33. gün kemik iliği durumu (remisyon-indüksiyon tedavisi sonrası) tanımlanmış en güçlü prognostik faktörlerdir⁵. Ayrıca sitogenetik anomaliler t (4;11) ve t (9;22) kötü prognoz göstergesidirler. Trizomi 4, 11, 17 ve extrameduller hastalık varlığı prognozu etkileyen faktörler arasındadır. AML'ler için yaş, geliş beyaz küre sayısı, cinsiyet, tedavi cevabı, bazı genetik anomaliler (5q delesyonu, monozomi 5 ve 7) gibi faktörler etkilidir⁶.

CD38 EKSPRESYONU

CD38 esas olarak lenfoid hücre yüzey farklılaşma belirteci olarak tanımlanabilir. CD38 ayrıca cyclic ADP-ribozun NAD+ADP-ribozdan hidrolizini ve sentezini katalizleyen multifonksiyonel izoenzimidir. Bu reaksiyonlar hücre içi Ca⁺⁺ düzenlenmesi için temeldir³. CD38 ekspresyonu multipl myelom hastalarında prognostik faktör olarak kullanılmaktadır ve hedefe yönelik tedaviler için etkili bulunan bir yüzey belirteçidir.

LÖSEMİLERDE CD38 EKSPRESYONU VE PROGNOZ

Pediyatrik lösemi hastalarında CD38 ekspresyonunun prognoza etkisi hakkındaki çalışmalar sınırlıdır. Liao ve arkadaşları⁷ pediyatrik akut T hücreli lösemilerde

CD38 ekspresyonunun prognoza etkisini araştırmış ve yüksek CD38 ekspresyonu ile prognoz arasında bir ilişki bulunmadığını göstermiştir. Jiang ve arkadaşlarının³ çalışmasında pediyatrik B-ALL hastalarında yüksek CD38 ekspresyonunu kötü prognoz ile ilişkili bulmuştur. Nunes ve arkadaşları⁸ erişkin akut lösemili hastaların periferik kan örneklerini sağlıklı insanların kan örnekleriyle karşılaştırmıştır. Erişkin akut B hücreli lösemi hastalarında CD38 ekspresyonunu sağlıklı bireylerden anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Erişkin akut B hücreli lösemi hastalarını kendi içinde karşılaştırdığında ise tedaviye cevabı düşük olan hastalarda CD38 ekspresyonunu yüksek bulmuştur. Bu çalışmada erişkin akut B hücreli lösemilerde yüksek CD38 ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. T hücreli akut lenfoblastik lösemiler (T-ALL) ile yapılan bir başka çalışmada CD38 ekspresyonunun tanı anında minimal rezidüel hastalıkta ve refrakter hastalıktaki ekspresyon oranları yüksek oranda pozitif bulunmuştur⁹. Tanı anında CD38+ olan hastaların kemoterapi sonrasında da CD38+ olmaya devam ettiği gözlenmiştir. Hastalığın her aşamasında CD38 pozitifliğinin sabit kalması hedefe yönelik tedavilerin etkinliği açısından umut ışığı olmuştur.

DARATUMUMAB VE CD38

CD38 ekspresyonunun multipl myelom ve birçok hematolojik malignenside gösterilmiştir ve bu çalışmalar CD38 yüzey markerini hedefleyen tedavi çalışmalarını hızlandırmıştır. Daratumumab CD38'i hedefleyen monoklonal antikordur¹⁰. Lokhorst¹¹ Daratumumab'ın yüksek oranda sitotoksik tedavi görmüş ve refrakter multiple myelom hastalarında oldukça güvenli ve umut verici bir etkinliği olduğunu göstermiştir. Bride ve arkadaşları¹⁰ CD38+ T-ALL hastalarında hedefe yönelik tedavi açısından preklinik bir çalışma yapmıştır. CD38 ekspresyonunun sitotoksik kemoterapi sonrası hala yüksek oranda devam ettiği ve daratumumabın preklinik çalışmalarda etkili olduğu bulunmuştur.

SONUÇ

Çocukluk çağı akut lösemilerinde CD38 ekspresyonunun prognoza etkisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. CD38 yüzey molekülünü hedefleyen tedavi multipl myelomda kullanılmaktadır, çocukluk çağı lösemilerinde CD38 ekspresyonunun

tanı anında ve hastalığın farklı evrelerinde araştırılması hedefe yönelik tedavinin çocukluk çağı akut lösemilerinde de kullanılması için ilk adımı oluşturabilir. Çocukluk çağı lösemilerinde CD38 ekspresyonunun araştırılması hem prognoza hem hedefe yönelik tedavilere yön vermek açısından önemli olabilir. Lösemilerde CD38 ekspresyonunun araştırılması konusunda çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Madhusoodhan PP, Carroll WL, Bhatla T. Progress and prospects in pediatric leukemia. *curr probl pediatr adolesc health care.* 2016;46:229-41.
2. Yöntem A, Bayram İ. Çocukluk çağında akut lenfoblastik lösemi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 2018;27:483-99.
3. Jiang Z, Wu D, Lin S, Li P. CD34 and CD38 are prognostic biomarkers for acute B lymphoblastic leukemia. *Biomark Res.* 2016;4:23.
4. Gertjan JL, Kaspers Pediatric acute myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012;12:405-13.
5. Lee JW, Cho B. Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Korean J Pediatr.* 2017;60:129-37.
6. Meshinchi S, Arceci RJ. Prognostic factors and risk-based therapy in pediatric acute myeloid leukemia. *Oncologist.* 2007;12:341-55.
7. Liao C, Shen DY, Xu XJ, Song H, Xu WQ, Zhao FY et al. High CD38 expression in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia is not associated with prognosis. *Cancer Biomark.* 2019;27:277-84.
8. da Silva Nunes VB, Dias CK, De Bastiani MA, Farias MG, Spagnol F, Alegretti AP et al. NT5E gene and CD38 protein as potential prognostic biomarkers for childhood B-acute lymphoblastic leukemia. *Purinergic Signal.* 2022;18:211-22.
9. Tembhare PR, Sriram H, Khanka T, Chatterjee G, Panda D, Ghogale S et al. Flow cytometric evaluation of CD38 expression levels in the newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia and the effect of chemotherapy on its expression in measurable residual disease, refractory disease and relapsed disease: an implication for anti-CD38 immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2020;8:e000630.
10. Bride KL, Vincent TL, Im SY, Aplenc R, Barrett DM, Carroll WL et al. Preclinical efficacy of daratumumab in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2018;131:995-9.
11. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373:1207-19.



DERLEME / REVIEW

Hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanlarda terapötik hipotermi

Therapeutic hypothermia in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy

Özge Su Aras¹, Başak Çolak¹, Zehra Göksu Ulusoy¹, Nejat Narlı²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Pediyatrik Neonatoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi 2022;2(1):12-19

Abstract

Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) is one of the most important causes of neonatal deaths and serious disabilities. When the pathogenesis of HIE due to energy deficiencies began to be understood, treatment methods were sought to reduce brain damage and prevent complications. Therapeutic hypothermia is the only treatment method that aims to protect neuronal cells. Although there are studies in the literature for newborns who are planned to be treated depending on the severity of hypoxia, research continues to develop treatment methods or to add new ones.

Keywords: Hypoxic-Ischemic encephalopathy, therapeutic hypothermia, newborn.

Öz

Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), yenidoğan ölümlerinin ve ciddi engelliliklerin en önemli nedenlerinden biridir. Hipoksik iskemik ensefalopati tablosunun enerji yetmezliklerine bağlı patogenezinin anlaşılmasına başlanması üzerine beyin hasarının azaltılması ve komplikasyonların engellenmesi için tedavi yöntemleri aranmıştır. Terapötik hipotermi, nöronal hücrelerin korunmasını hedefleyen tek tedavi yöntemidir. Hipoksinin şiddetine bağlı olarak tedavisi planlanan yenidoğanlar için literatürde birçok çalışma olsa da tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi veya yenilerinin eklenmesi için araştırmalar sürmektedir.

Anahtar kelimeler: Hipoksik iskemik ensefalopati, terapötik hipotermi, yenidoğan.

GİRİŞ

Doğum hem anne hem bebek için komplikasyonları olan ciddi bir süreçtir. Yenidoğanın ölümü pek de nadir görülmeyen aile için yıkıcı bir komplikasyondur. Bu ölümlerin önemli bir kısmına perinatal asfiksi neden olur. Perinatal asfiksi nedeniyle oluşan beyin hasarı hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) olarak adlandırılır ve bu tablo ani ölümlerle sonuçlanabileceği gibi devam eden süreçte ciddi sekeller de meydana getirebilir. Oluşabilecek sekellerin önüne geçmek üzere günümüzde uygulanabilen tek tedavi seçeneği terapötik hipotermidir (TH). Orta ve ağır şiddetteki hipoksik iskemik ensefalopati tablosundaki bebeklere uygulanan terapötik hipotermi, nörogelişimsel engellilik riskini artırmadan mortaliteyi azaltmaktadır¹. Son yıllarda hafif şiddetteki HİE'ye sahip bebeklere de randomize kontrollü çalışmalara

dahil edilmemelerine ve bu grupta tedavi etkinliğine ilişkin kesin sonuçlar olmamasına rağmen TH uygulamasının kliniklerde gitgide arttığı rapor edilmektedir². Bu tedavi, selektif kafa soğutması ve tüm vücut soğutması yöntemleriyle yapılmaktadır. Daha yaygın olarak tüm vücut soğutması tercih edilmektedir³. Hayvan deneylerinde soğutmanın ne zaman başladığı ve ne kadar sürdüğünün nörolojik açıdan sonucu önemli ölçüde değiştirdiği bulunmuştur¹. Tedavi kriterlerinin kapsamının genişletilmesi ve sonuçların optimize edilmesine yönelik olarak soğutmanın yanında farmakolojik ve diğer müdahalelerin yenidoğanlardaki etkinliği değerlendirilmektedir. Terapötik hipotermi sistematik etkileri nedeniyle farmakokinetiğin değiştiği bilinmekte ve farklı tedavi rejimlerinin yararı araştırılmaktadır³. Bu derleme, asfiksi ile gelişen hipoksik iskemik ensefalopatiji ve terapötik hipotermiyi ele almaktadır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özge Su Aras, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye
E-mail: ozgesuaras@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 19.05.2022 Kabul tarihi/Accepted: 07.06.2022

HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ

Hipoksik iskemik ensefalopati, yenidoğanlarda perinatal asfiksiye bağlı gelişen fizyolojik, hücresel ve moleküler değişikliklerle seyreden beyin hasarındır^{4,5}. Perinatal asfiksi ise plasental veya pulmoner gaz değişiminin bozulması nedeniyle hipoksemi, hiperkapni ve metabolik asidoz gibi bulgularla ilerleyen bir tablodur⁴. Yenidoğanda beyin işlev bozukluğuna neden olan HİE'nin nedeni her zaman belirlenemese de öncül risk faktörlerinin plasenta dekolmanı, plasenta previa, uterus rüptürü, umbilikal kord prolapsusu, umbilikal kordun düğümlenmesi, kronik maternal hipoksi, maternal hipotansiyon, preeklampsi, akut kan kayıpları, makat geliş veya omuz distonisi olduğu kabul edilir^{4,5,6}.

Epidemiyolojisi

Dünya çapında neonatal ölümlerin yaklaşık yüzde yirmi beşi doğum asfiksisinde kaynaklanır. Asfiksiye bağlı yenidoğan ölümlerinin çoğunluğu düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmektedir. Hayatta kalan bebekler ise nörolojik gelişim açısından ciddi bir engelle karşı karşıyadır ve HİE gelişen yenidoğanlarda nörolojik gelişim geriliği riski çok daha fazladır⁷. Hipoksik iskemik ensefalopati, gelişmiş ülkelerde bile canlı doğumların yaklaşık %0.2'sinde görülürken gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelerde %1-2 oranında görülen bir klinik tablodur^{4,5,8}. Aynı zamanda HİE, dünya çapında tüm engelliliklere neden olan etmenlerin başında gelir⁸. Örneğin bir çalışmada serebral palsi oluşma nedenlerinin %15-28'ini HİE'nin oluşturduğu bildirilmektedir⁴.

Kliniği

Hipoksik iskemik ensefalopati, bebeğin beyinin yetersiz kan akımına maruz kalması sonucu perinatal dönemde ortaya çıkar⁶. Fetal kalp hızı görüntülemelerinde gözlenen kronik değişiklikler, vakaların sadece %10 kadarında HİE'nin doğumdan önce başladığını gösterir ancak asfiktik bebekler gebelik boyunca klinik bulgu göstermeyebilirler^{4,8}. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılan çalışmalar ise akut HİE'li bebeklerde henüz yerleşik beyin atrofisi olmadığını göstererek beyin hasarının çoğunun doğum esnasında meydana geldiğini doğrular⁸. Annede uteroplasental yetmezlik varlığında doğum esnasında uterus kontraksiyonlarında basınç artmasıyla birlikte fetal kalp hızının düşmesi ve durumun devam etmesi sonucu fetal kalp hızının

değişkenliğinin azalması hipoksik stres altındaki bebeğin göstergesi olabilir⁴.

Perinatal asfiksi, beyin hasarlanma boyutuna göre klinik belirti verir ve HİE'ye neden olur⁴. Bu belirtiler doğum sonrası birkaç dakika içindeki anormal fetal kalp hızı, beklenen düzeyde olmayan umbilikal kord gazları (pH <7.0 veya baz açığı ≥ 12 mmol/l), düşük Apgar skorları (1. ve 5. dakikalarda Apgar <7), mekanik ventilasyona ihtiyaç veya mekonyumla boyanmış sıvı varlığıdır⁶.

Perinatal asfiksi kaynaklı beyin hasarı hem term hem preterm bebeklerde nörolojik sekellerin en önemli nedenlerinden biri olmasına rağmen nöron hasarı term yenidoğanlarda daha belirgindir çünkü beyin kan akımında değişiklikler gebeliğin 34. haftasından sonra görülmektedir⁴. Hipoksik iskemik ensefalopati erken postnatal dönemde nöbet, zayıf solunum, bilinç değişiklikleri, metabolik düzensizlik, zayıf kas tonusu gibi akut semptomlarla kendini gösterebilir⁵. İki yaşına kadarki daha geç dönemde ise HİE'li bebekler serebral palsi, zihinsel engellilik, epilepsi, davranış bozuklukları gibi ciddi kronik durumlarla ve hatta ölümlerle karşı karşıyadır^{5,6}.

Yenidoğanda nörolojik sonuçlar Sarnat ve Sarnat evreleme kriterleri ile belirlenen HİE'nin derecesi, Apgar skoru, kordon kanı asidemisi, nöbetlerin sıklığı ve şiddeti, nörogörüntüleme ile beyin hasarının gösterilmesi ve nörolojik muayene ile anormal bulgu veya bulguların saptanması ile belirlenmeye çalışılır^{6,7}. Kullanılan tüm bu metotların terapötik hipotermiden sonra nörolojik sonuçların şiddetini ayırt etme performansının optimal olmaması, HİE tablosundaki beyin hasarının daha farklı ve daha sağlam belirteçlerinin aranmasına yol açmıştır⁷.

Neonatal ensefalopati terimi çok kapsayıcı bir nörolojik disfonksiyon kliniğini ifade eder. Hafif iritabilite ve beslenme güçlüğü gibi bulgularla hafif seyredebileceği gibi koma ve nöbetlerle ağır da seyredebilir. Yenidoğan ensefalopatilerinden yaygın olan HİE, primer nedeni perinatal asfiksi olan bir ensefalopatidir ve ayırıcı tanısında enfeksiyöz, toksik, genetik veya konjenital, metabolik, vasküler, epileptik nedenler düşünülmelidir⁹.

Patogenezi

Beyin hasarı patogenezinin temelinde serebrovasküler otoregülasyonun bozulması ve buna bağlı enerji yetmezliği yer alır⁴. Fetal beyin yetişkin beyni ile kıyaslandığında hipoksik-iskemik olayları tolere etme becerisi daha yüksektir ancak bir ATP

tükenmesi durumunda fetal beyin de hasarlanmaya duyarlı hâle gelir. Glukoz, laktat ve keton cisimlerinin metabolize edilmesiyle ATP elde eden fetal beyinde kritik bir ATP tükenmesi hipoksik-iskemik bir tabloya yol açar⁵.

Hipoksik iskemik ensefalopati, ilk hasarın ardından saatler ve günler boyunca nöronal hücre ölümünün devam ettiği bir süreçtir. Bu süreçte ardışık üç evre tanımlanabilir. İlk evre birincil nöron ölümünü kapsayan akut fazdır ve hipoksik-iskemik olay esnasında primer enerji yetmezliği sonucunda oluşur. Primer enerji yetmezliği meydana geldiğinde eksitator nörotransmitterler kontrolsüzce salınmaya başlar, bununla beraber nöron hücrelerini hem sitoplazmik hem de mitokondriyal düzeyde zedeleyen iskemik kaskat aktive olur, beyin-kan bariyeri bozulur ve enflamatuvar yanıt ortaya çıkar. Birinci evrenin sonucunda oksidatif metabolizma yetmezliği, eksitotoksinlerin birikimi ve sitotoksik ödem oluşur⁵.

Serebral dolaşımın tekrar kazanılması ile ikinci evre başlamış olur. Bu evre yaklaşık altı saat süren latent fazdır ve enflamasyon, oksidatif metabolizma ve kaspaz protein aktivasyonu ile apoptozun tetiklenmesi gerçekleşir^{4,5,10}. Latent fazda yüksek enerjili fosfat seviyeleri kalıcı olmamakla birlikte iyileşebilmektedir¹¹. Üçüncü evrede ise hipoksik-iskemik hasardan yaklaşık 6-15 saat sonra sekonder enerji yetmezliği ile gecikmiş nöron ölümü gerçekleşir ve bu durum 48 saate kadar da sürebilir^{5,10}. Sekonder enerji yetmezliği ensefalopati ve nöbetlerin şiddetinin artması ile ilişkilidir⁵. Bu fazda fosfat rezervlerinin tükenmesi, fazla kalsiyum artışı¹¹, serbest radikallerin ve eksitator nörotransmitterlerin salınması ile eksitotoksisite, mikroglial aktivasyon ve apoptoz mekanizmaları yer alır^{5,10}. Sonuç olarak nöronal hücre ölümleri, nöbetler, yenilenmiş sitotoksik ödem, bozulmuş serebral oksidatif enerji metabolizması ve eksitotoksinlerin salınımı bu fazın tipik özellikleridir⁵. Akut iskemiden aylar geçtikten sonra ise geç hücre ölümü devam eder, hasar görmüş beyinde yeniden şekillenmeler görülür ve astrogliozis adı verilen, astrositlerin santral sinir sisteminde nöron kaybına bağlı olarak anormal artışı meydana gelir¹⁰.

Hipoksik iskemik ensefalopati patogenezi özetleyecek olursak birbiri ardı sıra gerçekleşen enerji yetmezliklerinin sonucunda beş ana durum oluşur. Birbiriyle bağlantılı bu durumlar oksidatif stres, hücre içi kalsiyum iyonu birikimi, enflamasyon, eksitotoksisite ve mitokondriyal disfonksiyondur⁵.

TERAPÖTİK HİPOTERMİ

Terapötik hipotermi, hipoksik iskemik ensefalopatiye bağlı gelişen beyin hasarını önlemede kullanılan bir tedavi ve koruma yöntemidir. Hipoksik iskemik ensefalopati bulgularına sahip term veya terme yakın bebekler için kullanılır¹². Günümüzde HİE tedavisinde kullanılan tek nöroprotektif metottur¹³. Terapötik hipotermimin orta ve ağır şiddetteki HİE tablosunda kullanılması önerilir. Doğumdan sonra ilk altı saat içinde tedaviye başlanmalıdır ve bebeğin vücut sıcaklığı yavaş yavaş, yaklaşık dört saatte sabit olacak şekilde 33,5–34,5°C'ye çekilmelidir. Terapötik hipotermi uygulanırken bebek her altı saatte bir pozisyonu değiştirilerek yatırılmalıdır¹⁴. Tedavi 72 saat devam ettirilmelidir¹⁵. Terapötik hipotermi uygulanan bebeklerde tedaviye rağmen ölüm ve engelliliklerin görülme oranı %40 olarak bulunmuştur¹⁶. Bundan dolayı TH'nin daha iyi sonuçlar verebilmesi için ek tedavi uygulamalarının kullanımıyla ilgili çalışmalar yapılmaktadır.

Etki mekanizması

Terapötik hipotermimin, iskemi/reperfüzyon hasarına karşı koruma sağladığı ortaya atılmıştır¹⁷. İskemi/reperfüzyon hasarı (İ/R), iskemi sürecini takip eden yeniden kanlanma aşamasında hücrede meydana gelen hasarlanmayı ifade eder¹⁸. Hipotermi hücrenin metabolizmasını ve oksijen ihtiyacını azaltır ve bunun sonucunda ATP seviyelerini sabit tutarak İ/R hasarına karşı korur. ATP seviyelerini korumasının yanında hücrenin iyon kullanımını sağlamak, pH dengesini kurmak, hücreyi haraplandıran radikal üretimini azaltmak, hücre nekrozunu ve enflamatuvar süreci azaltmak gibi mekanizmalarla da etki gösterir¹⁷. Hipotermi özellikle İ/R hasarı sırasında ortaya çıkan, lökositlerin ve mikroglial hücrelerin proenflamatuvar sürecinin aktivasyonunu engellemeye yarar. Hipoksi durumlarında santral sinir sisteminde en sık üretilen IL-1 β , TNF- α , IL-6 sitokinlerinin etkinliği kaspaz aktivasyonu sayesinde engellenir. Yapılan deneylerde 72 saat süren hipotermi tedavisinin HİE'li sıçanların beyinlerindeki bazı hasarlanmayla ilişkili bölgelerde kaspaz aktivasyonunu indüklediği gösterilmiştir¹².

Vücut sıcaklığındaki her 1°C'lik azalışla birlikte santral sinir sistemi metabolizması da %5'lik bir düşüğe uğrar. Bu olay hipoksik veya anoksik durumlarda meydana gelebilecek hasar mekanizmalarının gerçekleşmesinde rol alan çeşitli sistemlerin depolarizasyonunu engeller. İskemi aşamasında glutamat ve aspartat gibi eksitator aminoasitleri azaltarak depolarizasyonun gecikmesine

ve dolayısıyla hücre içi kalsiyum iyon akışının azalmasına neden olması, hipoksik terapinin temelini oluşturur¹².

Terapötik hipotermi, tüm vücut soğutma veya selektif kafa soğutma yöntemleri ile yapılabilir. Selektif kafa soğutma yöntemi, içinde soğutulmuş su bulunduran özel bir başlığın bebeğin kafasına yerleştirilmesi ile uygulanır. Tüm vücut soğutma tekniğinde ise termostatik kontrollü özel battaniyeler veya soğutulmuş jel maddeleri kullanılır, bu maddeler bebeğe sarılarak bebeğin vücudu soğutulur¹⁴. Selektif kafa soğutmada amaçlanan vücut sıcaklığı rektal sıcaklık ölçümü ile 34,5°C ve tüm vücut soğutmada ise 33,5°C'dir. 32°C'nin altındaki vücut sıcaklıkları önerilmemekle birlikte bebeğin vücut sıcaklığı 30°C'nin altına düştüğünde ciddi komplikasyonlarla karşılaşmaktadır. Tedavi sürerken yenidoğanda vücut sıcaklığının çok sıkı bir şekilde kontrol edilmesi esastır¹². Bu yöntemlere alternatif olan pasif soğutma yöntemi, tüm vücut soğutması veya selektif kafa soğutmasının uygulanmadığı kliniklerde tercih edilebilir. Pasif soğutma bebeğin radyan ısıtıcısını kapatmak, giysilerini çıkartmak gibi yöntemlerle elde edilir¹⁹.

Tüm vücut soğutma yöntemi beynin tüm yapılarına homojen bir şekilde dağılım gösteren bir soğutma sağlarken selektif kafa soğutma daha çok beynin kortikal kısımlarına yöneliktir. Tüm vücut soğutmanın daha kapsamlı seyretmesiyle beraber her iki yöntem de nöroprotektiftir²⁰.

Hipotermi tedavisi başlıca üç aşamadan oluşur: İndüksiyon, idame ve yeniden ısıtma fazları. İndüksiyon fazında olabildiğince hızlı davranılır ve bu faz 30-120 dakika arası sürer. İdame aşamasında ısının fazla dalgalanmamasına dikkat edilir ve 72 saat boyunca sürdürülür. Son aşama olan yeniden ısıtma fazı saatte 0,2-0,5°C ısıtılacak şekilde ve yavaşça gerçekleştirilir²⁰.

Endikasyonları

Hipoksi varlığı düşünülen olgular dikkatle değerlendirilmeli ve gerekirse TH kriterlerine uygunluğu sorgulanmalıdır. Fetal kalp hızı monitorizasyonunda kılavuzlara göre hipoksik-iskemik olayı gösteren bulgular doğum sonrası TH uygulaması için yol gösterebilir²¹.

Terapötik hipotermi, term ve terme yakın yani 36. gebelik haftasından sonra doğan bebeklerde HİE'nin değerlendirilmesi sonucu alınan kararla kliniklerde uygulanan bir tedavi yöntemidir²². Walsh ve ark.nın²³

32-35. gebelik haftalarında doğan dört yenidoğana TH uyguladığı çalışmada ciddi yan etkilerden dolayı 36. gebelik haftasından önce deneysel çalışmalar dışında TH uygulanmaması önerilmektedir. Walsh ve ark.nın²³ çalışmasından daha sonra, Rao ve ark.nın²⁴ 34-35. gebelik haftalarında doğan bebeklerle term bebekler olarak iki gruba TH uygulamasını karşılaştırdığı çalışmada ise bu tedavinin 34. gebelik haftası ve sonrasında doğan bebeklerin yönetiminde uygulanabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Komplikasyonlardan koagülopati ve nöbetler açısından iki grup arasında fark gözlenememişken preterm bebeklerde beyaz maddede hasar görülme riskinin daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada örneklemin sayıca az olması gibi bazı kısıtlamalar bulunmaktadır²⁴. Prematüre bebeklerde tedavinin etkinliği ve güvenliğine yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (*The American College of Obstetricians and Gynecologists- "ACOG"*) kılavuzunda, ana klinik çalışmaların kriterlerine benzer kriterlerin kullanılmasını önermektedir²². Doğumdan sonraki ilk altı saati içeren süreye terapötik fırsat penceresi denmektedir ve uygulamaya hasarlanmanın üçüncü aşamasından önce başlanabilen en kısa sürede başlanması gerekmektedir¹⁰. 36. gebelik haftası ve sonrasında doğan ve terapötik fırsat penceresinde olan bebekler bu kriterlerle değerlendirilmelidir.

Tüm vücut soğutması kriterleri, Eunice Kennedy Shriver Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (*Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development- "NICHD"*) çalışmasına göre aşağıdaki gibidir. Bu yaklaşımda A ve B kriterleri sağlanıyorsa TH'ye başlanabilir.

A. Doğumdan sonraki ilk 60 dakika içinde alınan umbilikal kord kanı veya herhangi bir kan örneğinde pH ≤ 7.00 veya baz açığı ≥ 16 mmol/L olması.

Doğumdan sonraki ilk 60 dakika içinde alınan kan örneğinde pH 7.01-7.15 arasındaysa veya baz açığı 10-15.9 mmol/L arasındaysa veya kan gazı değerlendirmesi yapılamıyorsa iki kriter daha gereklidir: Birincisi, asfiksiye zemin hazırlayan akut perinatal bir olay öyküsüdür (uterus rüptürü, plasenta dekolmanı gibi). İkincisi ise doğumdan itibaren başlayan ve on dakikayı aşan mekanik ventilasyon ihtiyacı veya doğumdan sonra 10. dakikada Apgar skorunun beş veya daha altında olmasıdır.

B. Orta veya ağır şiddetteki HİE varlığı. Sarnat ve Sarnat evrelemesine göre karar verilebilir²².

Neonatal Ensefalopati için Tüm Vücut Soğutması Çalışması (*Total Body Hypothermia for Neonatal Encephalopathy Trial- "TOBY"*)'na göre ise kriterler aşağıdaki gibidir. Bu yaklaşımda A, B ve C kriterleri sağlanıyorsa TH'ye başlanabilir.

A. Aşağıdaki kriterlerden birinin varlığı:

- Doğumdan sonra 10. dakikada Apgar skorunun beş veya daha altında olması.
- Doğumdan sonra 10. dakikada hâlâ resüsitasyon ihtiyacı olması.
- Doğumdan sonraki ilk 60 dakika içinde alınan umbilikal kord, arterial, kapiller kan örneklerinden birinde pH <7.00 veya baz açığı ≥ 16 mmol/L olması.

B. Orta veya ağır şiddetteki HİE varlığı. Sarnat ve Sarnat evrelendirmesine göre karar verilebilir.

C. Amplitüd ile entegre elektroensefalogramda (aEEG) nöbetler veya en az 30 dakika boyunca anormal zemin aktivitesi²².

Selektif kafa soğutması kriterleri CoolCap çalışmasına göre aşağıdaki gibidir. Bu yaklaşımda A, B ve C kriterleri sağlanıyorsa TH'ye başlanabilir.

A. Aşağıdaki kriterlerden birinin varlığı:

- Doğumdan sonra 10. dakikada Apgar skorunun beş veya daha altında olması.
- Doğumdan sonra 10. dakikada hâlâ resüsitasyon ihtiyacı olması.
- Doğumdan sonraki ilk 60 dakika içinde alınan umbilikal kord, arterial, venöz kan örneklerinden birinde pH <7.00 veya baz açığı ≥ 16 mmol/L olması.

B. Orta veya ağır şiddetteki HİE varlığı. Sarnat ve Sarnat evrelendirmesine göre karar verilebilir.

C. Doğumdan sonraki ilk bir saat sonrasında amplitüd ile entegre elektroensefalogramda (aEEG) nöbet aktivitesi veya en az 20 dakika boyunca orta/yüksek şiddetteki anormal zemin aktivitesi²².

ACOG'un önerdiği kriterler arasından B kriterindeki HİE Sarnat ve Sarnat evrelemede evre II (orta şiddetteki ensefalopati) ve evre III (ağır şiddetteki ensefalopati) olarak sınıflandırılmaktadır. Bilinç düzeyi, nöromusküler kontrol, kompleks refleksler, otonomik fonksiyon, nöbetler ve

elektroensefalogram bulguları olarak altı kategori incelenmektedir. Sarnat ve Sarnat evrelemede evre II veya III'te olup TH uygulanmasına karar verilebilmesi için perinatal asfiksiye maruz kalmış bebekte nöbetlerin gözlenmesi veya bebeğin altı kategori içinden en az üçünden birer bulgu göstermesi gerekmektedir²⁵. Nöromusküler kontrolde kas tonusu, postür, myotatik refleksler, segmental miyoklonus incelenmektedir. Kompleks refleksler arasında emme, Moro, vestibülo-oküler refleks, tonik boyun refleksleri vardır. Otonomik fonksiyon hakkında bilgiye ise pupiller, kalp hızı, bronşial ve tükürük sekresyonları, gastrointestinal motilite tetkik edilerek ulaşılmaktadır²⁶.

Sarnat evre II (orta derecede ensefalopati) durumunda bebek letarjik olabilir. Bebeğin hipotonik, fleksiyonda olması, myotatik reflekslerinin hiperaktif olması, segmental miyoklonusun varlığı gözlenebilir. Emme ve Moro refleksleri zayıf, vestibülo-oküler refleksleri hiperaktif, tonik boyun refleksleri güçlü olabilir. Pupillerde myozis, bradikardi, sekresyonların bol olduğu, gastrointestinal motilitenin artmış olduğu görülebilir. Fokal veya multifokal nöbetler sıktır. Evre II'nin erken ve geç döneminde farklı olarak düşük voltajdan nöbet aktivitesine kadar değişen elektroensefalografik bulgular görülebilir. Süresi iki ila on dört gün arasındadır²⁶.

Sarnat evre III (ağır derecede ensefalopati)'te bebek stuporda olabilir. Flask paralizi, aralıklı olarak deserebre postür, myotatik reflekslerin zayıflaması veya alınmaması, segmental miyoklonusun olmaması gözlenebilir. Kompleks refleksler alınamayabilir. Otonomik fonksiyonlar değişkendir. Nöbetler nadirdir. Evre III'ün erken döneminde EEG'de izopotansiyel fazlara sahip periyodik patern vardır. Geç döneminde ise tümünde izoelektrik aktivite görülür. Süresi birkaç günden haftalara kadar değişkendir²⁶.

Rölatif kontrendikasyonları

Terapötik hipoterminin klinik pratikte hangi durumlarda uygulanamayacağı ile ilgili bütün kılavuzların ve çalışmaların uzlaştığı bir konsensus sağlanamamıştır (Tablo 1). Meta analizlerde TH'nin yenidoğanın kalıcı pulmoner hipertansiyonu üzerinde belirgin bir etkisi gözlenmemiştir²⁷ ancak bu durumun varlığında TH yapılmasını önermeyen çalışmalar mevcuttur²⁸.

Tablo 1. Terapötik hipoterminin rölatif kontrendikasyonları

| | |
|----|--|
| 1. | 36. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde* |
| 2. | Doğumdan sonraki ilk 6 saatte hâlihazırda terapötik hipotermi başlanmadıysa |
| 3. | 2000 g'dan az doğum ağırlığına sahip olan bebeklerde† |
| 4. | Hayati risk içeren anomalilere sahip bebeklerde (mekanik ventilasyon gerektiren diafragmatik herni, kompleks konjenital kalp hastalıkları gibi)‡ |
| 5. | Genetik hastalıkları (trizomi 13 ve 18 gibi) olan bebeklerde ¹⁹ ‡ |
| 6. | Koagülopati varlığında kontrol altına alınamayan aktif kanama ^{28,31} |
| 7. | Bebek değerlendirildiğinde eğer sağ kalma mümkün görünmüyorsa ^{28,31} |

*Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Birliği'nin belirlediği kriterlere göre²². Başka kılavuzlara göre 35. gebelik haftası sonrasında doğan bebeklere terapötik hipotermi uygulanabilir²⁹.

†Bazı kliniklerde 1800 g'dan az doğum ağırlığına sahip bebeklerde¹⁹.

‡Yapılan çalışmalara bu anomalilere sahip gruplar dahil edilmemiştir³⁰ ve ciddi yan etkilerin gözleneceği öngörülmektedir.

Tablo 2. Terapötik hipotermimin komplikasyonları^{4,19,35}

| | |
|----|--|
| 1. | Hipotansiyon |
| 2. | Hiponatremi |
| 3. | Anormal pıhtılaşma test sonuçları |
| 4. | Bradikardi |
| 5. | Kafa derisinde ödem |
| 6. | Böbrek yetmezliği |
| 7. | Trombositopeni |
| 8. | Hipokalemi |
| 9. | Soğutma döneminde invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı |

Selektif kafa soğutması yerine tüm vücut soğutmasının kullanılmasını gerektiren durumlar olabilir. Kafa travması sonucu majör intrakranial kanama olması durumunda selektif kafa soğutmasında standart olarak kullanılan başlığı yerleştirmenin problemlere yol açabileceği göz önünde bulundurularak tüm vücut soğutması tercih edilmelidir. Ayrıca imperfore anüs varlığında rektal prob ile vücut sıcaklığı ölçümü mümkün olmayacağından selektif kafa soğutması kullanıldığı takdirde sürecin kontrolü sağlanamaz. Bu nedenle bu durumda tüm vücut soğutması uygulanarak özofageal prob yardımıyla vücut sıcaklığı ölçümleri devam ettirilmelidir¹⁹.

Komplikasyonları

Terapötik hipotermiye bağlı komplikasyonlar Tablo 2'de gösterilmiştir. Hipotermi tedavisi, bunlara ek olarak antidiüretik hormon salgılanmasını engelleyebilmektedir⁴. Yapılan bir hayvan deneyinde bu tedavinin glomerüler filtrasyon hızını ve böbrek kanlanmasını etkilediği sonucuna³² varılmasına rağmen yapılan başka bir çalışmada insan bebeklerinde idrar çıkarma üzerine herhangi bir etki gözlenmemiştir²⁷. Bazı yenidoğanlarda TH'den dolayı protrombin zamanının uzaması veya fibrinolitik aktivitenin artması gibi sonuçlarla karşılaşmıştır³³. Ayrıca diğer bir olgu sunumunda bir yenidoğanda TH'nin erken aşamalarında subkutan yağ nekrozu

ortaya çıktığına değinilmiştir, bu komplikasyonun oldukça nadir olduğu bildirilmiştir³⁴.

SONUÇ

Doğum asfiksisi, yenidoğan bebek ölümlerinin %25 kadarını oluşturan, dünya genelinde yaygın görülen bir komplikasyondur. Hipoksik iskemik ensefalopati de asfiksiye bağlı gelişen ve bazı durumlarda ölümcül olan, bazı durumlarda ise doğumun ileriki aylarında çeşitli engelliliklere neden olabilen bir tablodur. Tüm dünyada engelliliklere en fazla neden olan tablo olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda kullanımı yaygınlaşan ve nispeten yeni yeni uygulamalara giren TH, yaygın görülen ve pek çok soruna yol açabilen HİE'ye karşı verilen mücadelede bir umut olma yolundadır. Terapötik hipotermi, bilgili ve deneyimli sağlık çalışanları tarafından uygulanması gereken, yakın izlem gerektirebilen bir tedavi şeklidir. Terapötik hipotermimin yararları ve komplikasyonları ebeveynlere anlatılarak TH kriterlerine uyan yenidoğanlara bu uygulama gerçekleştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Gunn AJ, Laptook AR, Robertson NJ, Barks JD, Thoresen M, Wassink G et al. Therapeutic hypothermia translates from ancient history in to practice. *Pediatr Res.* 2017;81:202-9.
2. McDouall A, Wassink G, Bennet L, Gunn AJ, Davidson JO. Challenges in developing therapeutic

- strategies for mild neonatal encephalopathy. *Neural Regen Res.* 2022;17:277-82.
3. Bäcke P, Bruschetti M, Blomqvist YT, Olsson E. Interventions for the management of pain and sedation in newborns undergoing therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy (IPSNUT): protocol of a systematic review. *Syst Rev.* 2022;11:101.
 4. Akcan AB, Kul M. Yenidoğanda tedavi amaçlı hipotermi uygulamaları. *Van Tıp Dergisi.* 2015;22:321-31.
 5. Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta CA, Spadaro S et al. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurol Belg.* 2020;120:277-88.
 6. Allen KA, Brandon DH. Hypoxic ischemic encephalopathy: pathophysiology and experimental treatments. *Newborn Infant Nurs Rev.* 2011;11:125-33.
 7. Chawla D. Biomarkers for prognostication in hypoxic-ischemic encephalopathy. *Indian J Pediatr.* 2020;87:777-8.
 8. Wassink G, Davidson JO, Dhillon SK, Zhou K, Bennet L, Thoresen M et al. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19:2.
 9. Russ JB, Simmons R, Glass HC. Neonatal encephalopathy: beyond hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neoreviews.* 2021;22:e148-e162.
 10. Gunn AJ, Thoresen M. Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:217-37.
 11. Cardinali DP. An assessment of melatonin's therapeutic value in the hypoxic-ischemic encephalopathy of the newborn. *Front Synaptic Neurosci.* 2019;11:34.
 12. Silveira RC, Procianny RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr (Rio J).* 2015;91:S78-83.
 13. Çelik P. Hipoksik iskemik ensefalopati nedeniyle terapötik hipotermi uygulanan bebeklerin nörogelişimsel sonuçları. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.* 2021;15:359-64.
 14. Balacan Z, Çalısır H. Terapotik hipotermi uygulanan hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanların hemşirelik bakımı. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2017;6:225-34.
 15. Chiang MC, Jong YJ, Lin CH. Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Neonatol.* 2017;58:475-83.
 16. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn. Hypothermia and neonatal encephalopathy. *Pediatrics.* 2014;133:1146-50.
 17. Lampe JW, Becker LB. State of the art in therapeutic hypothermia. *Annu Rev Med.* 2011;62:79-93.
 18. Akkoç H. Miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarı. *Dicle Tıp Dergisi.* 2008;35:211-5.
 19. Sakr M. Neonatal therapeutic hypothermia. In *StatPearls [Internet]* (Ed P Balasundaram). Treasure Island (FL), StatPearls Publishing. 2022.
 20. Nonato M, Gheler L, Balestrieri JV, Audi M, Prandini M. Selective head cooling and whole body cooling as neuroprotective agents in severe perinatal asphyxia. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2019;65:1116-21.
 21. D'Alton ME, Hankins GDV, Berkowitz RL, Bienstock J, Ghidini A, Goldsmith J et al. Executive summary: neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol.* 2014;123:896-901.
 22. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn; American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Obstetric Practice. *Guidelines for Perinatal Care (8th edition)*, Elk Grove Village (IL), American Academy of Pediatrics, 2017.
 23. Walsh WF, Butler D, Schmidt JW. Report of a pilot study of cooling four preterm infants 32-35 weeks gestation with HIE. *J Neonatal Perinatal Med.* 2015;8:47-51.
 24. Rao R, Trivedi S, Vesoulis Z, Liao SM, Smyser CD, Mathur AM. Safety and short-term outcomes of therapeutic hypothermia in preterm neonates 34-35 weeks gestational age with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2017;183:37-42.
 25. Peliowski-Davidovich A; Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Hypothermia for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Health.* 2012;17:41-6.
 26. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976;33:696-705.
 27. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013.
 28. Mosalli R. Whole body cooling for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Clin Neonatol.* 2012;1:101-6.
 29. Government of Western Australia Child and Adolescent Health Service. Neonatology. Guideline: Hypoxic Ischaemic Encephalopathy (HIE) and Therapeutic Hypothermia. [https://pch.health.wa.gov.au/~/_/media/HSPs/CAH S/Documents/Health-Professionals/Neonatology-guidelines/Hypoxic-Ischaemic-Encephalopathy-and-Therapeutic-Hypothermia.pdf?thn=0](https://pch.health.wa.gov.au/~/_/media/HSPs/CAH%20S/Documents/Health-Professionals/Neonatology-guidelines/Hypoxic-Ischaemic-Encephalopathy-and-Therapeutic-Hypothermia.pdf?thn=0) (accessed 2022).
 30. Mathew JL, Kaur N, Dsouza JM. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2022;12:04030.

31. The Royal Children's Hospital. Clinical Guidelines (Nursing): Therapeutic Hypothermia in the Neonate. Victoria, The Royal Children's Hospital Melbourne, 2019.
32. Guignard JP, Gilliéron P. Effect of modest hypothermia on the immature kidney. *Acta Paediatr.* 1997;86:1040-1.
33. Rohrer MJ, Natale AM. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med.* 1992;20:1402-5.
34. Çevik G, Beken S, Aydın B, Dilli D, Zenciroğlu A, Okumuş N. Asfiktik bir yenidoğanda hipotermi tedavisi sonrasında gelişen subkutan yağ nekrozu olgusu. *Gaziantep Medical Journal.* 2013;19:188-90.
35. Atıcı A, Çelik Y, Gülaşı S, Turhan AH, Okuyaz Ç, Sungur MA. Comparison of selective head cooling therapy and whole body cooling therapy in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy: short term results. *Turk Pediatri Ars.* 2015;50:27-36.



OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Hiperkalsemi ile prezente olan konjenital mezoblastik nefroma olgusu

A case of congenital mesoblastic nephroma presenting with hypercalcemia

Kağan Demir¹, Kübra Yılmaz¹, Serhan Küpeli²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Pediyatrik Onkoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi 2022;2(1):20-22

Abstract

Congenital mesoblastic nephroma (CMN), is a renal stromal neoplasm of newborn. It comprises 3-10% of all pediatric renal tumors. The mean diagnosis time of the cases is two months, and more than 90% of them are diagnosed within the first year. Congenital mesoblastic nephroma cases are a disease group with a good prognosis when treated with radical surgery. Here, a patient with congenital mesoblastic nephroma accompanied by hypercalcemia was presented. Our case was evaluated in an external center at the age of 9 months with complaints of vomiting and weight loss and was referred to us due to pathological findings. In our case, as in most other mesoblastic nephroma cases, complete treatment was provided after surgery.

Keywords: Congenital mesoblastic nephroma, hypercalcemia, resection, renal, prognosis.

Öz

Konjenital mezoblastik nefroma (KMN), yenidoğan döneminde görülen renal stromal bir neoplazmdir. Tüm pediyatrik böbrek tümörlerinin %3-10'unu oluşturur. Olguların ortalama tanı zamanı iki aydır ve %90'ından fazlası ilk bir yıl içinde tanı almaktadır. Konjenital mezoblastik nefroma olguları radikal cerrahi ile tedavi edildiğinde prognozu iyi olan bir hastalık grubudur. Burada hiperkalseminin eşlik ettiği bir konjenital mezoblastik nefroma hastası sunulmuştur. Olgumuz 9 aylıkken kusma ve kilo kaybı şikayetleri ile dış merkezde değerlendirilmiş ve patolojik bulguları nedeniyle bize yönlendirilmiştir. Olgumuzda diğer mezoblastik nefroma olgularının çoğunda olduğu gibi cerrahi sonrası tam tedavi sağlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Konjenital mezoblastik nefroma, hiperkalsemi, rezeksiyon, renal, prognoz

GİRİŞ

Konjenital mezoblastik nefroma (KMN) yenidoğan döneminin ilk 3 üç ayında en sık görülen renal neoplazmdir². Tümör ilk olarak 1967'de Bolande ve arkadaşları tarafından bebeklğin renal tümörü olarak tanımlanmıştır ve histolojik olarak klasik, mikst ve selüler alt tiplere ayrılmıştır¹. Klasik tip genellikle 3 ayın altında görülür ve genellikle benign seyredir. Daha büyük bebekler ve çocuklarda görülen selüler tip konjenital mezoblastik nefroma olarak tanımlanan diğer tip ise daha malign seyirlidir, rekürrens ve metastaz yeteneğine sahiptir². Daha nadir görülen mikst tipler ise bildirilmiştir. Vakaların çoğu

polihidramniz ilişkilidir ve radikal cerrahi eksizyon hemen her zaman tedavi için yeterli olabilmektedir³.

Hastalar çoğunlukla palpe edilebilen abdominal bir kitle, arteriyel hipertansiyon, hematüri, poliüri veya hiperkalsemi ile prezente olurlar⁴. Bildirilen en erken KMN tespiti 22. gebelik haftasında olmuştur. Ama KMN genellikle gebeliğin yaklaşık 30. haftasında fetal karın kitlesi olarak tespit edilir. Hızlı tümör büyümesi ile erken doğan bir yenidoğanda neonatal dispne ile prezente olan vakalarda olmuştur. Bu yüzden KMN fetal dönemden itibaren hızla büyüyebilir ve nispeten iyi prognoz olmasına rağmen respiratuar onkolojik acillere neden olabilir⁷. Bizim amacımız bu sunumda KMN'nin her ne kadar farklı şekillerde prezente

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Kağan Demir, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye

E- mail: dr.kagandemir@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 27.04.2022 Kabul tarihi/Accepted: 25.06.2022

olduğunu bilsek de hiperkalsemiyle de olabileceğinin gösterilmesidir.

OLGU

Dokuz aylık erkek hasta yaklaşık 1 ay önce kusma ve kilo kaybı şikayetleri ile dış merkezde değerlendirilmiş. Fizik muayenesinde batin sol tarafında ele gelen kitle nedeniyle görüntüleme ve biyokimya istenmiş. USG'de sol renal lojda heterojen kitle olarak yorumlanmış. Yapılan tetkiklerde ise kalsiyum 15,2 mg/dl gelmesi üzerine hastaya hidrasyon sonrasında furosemid uygulanmış. AFP ve beta- HCG değerleri normal gelen hasta dış merkez tarafından tarafımıza yönlendirilmiş. Başvurusunda patolojik fizik muayene bulgusu olarak; batin distansiyonu mevcuttu, traube alanı kapalıydı. Bunlara ek olarak, sol böbrek yerleşim yeriyle uyumlu umblikus solunda 5x4 cm kitle mevcuttu.

Hastanın prenatal takibi düzenli yapılmamış ve hasta kitle önemli bir boyuta ulaşana ve ele gelene kadar herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurmamıştır. Anne ve baba arasında akrabalık olmayan ve ailesinde kanser öyküsü olmayan hastadan bu bulgular ile merkezimizde batin USG'si ve biyokimya paneli istendi.

Lezyonlar öncelikle Wilms tümörü ile uyumlu olarak değerlendirildi. USG'de sol böbrek üst pol orta kesimde böbrek kaynaklı 9.5x 8 mm kitle izlendi. Sol böbrek üst ve orta pol vizualize edilemedi ve alt pol kitle basısı nedeniyle değerlendirilemedi. Abdominal BT'de sol böbrekte Wilms tümörüyle uyumlu özellikle üst pol ve orta kesim korteksi orijinli egzofitik büyüme gösteren 82x60x90 mm boyutlarında üst polde nekrotik alanlar barındıran kitle lezyon izlendi.

Hastamızdan istenen biyokimya paneli sonucunda Ca 16,27 mg/dl gelmesi üzerine ve Wilms tümörü öntanısı ile servise acil yatışı yapıldı. PTH düzeyi 0.3 pg/ml (12-88 pg/ml), inorganik fosfat düzeyi 3.2 mg/dl (4-6.5 mg/dl), ALP düzeyi 148U/l (100-450 U/l) idi. Bu değerlerle hiperkalseminin paratiroid bezi ve kemik patolojilerinden bağımsız olduğu düşünüldü. Hiperkalsemi nedeniyle IV hidrasyonu sağlandı. Takiplerinde hidrasyon ve furosemid tedavisine devam edildi. Tüm tetkik ve görüntülemelerin sonucunda Willms tümörü ön tanısıyla çocuk cerrahi konsültasyonu istendi. Cerrahi planlanan hastada cerrahi sırasında kitle böbrekten ayırt edilemiyordu. Nefroüretrektomi yapılarak

böbrek, kitle ile çevre dokulardan ayrılarak çıkarıldı ve çıkan kolonda mezenterde bulunan lenf nodu, ileoçekal valf yakın mezenterinden lenf nodu eksize edildi. Hastadan alınan patoloji materyalleri merkezimiz patoloji bölümünde selüler konjenital mezoblastik nefroma olarak raporlandı. Vakamız Evre 1 KMN olarak kabul edildi ve kemoterapi verilmeksizin izlenmesine karar verildi.

Hastanın postoperatif takibi sırasında kalsiyum değerleri; operasyon günü 11,79 mg/dl, takip eden günlerde 8,1 mg/dl ve 8,6 mg/dl olarak ölçüldü. Hasta takiplerinde herhangi bir şikayeti olmaması ve kan değerlerinin de normal sınırlarda seyretmesi nedeniyle acil bir durumda çocuk acile başvurusu telkiniyle taburcu edildi.

TARTIŞMA

Konjenital mezoblastik nefroma nadir görülen bir böbrek tümürüdür³. KMN olguları çoğunlukla antenatal USG'de genel bir böbrek patolojisi olarak tanınırlar ve olgulara genellikle polihidroamniyoz prematürite ve neonatal hipertansiyon eşlik eder². Son zamanlarda, kalsiyum düzeyi mezoblastik nefromayla ilişkilendirilmiş ve hiperkalsemi mezoblastik nefromada polihidramniosun altında yatan mekanizma olarak öne sürülmüştür². Hiperkalsemi neonatal dönem ve bebeklik döneminde etyolojisi açısından çok geniş bir yelpazede değerlendirilebilir. Term bebeklerde nadir, preterm bebeklerde ise göreceli olarak daha fazladır. İyatrojenik olarak kan değişimi sırasında veya hipokalsemi tedavisi için fazla kalsiyum ve D vitamini vermekten kaynaklanır⁶. Eğer annede hipokalsemi var ve anneye D vitamini fazla verilmişse de anneye birlikte bebekte de hiperkalsemi gelişebilir. Diğer nadir nedenler arasında hiperparatiroidi (primer veya annedeki hipoparatiroidiye ikincil) ve subkutan yağ nekrozu, idiyopatik infantil hiperkalsemi, ciddi infantil hipofosfatazya, Bartter varyantı ve CaSR gen mutasyonlarına bağlı hiperkalsemi sayılabilir⁶.

Olgumuzda ise polihidroamniyozdan bağımsız olarak hasta 9 aylıkken hiperkalsemi ve diğer komplikasyonlarla prezente oldu. KMN USG'de, tek taraflı renal kitle, büyük nodüler dansiteler ya da diffüz renal genişleme olarak ortaya çıkabilir. Bu tümörler çoğunlukla katı, ancak bazen kistik alanlar görülebilir². Wilms tümörünün aksine iyi sınırlanmış kapsülü vardır. Ama yine de cerrahi eksizyon sonrası patoloji sonuçlanana kadar Wilms

tümörüyle çoğu zaman karışabilir. USG böbrek tümörlerinin antenatal tanısı açısından eşlik eden semptom ve bulgularla beraber yeterli olsa da prenatal tanısı konamamış ve bebeklik dönemindeki vakalarda BT yardımcı olarak önemli yer tutar. Bizim vakamızda da USG'de sol böbrekte Wilms tümörüyle uyumlu lezyonlar izlendi. BT'de yine sol böbrekte Wilms tümörüyle uyumlu özellikle üst pol ve orta kesim korteksi orijinali egzofitik büyüme gösteren üst polde nekrotik alanlar barındıran kitle izlendi. KMN olgularında yüksek kalsiyum düzeyi izlenebilmektedir². Bizim vakamızda da yüksek kalsiyum düzeyleri dikkat çekmektedir².

KMN'nin iyi bir USG'de prenatal tanısının konulabilmesi mümkün olmasına rağmen kesin tanı cerrahi eksizyon sonrası patolojik incelemelerle konulur. Bizim vakamızda prenatal takibinin yapılmadığı ve kesin tanısının cerrahi eksizyon sonrası sol böbrek yerleşimli gri beyaz renkli nodüler solid kıvamlı yer yer fibrotik görünümde; hiperselüler, demetler ve sürüler halinde içsi nükleus ve sitoplazmalı hücrelerden oluşan tümör varlığı ve yer arada sıkışmış nefron yapıları dikkat çekmesiyle yüksek mitotik aktivite immunohistokimyasal boyamada CD99 fokal (+), SMA fokal (+), Siklin D-1(+), boyanma özellikleriyle konulduğu görüldü.

KMN olguları için ek bir patoloji ve komplikasyon varlığı olmadığı sürece cerrahi eksizyon hemen her zaman tedavi için yeterli olabilmektedir². KMN için ameliyat öncesi kemoterapi özellikle etkili ve gerekli değildir¹. Ameliyat sonrası kemoterapinin etkinliği daha fazla araştırma gerektirir, ancak prognoz olumludur¹. Bununla birlikte, bu tümörlere sahip hastaların küçük bir yüzdesi, yetersiz rezeksiyon veya potansiyel olarak malign bir tümör olan hücrel veya atipik KMN nedeniyle lokal nüks veya uzak metastaz yaşar³. Bu hastalar ameliyat sonrası kemoterapi etkinliği açısından değerlendirilebilir. Hastalar rezeksiyon sonrası çok iyi bir prognozla hayatlarına devam edebilmektedir. Bizim vakamızda ne rezeksiyon öncesi ne de rezeksiyon sonrası bir kemoterapi verilmeksizin tedavisi sağlandı. Nefroüretrektomi yapılarak böbrek, kitle ile çevre

dokulardan ayrılarak çıkarıldı ve çıkan kolonda mezenterde bulunan lenf nodu, ileoçekal valf yakın mezenterinden lenf nodu eksize edildi. Rezeksiyon öncesi 16,27 mg/dl olarak seyreden kalsiyum değerleri, operasyon sonrası aynı gün değerlendirmesinde 11,79 mg/dl, takip eden günlerde 8,1 mg/dl ve 8,6 mg/dl olarak ölçüldü.

Sonuç olarak KMN hem prenatal olarak günümüz tanı olanaklarının gelişmesiyle hem de erken bebeklik döneminde komplikasyonlarıyla hastaneye erken başvurusunun mümkün olmasıyla prognozu oldukça iyi olan bir tümördür. Ayrıca cerrahi rezeksiyon hemen her hastada tam kür için yeterlidir. KMN vakalarının tanı anında hiperkalsemi ile prezente olabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Wang ZP, Li K, Dong KR, Xiao XM, Zheng S. Congenital mesoblastic nephroma: Clinical analysis of eight cases and a review of the literature. *Oncol Lett.* 2014;8:2007-11.
2. Polat M, Ansoy R, Erdoğan E, Angın AD, Tuğrul AS, Koç N. Konjenital mezoblastik nefroma: olgu sunumu. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni.* 2014;45:22-5.
3. Kim CH, Kim YH, Cho MK, Kim KM, Ha JA, Joo EH et al. A case of fetal congenital mesoblastic nephroma with oligohydramnios. *J Korean Med Sci.* 2007;22:357-61.
4. Tanné C, Pracros JP, Dijoud F, Mure PY, Bordet F, Duncan A et al. Severe neonatal hypercalcemia revealing congenital mesoblastic nephroma: A case report and management of neonatal hypercalcemia: Severe neonatal hypercalcemia revealing congenital mesoblastic nephroma. *Arch Pediatr.* 2022;29:153-6.
5. Khatib G, Büyükkurt S, Özgünen FT, Demir SC, İskit S, Erdoğan Ş. Konjenital mezoblastik nefromanın prenatal tanısı. *Perinatoloji Dergisi* 2013;21:85-8.
6. Yapıcıoğlu Yıldızdaş H, Demirel N, İnce Z. Turkish Neonatal Society Guideline on fluid and electrolyte balance in the newborn. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53(Suppl 1):S55-64.
7. Kato H, Mitani Y, Goda T, Yamaue H. Neonatal congenital mesoblastic nephroma that caused respiratory oncologic emergency early after birth: a case report. *BMC Pediatr.* 2022;22:139.



OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Ailesel hiperkolesterolemi: olgu sunumu

Familial hypercholesterolemia: case report

Muhammet Adıgüzel¹, Şerife Aleyna Yapıcı¹, Deniz Kor²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi 2022;2(1):23-26

Abstract

Familial Hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant genetic lipoprotein metabolism disorder with high LDL (low-density lipoprotein) levels in the serum, manifested by cholesterol accumulation in the skin and tissues, and increases the risk of early cardiovascular disease. If patients with hypercholesterolemia are treated early, the risk of future atherosclerosis can be significantly reduced. Xanthomas are visibly deformed cholesterol deposits that develop after prolonged exposure to high serum low-density lipoprotein cholesterol concentrations. In this article, a 17-year-old female patient with homozygous familial hypercholesterolemia with diffuse xanthomas was evaluated in the light of the literature. In laboratory examinations of our patient, plasma cholesterol levels were very high. There was no systemic disorder accompanying the skin lesions. When our case was diagnosed with homozygous familial hypercholesterolemia and treated regularly with diet, medication and lipid apheresis, it was observed that clinical and biochemical improvement was observed. In our case report, we wanted to emphasize once again that xanthomas can improve rapidly with effective treatment and surgery should not be performed.

Keywords: Hypercholesterolemia, xanthoma, homozygous familial hypercholesterolemia

Öz

Ailesel Hiperkolesterolemi (AH), serumda yüksek LDL (low-density lipoprotein) düzeyleri görülen, deride ve dokularda kolesterol birikmesi ile kendini gösteren ve erken kardiyovasküler hastalık riskini arttıran otozomal dominant karakterde genetik bir lipoprotein metabolizması bozukluğudur. Hiperkolesterolemili hastalar erken dönemde tedavi edilirse, ileride gelişebilecek ateroskleroz riski ciddi derecede azaltılabilir. Ksantomlar, yüksek serum düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol konsantrasyonlarına uzun süre maruz kaldıktan sonra gelişen, gözle görülür şekilde deforme olan kolesterol birikintileridir. Bu makalede homozigot ailesel hiperkolesterolemili yaygın ksantomları olan 17 yaşında kız hasta literatür ışığında değerlendirildi. Hastamızın laboratuvar incelemelerinde plazma kolesterol düzeyleri çok yüksekti. Deri lezyonlarına eşlik eden sistemik bozukluk yoktu. Olgumuzun homozigot ailesel hiperkolesterolemi tanısı alıp diyet, ilaç ve lipid aferezi ile düzenli tedavi edildiğinde klinik ve biyokimyasal olarak düzeldiği görülmüştür. Olgu sunumumuzda ksantomların etkin tedavi ile hızla düzelebildiği, cerrahi yapılmaması gerektiği bir kez daha vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar kelimeler: Hiperkolesterolemi, ksantom, homozigot ailesel hiperkolesterolemi

GİRİŞ

Hiperkolesterolemi, nefrotik sendrom, diabetes mellitus ve hipotiroidizm gibi bir hastalığa ikincil olarak gelişebileceği gibi ailesel de olabilir. Ailesel Hiperkolesterolemi (AH) olgularının %85'ten fazlası karaciğerde genetik olarak LDL reseptörlerinin olmaması ya da işlev yetersizliği sonucu gelişen

genetik bir metabolik bozukluktur. Homozigot AH prevalansı daha önce 1.000.000'da 1 olarak tahmin ediliyorken genetik analizlerin yaygınlaşması sonrası 170.000 ila 300.000'de 1, heterozigot AH'in ise 200-300'de 1 görüldüğü düşünülmektedir¹. AH'ye Apolipoprotein B (Apo B), Pro-protein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) veya daha nadiren LDLR Adaptör protein 1 (LDLRAP1) proteinlerini kodlayan genlerde mutasyonlar neden olabilir. AH,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Şerife Aleyna Yapıcı, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye

Geliş tarihi/Received: 02.05.2022 Kabul tarihi/Accepted: 14.06.2022

kendini serum kolesterol düzeylerinin aşırı yükselmesi ile gösterir. Buna bağlı olarak deride ve tendonlarda lipit yüklü histiyosit birikiminin izlendiği klinik olarak sarımsı, sert papül ve plaklarla karakterize ksantomlar, arter duvarlarında kolesterol birikimi ve erken yaşta kardiyovasküler hastalık risk artışı görülür^{2,3}. AH'nin heterozigot ve homozigot olmak üzere iki formu vardır. Homozigot formda heterozigot forma göre daha kolesterol seviyeleri çok daha fazla artmaktadır⁴. Bu yüzden klinik daha ağır seyretmektedir ve erken yaşlardan itibaren ciddi ateroskleroz başlamaktadır.

Homozigot AH; tedavi edilmemiş LDL düzeyinin 500 mg/dL (>13 mmol/L) üzerinde olması veya LDL 300 mg/dL (>8 mmol/L) üzerinde ve 10 yaşından önce ksantom veya her iki ebeveynde de yüksek LDL seviyelerinden birinin olması olarak tanımlanır. Heterozigot AH ise yüksek LDL seviyeleri ve ailede hiperkolesterolemi öyküsü veya bilinen AH, ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü, ekstrasvasküler dokularda anormal kolesterol birikiminin fizik muayene bulgularından bir veya birkaçının olması şeklinde tanımlanır⁵.

AH'nin tedavisinde; diyet tedavisi, yaşam tarzı değişikliği, HMG-CoA redüktaz inhibitörü (statin), kolesterol emilim inhibitörü (ezetimib), safra asit sekestranı (kolestiramin-kolestipol-kolesevelam), PCSK-9 inhibitörü (alirocumab-evolocumab), Lomitapide, Mipomersen, LDL aferezi, karaciğer transplantasyonu yer alır⁶⁻⁸.

AH'nin çocukluk dahil olmak üzere yaşamın her döneminde görülebileceği unutulmamalıdır. LDL yüksekliği erken yaşta koroner arterioskleroz ve miyokard infarktüsüne yol açabileceğinden erken tanı ve tedavi önemlidir. Bu nedenle bizde AH homozigot tanısı koyduğumuz bir hastayı AH'nin her yaşta görülebileceğini vurgulamak ve bu konudaki farkındalığı arttırmak amacıyla tartışmak istedik.

OLGU

17 yaşında kız hasta, dizler ardından dirsekler ve parmakların ekstansör kısımlarına yayılan sarı, ciltten kabarık şişlikler nedeniyle başvurdu. Bu yakınmalarının 3-4 yıldır olduğu öğrenildi. Anne-babası 2. dereceden kuzen akrabayı.

Muayenesinde boy 164 cm (50-75 p), ağırlık 53 kg (75-90 p) idi. Bilateral ellerin proximal falankslarında, dirseklerde, dizlerde, aşil tendonlarında, sol ayak 5. parmakta ve gluteal bölgede en büyüğü 10 cm olan 18

tane ksantomu mevcuttu (Şekil 1). Göz çevresinde yaygın ksantalezma ve bilateral arkus lipemia vardı. Diğer sistem muayeneleri doğal idi.

Laboratuvar incelemelerinde total kolesterol: 776 mg/dl, LDL: 669 mg/dl, HDL: 37 mg/dl, VLDL: 19 mg/dl, trigliserit: 98 mg/dl saptandı. Kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Batın USG'de hepatomegali ve hepatosteatoz yoktu. Karotis doopler USG normaldi. Kardiyak değerlendirmede eser mitral ve aort yetmezliği saptandı.

Olguda belirgin kolesterol yüksekliği, trigliserid değerinin normal olması, ksantomların varlığı, ikincil hiperkolesterolemiye neden olabilecek bir hastalık ve ilaç kullanımının olmaması nedeniyle ailesel hiperkolesterolemi düşünülen hastanın aile taramasında anne, baba ve kardeşte de LDL yüksekliği saptanan hastanın genetik analizinde LDLRL geninde daha önce tanımlı IVS16+5 G>T homozigot değişimi saptandı.

Hasta klinik ve laboratuvar bulguları ile homozigot AH tanısı aldı. Diyet ve düzenli egzersiz gibi yaşam şekli değişikliklerine ek olarak atorvastatin ve komplikasyonları engellemek amacıyla 2 haftada bir lipit aferezi başlandı. Olgumuzun estetik açıdan rahatsız olduğu, cerrahi istediği ksantomları düzenli tedavi ile geriledi.

Olgu sunumumuz hastadan aydınlatılmış onam formu alınarak hazırlanmıştır.



Şekil 1. Ksantom

TARTIŞMA

AH doğumda veya erken çocukluk çağında bulgu verir⁹. Prematür koroner arter hastalığı ile belirgin ilişkili olup, 50 yaşında tedavi edilemeyen erkeklerin yaklaşık yarısı, etkilenen kadınların % 25'inde koroner arter hastalığı görülür. Heterozigotlarda erişkin yaşlarda genelde aşıl tendonunda veya ellerin ekstansör tendonlarında ksantomlar görülür.

Homozigot AH hastalarında total kolesterol düzeyleri 650-1000 mg/dl arasında ve LDL kolesterol düzeyleri >600 mg/dl olarak seyredir¹⁰. Bu hastalarda azalmış HDL kolesterol ve normal trigliserit düzeylerine rastlanır. Plazma Lipoprotein A düzeyleri de sıklıkla yükselmiştir.

Homozigot AH olgularında ciddi kardiyovasküler olaylar yirmili yaşlarda hatta erken çocukluk döneminde ortaya çıkar¹¹. Yaşamın ikinci dekadında hayatı tehdit eden supravalyüler aort stenozu gelişebilir. Homozigot AH'li bireylerin çoğunda 5 yaşında el ve ayak parmak aralarında, diz ve dirseklerde yüzeysel ksantomlar gelişir. Ksantelezma göz kapağı çevresindeki lipit birikimleridir. Lipit birikimi korneada da olur ve erken başlangıçlı korneal arkusa neden olur. Ksantomlar ve korneal arkus AH için patognomoniktir ve 3-4 kat artmış kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir^{12,13}. Korneal arkus eğer 45 yaşından önce meydana gelirse Ailesel Hiperkolesterolemi için tanı koydurucudur. Ksantelezma veya tüberöz ksantom AH'ye özgü değildir fakat genç hastalarda bu bulgular görülürse AH akla getirilmelidir¹⁴. Buna karşılık bu fiziksel bulgulardan herhangi birinin görülmemesi tanıyı dışlamaz.

Kız cinsiyet, heterozigot formda kardiyovasküler komplikasyonlardan önemli ölçüde koruyucu bir etkenken, homozigot formda koruyucu değildir¹⁵. AH'de kardiyovasküler komplikasyonlar gelişmeden tanı konup tedavi edilmesi önemlidir. Bu nedenle AH hastalarında düzenli olarak lipit düzeyleri, karotis doppler ultrasonografi (USG), elektrokardiyogram, ekokardiyografi, efor testi ve anjiyografi yapılmalıdır¹⁶.

Tedavide hedef lipit düzeyi kardiyovasküler risk açısından değerlendirilir. Homozigot AH tanılı olgular kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskte yer alırlar. Bu nedenle tedavide amaç LDL'yi 130 mg/dl'nin altına düşürmektir¹⁷. Aferez tedavisindeki amaç ise homozigot hastalarda akut dönemde total kolesterol düzeyinde \geq %65 veya LDL'de \geq %70 düşme iken uzun süreli olarak TK

<270 mg/dl veya LDL < 250 mg/dl veya bazal değerlere göre TK'de %60'dan fazla, LDL'de %65'den fazla düşme sağlamaktır¹⁸. Tüm bu tedavilere rağmen bu hastaların yönetimindeki zorluklar nedeniyle yeni ve daha etkili tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bizim olgumuzda düzenli statin ve lipit aferezi tedavisiyle istenilen hedeflere ulaşıldı.

AH'de ilaçların etkisiz olması, LDL Kolesterol düzeylerinde yeterli düşme sağlanamaması, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmesi bu alandaki çalışmaları hızlandırmıştır. Son yıllarda genetik bozukluklar hakkındaki gelişmeler, biyomedikal teknolojideki ilerlemeler edinilmiş; genetik lipit ve lipoprotein bozukluklarının etkin yönetimi ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın önlenmesine yardımcı olmak için yeni terapötik seçenek geliştirilmiştir. Bunlardan PCSK9 monoklonal antikorlarından Evolocumab HeAH'lı 10 yaş üstü ve HoAH'lı 12 yaş üstü çocuklarda, Anjiyopoeitin-benzeri 3 (ANGPTL3)'ü inhibitörü rekombinant insan monoklonal antikor olan Evinacumab ise HoAH'lı 12 yaş üstü çocuklarda onaylı tedavilerdir. Ancak ülkemizde her iki tedavide henüz bulunmamaktadır. Bunlar dışında erişkinlerde onaylı olan birçok ilacın çocukluk yaş grubunda çalışmaları devam etmektedir. Yeni ilaçlar AH için umut vadetmektedir¹⁹.

Sonuç olarak, AH bilinenden çok daha sık görülen, tedavi edilmediği takdirde erken kardiyovasküler komplikasyon riskine neden olan bu yüzden erken tanı ve tedavisi önemli bir hastalıktır. Ksantom tedavisi, olası yağ embolileri nedeniyle cerrahi olmamalı, uygun tedavi ile lipit düzeyleri hedef düzeylere düşürüldüğünde ksantomların kaybolacağı unutulmamalıdır. Uygun ve başarılı tedaviler ile aterosklerotik kalp hastalığı gelişimi azaltılabilmektedir. AH ile ilgili son 20 yılda çok sayıda ilaç geliştirilmiş olup bunların çoğunluğunun subkutan verilmeleri dolayısıyla kullanım kolaylığı sağlamaları ve LDL kolesterolü etkin düşürmeleri nedeniyle umut verici gelişmelerdir.

KAYNAKLAR

1. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. Nat Rev Dis Primers. 2017;7:170-93.
2. Kavala M, Can B, Zindancı İ, Kocatürk E, Altıntaş S. Homozygote familial hypercholesterolemia (type IIa):

- A case presenting with cutaneous xanthomas. *Türkiye Klinikleri J Dermatol.* 2007;17:53-5.
3. Lee AP, William AN. Disorders of lipoprotein metabolism and transport. In Nelson Textbooks of Pediatrics, 21st ed. (Eds RM Kliegman, JW St. Geme, NJ Blum, SS Shah, RC Tasker, KM Wilson): 3368-71. Philadelphia, Elsevier, 2020.
 4. İncecik F, Sangün Ö, Akçalı C, Güzelmansur İ. Ailesel hiperkolesterolemi. *Göztepe Tıp Dergisi.* 2006;21:210-2.
 5. Kayıkçıoğlu M. Homozigot ailevi hiperkolesterolemi. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2014;42:19-31.
 6. Cuchel M, Bruckert HN, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: New insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the consensus panel on hypercholesterolaemia of the european atherosclerosis society. *Eur Heart J.* 2014;21:2146-57.
 7. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation.* 2011;12:2202-7.
 8. Pisciotta L, Priore Oliva C, Pes GM, Di Scala L, Bellocchio A, Fresa R et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia and homozygous familial hypercholesterolemia: A phenotypic comparison. *Atherosclerosis.* 2006;188:398-405.
 9. Kwiterowich PO Jr, Frederickson DS, Levy RI. Familial hypercholesterolemia (One from of familial type II hyperlipoproteinemia): A study of its biochemical, genetic and clinical presentation in childhood. *J Clin Invest.* 1974;53:1237-49.
 10. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG et al. Familial Hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: Clinical guidance from the national lipid association expert panel on familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5:1-8.
 11. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2013;34:962-71.
 12. Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Sijbrands EJ. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas : A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2009;207:311-7.
 13. Wu R, Wong TY, Saw SM, Cajucom-Uy H, Rosman M, Aung T. Effect of corneal arcus on central corneal thickness, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma: the Singapore malay eye study. *Arch Ophthalmol.* 2010;128:1455-61.
 14. Sinan ÜY, Sansoy V. Ailevi hiperkolesterolemi: Epidemiyoloji, genetik, tanı ve tarama. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2014;42:1-9.
 15. Gagne C, Moorjani S, Brun D, Toussaint M, Lupien PJ. Heterozygous familial hypercholesterolemia relationship between plasma lipids, lipoproteins, clinical manifestations and ischemic heart disease in men and women. *Atherosclerosis.* 1979;34:13-24.
 16. Kayıkçıoğlu M, Kışmalı E, Can L, Payzin S. Long-term follow-up in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: 13-year experience of a university hospital lipid clinic. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2014;42:599-611.
 17. Daniels SR, Benuck I, Christakis DA. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: Summary report. *Pediatrics.* 2011;128:213-56.
 18. Page MM, Bell DA, Hooper AJ, Watts GF, Burnett JR. Lipo-protein apheresis and new therapies for severe familial hypercholesterolemia in adults and children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28:387-403.
 19. Sunil B, Foster C, Wilson DP, Ashraf AP. Novel therapeutic targets and agents for pediatric dyslipidemia. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021;12:1-20.



OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Pepper sendromu: 2 olgu sunumu

Pepper syndrome: 2 case reports

Kübra Yılmaz¹, Eray Akay², Serhan Küpeli²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Pediyatrik Onkoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi 2022;2(1):27-29

Abstract

Pepper syndrome is a Stage-IVS tumor of neuroblastoma with skin/ liver metastasis and bone marrow involvement. It emerges more in children younger than 1 years and it better responses when treated early. We will present two patients who has pepper syndrome younger than 1 year old with abdominal swelling, red urination and rash-like symptoms in pediatric oncology department. Similar chemotherapy courses were applied to both of our patients, and a good response was obtained in the case who applied earlier.

Keywords: Neuroblastoma, neonatal, metastases, liver, stage-IVS

Öz

Pepper sendromu, nöroblastomun cilt/karaciğer metastazı ve kemik iliği tutulumu gösteren Evre-IVS tümörüdür. Çoğunlukla 1 yaşından küçüklerde görülür ve erken dönemde tedavisi yapıldığında daha iyi cevap alınır. Burada Pediyatrik Onkoloji bölümünde görülen karın şişliği, kırmızı idrar yapma, döküntü benzeri belirtilerle başvuran, 1 yaşından küçük iki Pepper sendromlu hastamızın sunumu yapılmıştır. Her iki hastamıza da benzer kemoterapi kürleri uygulandı ve daha erken dönemde başvuran olguda iyi yanıt alındı.

Anahtar kelimeler: Nöroblastom, yenidoğan, metastaz, karaciğer, evre-IVS

GİRİŞ

Nöroblastom (NBL), çocuklarda en sık görülen ekstrakraniyal solid tümördür. Pediyatrik tümörlerin %7-10'unu oluşturur¹. Sempatik sinir sisteminin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilen nöroendokrin tümör olmakla birlikte en yaygın olarak adrenal bezlerden birinde bulunmaktadırlar. Primer tümör bölgesi ve metastaz yaptığı alana bağlı olarak hastalığın fenotipi değişkenlik göstermektedir. Lenf düğümleri, kemik ve kemik iliğine daha sıklıkla, akciğer, karaciğer ve santral sinir sistemine ise daha az oranda metastaz yapmakta ve bu metastaz bölgeleri hem klinik semptomlar hem de sağkalım üzerinde önemli etken olmaktadır². Nöroblastomun Uluslararası evrelemesi (INSS/INRC), lezyonların başvuru sırasındaki lokalizasyonuna göre 5 evredir³.

Pepper sendromu, genellikle Evre-IVS bir nöroblastomdur. Hassas olmayan, mavimsi 'yabanmersinli çörek' görünümlü deri altı nodülleriyle³ veya karaciğer metastazının ilerlemesi

sonucu hastalarda diyaframın yukarı itilmesi ve abdominal gerginliğin oluşması solunum sıkıntısı gibi bulgularla kendini gösterir¹. Laboratuvarında trombositopeni, koagülopati, karaciğer enzimlerinde bozukluk, AFP, NSE, VMA gibi belirteçlerde yükselme görülebilir. Görüntüleme karaciğerin diffüz ekojenite artışı veya nodüler ekojenik görünümü olabilir³. Genel olarak 1 yaşından küçük bebekleri etkiler. Kendiliğinden gerileyebilir ve vakaların %80'inde olumlu bir prognoz ile ilişkilidir³. Bu vaka sunumunda nadir görülen, hızla müdahale edilmediği takdirde ölümcül seyredabilen bir hastalık olan Pepper sendromuna farkındalık oluşturmak için iki olgu sunulmuştur. Her iki olguda da ailelerin aydınlatılmış onamı alınmıştır.

OLGULAR

Olgu 1

52 günlük kız hasta yaklaşık bir ay önce karın şişliği ve vücudunda annesinin kızarıklık diye tarif ettiği

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Kübra Yılmaz, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye
E-mail: ky394627495@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 25.03.2022 Kabul tarihi/Accepted: 22.05.2022

döküntüler ile dış merkezde değerlendirilmiş. Ardından gaza bağlı batın distansiyonu düşünülüp hastamıza lavman uygulanmış. Birkaç gün rahatlasa da şikayetleri yenilenince ve kanlı dışkılama şikâyeti eklenince çekilen batın USG'sinde hepatomegali ve parankiminde hiperekoik alan görülmesi üzerine kliniğimize ayaktan başvuru yaptı. Başvurusunda patolojik fizik muayenesi olarak karaciğer sağ kot yayı altında yaklaşık 10 cm kadar ele gelmekteydi. Traube alanı kapalı ve dalak yaklaşık 3 cm ele gelmekteydi. Bunlara ek olarak vücudundan basmakla solmayan yaygın döküntüleri vardı. Anne ve baba arasında akrabalık olmayan ve ailesinde kanser öyküsü olmayan hasta, 1 haftalıkken sarılık tanısı almış ancak hastaneye yatışı olmadan düzelmiş. Bu bulgular ile hastamıza merkezimizde Batın USG incelemesi yapıldı. Lezyonların öncelikle hemangioendotelioma ile uyumlu olabileceği, ayırıcı tanıda nöroblastomun karaciğer tutulumunun ekarte edilemediği belirtildi. Abdominal BT incelemesinde karaciğer parankiminde 3cm'ye ulaşan şüpheli nodüller alanlar olduğu rapor edildi. Hastamızdan enfeksiyonu dışlamak için gönderilen enfeksiyon tetkiklerinin tümü negatif geldi. Nöroblastomun dışlanması amacıyla hastamıza merkezimizde kemik iliği aspirasyonu yapıldı ve kemik iliği aspirasyonu yaymasında eritroid ve miyeloid seri normal oranda olup hafif diseritropoez görüldü. %3-4 civarında blast görüldü. Kemik iliği preparatında rozetvari bir kümelenme gözlemlendi. Hastadan alınan kemik iliği biyopsisi ise merkezimiz patoloji bölümünde malign yuvarlak hücreli tümör metastazi olarak raporlandı. Bu nedenle hastamıza Evre-IVS nöroblastom kabul edilip vinkristin (0,05mg/kg) etoposid (5mg/kg) karboplatin (6mg/kg)'den oluşan kemoterapi protokolü çizildi. Hastamızda 1. kürünü alıp 2. kür öncesinde 70 günlük iken batın distansiyonu ve solunum sıkıntısı meydana geldi. Hastanın solunum sıkıntısını dışlayacak tetkikleri yapıldıktan sonra Pepper sendromu kabul edilip. 3 gün radyoterapi almasına karar verildi. Bu 3 günlük tedavinin ardından solunum sıkıntısı düzelen hasta tekrar kemoterapi programına alındı. Kemoterapi protokolü tamamlanan hastanın I-123-metaiodobenzilguanidin (MIBG) tetkikinde radyofarmasötik maddenin dağılımının fizyolojik sınırdan olması nedeniyle kemoterapisi sonlandırıldı. Hasta remisyonunda takip edilmektedir.

Olgu 2

Hasta kliniğimize başvurduğunda 4 aylık kız hastaydı.

Yaklaşık 15 gün önce kırmızı renkte idrar yapma nedeni ile dış merkezde değerlendirilmiş ve USG'de en büyüğü 14x15 mm boyutlarında karaciğer segment 8'de değişik boyut ve yerleşimde yaygın yerleşimli periferinde hipoekoik haloları bulunan çok sayıda izoekoik solid kitlesel lezyonlar saptanması ve sol böbrek üst polde 34x27 mm boyutlarında birkaç adet kalsifikasyonu olan bir adet düzgün konturlu hiperekojen solid kitle olması nedeniyle kliniğimize yönlendirildi. Fizik muayenesinde patolojik olarak ele gelen sağ kot altı 2 cm palpe edilen karaciğeri mevcuttu. Diğer sistem muayenelerinde pozitif bulgu yoktu. Abdominal MRG ile USG bulgularının desteklendiği raporlandı. Hastadan gönderilen NSE:155mg/dl, VMA:435mg/gün geldi. Yapılan kemik iliği aspirasyonu yaymasında eritroid ve miyeloid seri doğal. Megakaryositler yeterli. Şüpheli rozet formasyonu görüldü şeklinde raporlandı. Hastamız bu nedenle Evre-IVS nöroblastom kabul edilip. Vinkristin (0,05 mg/kg), etoposid (5 mg/kg), karboplatin (6mg/kg)'den oluşan kemoterapi protokolü çizildi. Hasta ilk kürünü aldıktan sonra batın içi kitlesinde gerileme olmadı. Solunum sıkıntısı meydana geldi. Solunum sıkıntısının diğer nedenleri ekarte edildikten sonra radyoterapi almasına karar verildi. Hastanın solunum sıkıntısı radyoterapi ile gerilemedi. Ardından koagülopatisi ve trombositopenisi gelişen hasta kanamaya bağlı komplikasyonlar nedeni ile 5 aylık iken exitus oldu.

TARTIŞMA

Prevalansına baktığımızda Evre-IVS, tüm nöroblastomun %10,4'ünü oluştururken Pepper sendromu da %3,5'ini oluşturur ve Evre-IVS ile gelen hastaların %25'i Pepper sendromudur¹. Cervens ve ark. yaptığı çalışmada Pepper sendromu alan bebeklerin %25'i yenidoğandır ve çoğunlukla 1 yaş altında görülür⁵. Genellikle dispne, kusma, solukluk, karın ağrısı¹, karın hacminde artış⁴ problemleri ile başvurulur. Yaklaşık %50'si hızlı gelişir ve acil agresif tedavi gerektirir⁵. Sunduğumuz vakalar da 1 yaşın altındadır ve biri karın şişliği ve döküntülerle diğeri de kırmızı renkli idrar yapma şikayeti ile başvurmuştur. İkisi de yavaş gelişmiştir.

Tanı karaciğer USG'de çoğunlukla ekojenik, heterojen katı lezyon³, idrar katekolamin testinde yükseklik⁴, MR'da hepatik metastatik tutulum ya yaygın infiltratif bir patern ya da fokal kiteller ile konulabilir³. Ayrıca görüntüleme çalışmalarına ek olarak, tümör tutulumunu belirlemek için genellikle

en az iki bağımsız bölgeden kemik iliği aspire edilerek biyopsiler elde edilebilir. Nihai tanı; klinik, histopatolojik tanı ile tümör dokusu biyopsisi, yüksek idrar veya serum katekolamin seviyeleri, kemik iliği aspiratı ya da saptanabilir tümör hücreleriyle biyopsi kombinasyonu ile doğrulanabilir⁷.

Nöroblastom tedavisi hastalığın evresine bağlıdır. Ameliyat, radyasyon tedavisi, kemoterapi ya da bunların herhangi bir kombinasyonunu içerebilir. İleri dönemlerde cerrahi rezeksiyon yanında kemoterapi; hayatı tehdit edici semptomlar görüldüğünde radyoterapi eklenmesi gibi şekilde çeşitli tedavi seçenekleri vardır⁹. Farklı ardışık tedavi yaklaşımlarıyla gözlemlenen sonuç, Evre-IVS nöroblastomlu bebeklerin tedaviye ihtiyacı varsa, daha yoğun bir kemoterapinin daha faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Bir çalışmada, CE rejimi (karboplatin ve etoposid) ile daha yoğun bir tedavi, sadece iki kemoterapi kür gerektirmiştir. Bu rejiminin, ikinci basamak veya birinci basamak tedavi olarak kullanıldığında yüksek yanıt oranı ve iyi klinik toleransla ilişkili olduğu kanıtlanmıştır; program, lokalize, çıkarılmayan nöroblastomlu bebeklerde de iyi yanıt oranları ve klinik tolerans göstermiştir³. Bizde de benzer bir protokol olan vinkristin, etoposid, karboplatin kullanılmıştır. Semptomların ilerlemesi sonucunda da radyoterapi tedavisi de başlanmıştır.

Prognosa baktığımızda hızlı gelişen hastalıkların yaklaşık üçte biri exitus olurken; yavaş gelişen hastaların yarısında remisyon gelişti⁵. Bunun nedeni tam olarak bilinmese de epigenetik olayların rol aldığı düşünülmektedir⁹. Ortalama takip süresi 8 yıl olan hastalıkta relaps olmaksızın hayatta kalma oranı %77'dir. Bu nedenle, hızlı ilerleyen formların yüksek insidansına rağmen, bu hastalığın prognozu, erken başlanan doğru bir tedavi şartıyla yenidoğanlarda olumlu gitmektedir⁵. Olgularımızda da erken tanı alan

hastamız tedaviyle remisyona girerken, daha ileri dönemde gelen hasta tedaviye rağmen exitus olmuştur.

KAYNAKLAR

1. Sevinir B, Demirkaya M, Güler S, Hekim H, Akaltun F. Nöroblastomlu çocukların klinik özellikleri. *Güncel Pediatri*. 2013;11:6-12.
2. Yıldız B, Şahin Bölükbaşı S, Şahin N. Kloro[1-(2-Metil-2-Propenil)-3-(2-Klorobenzil) Benzimidazol-2-İliden] Ag(I) bileşiğinin SH-SY5Y nöroblastom hücrelerindeki antiproliferatif aktivitesinin araştırılması. *Bartın University International Journal of Natural and Applied Sciences*. 2020;3:73-83.
3. Chaturvedi A, Katzman P, Franco A. Neonatal neuroblastoma 4s with diffuse liver metastases (Pepper syndrome) without an adrenal/extradrenal primary identified on imaging. *J Radiol Case Rep*. 2018;12:18–27.
4. Kam M, Douamba S, Nagalo K, Dao L, Kouéta F, Lougué C et al. Pepper's syndrome: Report of two cases at the Charles De Gaulle University Pediatric Hospital Center, Ouagadougou (Burkina Faso). *Pan Afr Med J*. 2017;28:189.
5. Labreux de Cervens C, Hartmann O, Valteau D, Brugières L, de Cervens T, Kalifa C et al. Neonatal Pepper's syndrome. apropos of a series of 22 cases. *Arch Fr Pediatr*. 1990;47:91-6.
6. Yıldırım Ekin Z, Tosun Yıldırım H, Demirdağ B, Sayar C, Ekin RG, Aktaş S et al. Nöroblastom olgularımızın dokümantasyonu. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi*. 2016;6:109-12.
7. Whittle SB, Smith V, Doherty E, Zhao S, McCarty S, Zage PE. Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17:369-86.
8. Brodeur GM. Spontaneous regression of neuroblastoma. *Cell Tissue Res*. 2018;372:277-86.
9. Swift CC, Eklund MJ, Kravaka JM, Alazraki AL. Updates in diagnosis, management, and treatment of neuroblastoma. *RadioGraphics*. 2018;38:566–80.