



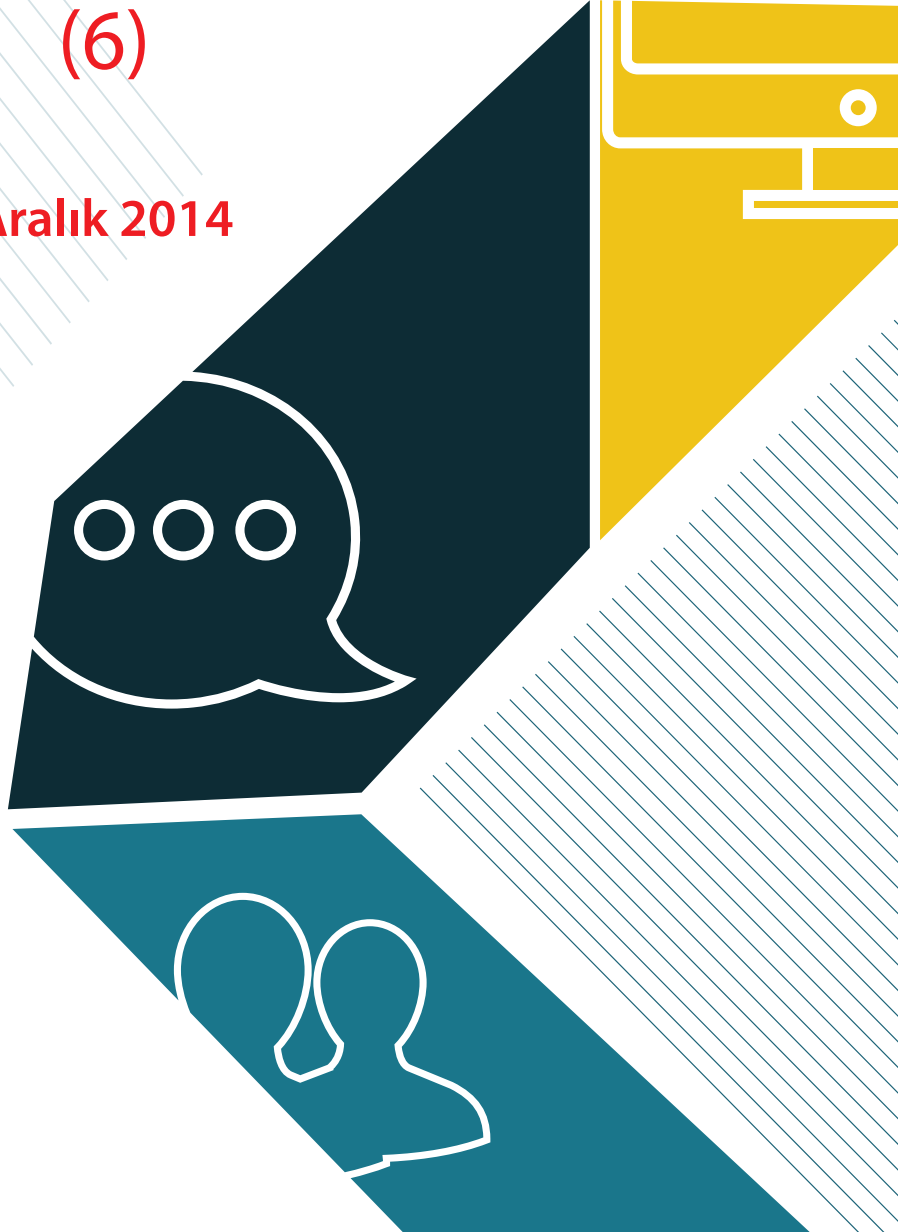
Türkiye Milli Pediatri Derneği
1958

TÜRKİYE MİLLİ PEDIATRİ DERNEĞİ VE YANDAL DERNEKLERİ İŞBİRLİĞİ İLE

Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi KILAVUZLARI

(6)

Aralık 2014





Türkiye Millî Pediatri Derneği
1958



TÜRKİYE MİLLİ PEDIATRİ DERNEĞİ ÇOCUK GENETİK HASTALIKLARI DERNEĞİ ORTAK KILAVUZU

Hazırlayanlar

Türkiye Milli Pediatri Derneği

Prof. Dr. Enver Hasanoğlu

Prof. Dr. Feyza Darendeliler

Prof. Dr. Aysun Bideci

Prof. Dr. Tezer Kutluk

Prof. Dr. Sevcan Bakkaloğlu Ezgü

Çocuk Genetik Hastalıkları Derneği

Prof. Dr. Ergül Tunçbilek

Prof. Dr. Özgür Çoğulu

* Metin içerisinde geçen alıntı yapılmış resim, şekiller ile ilgili izin durumu ve bilimsel içerikle ilgili sorumluluk konu yazarlarına aittir.

İÇİNDEKİLER

1. MENTAL RETERDASYONA GENETİK YAKLAŞIM
2. DOWN SENDROMU
3. GENETİK DANIŞMANLIK

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarımız,

Türkiye Milli Pediatri Derneği olarak yeni bir etkinlikle karşınızda olmanın mutluluğunu yaşamaktayız. Yandallaşmanın hızla ilerlemesi bir taraftan akademik ve araştırma alanında gelişmeleri tetiklerken bir taraftan da bir pediatristin çocuğa bütünsel yaklaşımının önemini daha da artırmakta ve güçlendirmektedir. Bu nedenle pediatristlerin mezuniyet sonrası sürekli eğitimi çok önemlidir. Diğer taraftan günümüzde giderek artan bilgi yoğunluğunun sonucunda, uzmanların süzgecinden geçmiş, kanıta ve deneyime dayalı, güncel bilgiye ulaşmak bir o kadar önem kazanmaktadır.

Bu çerçevede Derneğimiz, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'nın Yandal Dernekleri ile işbirliği yaparak, sizlerin her an başvurabileceğiniz, bilimsel açıdan hepimizin ortak kaynağı olabilecek **"Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları"**nın oluşturulmasına karar vermiştir. Yandal Dernekleri ile yapılan toplantılar ve görüşmeler sonucunda belirlenen hastalıklar ve durumlara ait kılavuzlar Yandal Dernekleri tarafından pediatristlere yönelik olarak oluşturulmuştur. Böylece bu kılavuzların Derneğimizin geniş ve yaygın pediatrist ağına ulaşması hedeflenmiştir.

Bu girişimin oluşturulmasında derneğimiz çatısı altında çalışan arkadaşlarımıza, ilgili Yandal Dernek başkanlarımıza, Dernek adına kılavuzların yazılmasında katkısı olan yazarlara ve emeği geçen herkese teşekkür ederiz.

Hekimlik sanatının en doğruyu bulmak, çağdaş bilgiye ulaşmayı başarmak ve bunu uygun şekilde uygulamak olduğunu hatırlayarak, bu kılavuzların sizlere yol gösterici olacağı inancındayız.

Sevgilerimizle...



Prof. Dr. Enver Hasanoğlu
Türkiye Milli Pediatri Derneği
Genel Sekreteri



Prof. Dr. Feyza Darendeliler
Türkiye Milli Pediatri Derneği
Başkanı

MENTAL RETARDASYONA GENETİK YAKLAŞIM

Öğrenim Hedefleri:

1. Mental Retardasyona klinik yaklaşım,
2. MR nedenleri,
3. Tanı yöntemlerini algoritma ile kullanabilme

Tanım ve Sıklık: Entellektüel yetersizlik tanımlaması Mental geriliğin yerine kullanılmaktadır. Sıklığı %1-3 arasındadır. Tanısal değerlendirmede, tıbbi ve gelişimsel öykü, 3-kuşaklık aile ağacı, dismorfik muayene, nörolojik muayene ve nörogörüntüleme ile laboratuvarın akılcı kullanımı çok önemlidir. MR çocukların önemli bir kısmında tanıya varılması güçtür ve daha ileri çalışmaları gerektirir. Özgül bir tanı hem aileye hem hekime sosyal destek ve bilgi paylaşımına daha kolay erişme olanağı sağlamaktadır. Deneyimli bir klinisyen, üç hastadan ikisinde öykü ve muayene ile tanıya gidebilir. Yalnızca laboratuvar çalışmaları, geri kalanlara yaklaşımda bulunulmasına olanak verir. Hastalara yaklaşım, öykü ve fiziki inceleme sonrasında, standart karyotip, Frajil-X moleküler çalışması, nörolojik görüntüleme ve/veya subtelomerik FISH ile karşılaştırmalı genomik hibridizasyon taraması (aCGH) çalışmalarını içermelidir. Birçok tanı için özgül tedavi kılavuzları vardır². Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon taramasının (aCGH) klinik uygulaması ile entellektüel yetersizlikleri olan olgularda %10 daha fazla tanı olanağı elde edildiğini ve standart karyotipleme normal olduğunda yapılan, flöresan in situ hibridizasyon (FISH) uygulamasının yerini alabileceğini bildiren yayınlar artmıştır.

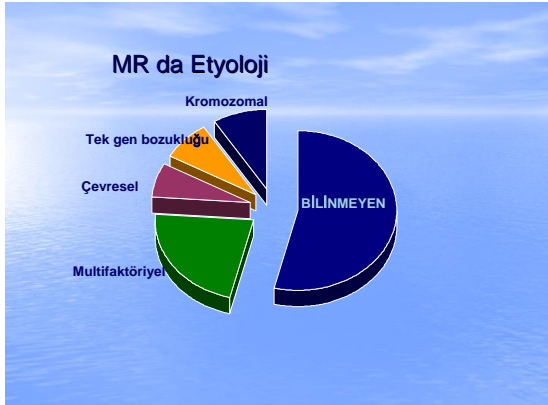
Etkileyen Faktörler ve Nedenleri: MR'nun nörofizyopatolojisi çok geniş bir yelpazeye yayılmaktadır. Nörogenез, nöronal kimlik, farklılaşma, nöronların devamlılığı, morfogenez, sinyal iletim yolları, nörokimyasal düzenlenme, lokal enerji kaynağı eksiklikleri, metabolik yollar ve moleküler transport, lokal ortaya çıkan metabolik toksinler, gliogenesis, glial kimlik, farklılaşma, astrosit ilişkileri, endokrin sistemin sistemik ve lokal etkileri bu geniş yelpazeyi oluştururlar.

Bazı metabolik yolların bozukluklarında MR görülmektedir. Bunlar içinde en sık görülenler, enzimler, transkripsiyon düzenleyicileri, bağlayıcı proteinler ve sinyal iletim proteinleridir ve bu enzimlerin veya proteinlerin eksiklikleri veya bozuklukları MR'nın %90 kadarından sorumlu tutulmaktadır. Bu proteinleri kodlayanlar arasında, oksidoredüktaz, hidrolaz, transferaz enzimlerinin genleri, transkripsiyon düzenleyici genler, taşıyıcı ve protein bağlayıcıları kodlayan genler, sinyal iletimi ve reseptör genlerinin bozukluklarına daha sık

rastlanmaktadır. Zeka geriliğinden sorumlu olan genler arasında X'e bağlı kalıtım gösterenlerin ağırlıkta olduğunu görmekteyiz (nonspesifik MRX).

Bu genler arasında da, dendritik büyümenin ve dallanmanın düzenlenmesinden sorumlu olan Rho GTPaz'lar ve sinaptik vezikül taşınmasını kontrol eden Rab GTPaz'lar öne çıkmaktadırlar. Bazı hastalıklarda dendritik hareketlerin belirginleştiği görülür. Bu hastalıklara örnek olarak Angelman sendromu ve Frajil-X verilebilir. Dendritler, aksonal yapının üzerinde yer alan ve kesintisiz gelişim ve aktivasyon gösteren oluşumlardır.⁴

Dendritik çıkıntılar, hem erken gelişimde, hem de öğrenmede dinamik değişimlere uğrarlar. Bu çıkıntıların morfolojisindeki değişiklikler yoğun sinaptik aktivite sonrasında görülmektedir. MR'nun birçok tipinde bu çıkıntıların morfolojisi ve dansitesi anormaldir. Belirli nörolojik ve nöropsikiyatrik hastalıklarda da farklılaşırlar. Frajil-X ve Trizomi 13 sendromunda uzun ve tortuöz görünümündedirler. Down sendromunda ise ya tamamen yoktur veya çok az sayıda ve adeta görünmeyecek kadar küçüktürler. MR'nun etyolojik sınıflaması çeşitli çalışmalarda farklı yüzdelerle belirtildiyse de, bilinmeyen nedenler en geniş grubu oluştururlar (Şekil. 1, Tablo 1). Tanısal yaklaşım %40-60'ında özgündür. Bir dizi araştırma ile tanısal kazanç %5-20 artırılabilir.



Şekil 1: MR'da etyolojik sınıflama

Tablo 1: MR'da genetik ve çevresel genel etyoloji.

Etyoloji :	%
Kromozom bozuklukları	4 - 34
Tanınabilen sendromlar	3 - 7
Bilinen monogenetik durumlar	3 - 9
Yapısal SSS anomalileri	7 - 17
Prematürel komplikasyonları	2 - 10
Çevresel / teratojenik nedenler	5 - 13
Kültürel – ailevi MR	3 - 12
Öngörülse olarak özgün monogenik sendromlar	1 - 5
Metabolik / endokrinolojik nedenler	1 - 5
Bilinmeyen	30 - 50

Tanı Kriterleri: Klinik ve Laboratuvar: MR'lu olguya genetik yaklaşımda , pre, peri ve postnatal klinik öykü, risk faktörlerinin belirlenmesi, en az 3 nesillik aile ağacı ve ebeveynin eğitim durumlarının öğrenilmesi, minör anomalilerin saptanması, ölçümler, nörolojik muayene ve fotoğraflamanın yapıldığı eksiksiz fiziki inceleme tanının kilometre taşlarıdır (Tablo 2-4). Minör anomaliler için dikkatli bir inceleme, nedeni düşündürebilir veya tanıya katkıda bulunabilir. Entellektüel yetersizlik ile konjenital malformasyonların ilişkisi uzun zamandan beri bilinmektedir. MR'da etyolojinin belirlenmesi için ayrıntılı dismorfik muayenenin tartışılmaz bir önemi vardır. MR nedenlerini araştıran birçok çalışmada, deneyimli bir klinik genetikçi tarafından yapılan dismorfolojik inceleme ve sendrom tanımlama, kritik tanısal yöntemdir. MR'lu 50 olgu ve 100 normal kontrol ile yapılan bir çalışmada, gelişme geriliği veya MR'u olan olguların % 42'sinde 3 veya daha fazla minör anomali gözlenirken, kontrollerde hiç bulunamamıştır. Minör anomaliler, merkezi sinir sisteminin anormal gelişiminin yüzeysel göstergeleridir. Bir başka çalışmada, genetik merkezine başvuran 411 olgu incelenmiş, sık rastlanmayan görünümünün varlığı, pivotik bulgular olarak seçildiğinde tanının kolaylaştığı, major malformasyonların tanı yüzdesini çok etkilediği vurgulanmıştır. Yapılan prospektif bir çalışmada da, incelenen 281 çocuktan, 150 sinde (% 54) etiyolojik neden bulunabilmiştir. Bu olguların üçte birinde öykü ve fizik inceleme ile, diğer üçte birinde, öykü, fizik inceleme ve ek çalışmalar ile kalan üçte birinde ise yalnız laboratuvar araştırmaları ile tanıya varılmıştır. Dismorfolojik incelemenin tanıya katkısının %80 civarında olduğu görülmüştür. Klinik öykü ve inceleme, hangi tetkiklerin yapılmasının gerekli olduğuna dair klinisyene rehberlik eder. Özellikle davranış fenotiplerinin belirlenmesi ve zamanla belirginleşen fenotipin aralıklı olarak, kesintisiz izlenmesi en kritik yaklaşım basamaklarıdır (Tablo 5). Literatürde, yalnız öykü ve fizik inceleme ile tanı koyma şansının %18,4 ile %50 arasında değiştiğini bildiren yayınlar vardır.

Nörolojik değerlendirmenin önemi ve yaklaşık % 43 kadar tanıya götürdüğü bildirilmiştir. Yaygın gelişimsel gerilik veya entellektüel yetersizlik varsa, serebral palsi, kas zayıflığı, spastisite, parezi, epilepsi ve mikrosefali söz konusu olabilir ve ek çalışmalar ile aydınlatılabilir.

Tablo 2: MR'da risk faktörleri (1).

MR'da Risk Faktörleri(1)	
Klinik Öykü	
Prenatal Maternal faktörler	Postnatal faktörler
<ul style="list-style-type: none">▪ Akut veya kr. hast. (HIV,PKU,DM vb)▪ İlaç, alkol vb. bağımlılığı▪ Toksemi▪ Düşükler veya ölü doğumlar	<ul style="list-style-type: none">▪ Nörolojik olaylar (konvül. veya IVH)▪ Sepsis veya menenjit▪ Şiddetli hiperbilirubinemi▪ Resp. sorunlarla hipoksi▪ Hipoglisemi▪ Beslenme güçlüğü▪ Büyüme geriliği▪ Kurşun intok.▪ Semptomlarda dalgalanma
Perinatal faktörler	Anormal davranış
<ul style="list-style-type: none">▪ Obstetrik komplikasyonlar▪ Prematürite▪ Düşük doğum kilosu▪ Çoğul gebelik	

Tablo 3: MR'da risk faktörleri (2).

MR'da Risk Faktörleri (2)	
Aile ve Sosyal Öykü (Öz-Soy geçmiş)	
Aile öyküsü	Sosyal öykü
<ul style="list-style-type: none">▪ Gelişme geriliği veya MR▪ Öğrenme sorunları▪ Otizm▪ Psikiyatrik bozukluklar▪ Sağırılık▪ Körlük▪ Kromozom anomalileri▪ Akrabalık	<ul style="list-style-type: none">▪ Çocuk istismarı öyküsü▪ Kısıtlı sosyal yada finansal durumlar▪ Adölesan ebeveyn▪ Tek ebeveyn▪ MR'lı ebeveyn▪ Stresli yaşam koşulları (boşanma, ölüm veya işsiz ebeveyn)

Tablo 4: MR’da risk faktörleri (3) ve fizik inceleme.

MR’da Risk Faktörleri (3)
Fizik İnceleme
Anormal büyüme (boy, ağırlık, BÇ)
Majör konj. anomaliler (orta hat defektleri, Spinabifida)
Minör konj. anomaliler (Hipertelörizm, hirşutizm, mikrosefali)
Nörokütan deri lezyonları (kafeola, shagreen lekeleri, saç rengi ve yapısı)
Anormal göz bulguları (katarakt, şaşılık, göz hareketleri)
Anormal kulak bulguları (şekil, yerleşim, rekürren otit)
Visseral anomaliler (hepatosplenomegali)
İskelet anomalileri (cücelik, kontraktürler, eklem laksitesi)
Nörolojik anomaliler (dikkat eks., anormal refleksler, hiper-hipotoni, zayıflık, ataksi, asimetric bulgular)

Tablo 5: Bazı fenotiplerin dikkati çeken davranışları

Bazı önemli davranış fenotipleri	
DAVRANIŞ	SENDROMLAR
Otistik bulgular	Angelman, Rett, Fra(x), tubero skleroz, Kabuki, tedavisiz FKU, Adenilosüksinat liyaz eksikliği
Anksiyete	Rett, Williams
Kendisine zarar verme	Lesch-Nyhan, Smith-Magenis, tedavisiz FKU
Hiperaktivite	Williams, Smith-Magenis, MPS Tip III
Hiperfaji	Prader-Willi
Stereotipik davranış	Rett, Smith-Magenis, CDG-IIa
Uyku bozuklukları	Williams, Smith-Magenis, MPS Tip III
Psikoz	Velokardiyofasyal / Di George S.
Kokteyl kişiliği	Williams

Ayrırcı Tanıda Yararlı Tetkikler ve Sitogenetik İnceleme:

Son yıllarda yapılan bir çalışmada, MR’lu olguda yapılan değerlendirme ve tetkiklerin tanıya yardımcı olmadaki yüzdeleri tablo 6’da verilmiştir. Klinik olarak nedenin belli olmadığı tüm MR’lu çocuklarda sitogenetik çalışmaların yapılması önerilir.

Tablo 6: Ayırıcı tanıda değerlendirme, tetkikler ve yararlanma yüzdeleri

Konvensiyonel sitogenetik	% 9,5
Subtelomerik çalışmalar	% 4,4
Frajil-X tarama	% 2,0 – 4,0
Metab araştırma	% 1,0 - 5,0
Nörolojik muayene	% 43
Nörolojik görüntüleme	% 30
Dismorfik muayene	% 39-81

Van Kambark et al. Eur J Hum Genet 2005;13:31

Sitogenetik değerlendirme basamakları, karyotiplemede >500 bant düzeyinde olduğunda, yapılan çalışmadaki olgu seçimine bağlı olarak, kromozomal anomalilerin MR'lu olgulardaki görülme sıklığı % 3-34 arasında değişmektedir ve çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalarda ortalama % 10 civarında olduğu görülmektedir. Kromozomal anomaliler hem hafif hem de ağır MR olgularında ve her iki cinsiyette benzer şekilde gözlenebilmekte ancak ağır MR'da daha sık görülmektedir. Karyotipin ≥ 550 bant düzeyinde çözünürlükte olması önemli bir tanısal teknik olarak kabul edilmiştir. Karyotiplenen 266 hastanın 21'ünde (% 8,3) kromozom anomalilerinin görüldüğü bu çalışmada, minör anomalilerin sayısı (>6) arttıkça, kromozom anomalilerini görme sıklığının arttığı gözlenmiştir. Olguda asimetrik görünüm ve/veya pigmenter anomaliler varsa, deri fibroblastları karyotipleme için örneklenebilir. Klinik genetikçi tarafından değerlendirilen MR'lu olgularda, yapılacak kromozom analizi, tanının anahtarıdır.

Flöresan In Situ Hibridizasyon (FISH) ve Subtelomerik inceleme: MR'lu olgularda mikrodelsiyon sendromlarından şüphe ediliyorsa ve yüksek çözünürlüklü rutin karyotipleme de normal sonuç verdiyse, düşünülen özgül kromozomal anomali için FISH tekniği kullanılabilir. Yapısal kromozom anomalilerin yaklaşık yarısı telomerleri içermektedir. Telomerlerdeki birçok delesyon standart karyotipleme ile gözlenebilir. Ancak çeşitli subtelomerik bölgelerdeki daha küçük delesyonlar rutin karyotiplemede gözden kaçabilmektedir. Rutin karyotipleme normal görüldüğünde ve fenotip, tanınabilen bir sendroma uygunluk göstermediğinde, olası delesyon veya dublikasyonları taramak için, tüm kromozomların subtelomerik bölgelerine ait prob setleri veya yalnız özgül bir kromozomun

subtelomerik bölgelerine özgü FISH incelemeleri ile kriptik subtelomerik kromozom anomalileri tanınabilmektedir. Subtelomerik FISH uygulaması ile, rutin karyotiplemesi normal görünen orta ve ağır MR'lu olgularda kromozomal düzensizliğin % 7,5 civarında olduğu gözlenmiştir.¹⁸ Bu düzensizlik delesyon, dublikasyon veya benzer ikisinin de birlikteliği şeklindedir. Hafif MR'li olgularda ise %0,5 kadar görülmüştür. Subtelomerik FISH uygulaması için, ailede MR varlığı, prenatal büyüme geriliği, postnatal büyüme geriliği veya aşırı büyüme, iki veya daha fazla dismorfik bulgu veya doğumsal anomali varlığı test için seçilme kriterleri olarak belirlenirse sonuç verme şansının arttığı görülür. Subtelomerik kromozomal anomalili olguların yarısı de novodur. Sitogenetik incelemelerde kırık noktalarının belirlenmesi önemlidir ve olguların prognozları ile ilgili bilgi verebilir. Örneğin Kedi miyavlaması hastalığında(Cat Cry sendromu – del 5p ter) , kromozomdaki kırık 5p15.2 ise olgudaki klinik, özel fasyal bulgular, ağır MR ve gelişme geriliğidir oysa kırık noktası 5p15.3'de ise olgu çok daha iyi prognozla seyredecektir.

Frajil - X incelemesi : Frajil-X sendromunun, Down Sendromundan sonra en sık rastlanan MR nedeni olduğu bilinmektedir. Çeşitli derlemelerde, MR'u olanlar arasında %2-4 görüldüğü bildirilmektedir ve daha ağır olgularda rastlanma sıklığının arttığı görülmüştür. Sınırdaki zekası olanlarda daha seyrek (%1). MR'lu okul çocuklarında %0,7 kadardır. Klinik değerlendirme listesi (Checklist) kullanılarak olgu seçimi yapıldığında, 7 şıklı liste ile moleküler incelemede tanı koyma olasılığının arttığı (% 7,6) görülür. Bu şıklar; ailede MR öyküsü, uzun çene veya geniş alın, büyük ve/veya kepçe kulaklar, eklem gevşekliği, yumuşak, ipeksi el ve gevşek el sırtı derisi, büyük testis, utangaçlık ve göz teması kuramama olarak belirlenmiştir. 'American College of Medical Genetics-ACMG', ailede MR öyküsü, belirgin bir fiziksel ve davranışsal fenotip olduğunda Frajil-X incelemesinin yapılmasını önermektedir. MR nedeni açıklanamayan erkeklerde, rutin test olarak önerilirken, kızlarda ailede MR'lu olgu varlığı öyküsü endikasyon olarak kabul edilmektedir. Artmış üçlü nükleotid tekrar sayılarının belirlenmesi bugün için hem postnatal, hem de prenatal tanıda başarıyla kullanılmaktadır. İleri yaşlarda ataksi ve tremor ile seyreden olgularda, Frajil X Ataksi ve Tremor sendromu gözden kaçırılmamalıdır(FXTAS).

Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon: Subtelomerik FISH incelemesi, birinci basamak tanısal çalışma olma özelliğini giderek kaybetmektedir ve yerini yeni kromozomal mikro tarama (aCGH) çalışmaları alacak gibi görünmektedir. aCGH, hasta ve kontrollarda genomların DNA içeriğini karşılaştırmaktadır. Yüksek çözünürlüktedir ve normal varyantları içeren çok küçük genomik değişimleri de gösterir. Bu durum klinik tanımlamada güçlüğe neden olur. aCGH'in , FISH'e üstünlüğü bir testte, birçok loküste DNA kopya değişimlerinin

tanınabilmesine olanak vermesidir. Bu kopya değişimleri, delesyonlar, duplikasyonlar veya amplifikasyonlardır. aCGH, koordinatları belirlenmiş yüzlerce veya binlerce FISH testinin, bir örnekte yapılmasıdır. FISH genellikle klinik tanıyı kanıtlamak için kullanılırken, aCGH deneyimli bir kimsenin özgül bir tanıyı düşünmesine gerek bırakmayabilir. Literatürde dikkati çeken çeşitli çalışmalarda, MR ve yaygın gelişimsel geriliği olan olgularda, aCGH'in %10-20 arasında değişen oranda etyolojiyi belirleyebileceği bildirilmiştir. Ancak henüz prenatal tanıdaki kullanımı araştırma düzeyindedir. Dengeli translokasyonlar tanınmaz ve sonuçların diğer testlerle onaylanması gereklidir (FISH, QF-PCR ve MLPA).

Moleküler Genetik İnceleme: Klinik genetikçi ve diğer uzmanlar, klinik tanıyı kanıtlamak için genetik testler yaparlar. Genetik mekanizmanın tariflenmesi ile genetik danışmanlığın verilmesi mümkün olur. Örneğin, Prader Willi Sendromu , birçok mekanizma ile ortaya çıkabilir. Bunlar, 15 q'daki kritik bölgenin interstisyel delesyonu, uniparental dizomi ve genomik baskılanma mutasyonu veya SNRPN geni mutasyonu olabilir ve bu durumun bilinmesi genetik danışmanlık için yol göstericidir. Moleküler genetik test ile tanının kanıtlanması, bir tanıyı düşündüren ancak tipik bulguların olmadığı atipik olgular için önemlidir. Bilinen klinik sendromların atipik presentasyonları giderek artmaktadır ve bu nedenle, moleküler incelemeler ön plana geçerek olayları aydınlatmada yararlı olmaktadır.

Nörolojik Görüntüleme : Bilgisayarlı tomografi çalışmaları, idyopatik MR'lu hastalarda, özgül olmayan serebral atrofi bulgusu ile düşük bir tanısal değer taşıırken, merkezi sinir sistemi anomalilerinde manyetik rezonans görüntüleme (MRI) nin tomografiye göre daha hassas olduğu ve tanı şansını arttırdığı görülmüştür. Kullanılan hassasiyet düzeyine göre görüntü anormalliklerinin anlamlılığı değir (% 9-80). Çeşitli çalışmalarda tomografi ve MRI kullanılarak, %30 kadar özgül nedenin bulunma şansı vardır. Dokuz çalışmanın irdelendiği bir araştırmada da % 6,2 ve 48,7 arasında değişmek üzere yine % 30 civarında tanıya ulaşıldığı bildirilmiştir. Yine orta ve ağır MR grubunda bu yüzde daha yüksek bulunmuştur. Eğer nörolojik görüntüleme, baş çevresi ve fokal nörolojik bulgularla birlikte yapıldıysa sonuç yüzdelerinin arttığı görülmüştür. Tarama temelli görüntülenme yapıldığında, anomal bulunması %14, endikasyon temelli incelemelerde % 41,2 bulunduğu bildirilmiştir. Nöro görüntülemenin mikrosefali ve fokal motor bulgularının varlığında yapılmasının tanısal değerini yükselttiği kabul edilir ve MR görüntülemenin tomografiye tercih edilmesi önerilmektedir. Bulgu olmadığında görüntülenme yapılması pratik standartta kabul görmemektedir. Bu durumda tek başına nöro-görüntülemenin değerinin % 0,2-2,2 arasında değiştiği bildirilmiştir.

Özgül bir tanı, aile için, prognoz, yineleme riskleri ve olası tedavileri de içeren yararlı klinik bilgilere dönüşebilmelidir. Örneğin vermiş hipoplazisi bir tanı değil belirtidir ancak Joubert Sendromu OR geçişlidir ve MR ile ilişkili olarak tanımlanmıştır. Klinik duruma uygun tanısız incelemeler için kılavuzlar çok yararlıdır.

Metabolik Çalışmalar: Gelişme geriliği veya entelektüel yetersizlikte metabolik bozukluklar sık nedenlerden değildir. Herhangi bir metabolik çalışma ve değerlendirme öykü ve muayeneye dayanmalıdır. Rutin metabolik tarama, gelişme geriliği ve entelektüel yetersizlikte % 1'den daha az tanısız değer taşımaktadır. Bu testler seçici olmalıdır ve hedefe uygun yapılmalıdır. Metabolik hastalıklar ile ilgili algoritmik yaklaşımlar oldukça faydalıdır.

Korunma ve Tedavi: Özellikle prematüre ve yenidoğan bakım şartlarının gelişmesi, Otozomal Resesif kalıtımla geçen nedenler için akraba evliliklerinin azaltılması ve prenatal tanı olanaklarının artırılması ile MR olgularının sayısında önemli oranda azalma beklenmesi öngörülebilir. Tedavisi ise nedene dönük olmalıdır.

Sonuç ve Özet:

Entelektüel yetersizliği olan çocuğa en iyi yaklaşım, dikkatli öykü, 3 nesillik aile ağacı, dismorfolojik ve nörolojik muayenedir. Deneyimli klinik genetikçi, en azından üçte ikisinde tanıdan şüphelenecek ve tanı koyacaktır. Tanıya varılmadı ise standart bir karyotiple birlikte, Frajil-X moleküler incelemesi, subtelomerik FISH ve/veya aCGH yapılması uygundur. MR'lu olguya genetik yaklaşımda sıklıkla kullanılan “ACMG Practise Guidelines” önerileri bu doğrultudadır. Son yıllardaki çalışmalar, aCGH'in hızla gelişeceğini ve tanısız değerinin artacağını düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. American Association on Intellectual and Developmental Disabilities . Erişim : <http://www.aaidd.org>.
2. Inlow JK, Restifo LL. Molecular and comparative genetics of mental retardation. Genetics 2004; 166: 835-81.
3. Cury CJ, Stevenson RE, Aughton D, Byrne J, Carey JC, Cassidy S, Cunniff C, Graham JM Jr, Jones MC, Kaback MM, Moeschler J, Schaefer GB, Schwartz S, Tarleton J, Opitz J. Evaluation of mental retardation: recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. Am J Med Genet 1997; 72(4): 468 - 77.
4. Smith DW, Bostian KE. Congenital anomalies associated with idiopathic intellectual disability. J Pediatr 1964; 65: 189-96.

5. Hunter AG: Outcome of the routine assessment of patients with mental retardation in a genetics clinic. *Am J Med Genet* 2000; 90: 60-68.
6. Van Karnebeek CDH, Janswiejer MCE, Leenders AGE, et al. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: A systematic literature review of their usefulness. *Eur J Human Genet* 2005 ;13 :2 - 65.
7. Poplawski NK. Investigating intellectual disability: a genetic perspective. *J Pediatr Child Health* 2003 Sep-Oct;39(7): 492-506.
8. Manning M, Hudgins L. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practise for detection of chromosomal abnormalities. *Genetics in Medicine* 2010; 12(11): 742 -45.
9. Moeschler JB, Shevell MI. AAP Committee on Genetics: Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics* 2006; 117: 2304-316.

DOWN SENDROMU

Down sendromu öğrenim hedefleri

1. **Down sendromu** klinik tanımlamasını yapabilecek
2. **Down sendromu** takibi ve tedavisinde önemli noktaları bilebilecek
3. **Down sendromu** genetik danışmanlık kapsamı içinde yaklaşımı bilebilecek

1.Tanım. Down sendromu (DS) 21.ci kromozomun trizomisi nedeniyle ortaya çıkar ve gelişim geriliğinin bilinen en sık nedenidir. Tipik yüz görünümü ve hipotoni sendromun diğer önemli iki bulgusudur. Down sendromlu çocuklar tipik yüz bulguları ile doğumda çok kolay tanınırlar. Küçük ve yuvarlak yüz, yukarı doğru çekik gözler, basık burun kökü, küçük burun ve ağız gibi minor anomaliler tipik yüz görünümünü oluşturur. Kulaklar küçüktür ve ensede deri bolluğu vardır. Klinodaktili, simian çizgisi, küçük eller, hiper mobil parmaklar ve sandal açıklığı el ve ayakta görülen diğer minor anomalilerdir.

2.Sıklık. DS'nun sıklığı ülkeler ve etnik gruplarda farklılık olmaksızın yaklaşık 700-800 canlı doğumda 1'dir. Erkeklerde biraz daha sık görülür.

3.Etkileyen faktörler/nedenleri: Down sendromu, olguların %96'nda bir fazla 21.ci kromozom ayrılamama (nondisjunction) hatası sonucu ortaya çıkar. DS neden olan nondisjunction hakkında bilinen en önemli neden anne yaşı arttıkça görülme sıklığının artmasıdır. 35 yaşındaki annede sıklık 250 canlı doğumda 1 iken, 40 yaşında 100 de 1'e çıkar. Bekleyen ovumda kromozomların birbirine yapışma riskinin arttırdığı ileri sürülmektedir. Patogenezi hakkında çok az bilgi vardır; folat metabolizmasında rol alan genlerdeki bazı polimorfizmler ile nondisjunction arasında ilişki olduğunu iddia eden çalışmalar vardır. Bu çalışmalar sonucunda perikonsepsiyonal folat kullanımının DS çocukların doğmasını engelleyeceği iddia edilmektedir. Ancak bunun tersini gösteren çalışmalar da vardır. DS

olguların %4 nde ekstra 21.ci kromozom diğerk bir akrosentrik kromozom (genellikle 14 ve 21) üzerine transloke olmuş vaziyettedir. Bu olguların %30 nda anne veya baba taşıyıcıdır. Klinik olarak serbest trizomi ve translokasyon trizomisi arasında fark yoktur. Hastaların %1 nde ise 21.ci kromozom mozaik şeklidir. Normal kromozoma sahip hücre oranı yüksek ise klinik daha hafif olabilir.

Yirmibirinci kromozomun dizilenmesi ile gen sayısının 329 olduğu tahmin edilmektedir . Bu genlerin çoğunluğu aynı metabolik yolları veya biyolojik sistemi kodlayan gen gruplarıdır. Örneğin Tablo-1 de görülen 16 adet gen grubu mitokondrial enerji patway ve oksidatif fosforilasyon ile ilgilidir. Folat, gen ekspresyonunu kontrol eden DNA metilasyonu için gereklidir ve 21.ci kromozom üzerinde folat metabolizması ile ilgili en az 6 gen vardır. Bunlardan biri olan sistation beta sentetazın fazla dozu DS'nda homosistein metabolizmasını negatif olarak etkiler. Bir başka grup genin SSS yapısı ve fonksiyonlarını etkilediği ve DS nöropatogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (Tablo-2).

4.Tanı kriterleri : Klinik ve laboratuvar.Özel yüz bulgusu ile çok kolay tanınır. Klinik olarak DS şüphelenildiği zaman kromozom analizi yapılarak tanı kesinleşir.

Down sendromlu çocuklarda bazı major malformasyonlar, otoimmün hastalıklar ve diğer sistemlerle ilgili pek çok bozukluk normalden daha sıktır ve hastaların takibi için bu bozuklukların bilinmesi çok önemlidir.

Konjenital kalp anomalisi: Kongenital kalp anomalisi sıklığı normal populasyona göre 40 kat artmıştır, sıklığı %40-45 olarak rapor edilmektedir. En sık kalp anomalisi atrioventricular septal defekt, 2.ci en sık ventriküler septal defekt görülür. Yaşam süresini etkileyen ciddi defektlerde 2-4 ay arasında düzeltme operasyonu yapılır.

Gastrointestinal ve uriner sistem anomalileri; Sıklık sırasına göre duodenal atrezi, Hirschprung hastalığı ve anal atrezi gibi gastrointestinal anomaliler DS lu çocuklarda %5-

15 sıklıkta görülür. Hidronefroz, hidroureter, renal agenesis ve hipospadias gibi uriner sistem anomalileri sıklığı ise %3.2 olarak rapor edilmiştir..

Tiroid bozuklukları: Kongenital hipotiroidi sıklığı 40 kat artmıştır çeşitli çalışmalarda sıklık %2-3 olarak saptanmıştır. Yaşla artacak şekilde olguların yaklaşık %30-75'nde tiroid disfonksiyonu, kompanse hipotiroidi veya otoimmün hipotiroidi gözlenir.

Çölyak ve diyabet: DS'lu çocuklarda çölyak astalığı %5-10 ve diyabet %1 olarak bildirilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmada çölyak hastalığını %3 olarak literatürde beklenenden daha nadir bulunmuştur. Çölyak hastalığı HLA-DQ2 veya DQ8 pozitif olan çocuklarda sık olarak ortaya çıkar.

İmmunolojik, hematolojik ve onkolojik problemler: Down sendromu'nun humoral ve hücrel immun sistemde bozukluk vardır. Granülosit yaşam süresi kısa ve apoptozis oranı yüksektir. Kemotaksi ve mikrobicidal aktivite azalmıştır. Bu durum enfeksiyon riskini arttırdığı gibi granülositlerde apoptozis hızının artmış olması kronik havayolu enflemasyonu ve astımdan ve solid tümörden korumada rol oynayabilir. DS'nda astım sıklığı normal popülasyona göre daha nadirdir.

Down sendrom'lu yenidoğanda polisitemi, geçici myeloproliferatif bozukluk gibi hematolojik problemlerin sıklığı artmıştır. Özel bir tumor profili vardır, lösemi riski 20 kat artmışken malign solid tumor sıklığı azalmıştır. 5 yaşın altındaki çocuklarda myeloid lösemi siktir. Solid tümörlerden gonadal ve germ hücreli tümör, retinoblastoma, pankreas ve kemik tümör sıklığı artmıştır. Hemopoetik doku ve germ hücreli daha fazla etkilenir. Bazı dokularsa (SSS, epitel ve renal) korunur. Neoplazmalar erkeklerde siktir.

Üst ve alt solunum yolu ve işitme problemleri: Down sendromlu çocuklarda yassı yüz yapısının neden olduğu burun boşlukları ve sinuslerin darlığı ostaki disfonksiyonu yaratmakta bu da üst solunum yolu enfeksiyonu ve seröz otit sıklığını arttırmaktadır. Alt solunum yolu enfeksiyonları özellikle respiratuvar sinsityal virus enfeksiyonları bu çocukların hastane

yatışlarının önemli bir nedenidir. Gerek seröz otite bağlı ileti tipi işitme kaybı gerekse sinirsel işitme kaybı nedeniyle DS'da işitme sorunları sıktır. Down sendromlu olguların %70 inde işitme kaybı vardır. Ayrıca tonsil ve adenoid hipertrofisi bu çocuklarda zaten dar olan solunum yollarında daha sık olarak komplikasyon yaratır özellikle uyku apneleri ve pulmoner hipertansiyona yol açabilir.

Göz problemleri: Katarakt, glokom, strabismus, nistagmus ve refraksiyon kusuru gibi göz problemleri DS lu hastaların yarısında görülür.

Ortopedik problemler: Eklem hiper mobilitesi, ligament gevşekliği ve hipotoni nedeniyle gelişimsel kalça displazisi, patella çıkığı, kranioservikal ve atlanto-axial instabilite DS'lu çocukların %10-30 'nda gözlenir.

Büyüme geriliği DS' nun en temel özelliğidir. Büyüme hızı hayatın ilk 6 ayında normaldir, 6 aydan 3 yaş arasında ve puberte sırasında akranlarına göre oldukça azalmıştır. Bu nedenle büyümenin takibinde DS' a özgü çizelgeler kullanılır. Ortalama final boy erkeklerde 160, kızlarda ise 145 cm dir. DS' lu çocuklarda büyüme hormonu düzeyi düşüktür ancak büyüme hormonu aktif maddelerinin salınımı 1-3 yaş arası azaldığı için büyüme yavaşlaması olur. Bazı çalışmalarda bu dönemde büyüme hormonu tedavisi yapılan çocukların boylarının akranlarına göre daha uzun olduğu bildirilmiş ancak final boylarının ne olduğu konusunda yapılmış uzun süreli bir çalışma yoktur. Ayrıca büyüme hormonu tedavisinin DS 'da zaten sık görülen diyabet ve lösemi riskini arttırdığı konusunda iddialar vardır. Bu nedenle DS'lu çocuklarda büyüme hormonu tedavisi önerilmemektedir.

Puberte ve fertilité: DS' da buluş çağının başlama zamanı gecikmez, genellikle anne ve babaya benzer dönemde olur. Kızlarda ilk adet zamanı anneninkine benzer olarak ortalama 12.5 yaşındadır. DS' lu kızlar çocuk sahibi olabilirler, menapoz yaşı normale göre biraz erkendir. Erkekler çocuk sahibi olamazlar; Dünya'da sadece 2 DS'lu erkeğin baba olduğu bildirilmiştir.

Hipotoni ve motor gelişim: Hipotoni DS'lu yenidoğan ve süt çocuklarında en belirgin bulgudur. Gelişim evreleri normal çocukla karşılaştırıldığında gecikmiştir. Baş tutma 6-7.ci ayda, oturma 12-15.ci ayda yürüme ise 2-3 yaşlarında kazanılır. Motor kazanımın gecikmesi hipotoni ve mental gerilikle ilişkilidir. Down sendromlu çocukların kalçanın dışa rotasyonu, dizlerin fleksiyonda ve tibianın dışa rotasyonunu içeren özel bir yürüme şekli vardır.

Zeka gelişimi: DS'lu çocuklar, ortalama IQ:70 IQ(intelligent quotiens) ile doğarlar ve eğitilebilir zeka geriliği grubundandırlar. Eğer eğitim alamazlarsa IQ hızla gerileyip eğitilemez grup olan 50'nin altına inebilir (Şekil-1). Entelektüel başarıyı ve zeka gelişimini aile yapısı, erken takibe alınma-eğitim ve fizyoterapi programına başlama, işitme kaybı ve diğer fiziksel anomaliler etkiler. DS'da kortikal atrofi ve beyaz maddede volum kaybı yaşlılarına göre artmıştır. Temporal superior gyrus daralmış,inferior frontal gyrus hipoplaziktir. Bu nedenle konuşma yetenekleri, anlama ve idrakten daha geridir.

Prognoz: Son yıllarda yaşam süreleri, ciddi kalp anomalisi olmayan çocuklarda iyi bakım ve takip koşulları ile 50 yaşına dek uzayabilmektedir. Ölüm nedenlerin başında kongenital kalp hastalığı, infeksiyonlar ve malinite gelir.

İzlem: Bebek doğduğunda veya klinik tanının konulduğu zaman kromozom analizi ile birlikte tiroid hormon düzeyleri ölçülmeli, ekokardiografik inceleme ve görme ve işitme muayeneleri yapılmalıdır. Aşılama programı diğer çocuklardan farklı değildir. Süt çocukluğu döneminde her ay, sonraki yıllarda 3 ay, 6 ay ve yıllık büyüme gelişme takibi yapılmalı, tiroid hormon profili yenidoğanda normal olsa bile 6.cı ayda tekrar edilmeli, sonra yıllık kontrolleri yapılmalıdır. Her yıl görme ve işitme kontrolü yapılmalıdır. Down sendromlu bebeklerde ağız küçüklüğü, çene ve dil kaslarının zayıflığından dolayı ilk günler emme zor olabilir.

Pürtüklü gıdalarla beslenme ve çiğnemeyi öğrenme Down sendromlu çocuklar için çok önemlidir. Çiğnemeyi öğrenme ile çene ve dil kasları kuvvetlenir, bu kasların güçlenmesi düzgün konuşmaya yardım eder. Kabızlık çok önemli bir sorundur. Bu

durumda tiroid hormonları incelenmeli, beslenme düzenlenmeli, aktivite arttırılmalıdır. Kalp problemi olmayanlarda şişmanlık önemli bir sorun olarak karşımıza çıkabilir. Çölyak hastalığı taraması 2 yaştan sonra yapılmalıdır. Atlantoaksiyal insitabilite ve diz eklem lüksasyonu DS'lu çocuklarda siktir bu nedenle 3 yaşından sonra bu eklemlerle ilgili problemlere dikkat edilmelidir. Kongenital kalp hastalığı olmasa da 3 yaşından sonra mitral kapak prolapsusu gelişebilir, bu yaş grubunda ekokardiografik inceleme tekrar edilmelidir.

5.Korunma: Down sendromundan korunmada genetik danışma ve prenatal tanının çok önemlidir. Ailede DS'lu çocuk varsa kromozom analizi önem taşır; eğer serbest trizomili DS ise sonraki gebelikte risk %1 kadardır, translokasyonlu DS ise ve anne taşıyıcı ise risk %10, baba taşıyıcı ise risk %3-4 kadardır, anne baba taşıyıcı değilse veya çocuk mozaik DS ise risk yine %1 kadardır ve bu durumların hepsinde amniosentez örneğinde karyotipleme önerilir. Ailede DS çocuk yoksa; Anne yaşı DS çocuğun doğma riskini arttırdığı için 35 yaşın üzerinde prenatal tanı için amniosentezle alınan örnekten kromozom analizinin yapılması önerilmektedir. 35 yaş altı gebeliklerde ise ikili veya üçlü test (anne kanından alınan örnekte bazı markerlar ve ultrasonografide ense kalınlığı ölçümü) ile saptanan riskler yüksekse amniosentez örneğinde karyotipleme önerilir.

6.Tedavi: Down sendromunda tedavi ilaç tedavisi, fizyoterapi ve özel eğitimi kapsar.

İlaç tedavisi:

- ❖ Down sendromunda homosistein ve folat metabolizmasındaki bozukluk nedeniyle metilasyonu katalize eden antioksidanlar özellikle **folik asid, folinik asid, B12 vitamini, C ve E vitamini ve multivitamin** kullanımını faydalıdır. Yanısıra **esansiyel aminoasidler (metiyonin,..), esansiyel elementler (Çinko,..) ve Coenzyme Q10 den yarar görürler.**

❖ **DS'lu çocuklarda denenen ilaç tedavileri:**

Asetilkolin yolağı: DS'lu çocuklarda beyin asetilkolin düzeyi düşük olduğu için **Piracetam** gibi beyinde asetilkolin kullanımını arttıran ilaçlar kullanılmış, dikkat, öğrenme ve hafıza gibi kognitif fonksiyonları arttırıcı etkisine rağmen agresive, irritabilite ve obezite arttırıcı yan etkisi nedeniyle kullanımı önerilmemektedir.

Donepezil: antikolinerjik inhibitörü olarak, hafıza ve konuşma üzerine olumlu etki yaptığı ileri sürülmüş ancak kontrollü çalışmalarda tedavi sonrası faydalı bulunmamıştır.

❖ **DS'deneysel tedaviler:** Son yıllarda DS'lu embriyoya sahip anne farede; gerek çok bilinen bir antidepresan olan **Prozac** (Fluoxetine) gerekse yoğun antioksidan olan **Apigenin** prenatal kullanımının doğum sonrası DS farede kognitif fonksiyonların düzelttiği gösteren çalışmalar yayınlanmaktadır. Bir invitro çalışmada ise ekstra 21.ci kromozomdaki **DYRK1A** geni içine **X inaktivasyon geni olan Xist genini** yerleştirerek kromozom üzerindeki **genleri inaktive etme denenmiş**, ekstra kromozomu bar cisimciğine dönüştürme başarılmış ve bu çalışmanın kromozomu susturma yolu ile **kromozom tedavisinin** yolunu açacağı ileri sürülmüştür..

Fizyoterapi: Yenidoğanda belirgin hipotoni, kaba ve ince motor gelişimi negatif olarak etkilediği için Down'lu çocuklar 2.ci ayda itibaren **fizyoterapi programına** alınmalı, zayıf olan kaslara yönelik egzersizler önerilmelidir. Fizyoterapi alan çocuklarda oturma, yürüme fonksiyonları daha erken kazanılır. Kas gücünün zayıf olması ince motor yeteneği gösteren el becerisini de (elle kavrama, çatal-bıçak tutma gibi..) negatif yönde etkiler. İnce motor yetenekleri geliştirmek için çocukluk dönemi boyunca ve ergenlikte iş terapisi gibi el becerisini geliştiren egzersizlere ağırlık verilmelidir. Bu nedenle 3 yaşından sonra kesme, çizme ve diğer elle yapılabilen egzersizler uygulanmalıdır.

Özel eğitim: Down sendromlu bebek için öğrenme işlemi çok gayret gerektiren küçük adımlar şeklinde olmalıdır. Aileler 2.ci ayda **erken eğitim programına** yönlendirilmelidir. Özel eğitim programı bebeğin ve ailenin ihtiyacına göre ve fizyoterapi, ince ve motor gelişim, sosyal yetenek ve konuşma terapisini kapsayacak şekilde geliştirilmelidir. Çocuklar “**erken müdahale**” adı verilen poliklinik takibi, vitamin desteği, fizyoterapi ve özel eğitim programlarına devam eden çocuklar okul öncesi dönemde okula hazırlanırlar. İlkokulda kaynaştırma programı yani özel sınıfa değil, normal sınıfa devam etmeleri önerilmektedir. Özel öğretmen ve/veya aile desteği ile normal sınıfına devam etmeleri, okul başarısını artırır ve sonraki hayatına geniş fırsatlar sağlar. Bu şekilde eğitim almış çocuklar bir işte çalışabilir, bağımsız yaşayabilirler, topluma ve ailesine yük olmaktan kurtulurlar.

7.SONUÇ ve Özet: Down sendromu (DS) 21.ci kromozomun trizomisi nedeniyle ortaya çıkar ve gelişim geriliğinin bilinen en sık nedenidir. Tipik yüz görünümü ile kolayca tanınırlar ancak bazı major malformasyonlar, otoimmün hastalıklar ve diğer sistemlerle ilgili bozukluklar normalden daha sık olduğu için hastaların takibinde bu bozuklukların bilinmesi, takibi ve tedavileri çok önemlidir. Hastalıktan korunmak için tüm gebelere genetik danışma ve prenatal tanı hizmeti verilmelidir. Down sendromunda tedavi ilaç tedavisi, fizyoterapi ve özel eğitimi kapsar. Son yıllarda gerek prenatal gerekse postnatal dönemde 21.ci kromozom üzerindeki genlerin fazla doz etkisinin yol açtığı zeka geriliğini azaltan ve kognitif fonksiyonları arttıran pek çok ilaç deneme çalışmaları yapılmaktadır.

8.Kaynaklar

- 1- Busciglio J, Capone G, O’Byran JP, Gardiner KJ. Down Syndrome: Genes, Model Systems, and Progress towards Pharmacotherapies and Clinical Trials for Cognitive Deficits. *Cytogenet Genome Res* 2013;141:260–271
- 2- Tüysüz B, Beker B. Throid dysfunction in children with Down syndrome. *Acta Paediatrica* 2001;90:1389-1393.
- 3- Tüysüz B, Göknar N, Öztürk B. Growth charts of Turkish children with Down syndrome. *Am J Med GenetA* 2012;158:2656-2664.

4- F, Bianchi DW, Delabar JM. Prenatal treatment of Down syndrome: a reality? Curr Opin 2014;26:92-103.

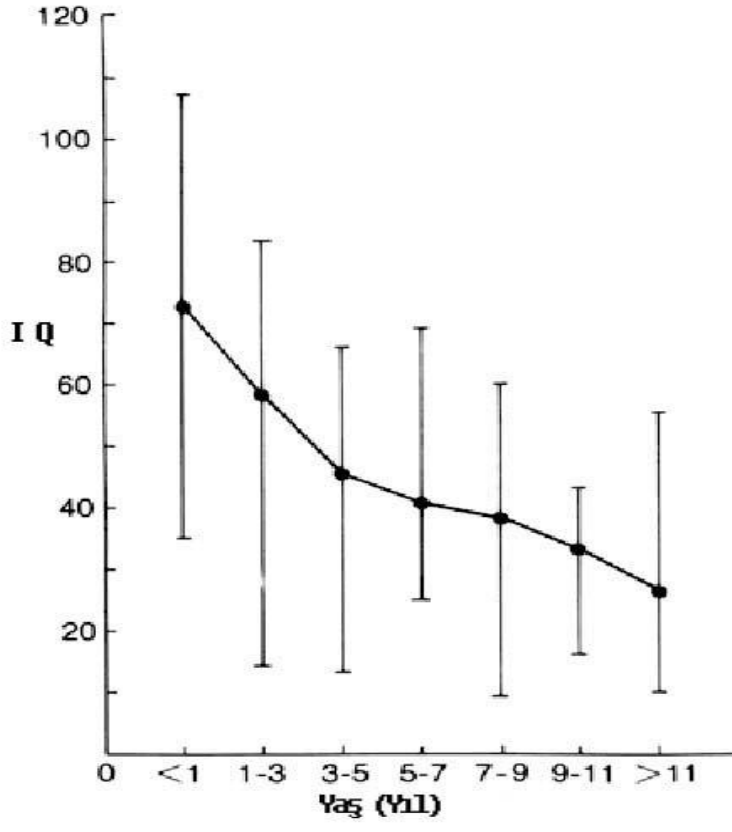
5- Weijerman ME, Winter P. Clinical practice: The care of children with Down syndrome Eur J Pediatr 2010;169:1445–1452.

Tablo-1: 21.ci kromozom üzerindeki enerji ve folat metabolizmasında etkili genler

	Gen isimleri
Enerji ve oksijen metabolizmasında etkili genler	BTG3 : BTG ailesi, üye 3 MRPL39 : Mitokondrial ribozom protein L39 ATP5J : Mitokondrial coupling faktör 6 GABPA : GA binding protein transkripsiyon faktör alfa subunit BACH1 : Transkripsiyon faktörü SOD1 : Superoksit dismutaz 1 CRYZL1 : Kristalin ATP50 : ATP sentetaz MRPS6 : Mitokondrial ribozom protein S6 DSCR1 : DS kritik bölge CBR1 : Karbonil redüktaz 1 CBR3 : Karbonil redüktaz 3 SH3BGR : SH3 (glutamik asid bağlayan bölge) NDUFV3 : NADH flavorotein SNF1LK : SNF like kinaz C21 : Mitokondrial protein
Folat ve metil grup metabolizma ile ilgili genler	N6AMT1 : Putativ N6 DNA metiltransferaz CBS : Systationin beta sentetaz DNMT3L : DNA metiltransferaz like SLC19A1 : Folat transpor FTCD : Folat transpor PRMT 2 : Folat transportu GART : Folat transportu

Tablo-2: 21.ci kromozom üzerindeki beyin gelişimi, nöron kaybı ve Alzheimer ile ilişkili genler

Gen	DS'da olası etkisi
SIM2	Beyin gelişiminde senkronize hücre bölünmesi için gerekli
DYRK1A	“
GART	“ serebellum gelişimde etkili
PCP4	Beyin ve serebellumda saptandı (purkinje hücre protein 4)
DSCAM	CHD ve beyin gelişimi için aday gen (DS hücre adez. molekül.)
GRIK1	Nöronal kayıp, fonksiyonu bilinmiyor, fetal korteks
APP	Alzheimer
S100 β	“
SOD1	Hızlı yaşlanma



Şekil-1: Down sendromunda yaşa göre IQ düzeyi

GENETİK DANIŞMANLIK

Genetik Danışmanlık Öğrenim hedefleri

1. Genetik danışmanlık tanımlamasını yapabilecek
2. Genetik danışmanlık aşamalarını ve önemli noktalarını sayabilecek
3. Başvuran birey/bireylere genetik danışmanlık kapsamı içinde yaklaşımı bilecek

Tanım

Genetik danışmanlık, kalıtsal bir hastalık taşıyan veya taşıma riski bulunan bireylere ve gerektiğinde bu bireylerin akrabalarına ve ilgili olabilecek diğer bireylere mevcut sorun hakkında bilgi verebilmek, hastalık söz konusu ise tekrarlama riskleri, varsa tedavi seçenekleri ve hangi dönemlerde, hangi testlerin yapılması gerektiği ve bunların sonuçlarıyla ilgili bilgilendirme yapmak, aile planlamasında yeterince aydınlanmalarını sağlamak ve bireylere sosyal açıdan destekte bulunmak

Genel Bilgi

Kalıtsal hastalıkların, toplumun yaklaşık olarak %10'unu etkilediği düşünülecek olursa toplumu derinden etkileyen ve önlenmesi gereken bir sağlık sorunudur. Günümüzde birçok kalıtsal hastalığın tedavisi yapılamamaktadır, dolayısıyla önleyici yaklaşım ön plana çıkmaktadır. Bu amaca ulaşmak için ise toplumun ve kalıtsal hastalıklarla ilk karşılaşan sağlık görevlilerinin iyi bilgilendirilmesi ve doğru yönlendirilmesi daha da önem kazanmaktadır.

Genetik danışmanlık bir süreçtir ve başvuran yani danışan ile bu başvuruya yanıt veren, danışman arasında devam eden, 3. şahısları da ilgilendirme olasılığı olan genetik aydınlatmadan ibarettir. Doğru bir şekilde yönetilmelidir. Genetik danışmanlık ve genetik testler yeterli bilgi sahibi, tecrübeli ve uzmanlaşmış servislerce verilmelidir. Bu süreçte konu hakkında bireylerin anlayabileceği sadelikte, basit, anlaşılır yeterli bilgi sağlanmalıdır. Gereken durumlarda uygun testler istenmeli ve bu testlerin sonuçları doğru bir şekilde

yorumlanmalıdır. Eğer genetik test istenmesi söz konusu ise bu test için yapılabilecek en uygun yöntem, hastalıkla ilgili olan incelenecek gen, testi yapacak laboratuvar tarafından çok iyi incelenmeli ve tanımlanmış mutasyonlar, polimorfizmler ya da pseudogen varlığı gibi ayrıntılar değerlendirilmelidir. Tek gen hastalığına yönelik genetik bir test istenmesi ve mutasyon bulunması durumunda elde edilen sonuç ve bu sonuçların kliniğe yansması ile ilgili her türlü olasılık hakkında bilgi verilmelidir. Örneğin bütün mutasyonların hastalığa neden olmayabileceği ya da incelenen gende tanımlanmış bütün mutasyonların tespit edilemeyebileceği, varsa genetik bir değişiklik bu değişikliğin fenotiple direkt ilişkili olmayabileceği ve mutasyon varlığının her zaman hastalığın varlığı anlamına gelmeyebileceği bilinmelidir. Bunların yanısıra genetik testlerin önerilmesi durumunda aşığıda yazılı noktaların mutlaka göz önünde bulundurulması gerekir;

1. Genetik test kişiseldir.
2. Testin yararı ve ne işe yarayacağı ortaya konmalıdır.
3. Elde edilen sonuç bireyde ve hatta yakınlarında sıkıntı, korku ve suçlanmaya neden olabilir.
4. Sonucun öğrenilmesi durumunda zor kararlar verilebilir.
5. Pozitif çıkan her genetik test sonucunda tedavi seçeneği olmayabileceği belirtilmelidir.
6. Çocuklara, eğer klinik takibinde kullanılmayacaksa taşıyıcılık ya da prediktif testler yapılmamalıdır.
7. Genetik danışmaya başvuran dışındaki bireyleri ilgilendirebilecek sonuçlar elde edilebilir ve bu durum başvuruda bulunan bireyde sıkıntıya neden olabilir.
8. Bilinmeyen bazı gerçekler ortaya çıkabilir ve aile dinamikleri etkilenebilir.

Genetik danışmanlıkta yararlı bir sonuç elde edebilmek bazı dış faktörlere bağlıdır. Danışanın sosyal statüsü, birikimi, soruna yaklaşımı ve beklentileri; danışmayı verenin bilgi birikimi, yaklaşımı ve hatta danışmanlığın verildiği yer gibi birçok faktör başarıyı etkiler. Yukarıda

verilen bilgiler doğrultusunda en doğru yaklaşım genetik danışmanlığın genetik servislerinde verilmesidir. Ülkemizde sağlık çalışanları içinde bile genetik danışmanlık hakkında bilgi sahibi olan kişi sayısı ve bu hizmetin verildiği yerler olan genetik servisler çok yetersizdir ve genellikle büyük şehirlerde kümelenmiştir. Oysa ki akraba evliliklerinin oldukça sık görüldüğü ülkemizde toplumu bu konuda bilgilendirmeye ve bu servislere çok ihtiyaç vardır.

Genetik danışmanlık başlıca aşağıda yazılı durumlarda verilir;

1. Genetik olduğu düşünülen hastalığı olan bireylerde,
2. Mental retardasyonun eşlik edebildiği multipl konjenital anomalili olgularda,
3. İzole mental retardasyon ya da izole konjenital anomali varlığında,
4. Ailede birden fazla genetik temeli olduğu düşünülen aynı hastalığın görüldüğü durumlarda,
5. Gebelikte, çok sayıda düşük hikayesinde ya da akraba evliliklerinde,
6. Ailevi kalıtsal özellik gösteren kanser, demans, allerji gibi kompleks hastalık varlığında

Başvuruda bulunan birey ya da aile, ilk karşılaşma ve olası laboratuvar testlerin istenmesini takiben başvuru nedenine bağlı olarak izleme alınır ve belirli aralıklarla görüşmeye çağrılır. Genetik danışmanlık konusu olan durum hakkında bilgiler kişi veya kişilerin anlayabileceği şekilde anlatılmalı ve hiçbir zaman danışanları yönlendirici olmamalıdır. Mevcut durum ile ilgili verilecek bir karar varsa, bunun birey ya da aile tarafından verilmesi gerekmektedir.

Genetik danışmanlık genellikle reaktif yani ailenin direkt kendisi tarafından ya da iletişimde bulunduğu sağlık görevlisinin yönlendirmesi üzerine verilen bir hizmettir. Bununla birlikte tıbbi genetik ve pediatrik genetik bölümlerinde de aktif olarak ilgili hekim tarafından danışmanlık hizmeti ailelere verilebilir. Başvuru bizzat bireyler tarafından ya da ilgili bireyi yönlendiren hekim tarafından olur. Genetik danışma sırasında ilk olarak ayrıntılı aile öyküsü alınır ve en az üç nesili içeren ayrıntılı aile ağacı çizilir. Bu şekilde ailenin diğer bireyleri ve

akrabalar da olası riskler bakımından değerlendirilir. Hastalığı gösteren kişiler ve diğer aile bireyleri muayene edilmelidir. Hastalığın tanımlanabilmesi amacıyla bu kişilerde genetik temelli testler ya da genetik dışı enzim testleri gibi birçok incelemeye ihtiyaç duyulabilir. Danışmanlık hizmetinin başında danışana bu hizmetin danışanın akrabalarını da kapsayabileceği bilgisi verilmelidir. Genetik danışmanlık genellikle devam eden bir süreç olduğundan danışan ve danışman arasındaki iletişim belirli bir süre devam eder. Bu sürecin iyi işlemesi ve danışanla irtibatın kaybedilmemesi çeşitli faktörlere bağlıdır. Bu faktörlerin bilinmesi ve buna göre iletişimin sürdürülmesi genetik danışmanlığın başarısını çok etkiler, bu faktörleri sıralamak gerekirse;

1. Ailenin ilgisizliği ve koruyucu hekimliğe yeterince önem verilmemesi
2. Ekonomik nedenler
3. Ailenin bikkınlığı ve çok sayıda randevu
4. Yetersiz danışmanlık hizmeti
5. Sorunun saptanması ya da kısmen çözülmesi nedeniyle izlemin başka bir yerde devam ettirilmesi
6. Ailelerin bir süre sonra başka uzmanlık alanlarınca takip edileceği fikrine kapılmaları
7. Bu hastalarda tedavi olanaklarının ve seçeneklerinin istenilen düzeyde olmaması ve umutsuzluk
8. Hastaların kaybedilmesi

Dolayısıyla bu grup hastaların takiplerinin önemli olması nedeniyle belirtilen nedenlerin göz önünde bulundurularak hasta ya da ailelere danışmanlığın başında hastaların beklentileri doğrultusunda yeterli açıklayıcı bilgi vermek genetik danışmanlığın başarısını artırır. Genetik danışmanlığın başında danışana konu hakkında doyurucu ve anlaşılır bilgi vermek, iyi bir iletişim kurmak, güvenini sağlamak unutulmaması gereken noktaların başında gelir.

Genetik danışmanlıkta, farklı genetik durumların doğasındaki karmaşıklık, metodolojik kısıtlamalar ve genetik teknolojilerin uygulanabilirliği gibi nedenler yanısıra genetik nedenli hastalıkların tanılarının konmasındaki başarısızlık danışan sürecini olumsuz etkileyen en önemli nedenlerden biridir. Kalite kontrolü her zaman sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Genetik testlerdeki karmaşıklık, verilmesi gereken zor kararlar, genetik testleri yorumlama hataları, test sonuçlarının aile dinamiklerine olan etkileri, bireylerdeki psikolojik etkileri hem danışmanlık için başvuran bireyler ya da ailelerin hem de danışmanlığı veren hekimlerin dikkatlice düşünmelerini ve adımlarını dikkatli atmalarını gerektirmektedir. Burada da teknolojinin devamlı gelişim gösterdiği ve danışmanlığın çok yararlı ancak uzun bir süreç olduğu danışana çok iyi şekilde anlatılmalıdır. Ülkemizde genetik polikliniklerine başvurular ve bu başvuruların dağılımına yönelik kapsamlı bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır, ancak pediatrik hastalarda bölümümüzde yapılan bir çalışmada, mental retardasyon/multipl konjenital anomalili (MR/MKA) ve izole defektli olgular toplam başvuruların % 62,85'ini oluşturduğu görülmüştür. Oldukça yüksek bir oran olan MR/MKA'lı ve izole defektli olguların genetik nedenlerini ortaya koymada karşılaşılan zorluk bu hastaların takiplere gelmeme oranlarını arttırmaktadır.

Genetik yapı, günlük yaşantımızdan, olaylara yaklaşım tarzımızdan, kişiliğimizden hastalıkların çok büyük bir kısmına kadar değişik oranlarda etkisi olan bir faktördür. Bazı hastalıklarda direk etken olurken bazı hastalıkların oluşumunda farklı derecelerde etkileyici role sahiptir. Daha sağlıklı ve mutlu bir toplum oluşturabilmede en önemli basamak bu hastalıkların oluşumunu engelleyebilmek, eğer oluşmuşsa erken dönemde tespit edebilmek ve mümkünse tedavi ederek ileride oluşabilecek komplikasyonların önüne geçebilmektedir. Dolayısıyla genetik danışmanlık bu amaca ulaşmada en önemli araçtır.

Kaynaklar

1. Durmaz B, Durmaz AA, Özkınay F, Çoğulu Ö. Genetik danışmanlık ve önemi. Cumhuriyet Tıp Derg 2011; 33: 259-265.
2. Stevenson RE. Causes of human anomalies: an overview and historical perspective. In: Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM (Eds). Human malformations and related anomalies. Vol I. New York, NY: Oxford University Press, 1993; pp 3-71.
3. National Society of Genetic Counselors' Definition Task Force, Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, Strecker MN, Williams JL. A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. J Genet Couns. 2006;15:77-83.
4. Michie S, Marteau TM, Bobrow M. Genetic counselling: the psychological impact of meeting patients' expectations. J Med Genet 1997; 34: 237-41.
5. McPherson E. Genetic diagnosis and testing in clinical practice. Clin Med Res 2006; 4: 123-9.

SIYANOTİK YENİDOĞANA YAKLAŞIM

Siyanoz redükte hemoglobin seviyesinin kapiller yatakta 5 g/dL, arteriyel kanda 3 g/dL' nin üzerinde olduğunda ortaya çıkan deri, tırnak yatağı veya mukozaların mavimsi renk değişikliğidir. Siyanoz arteriyel oksijen saturasyonunun %90 ve arteriyel oksijen basıncının 60 mmHg' nin altında olmasıdır. Siyanozun varlığı redükte hemoglobin miktarına bağlıdır. Yenidoğanda sık karşılaşılan bir bulgu olmasına rağmen santral siyanoz ciddi ve hayatı tehdit eden bir hastalığın varlığına işaret edebilir ve hızlı bir değerlendirme yapılmasını gerektirir (1- 3).

Santral-periferik siyanozun ayırt edilmesi:

a.Periferik siyanoz: Siyanoz yalnızca ekstremitelerdeyse periferik siyanoz olarak adlandırılır. Bazı bebeklerde ağız ve göz çevresinde de fark edilebilir. Sistemik arteriyel oksijen saturasyonu normaldir. Periferik kapiller yataktaki akımın yavaşlaması sonucu ortaya çıkan arteriyovenöz oksijen saturasyon farkının fazla olmasından kaynaklanır ve daha çok küçük bebeklerde görülür. Ekstremiteler soğuk ve nemli olabilir. Periferik siyanoz periferik vazokonstriksiyon veya santral siyanozu sebep olan pek çok nedenden (soğuk, düşük kalp debisi ve polisitemi gibi) kaynaklanabilir. Akrosiyanoz genellikle sağlıklı yenidoğanlarda ağız çevresinde ve ekstremitelerde (ellerde ve ayaklarda) görülen periferik siyanozdur. Periferik vazokonstriksiyon ve dokudan oksijenin çekilmesi sonucu ortaya çıkan vazomotor değişiklikler sebebiyle ortaya çıkar. Santral siyanozdan mukozaların pembe olmasıyla ayırt edilir. Doğumdan sonraki ilk 24-48 saatte görülür ve genellikle patolojik bir sebep bulunamaz ve çoğunlukla önemli bir sorun oluşturmaz (1- 3).

b.Santral siyanoz: Santral siyanoz mukozalar ve dilde daha belirgin olmak üzere tüm vücutta görülür. Arteriyel oksijen saturasyonu azalmıştır. Yenidoğanlarda doğumdan sonraki ilk 5-10 dakikada oksijen saturasyonunun % 85-95 arasında olduğu geçici bir santral siyanoz olabilir. Persistan siyanoz her zaman patolojiktir ve ayrıntılı bir araştırma gerektirir (1- 3).

Siyanozun fark edilmesini etkileyen faktörler:

Hemoglobinin rengi oksijen miktarı yeterli olduğunda kırmızı iken bu miktar azaldığında koyu mavi veya mor renge dönüşür. Mukozalar ve ciltteki mavi veya esmer renk değişikliğinin sebebi budur. Siyanozu asıl belirleyen etken oksijen saturasyonu veya redükte hemoglobinin oksihemoglobine oranı değil redükte hemoglobin konsantrasyonudur (2). Dikkatle bakıldığında siyanoz deoksijenize hemoglobin miktarı 3 g/100 mL olduğunda bile fark edilebilir. Siyanozun klinik olarak fark edilmesini etkileyen faktörler aşağıda sıralanmıştır.

a.Hemoglobin konsantrasyonu: Siyanozun belirgin olması redükte hemoglobin miktarına bağlıdır. Bu nedenle toplam hemoglobin konsantrasyonu siyanozun fark edilebilir olduğu oksijen saturasyon miktarını etkilemektedir. Genellikle yüksek hemoglobin konsantrasyonu bebeklerde siyanozun kolay fark edilmesine yardım eder. Siyanoz, polisitemi varlığında arteriyel oksijen saturasyonu göreceli olarak yüksek olduğunda bile fark edilebilirken ciddi anemisi olan bebeklerde oksijen saturasyonu çok düştüğünde bile belirgin olmayabilir. Siyanoz ciddi anemi (hemoglobin<9 gram/dL) olduğunda oksijen saturasyonu %62,5, hafif anemi varlığında %75, hemoglobin seviyesi normal olduğunda %85 ve polisitemi (hemoglobin>20 gram/dL) olduğunda %87,5 iken klinik olarak fark edilebilir.

b.Fetal hemoglobin: Fetal hemoglobin plasentadan daha çok oksijen alabilmek için oksijene erişkin hemoglobine göre daha güçlü olarak bağlanır. Bu nedenle dokulara oksijen dağılımı daha az olur. Oksijen çözünme eğrisi fetal hemoglobinde sola kaymış olduğundan dolayı belirli bir arteriyel oksijen basıncı için arteriyel oksijen saturasyonu yenidoğanlarda erişkinlere göre daha yüksektir. Bu nedenle aynı oksijen saturasyonunu elde edebilmek için yenidoğanlarda arteriyel oksijen saturasyonunun daha yüksek olması gerekmektedir. Santral siyanoz erişkin tip hemoglobini daha yüksek olan bebeklerde (arteriyel saturasyon %75-80)

PaO₂ 50 mm Hg' nın altına düştüğünde gözlenirken fetal hemoglobinin daha çok olduğu bebeklerde PaO₂ 40 mm Hg' nın altına düşünceye kadar fark edilemeyebilir. Sonuç olarak fetal hemoglobini yüksek olan bebeklerde siyanozun ortaya çıkabilmesi için oksijen miktarında önemli bir düşme gereklidir.

c.Derinin pigmentasyonu: Daha esmer bebeklerde siyanoz daha az belirgin olmaktadır. Bu nedenle siyanotik hastalarda tırnak yatakları, dil ve mukozalar değerlendirilmelidir.

d. Diğer fizyolojik faktörler:

- i. Hemoglobinin oksijene duyarlılığını artıran etkenler alkaloz, hiperventilasyon (düşük CO₂), soğuk, azalmış 2,3 difosfogliserat düzeyidir. Bu durumlarda oksijen çözünme eğrisi sola kayar ve belirli bir PaO₂ seviyesi için redükte hemoglobin miktarı azalır. Sonuçta siyanozun belirginleştiği PaO₂ değeri düşer.
- ii. Asidoz, ateş, artmış erişkin hemoglobin miktarı bu eğriyi sağa kaydırır ve oksijene duyarlılık azalır. Sonuçta siyanoz daha yüksek PaO₂ değerlerinde fark edilebilir.

Doğumla birlikte ortaya çıkan normal kardiyopulmoner adaptasyon

Doğumdan sonra bebeğin nefes alıp vermeye adapte olması için kardiyovasküler ve solunum sistemlerinde önemli değişiklikler olmaktadır. Siyanotik bir hasta değerlendirilirken bu değişikliklerin bilinmesi önemlidir (4).

Fetüste gaz alışverişi akciğerler yerine plasentada gerçekleştiğinden kalp debisinin %10'undan daha azı akciğer damar yatağına giderken plasentaya yarısına yakını ulaşmaktadır. Aktif vazokonstriksiyon nedeniyle pulmoner arter basıncı sistemik basınca eşit ve pulmoner vasküler direnç yüksek olduğundan pulmoner kan akımı azalmıştır. Fetal dolaşımında kan foramen ovale aracılığı ile sağ atriyumdan sol atriya, duktus arteriyozus aracılığı ile pulmoner arterden inen aortaya yönlendirilmektedir.

Fetal akciğerler alveolleri, bronşları ve trakeayı dolduran bir sıvı salgılamaktadır. Doğum sırasında artan katekolaminler ve diğer hormonlar alveoler alandaki sıvının hem salgılanmasını sonlandırır hem de emilimini sağlar. Akciğerler havayla doldukça bu akciğer sıvısı trakea yoluyla ve pulmoner kapiller ve lenfatik yataktan emilerek boşalır. Pulmoner vasküler direnç akciğer kan akımında 8-10 kat artışa neden olacak şekilde düşer. Düşük vasküler dirençli plasentanın ayrılmasıyla sistemik vasküler direnç artar. Pulmoner basınç sistemik basıncın altına düştüğünde pulmoner kan akımı artar ve duktus arteriyozustaki akım tersine döner. Duktus arteriyozusun fonksiyonel kapanması artmış oksijen basıncı sayesinde hayatın ilk birkaç saatinde gerçekleşir. Sol atriyum basıncındaki artış da foramen ovalenin kapanmasına sebep olur. Bu değişiklikler fetal hayattaki sağ-sol şantın sonlanıp doğum sonrası normal dolaşımın ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Doğumdan sonraki ilk 24 saatte pulmoner arter basıncı sistemik basıncın yaklaşık yarısına inmekte ve normal erişkin düzeyine 2-6 haftada ulaşmaktadır.

Yenidoğanda Siyanozun Etiyolojisi (tablo1)

a.Havayolları ile ilgili sorunlar: Üst ve alt havayolları ile ilgili sorunlar genellikle doğumdan sonra çok kısa sürede bulgu vermektedir (1-4).

- i. **Koanal atrezi:** Koanal atrezisi olan bebeklerin solunum sıkıntısı sakinken belirgin olup ağlarken azalmaktadır. Tanı burun deliklerinden orofarinkse sonda geçirilmeye çalışılarak konular ve bilgisayarlı tomografi ile doğrulanır. Tanıdan şüphe edildiğinde bir havayolu açacağı konularak bebeğin solunumu rahatlatılmalıdır.
- ii. **Mikrognati, retrognati** fizik muayene ile kolaylıkla fark edilebilen anormalliklerdir. Sırt üstü yatar pozisyonda dilin geriye kaçarak solunum sıkıntısına neden olması daha belirgindir. Bu çocuklara çenenin dili daha önde tutacak şekilde gelişmesine kadar trakeostomi uygulanabilir.

- iii. **Yarık damak** ciddi solunum sıkıntısına sebep olmadığı sürece solunum sıkıntısına sebep olmaz.
- iv. **Laringomalazi**: Bebeklerde stridorun en sık sebebi laringomalazidir. Klinik olarak doğumdan hemen sonra veya birkaç haftalıkken fark edilebilir. Bebeğin solunum sıkıntısı ağlarken, beslenirken ve solunum yolu enfeksiyonları sırasında artabilir.
- v. **Subglotik darlık** doğumsal veya daha önceden uygulanmış olan havayolu girişimlerine bağlı akkiz olarak ortaya çıkabilir. Bu bebeklerde stridor, solunum sıkıntısı veya obsrükatif apne olabilir.
- vi. **Vokal kord paralizi** doğum veya cerrahi travma ile ortaya çıkabilir ve stridora neden olur. Genellikle tek taraflıdır ve hafif solunum sıkıntısına ve kaba ağlamaya neden olur, nadiren trakeostomi gerekebilir. Buna karşılık bilateral paralizi önemli solunum sıkıntısına neden olup trakeostomi gerektirebilir.
- vii. Bunların dışında trakeayı **içeriden ve dışarıdan daraltan hastalıklar** bulunmaktadır. Trakea darlığının bulguları ekspiryumda stridor, solunum sıkıntısı, hışıltı ve düzelmeyen öksürüktür. Şikayetler genellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarıyla şiddetlenir. Tanı için bronkoskopi ile doğrulanır. Trakeal darlığa genellikle tam trakeal halka eşik eder.
- viii. Havayollarına dışarıdan bası yapan patolojiler arasında vasküler **halkalar ve “sling”** bulunmaktadır. Bunlar arasında brakeosefalik arterin arkus aortanın distalinden ayrılması, çift arkus aorta ve aberan sağ subklavyen arter bulunmaktadır. Bu hastalıkların ayırıcı tanısında bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme faydalı olmaktadır.
- ix. **Teratomlar veya kistik higromalar** trakeaya dışarıdan bası uygulayabilir ve genellikle fizik muayenede fark edilebilirler. Ciltte hemanjiyomları olan bebeklerde **subglotik hemanjiyomlar** da akılda tutulmalıdır.

b.Solunum ve akciğerlerle ilgili sorunlar:

- i. **Neonatal pnömoni** genellikle doğumdan sonra akkiz olarak gelişir ve çoğunlukla yaygın infiltrasyonla ortaya çıkar. Başlangıçta çekilen akciğer filmi respiratuar distress sendromunun (RDS) buzlu cam görünümünden ayırt edilemeyebilir. Plevral efüzyon görülüyorsa daha çok pnömoni düşünülmelidir.
- ii. **Akciğerlerde doğumsal anormallikler** yenidoğanda solunum sıkıntısının nadir ama önemli sebeplerindendir (4). Bebekler başlangıçta çoğunlukla asemptomatik olup solunum sıkıntısı zamanla ortaya çıkar. Akciğer grafisinin dikkatli incelenmesiyle lezyonların önemli bir kısmı tanınabilir. *Doğumsal diyafram hernisi* pulmoner hipolaziye sebep olduğundan ciddi pulmoner hipertansiyonla birlikte görülür ve doğum sonrası kısa bir sürede klinik olarak bulgu verir. *Doğumsal kistik adenomatoid malformasyonlar* akciğerde bronş sistemiyle bağlantısı olan kistik dokulardan oluşan nadir hastalılardır. *Pulmoner sekestrasyon* bronş sistemiyle bağlantısı ve solunum işlevine katkısı olmayan ve kanlanmasını sistemik dolaşımdan sağlayan primitif akciğer dokusu ile karakterize bir hastalıktır. Sekestrasyonlar yenidoğan döneminde kalp yetmezliği veya daha sonraki dönemlerde tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarıyla ortaya

çıkabilir. *Doğumsal lobar amfizemde* normal akciğer dokusunun arasında fazla havalanan hiperplastik akciğer dokusu bulunmaktadır. Doğum sonrası erken dönemde asemptomatik olup bulgular zamanla şiddetlenir ve cerrahi tedavi gerekli olur.

c.Diğer organ ve sistemlerle ilgili sorunlar: Solunum yetmezliği ve siyanozun diğer organ ve sistemlerin yetmezliği nedeniyle de gelişebileceği unutulmalıdır. *Nörolojik hasar ve hipoksik-iskemik ansefalopatiye* neden olan doğum travması sıklıkla hipoventilasyona sebep olur. *Frenik sinir hasarı* diyafram parezileri ile sonuçlanır. Yutma disfonksiyonu ve artmış ağız içi salgılar havayollarının tıkanmasına ve solunum sıkıntısına sebep olabilirler. *Hipoglisemi* merkezi sinir sistemi depresyonuna ve buna bağlı solunum sıkıntısına neden olabilir. *Gastrointestinal sorunlar veya büyük kitleler* nedeniyle oluşan karında şişkinlik toraksa baskı uygulayarak normal solunumu bozabilir.

b. Tablo1: Yenidoğanda siyanozun sebepleri

Hava yollarıyla ilgili sebepler	Koanal atrezi, mikrogmati, retrognati, Pierre Robin sekansı, laringomalazi, vokal kord paralizisi, trakeal darlık, vasküler halkalar-sling, kistik higroma, hemanjiyom, boyundaki diğer kitleler			
Difüzyon bozukluğu	Pulmoner ödem, pulmoner fibrozis, doğumsal lenfanjiyektazi			
Ventilasyon/perfüzyon uygunsuzluğu	Pnömoni, aspirasyon, doğumsal diyafram hernisi, doğumsal kistik adenomatoid malformasyon, pulmoner sekestrasyon, doğumsal lobar amfizem, atelektazi, pulmoner kanama, respiratuar distres sendromu, yenidoğanın geçici takipnesi, pnömotoraks, plevral efüzyon, şilotoraks, hemotoraks, torasik distrofi, frenik sinir paralizisi, hipovertilasyon			
Hipoventilasyon	Merkezi sinir depresyonu:	Asfiksi, annenin sedasyonu, ventrikül içi kanama, nöbet, menenjit, ansefalit, prematürel apnesi		
Dolaşım ile ilgili sebepler	Oksijen taşıma kapasitesi	Polisitemi, anemi		
	Hemoglobinopati	Methemoglobinemi, diğer hemoglobinopatiler		
Sağ-sol şantlar	Kalp içerisinde	Siyanotik kalp hastalıkları	Azalmış pulmoner kan akımı	Fallot tetralojisi, Pulmoner atrezi, Kritik pulmoner darlık, Trikuspid atrezi+pulmoner atrezi/pulmoner stenoz, Ebstein anomalisi, atrezili kompleks kalp hastalıkları
			Yetersiz karışım	Büyük arterlerin transpozisyonu
			Artmış pulmoner akım	Total pulmoner venöz dönüş anomalisi, Trunkus arteriyozus, Çift girimli ventriküller, Pulmoner kan akımın arttığı kompleks karışimli hastalıklar
	Sol atriya anormal venöz bağlantılar			
	Büyük damarlar seviyesinde	Persistan pulmoner hipertansiyon		
Akciğer seviyesinde	Pulmoner arteriyovenöz malformasyon			

d.Siyanoza sebep olan kardiyak ve dolaşım sorunları:

- i. **Polisitemi ve anemi:** Damarlarda dolaşan hemoglobin oksijenizasyonda önemli bir rol oynamaktadır. Hemoglobinin hem artması hem de azalması siyanoza neden olabilir. Polisitemi viskozitenin artışı nedeniyle bozulmuş pulmoner perfüzyona bağlı olarak pulmoner hipertansiyona neden olur. Buna karşılık ağır anemi yetersiz oksijen dağılımı ile solunum sıkıntısına ve hücrel hipoksiye sebep olabilir.
- ii. **Methemoglobinemi:** Hemoglobinin kendisinde olan birtakım anormallikler hemoglobinin oksijenle kimyasal birleşmesini bozabilir. Bunların en önemli sebebi methemoglobinemidir ve hemoglobin molekülünün normal ferröz (Fe²⁺) durumdan ferrik (Fe³⁺) forma oksidasyonu sonucunda ortaya çıkar. Hemoglobin ancak demir ferröz durumda ise oksijen taşıyabilir. Bu nedenle oksijen ayrışma eğrisi sola doğru kayar. Fetal hemoglobin erişkin hemoglobine göre daha kolay oksidize olabildiğinden ve methemoglobin redüktaz miktarı daha az olduğundan bebekler bu duruma daha duyarlıdır. Methemoglobinemi oksidanlara (nitratlar, sulfonamidler, prilokain, metoklopropamit) maruz kalındığından veya daha az sıklıkla methemoglobin redüktaz enziminin doğumsal olarak eksikliğinden kaynaklanabilir. Klinik olarak, normal arteriyel oksijen basıncına rağmen azalmış oksijen satürasyonu ve solunum sıkıntısı olmadan mavi-gri renkte bir bebek görüldüğünde methemoglobinemi akla gelmesi gereken ilk tanıdır.
- iii. **Doğumsal kalp hastalıkları:** Ciddi siyanoz azalmış pulmoner kan akımı, paralel dolaşım ve azalmış karışımın olduğu doğumsal kalp hastalıklarının önemli bulgularındandır (3). Azalmış pulmoner kan akımının olduğu doğumsal kalp hastalıkları: pulmoner atrezi veya önemli darlığın eşlik ettiği trikuspid atrezi, pulmoner atrezi, pulmoner darlık, Fallot tetralojisi (TOF) ve Ebstein anomalisidir. Bu hastalıkların hepsinde pulmoner kan akımı patent duktus arteriyozusun (PDA) varlığına bağlı olabilir. Bu durumda duktus kapandığında siyanoz derinleşir, prostoglandin E1 infüzyonu ile duktus tekrar açılabilirse düzelebilir. *TOF* doğumsal kalp hastalıklarının yaklaşık %10'unu oluşturur ve yenidoğan döneminde bulgu veren en önemli doğumsal kalp hastalıklarından biridir. Fallot tetralojili hastalarda pulmoner çıkım yolu darlığı ilerleyicidir. Bu nedenle ağır siyanoz yenidoğan döneminde bebeklerin yaklaşık %25'inde bulunurken bir yaşında hastaların %75'i siyanotik hale gelirler. *Büyük arter transpozisyonu* (BAT) siyanoza sebep olan sistemik ve pulmoner dolaşımın birbirine paralel seyrettiği önemli bir doğumsal kalp hastalığıdır. Oksijeni azalmış sistemik venöz kan tekrar sağ atriyuma, sağ ventriküle ve buradan da aortaya dönmektedir. BAT' da bebeklerin yaşaması sistemik ve pulmoner dolaşım arasındaki karışımların varlığına bağlıdır. İnterventriküler septumda yeterli bir defekt olmadığında foramen ovale ve duktus arteriyozus kapandığında doğumdan sonra saatler veya günler içerisinde hayatı tehdit eden siyanoz ortaya çıkar. Yeterli karışım ve oksijenlenme için asıl gerekli olan yeterli bir interatriyal açıklığın sağlanmasıdır. Patent duktus arteriyozusun atriyal karışıma katkısı sınırlıdır. Geniş interventriküler septal defekti (VSD) olan bebeklerde karışım bu defekt sayesinde diğer şantlar kapandığında devam ettiği için siyanozun ortaya çıkması bir süre gecikebilir. Tam karışıma sebep olan kalp hastalıkları da değişik

derecelerde siyanoza sebep olabilirler. Tam karışıma sebep olan doğumsal kalp hastalıkları, ortak arteriyel trunkus (trunkus arteriyozus), total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisidir (TAVPD). Bu hastalarda PGE1 infüzyonu ve oksijen verilmesi pulmoner kan akımını artırarak kalp yetmezliğini artırır. Bu anomaliye obstrüksiyon eşlik ederse pulmoner kan akımı azalır ve siyanoz belirginleşir. Bu bebeklerde bulgular çok daha erken dönemde ortaya çıkar ve erken müdahale gerektirir.

e.Yenidoğanın peristan pulmoner hipertansiyonu (PPHN) doğumdan sonra normal dolaşıma adaptasyonun yetersizliğidir (3). Belirgin pulmoner hipertansiyon, hipoksi ve foramen ovale ve PDA aracılığı ile sağ-sol şant devam etmektedir. Yetersiz pulmoner perfüzyon ve ekstrapulmoner şantlar dirençli hipoksiye sebep olur. Alveoler hipoksiden dolayı pulmoner damarlar konstrikte olduğundan PPHN' da parankimal akciğer hastalıkları daha komplike hale gelir. PPHN alta yatan bir akciğer hastalığı olmaksızın idyopatik olarak gelişebilir. İdyopatik PPHN'un sebebinin fetal stres, hipoksi ve/veya pulmoner hipertansiyona bağlı olarak doğumdan önce damar yatağının anormal şekillenmesi olduğu düşünülmektedir. PPHN doğumsal diyafram hernisinde olduğu gibi akciğer hipoplazisi ile birlikte olabilir.

Siyanotik Yenidoğanın İlk Değerlendirmesi

a.Öykü: Havayolları, pulmoner ve dolaşım sistemleri ve diğer sebeplere yönelik olarak sistematik bir değerlendirme yapılmalı ve gebelik, doğum ve yenidoğana ait risk faktörleri araştırılmalıdır (tablo 2).

Tablo 2. Siyanoz nedeniyle değerlendirilen bir yenidoğanda öyküden araştırılması gereken risk faktörleri

Gebelik öyküsü	Diyabetes mellitus	Respiratuar distres sendromu, yenidoğanın geçici takipnesi, hipoglisemi, doğumsal kalp hastalığı, polisitemi
	Oligohidramniyoz	Akciğer hipoplazisi
	Polihidramniyoz	Havayolu, ösefagus veya nörolojik anormallikler
	Hipertansiyon	Polisitemi, anemi
	İlaç alımı	Lityum: Ebstein anomalisi
	Enfeksiyonlar	Pnömoni, sepsis
Doğum öyküsü	Erken membran rüptürü, ateş	Sepsis, pnömoni
	Analjezikler, anestezi	Solunum depresyonu, apne
	Sezaryen ile doğum	Yenidoğanın geçici takipnesi, yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu
	Prematürite	Respiratuar distres sendromu, apne
	Mekonyumlu doğum	Mekonyum aspirasyon sendromu
	Doğum travması, zor doğum	Kafa içi kanamalar ve frenik sinir paralizisi

b. Fizik inceleme: Fizik muayeneye bebek ısıtılıp sakinleştirildikten sonra başlanmalıdır.

- i. Santral-periferik siyanozun ayırt edilmesi: Nabız (“pulse”) oksimetre, oksijen saturasyonunu devamlı olarak gösterebilen invaziv olmayan bir yöntemdir ve siyanozun saptanmasında önemlidir. Yeni geliştirilen cihazlar perfüzyonun bozuk olduğu durumlarda bile ölçüm yapabilmektedir. Duktus arteriyozustaki kan akımını belirlemek için sağ el ve ayaktan eş zamanlı ölçümler yapılmalıdır. Sol subklavyen arter aortada duktustan önce veya sonra çıkabileceği için sol elden saturasyon ölçümü yapılmamalıdır.
- ii. Vital bulguların değerlendirilmesi: Solunum yetmezliği akciğer hastalıklarına bağlı ise çekilmeler, burun kanadı solunumu, takipne fark edilir. Kalp hastalığı olan bebeklerde genellikle solunum sıkıntısı olmaz. Septik olan bebeklerde siyanozla birlikte taşikardi, takipne, hipotansiyon, artmış veya azalmış vücut ısısı olur. Ancak bu bulguların sol taraflı obstrüktif kalp hastalıklarında da olabileceği unutulmamalıdır.
- iii. Üst havayollarında olabilecek atreziler ve darlıklar için değerlendirme yapılır. Özellikle koanal atrezi için burun deliklerinden sonda geçirilmesi akılda tutulmalıdır.
- iv. Ayrıntılı kardiyolojik değerlendirme: Kardiyak inceleme kalp hızı, periferik nabızlar ve perüzyonun değerlendirilmesi ile başlar. Oskültasyonda üfürümlerin saptanması önemli kalp hastalıklarının saptanması ve ayırıcı tanısının yapılmasında pulmoner stenoz haricinde çok yardımcı değildir. S2'nin değerlendirilmesi bu hastalıkların saptanması için çok önemlidir. S2 yüksek veya tek (veya azalmış çiftleşme) olduğunda pulmoner hipertansiyon, BAT veya pulmoner atrezi düşünülebilir.
- v. Karın muayenesi: Diyafragmatik herni ve solunum sıkıntısına sebep olabilecek karında yer kaplayan kitleler ve distansiyon açısından özellikle bakılmalıdır.
- vi. Nörolojik muayene: Nörolojik sorunlar olduğunda yavaş ve düzensiz solunum ve hipoventilasyonun sebep olduğu siyanoz görülür. Ayrıca bebeğin tonusunun ve aktivitesinin ve periyodik solunum ve apne nöbetlerinin varlığına bakılır. Erb paralizi ve tiz sesle ağlama gibi doğum travmalarını düşündürecek bulgular araştırılmalıdır.

c. Laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

- i. **Kan sayımı ve periferik yayma:** Artmış veya azalmış beyaz küre sayısı sepsis ve diğer enfeksiyonları düşündürülebilir. Polisitemi ve anemi saptanır.
- ii. **Kan şekeri ölçümü:** Hipoglisemi tanınır.
- iii. **Arteriyel kan gazı:** Arteriyel kanda oksijen basıncının ölçülmesi siyanozun saptanmasında altın standart yöntem olmasına rağmen ağrıya bağlı ajitasyon ve ventilasyon ve oksijenizasyonda değişikliklere sebep olabilir. Venöz kan gazı ile pH ve CO2 parsiyel basıncı ölçülebilir. Ağır metabolik asidoz kalp yetmezliği, sepsis, asfiksi veya metabolik hastalıkların varlığını gösterebilir. Kan gazında laktat düzeylerinin belirlenmesi de perfüzyon ve oksijenizasyonun değerlendirilmesi için önemlidir.
- iv. **Methemoglobin düzeyinin belirlenmesi:** Methemoglobinemi tanısını doğrular.
- v. **Akciğer grafisi:** Akciğer grafisi siyanotik bir yenidoğanın değerlendirilmesinde önemli bir tetkiktir. Dekstrocardi ve situs inversusun saptanabilmesi için mide, karaciğer ve kalbin yeri belirlenmelidir. Akciğer parankimal hastalıkların tanısı için infiltrasyon, plevral efüzyon ve kistik adenomatoid malformasyonlar gibi doğumsal anormallikler

açısından bakılmalıdır. Diyaframlardan birinin diğerine göre iki kostadan daha fazla yüksek olması frenik sinir hasarına bağlı diyafram paralizisini gösterebilir. Hava hapsi olan akciğer alanları lobar amfizem veya akciğerin kistik lezyonlarında görülür. Pumoner kanlanmanın azaldığı durumda pulmoner stenoz veya duktusun yeterli olmadığı pulmoner atreziden veya yenidoğanın idyopatik persistan pulmoner hipertansiyonundan şüphe edilmelidir. Akciğer grafisinde kalbin büyüklüğü ve şekline bakılarak bazı hastalıklar için ipucu elde edilebilir: kalbin sabo şeklinde olması Fallot tetralojisini, yumurta şeklinde olması BAT' 1, belirgin kardiyomegali bulunması Ebstein ve kardan adam manzarası total pulmoner venöz dönüş anomalisini düşündürülebilir.

- vi. **Elektrokardiyografi (EKG):** EKG kardiyak aritmilerin tanısı için önemlidir. Doğumsal kalp hastalıklarının tanısında sağ derivasyonların baskınlığı ve sağ ventrükül hipertrofinin varlığı nedeniyle solunumsal problemlerin kalp hastalıklarından ayırt edilmesinde yardımcı olamamaktadır. BAT gibi çok önemli birtakım kalp hastalıklarında tamamen normal olabilir.
- vii. **Hiperoksi testi:** Hiperoksi testi siyanotik bebeklerde pulmoner ve kalp hastalıklarının ayırıcı tanısının yapılmasında önemlidir. Bu test oda havasında veya %100 oksijen ile oksijen satürasyonu %85'in altında olan yenidoğanlarda kardiyak ve pulmoner nedenleri ayırt etmek için kullanılan bir yöntemdir. Hiperoksi testi uygulanırken arteriyel kan gazı kullanılır, nabız oksimetre kullanılmaz.

Hiperoksi Testinin Uygulaması

1. Sağ radial arterden oda havasında arteriyel kan gazını değerlendirmek için kan alınır.
2. Daha sonra %100 oksijen verilerek 10-15 dakika sonra tekrar kan gazı alınarak oksijen satürasyonu ve PaO₂ kontrol edilir.
3. Arteriyel kan gazında PaO₂ >200 mmHg ise solunum kaynaklı, PaO₂ <100 mmHg ise siyanotik kalp hastalığı olduğu düşünülür.

Sonucun Yorumlanması

1. Arteriyel pO₂'de yükselme olması (PaO₂> 300 mmHg) sağdan sola şantın olmadığını gösterir. Oksijen satürasyonu pulmoner (PaO₂> 150 mmHg) ve nörolojik sebeplerde (PaO₂> 150 mmHg) belirgin artar. Methemoglobinemide oksijen satürasyonu düşük kalırken PaO₂> 200 mmHg olur.
 2. Doğumsal kalp hastalıklarında oksijen satürasyonunda belirgin artış olmaz (PaO₂< 100 mmHg). Paralel dolaşımın ve azalmış pulmoner kan akımının olduğu kalp hastalıklarında oksijen basıncı 50 mmHg'nın altında kalır. Trunkus arteriyozus gibi pulmoner kan akımının artmış olduğu siyanotik doğumsal kalp hastalıklarında da arteriyel oksijen basıncında 100-150 mmHg gibi belirgin bir artış olabileceği akılda tutulmalıdır.
- viii. **Ekokardiyografi:** Fizik muayenede kalp hastalığı düşünülürse, hiperoksi testi kardiyolojik bir hastalıkla uyumlu bulunursa ekokardiyografi uygulanır.

Tedavi

a.Havayollarının açık tutulması, solunum desteğinin sağlanması

b.Derhal damar yolu açılarak intravenöz sıvı verilmeye başlanmalı, enteral beslenme sonlandırılmalı, vücut ısısı kontrol altına alınmalıdır. Genel durumu kötü olan bebeklerde hipoglisemi kaçınılmazdır, bu nedenle kan şekeri bakılmalı ve 55 mg/dL'nin üzerinde tutulmalıdır. Solunum sıkıntısı olan hastalarda bir havayolu açacağı konulmalı, gerekli durumlarda ventilatör desteği sağlanmalıdır. Ağır asidoz saptanırsa sodyum bikarbonat infüzyonu verilmelidir. Mümkün olan bebeklerde umbilikal ven ve arter kateterizasyonu yapılarak hızlı bir santral damar yolu elde edilebilir. Kalp hastalığı olan veya genel durumu bozuk bebeklerde hipokalsemi sıklıkla görülür ve iyonize kalsiyum düzeylerine göre kalsiyum tedavisi uygulanır.

c.Muhtemel risklerine rağmen hastalara oksijen desteği verilmelidir (5). Term bebeklerde bile kısa süreli (30 dakika) aşırı oksijene maruz kalınması oksidatif stresi artırarak akciğer parankim ve vasküler fonksiyonlarını bozabilir (5). Bundan dolayı % 100 oksijen verilmesinden kaçınılmalıdır. Oksijen tedavisine % 40-60 oranında başlanmalıdır. Bu nokta oksijen tedavisine yeterli yanıt vermeyen ve kalp hastalığı ve PGE1 ihtiyacı olma olasılığı yüksek olan bebekler için özellikle önemlidir. Ayrıca oksijen verilmesinin duktusun kapanmasını hızlandırabileceği unutulmamalıdır. Pulmoner venöz oksijen basıncı fazla yükselemeyeceği için pulmoner kan akımının azaldığı hastalıklarda bu durum daha az önemli olabilir. Hipoplastik sol kalp sendromu gibi karışıklı hastalıklarda siyanoz hafiftir ve sistemik dolaşımın sağlanması için PDA gereklidir. Bu hastalıklarda oksijen verilmesi sadece duktusun kapanmasına neden olmakla kalmaz aynı zamanda pulmoner kan akımını artırıp sistemik kan akımını azaltarak akciğer ödemi artırarak ve sistemik dolaşımdaki kan miktarını azaltarak bebeğin genel durumunun daha fazla bozulmasına sebep olur.

Ventilatör desteğine ihtiyacı olmayan bebeklerde oksijen bir başlık veya nazal kanüllerle verilebilir (6). FiO₂' nin uygun olarak verilmesinin tek yöntemi başlık kullanılmaktadır. Rölatif olarak yüksek akımlar uygun oksijen konsantrasyonu için gerekli olabilir, karbon dioksit birikimi önlenir. Bu yöntemle bebeklerin hareketi kısıtlandığı için uzun süreli oksijen ihtiyacı olan bebeklerde tercih edilmez. Oksijen genellikle nazal kanülle verilir. Bu yöntemin dezavantajı bebeğin kanül çevresinden bir miktar oda havası almasıdır. Bu nedenle nazal kanülle % 100 oksijen verilemez ve nazofarinkteki oksijen konsantrasyonu kanül girişindeki oksijen miktarından çok daha düşük olur. Verilen oksijen miktarını belirleyen etkenler oksijen konsantrasyonu ve kanüldeki akım hızıdır. Bu nedenle verilmesi gereken oksijen miktarı nabız oksimetre ile oksijen satürasyonu bakılarak ayarlanmalıdır.

e.Pulmoner kan akımının veya yeterli karışımın sağlanması için duktusun açık kalması gereken hastalara PGE1 verilmelidir. PGE1 devamlı infüzyonla verilir, dozu 0.01-0.05 mcg/kg/dakikadır ve hastanın klinik durumuna göre titre edilerek artırılır veya azaltılır. PGE1' in en önemli yan etkisi apnedir ve bazı bebeklerde entübasyon gerekli olabilir. PGE1 infüzyonu başladıktan kısa bir süre sonra bebeğin başka bir merkeze taşınması gerekiyorsa entübasyonu öneren klinikler vardır. Diğer yan etkileri, yüzde kızarıklık ve ishaldir. Prostaglandin verilmesi için kesin bir kontrendikasyon bulunmamaktadır. Ancak total pulmoner venöz dönüş anomalisi olan bebeklerde pulmoner ödemi artırabilir.

f.Methemoglobinemi tanısı konulduğunda tedavi için metilen mavisi kullanılır (yenidoğanlarda doz % 1' lik solüsyondan 0,3-1 mg/kg doz 3-5 dakika içerisinde verilir.) Tedavi 30 dakika içerisinde etkisini gösterir.

g.Enfeksiyon saptanmışsa uygun antibiyotik tedavisi planlanır.

Kaynaklar

1. Sasidharan P. An approach to diagnosis and management of cyanosis and tachypnea in term infants. *Pediatr Clin North Am* 2004;51(4):999–1021.
2. Steinhorn RH. Evaluation and management of the cyanotic neonate. *Clin Pediatr Emerg Med* 2008; 9 (3):169-175.
3. Kashyap S. Approach and management of cyanotic newborn:Guidance for primary caretakers. *Gujarat Medical Journal* 2010; 65:94-96.
4. Farrow KN, Fliman P, Steinhorn RH. The diseases treated with ECMO: focus on PPHN. *Semin Perinatol* 2005;29(1):8–14.
5. Saugstad OD, Ramji S, Vento M. Oxygen for newborn resuscitation: How much is enough? *Pediatrics* 2006;118(2):789–792.
6. Frey B, Shann F. Oxygen administration in infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88(2):F84– F88.

Öğrenim Hedefleri

1. Siyanoz nedeniyle başvuran bir yenidoğanın değerlendirilmesi,
2. Siyanoz nedeniyle başvuran bir yenidoğanda ayırıcı tanının yapılması ve acil tedavisinin planlanması
3. Hiperoksi testinin tanıdaki yeri ve öneminin tartışılması

ÇOCUKLARDA KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ

Prof. Dr. R. Ertürk Levent¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji BD,

Öğrenim Hedefleri:

1. Çocuklarda konjestif kalp yetmezliği nedenlerinin yaşlara göre dağılımının öğrenilmesi
2. Klinik tanıda semptomların bilinmesi
3. Medikal tedavinin yan etkileri ile birlikte öğrenilmesi

Konjestif kalp yetmezliği (KKY), kalbin dokulara gereksinimlerini karşılayacak miktarda kanı pompalayamaması ya da venöz dönüşü sağlayamaması sonucu oluşan sistemik ve pulmoner konjesyon ile karakterize klinik bir durumdur.

Patofizyoloji

Kalp yetmezliği kontraktilite, preload (ön yük) ve afterload (art yük) arasındaki dengenin bozulmasıdır. Ventriküllerin kontraksiyon güçlerinin azalmasına bağlı olarak gelişen sistolik fonksiyon bozukluğu sonucunda ortaya çıkabildiği gibi bozulmuş diyastolik fonksiyon sonucu, hem sistolik, hem de diyastolik fonksiyonlarda birlikte görülebilecek bozukluk sonucu da ortaya çıkabilir. Kalp yetmezliğinde, kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında bozulmanın yanı sıra, çeşitli nörohumoral sistemler de aktive olmakta, periferik değişiklikler gelişmekte, kompanzasyon mekanizmalarındaki aşırıya giden bir kısır döngünün de etkisi ile klinik tablo ortaya çıkmaktadır.

Nedenler

Konjestif kalp yetmezliği, konjenital veya kazanılmış kalp hastalıklarına bağlı gelişebilir.

Konjenital kalp hastalıkları

Çocuklarda hacim (VSD, PDA, EYD) veya basınç (Aort koarktasyonu, Aort stenozu) yüklenmesi ile beraber olan konjenital kalp hastalıkları, kalp yetmezliğinin en sık nedenidir (Tablo 1). Kalp yetmezliği defektin tipine ve çocuğun yaşına göre değişir. VSD, PDA gibi geniş soldan sağa şanlı hastalarda pulmoner vasküler rezistansın düştüğü 6-8. haftalarda sık görülür.

Tablolarda KKY'nin tüm nedenleri özetlenmiştir.

Tablo 1. Konjenital kalp hastalıklarında kalp yetmezliği nedenleri

Yaş	Hastalık
Doğumda	Hipoplastik sol kalp (HSKS) Geniş sistemik A-V fistül
İlk hafta	Büyük arter transpozisyonu Küçük prematürelde PDA HSKS Total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi (TAPVD) Sistemik A-V fistül, kritik Aort ve pulmoner stenoz
1-4 hafta	Aort Koarktasyonu Kritik Aort stenozu VSD, PDA
4-6 hafta	VSD, PDA Endokardiyal yastık defekti
6 hafta sonrası	VSD, PDA

Tablo 2. Yenidoğanda kalp yetmezliği nedenleri

<u>Kalp defektleri</u>	
Doğumda	Hipoplastik sol kalp sendromu Şiddetli TY Sistemik AV malformasyon
İlk hafta	BAT Prematürite+PDA TAPVDA
1-4 hafta	Kritik AS yada PS Aort koarktasyonu
<u>Kalp dışı nedenler</u>	
	Doğum asfiksisi hipoglisemi, hipokalsemi anemi fazla sıvı sepsis
<u>Primer miyokardial hastalıklar</u>	
	Miyokardit KMP (diabetik anne bebekleri)
<u>Kalp hızı sorunlar</u>	
	SVT (supraventriküler taşikardi) AF (atrial fibrilasyon) AV blok

Kazanılmış Kalp Hastalıkları

Metabolik anormallikler; hipoksi, asidoz, hipoglisemi, hipokalsemi özellikle yeni doğanlarda KKY'ne neden olur.

Endokardiyal fibroelastoz, miyokardın nadir primer hastalığıdır, ilk 1 yaşında bulgu verir.

Viral miyokarditler, 1yaşın altında küçük çocuklarda sıktır ve ağır gidişlidir.

Akut romatizmal ateş, özellikle kapak yetersizlikleri ile beraberdir.

Dilate kardiyomiyopatiler

Onkolojik hastalıklar, özellikle doksorubisin tedavisi alan hastalarda yıllar sonra bile ortaya çıkabilir.

Müsküler distrofi ve Friedreich ataksisi kardiyomiyopati yaparak neden olabilir..

Supraventriküler taşikardi, tam kalp blokları, ciddi anemi, Akut poststreptokoksik glomerulonefrit (akut hipertansiyon ve sıvı yükü) ve solunum yetmezliği de KKY nedenleri arasında sayılabilir.

Klinik bulgular

Kalp yetmezliği hastalarında öykü önemlidir. Kötü ve zayıf beslenme, kilo almada azlık ve soğuk terleme özellikle infantlarda sıktır. Daha büyük çocuklarda solunum sıkıntısı, kolay yorulma ve gözkapaklarında şişlik diğer bulgular olabilir. KKY bulguları, miyokard performans bozukluğu, pulmoner konjesyon ve sistemik venöz konjesyon bulguları olmak üzere üç bölümde incelenebilir:

Miyokard performans bozukluğuna bağlı;

- taşikardi,
- gallop ritmi,
- kardiyomegali,
- zayıf periferik nabızlar ve buna bağlı soğuk ve soluk ekstremiteler,
- artmış sempatik uyarı bulguları (gelişme geriliği, soğuk ve nemli cilt).

Pulmoner konjesyona bağlı;

- takipne, dispne
- wheezing,
- raller,

Sistemik venöz konjesyona bağlı;

- hepatomegali,
- boyun venlerinde distansiyon,
- göz kapaklarında ödem

Laboratuvar testleri

KKY' ye ait spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. KKY' li hastalarda Hemogloblin azalırken, sedimantasyon hızı fibrinojen azalmasına bağlı olarak azalır. Kan gazı ve PH değerlendirmeleri önemlidir. Natriüretik peptid ölçümleri tanı ve izlem de faydalı olabilir. Ağır kalp yetmezliğinde idrar miktarı azalırken albüminüri ve hematüri saptanabilir. Elektrokardiyografi (EKG), tanısal değeri kısıtlıdır. Altta yatan problemler hakkında bilgi verebilir. İyon değerlendirmeleri, digital etkisi ve toksisitesi ve ritm sorunları açısından çok

değerlidir. Telekardiyografide genellikle kardiyomegali izlenir. Ekokardiyografi sol ventrikül fonksiyonlarının gösterilmesinde son derece değerlidir. Ekokardiyografi etiolojide ki sorun tanımlanabilir. Ayrıca tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi açısından faydalı olur.

Tedavi

KKY tedavisinde altta yatan neden ortadan kaldırılmalı, presipite edici faktörler (anemi, infeksiyon vb.) önlenmeli ve kalp yetmezliği kontrol altına alınmalıdır

Genel yaklaşım

- * Solunum sıkıntısını azaltmaya yönelik oturma pozisyonu
- * %40-50 nemli oksijen
- * Morfin sulfat (0,1-0.2 mg/kg/doz, SC, gereksinime göre her 4 saatte bir) sedasyon amaçlı kullanılabilir.
- * Büyük çocuklarda tuz kısıtlaması (<0,5 g/gün)
- * Hastanede yatan hastalarda günlük kilo takibi

İlaç tedavileri

Diüretikler

KKY' li hastalara hemen verilecek hızlı etkili bir diüretik semptomları belirgin derecede düzeltebilir. Hızlı etkili diüretikler henle loopunda etkilidirler ve özellikle akut tedavide tercih edilen seçeneklerdir (furosemid). Kronik kullanımda Aldosteron antagonistleri ya da tiazid grubu tercih edilebilir. Diüretik kullanırken iyon dengesizlikleri ve hipokalemik alkaloz açısından dikkatli olunmalıdır. En sık kullanılan diüretikler hidroklorotiazid (2-4mg/kg/gün, 2-3 doz), furosemid (İV: 1 mg/kg/doz, oral:2-3 mg/kg/gün, 2-3 doz) ve spironolaktondur (1-3 mg/kg/gün, 2-3 doz).

İnotropik ilaçlar ajanlar

Özellikle akut tedavide pozitif inotrop olarak katekolaminler tercih edilebilir. Bu grupta epinefrin (0,1-1 mikrogr/kg/dk), isoproterenol(0.1-0.5 mikrogr/kg/dk), dobutamin (2-8 mikrogr/kg/dk) ve dopamin (5-10 mikrogr/kg/dk) İV olarak kullanılabilir. Kronik tedavilerde ise digitaler kullanılabilir.

Digital

En sık kullanılan digital glikozidi digoksinidir. Digoksinin KKY' deki yaşlara göre dozları Tablo 3'de verilmiştir. Yüklemede total dozu 12-18 saatte rahatlıkla verilebilir. Pratik olarak kilo ve yaşa göre hesaplanan total digitalizasyon dozunun yarısı hemen, dörtte biri 6-8 saat sonra, dörtte biri 6-8 saat sonra verilerek yükleme yapıldıktan sonra idame tedavisi son dozdan 12 saat sonra 12 saat ara ile idame tedavisi total dozun sekizde biri olacak şekilde ayarlanır (digoksin damla, 1mg digoksin damla=60 damla; digoksin ampul, 0.5 mg/2 ml) (İntravenöz yapılacak dijitalizasyonda, total dozun %75'i alınır).

Tablo 3. Oral digoksin dozları (mikrogr/kg)

Yaş	Total doz	İdame doz
Prematür	20	5
yeni doğan	30	8
2 yaş altı	40-50	10-12
2 yaş üstü	30-40	8-10

Dijitalizasyon ve toksisite için en önemli takip EKG ileidir. Bu nedenle digitalizasyon öncesi bazal EKG ve serum elektrolit düzeylerinin görülmesi önerilmektedir. EKG değişiklikleri Tablo 4'te verilmiştir. Ayrıca hipokalemi ve hiperkalsemi dijital toksisitesine neden olabilir.

Tablo 4. Digital ve EKG değişiklikleri

Digital Etkisi (toksikite anlamına gelmez)

- QTc de kısalma (en erken bulgu)
- ST segmentinde çökme ve T amplitüdünde azalma
- Kalp hızı yavaşlaması

Toksikite

- PR uzaması
- Ağır bradikardi ve blok
- Supraventriküler ritimler
- Ventriküler aritmiler

Unutulmamalıdır ki digoksin intoksikasyonu tanısı klinik bir karardır. Öyküde fazla alım, iştahsızlık, mide bulantısı, kusma, ishal, huzursuzluk, sersemlik, halsizlik, daha büyük çocuklarda görme problemleri gibi bulgular varsa, kalp yetmezliği kötüleşiyorsa, EKG bulguları varsa ve serum digoksin düzeyi yüksekse (2 ng/ml üstü) digoksin intoksikasyonu düşünülmelidir. Eğer hastada digoksin intoksikasyonu düşünülüyorsa; digoksin kesilmeli, diüretikler çok gerekli değilse kullanılmamalı, devamlı EKG monitörizasyonu yapılmalı, glukoz potasyumsuz verilmemelidir. Saptanan aritmiler varlığında ise nedene yönelik anti aritmik tedavi başlanmalıdır.

Afterload Azaltıcı İlaçlar

Kalp yetmezliğindeki kompanzasyon mekanizmalarıyla özellikle vazokonstrüksiyonla (sempatik tonus artışı, katekolaminlerde artış ve renin-anjiotensin sistem aktivasyonu) kardiyak output düşebilir. Bu kalp yetmezliğini artırıcı olarak rol oynar. Afterload azaltıcı ajanlar bu nedenlerle sıklıkla kullanılmaktadır. Arteriel vazodilatatörler(hidralazin), venodilatatörler (nitrogliserin) ve miks olanlar (kaptopril, enalapril) bu gruptadırlar. Özellikle pratikte en sık miks grup (anjiotensin dönüştürücü enzim inhb.) kronik olarak kullanılmaktadır. Son dönemlerde fosfodiesteraz inhibitörleri (milrinon) ve Kalsiyum duyarlaştırıcılar (levosimendan) özellikle cerrahi sonrası yetmezliklerde sık kullanılan ilaçlardır. .

Cerrahi Tedavi

İlaç tedavilerine rağmen, birkaç hafta veya ay içerisinde, konjestif kalp yetmezliği kontrol altına alınamaz ise, ve altta yatan yapısal bir kalp hastalığı var ise, bu kalp hastalığının palyatif veya tam düzeltici cerrahi işlemler ile kontrol altına alınması gerekir.

Sonuç ve Özet

Çocuklarda KKY sık karşılaşılan, yaşa göre neden ve tedavileri değişen, medikal tedaviden cerrahi tedaviler hatta kalp nakline kadar giden bir süreci anlatır. Tanı ve tedavide dikkatle davranılmalı, izlemde de bunun kronik bir süreç olduğu unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Park M. Congestive heart failure. In: Park: Pediatric Cardiology for Practitioners, 5th ed. Philadelphia, Mosby, 2008: chapter 27.
2. Shaddy RE, Danny PJ. Chronic heart failure. Anderson RH ed. In: Anderson Pediatric Cardiology, 3rd edition. Philadelphia, Elsevier, 2010. Pp 257-268
3. Levent E. Konjestif Kalp Yetmezliği. Kansoy S ed. In: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Meta Basım, İzmir, 2014: 715-711

ÇARPINTILI ÇOCUK HASTAYA YAKLAŞIM

Prof. Dr. Naci Ceviz¹

¹ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

ÖĞRENİM HEDEFLERİ:

Okuyucu;

1. Çocuklarda çarpıntı nedenlerinden en sık görülenleri sayabilmelidir
2. Çarpıntı yakınması ile gelen çocukta yapılması gereken temel tanısal yöntemleri bilmelidir
3. Çarpıntı yakınması ile gelen çocukta uygulanan tedavi yaklaşımlarını bilmelidir.

TANIM

Çarpıntı kalbin rahatsızlık verecek ölçüde hızlı ve/veya güçlü olarak attığını fark etmek şeklinde tanımlanır. Hastalar veya aileler bu durumu genellikle kalbi(m) hızlı atıyor, kalbi(m) titriyor, kalbi(m) tekliyor, kalbi(m) göğsümden çıkacak gibi oluyor, kalbi(m) kuş uçar gibi hızlı atıyor, kalbi(m) duruyor şeklinde tarif ederler.

SIKLIK

Çarpıntı Çocuk Kardiyolojisi polikliniklerine sık başvuru nedenleri arasında yer almakla birlikte hastaların önemli bir kısmı nonkardiyak nedenlidir. Saarel ve arkadaşları çarpıntı yakınması olan çocuk hastalarda transtelefonik elektrokardiyografi (EKG) kullanarak yaptıkları çalışmada, hastaların %49.5'inde izlem süresinde yeni olay kaydedemediklerini, %42.2'sinde benign aritmiler kaydettiklerini ve %8.3'ünde supraventriküler taşikardi (SVT) kaydettiklerini bildirmektedir. Çarpıntı yakınması ile acil polikliniklere başvuran hastalar arasında önemli aritmi yakalanma oranı, bu yakınma ile polikliniklere başvuranlardan belirgin şekilde daha yüksektir.

ETKİLEYEN FAKTÖRLER/NEDENLER

Kalp hızını ve kontraktilesini etkileyen klinik sorunlar çarpıntı hissinin oluşmasına neden olmaktadır. Tablo 1’de çocuklarda sık görülen çarpıntı nedenleri verilmiştir.

Tablo 1: Çocuklarda sık görülen çarpıntı nedenleri

Yaşamı tehdit eden kardiyak nedenler	Sık nedenler
Aritmiler: Wolf-Perkinson-White sendromu, uzun QT sendromu, yapısal (konjenital veya kazanılmış) kalp hastalıkları vb	Atriyal erken vuru Ventriküler erken vuru Ateş Anemi
Hipertrofik kardiyomiyopati	Egzersiz
Miyokardit	Dehidratasyon
Sinüs nod disfonksiyonu	Emosyonel stres
Kalıcı kalp pili fonksiyon bozukluğu	Anksiyete panik atak
Yaşamı tehdit eden non-kardiyak nedenler	Hiperventilasyon sendromu
Hipoglisemi	İlaça bağlı: kafein, bitkisel ürünler, diyet destekleri, albuterol, izotretinoin
Toksinlere maruziyet	
Feokromositoma	Postural ortostatik taşikardi sendromu
	Diğer nedenler
	Kapak tutulumun eşlik ettiği akut romatizmal ateş
	Hipertiroidi
	Mitral kapak prolapsusu

Aritmiler: Normal kalpli çocuklarda aritmi çarpıntının oldukça seyrek bir nedenidir. Buna karşın cerrahi olarak düzeltilmiş kardiyak problemi olan çocuklarda sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Hem bradiaritmiler hem de taşiaritmiler çocuklarda çarpıntı nedeni olabilir. Supraventriküler taşikardili (SVT) çoğu infant beslenme zorluğu, solukluk veya solunum sıkıntısı gibi belirtilerle başvurur. Buna karşın SVT çocuklar arasında en sık görülen non-sinüs taşikardi tipidir ve konuşabilen çocuklarda en sık başvuru nedeni çarpıntıdır. Normal kalpli çocuklarda ventriküler taşikardi (VT) nadir olarak görülmektedir.

Çocuklarda semptomatik bradikardi sıklıkla solunum yetersizliğinin neden olduğu hipoksiye bağlıdır. Sinüs nod disfonksiyonu, Mobitz tip II veya tam atriyoventriküler blok çoğunlukla

yapısal kalp hastalığı olan çocuklarda ve kalıcı kalp pili fonksiyon bozukluğu olan çocuklarda görülmektedir.

Miyokardit: Sıklıkla virüslerin neden olduğu miyokardit, bradikardi veya ateşin derecesinden bağımsız sinüs taşikardisine veya değişik tiplerde SVT ve VT'ye neden olarak çarpıntı yakınmasına yol açabilir.

Hipertrofik kardiyomiyopati: Bu hastalar özellikle ağır egzersiz sırasında ortaya çıkan atriyal fibrilasyon veya VT'nin neden olduğu çarpıntı ve senkop ile başvurabilirler.

Hipoglisemi: Hipogliseminin erken belirtileri hipoglisemiye cevap olarak gelişen otonomik değişikliklere bağlıdır. Çarpıntının eşlik ettiği taşikardi, terleme, halsizlik, titreme, sinirlilik veya açlık hissi gibi belirtiler genellikle nörolojik belirtilerin ortaya çıkışından önce görülen öncül belirtilerdir.

Zehirlenmeler: Karşılaşılan toksinin etkisine bağlı olarak yaşamı tehdit eden taşikardi veya bradikardi görülebilir.

Feokromositoma: Bu hastalıktaki klasik semptom üçlüsü episodik baş ağrısı, terleme ve taşikardidir.

Artmış metabolik hız: Ateş ve anemi metabolik hızın artmasına neden olur. Oluşan sinüs taşikardisi ve hiperdinamik kardiyak aktivite çarpıntıya neden olabilir.

Katekolamin salınımı: Egzersiz, hipoglisemi, emosyonel stres ve psikiyatrik bozukluklar (anksiyete, panik atak vb) çarpıntıya neden olabilir.

Hiperventilasyon: Hiperventilasyonu olan hastalarda sıklıkla eşlik eden semptomlar dispne, göğüste sıkışma hissi, göğüs ağrısı, parestezi ve çarpıntıdır (sıklıkla "koşan at" şeklinde tanımlanır). Hastalarda sıklıkla önemli bir kardiyak ve pulmoner probleme ait bulgu yok ise de onlar belirtilerin çok ciddi bir problemden kaynaklandığını düşünürler ve kaygılıdır. Hiperventilasyon atağı sırasında EKG'de nadiren T dalga değişiklikleri (ST segment çökmesi ve T dalga düzleşmesi gibi) görülebilir.

İlaça bağlı: Toksinlere maruziyetin aksine ilaca bağlı çarpıntı, kalp hızını veya kontraktilitesini artıran ve semptomimetik veya antikolinergik özellikleri olan ilaçlarla meydana gelir. Albuterol, kafein, tütün, öksürük ve soğuk algınlığı ilaçları, efedra içeren diyet destekleri, bitkisel ilaçlar, enerji içecekleri, eğlence ilaçları (*recreational drugs*), ve izotretinoin.

Postural ortostatik taşikardi sendromu: Postural ortostatik taşikardi sendromu ayağa kalkınca hipotansiyon olmaksızın kalp hızında belirgin yükselme (>30/dak artış) olmasıdır ve ortostatik intoleransın bir formudur. Postural ortostatik taşikardi sendromu geç kızlarda

yaygın olarak görülen bir durumdur ve çarpıntı, anksiyete, baş dönmesi ve titreme gibi belirtiler görülür.

Atriyal erken vuru (AEV): Benign bir aritmi olan AEV'lar farklı atriyal odakların erken depolarizasyonun kaynaklarıdır. Hastalar sıklıkla kalplerinin durup tekrar çalıştığını ifade ederler.

Ventriküler erken vuru (VEV): Farklı ventriküler odakların erken depolarizasyonundan veya reentryden kaynaklanan VEV'lar gerekli testlerle yapısal kardiyak bozukluk olmadığı gösterilirse genellikle benign aritmilerdir.

Diğer nedenler:

- Hipertirodi çocuklarda sıklıkla çarpıntı, terleme, kilo kaybı gibi belirtilerle prezente olur.
- Akut romatizmal ateşli çocuklarda ateş ve pankardit taşikardiye neden olan klinik özellikleridir.
- Mitral kapak prolapsuslu hastalarda mitral yetersizliğinin derecesinden bağımsız olarak çarpıntı, göğüs ağrısı ve senkop gibi belirtilerle başvurabilirler.

Tanı Kriterleri: Klinik ve Laboratuvar

Tanısal yaklaşımda temel amaç hayatı tehdit eden durumları hızlıca tanımlamak ve ilk tedavileri uygulamaktır. Bunun için dikkatle hikâyeye alınmalı, detaylı bir fizik muayene yapılmalıdır. Çarpıntı yakınması ile gelen her hastada 12-derivasyonlu yüzey EKG çekilmeli ve dikkatle değerlendirilmelidir. Yalnızca öykü, fizik muayene ve EKG'den elde edilen bilgilerle olguların yaklaşık üçte birinde tanıya ulaşmak mümkün olacaktır.

Öykü:

Başlangıç yaşı: Süt çocukluğundan beri ataklar halinde çarpıntılar tarif eden bir kişide SVT olasılığı fazladır. Ataklar halinde çarpıntılarının adölesan dönemde başlamış olması SVT yanında konjenital uzun QT sendromu ve Brugada sendromuna işaret edebilir.

Çarpıntıyı tanımlama biçimi: Mümkünse çarpıntı sırasındaki kalp hızı, ritmin düzenli olup olmadığı ve çarpıntı sırasında baş dönmesi, bulantı, halsizleşme gibi ilave belirtilerin olup olmadığı hakkında bilgi edinilmelidir.

- Ani başlayıp aniden sona eren, kalp hızının yüksek olduğu çarpıntı yakınması daha çok reentry mekanizması ile meydana gelen SVT ve VT'ye
- Yavaş yavaş artan ve yavaş yavaş sonra eren (ısınma, soğuma periyotları) çarpıntı yakınması artmış otomatisiteye bağlı olarak ortaya çıkan sinüs taşikardisi ve ektoptik atriyal ve ventriküler taşikardilere
- Kalp hızının yüksek ve ritmin düzensiz olduğu çarpıntılar atriyal fibrilasyona

- Kalbin aniden durur gibi olduğunun ifade edilmesi supraventriküler veya ventriküler erken vurulara
- Eğilmiş durumdan doğrulurken çarpıntının ortaya çıkması ve yatınca çarpıntının sonlanması atriyoventriküler nodal reentry mekanizması ile ortaya çıkan SVT'ye işaret eder.

Senkop ile ilişki: Senkop veya presenkopun eşlik ettiği çarpıntı yakınması ciddi aritmi yönünden dikkatli incelenmelidir.

Egzersiz ile ilişki: Ağır egzersiz sonrası çarpıntı beklenen bir bulgudur. Ancak hafif bir egzersiz sonrasında bile ortaya çıkan çarpıntı akla kalp yetersizliği, anemi, tirotoksikoz gibi durumları akla getirmelidir. Ayrıca kişinin belirgin derecede kondüsyon eksikliğinin varlığı da bu tabloyu açıklayabilir. Çocuklarda seyrek görülmekle birlikte bu hastalarda uygunsuz sinüs taşikardisi de akılda tutulmalıdır.

Bazı ciddi kardiyak aritmilerin egzersiz ile tetiklenebileceğini bilmek önemlidir. Özellikle efor sırasında ortaya çıkan çarpıntıya senkop da eşlik ediyor ise katekolaminerjik polimorfik VT ve uzun QT sendromu gibi genetik aritmi sendromları hatırlanmalıdır.

Eşlik eden hastalıklar: Diyabeti olan bir hastada çarpıntılarının hipoglisemi ataklarına, guatri olan bir hastada hipertiroidiye, psikiyatrik problemleri olan hastada hastalığın kendisi veya tedavi amacıyla kullanılan ilaçlara, talasemisi olan bir hastada mevcut anemiye bağlı olabileceği hemen akla gelecektir.

Eşlik eden diğer belirtiler: Terleme, baş ağrısı, kızarıklık ve hipertansiyonun eşlik ettiği çarpıntı feokromositomaya işaret eder. Sıcağı tolere edememe ve terlemenin eşlik etmesi hipertirodiye işaret eder.

İlaçlar ve alışkanlıklar: Hastanın kullanmakta olduğu tüm ilaçlar öğrenilmelidir. Sempatomitik ilaçlar, vazodilatörler ve antikolinerjikler kalp hızını artırır. Beta blokerlerin ani kesilmesi benzer yakınmalara yol açabilir. QT aralığını uzatan ilaçlar (antiaritmikler, makrolit grubu antibiyotikler, antihistaminikler vs) kazanılmış uzun QT sendromu yaparak çarpıntı ve bayılmaya neden olabilir. Çarpıntı yakınmasına yol açabileceğinden sigara ve yasadışı uyuşturucu kullanımı sorgulanmalıdır. Son yıllarda genç erişkinler arasında kullanımı artan kahve tüketimi yönünden bilgi alınmalıdır. Acil kliniklerde astım atağı gibi durumların tedavisinde kullanılan beta stimulanların taşikardi yapıcı etkileri akılda tutulmalı ve hastanın yeni ortaya çıkan yakınmalarının bununla ilişkili olabileceği unutulmamalıdır.

Fizik muayene:

Klinik durumu kötü görünen hastalar hipoksi, hioglisemi ve hemodinamik instabilite açısından hızla değerlendirilmelidir.

Hasta başvurduğunda çarpıntı yakınması devam ediyor ise kalp hızı hemen saptanmalı ve ritmin düzenliliği belirlenmelidir. Hasta yakınması varken yakalandığı için tanısal açıdan hastanın hemodinamik durumu izin veriyor ise diğer sistem muayeneleri ile zaman kaybedilmeden mümkünse 12 derivasyonlu yüzey EKG çekilmeli, mümkün değilse kardiyak monitörden ritm kaydı alınmalıdır. Böylece ritm tanımlaması yapılabilecek ve buna göre değerlendirme yönlendirilebilecektir.

Hasta başvurduğunda çarpıntı yok ise bu durumda olası nedenlere yönelik olarak detaylı sistemik muayene yapılmalıdır. Kardiyak muayene eşlik eden yapısal kalp hastalıklarına ait bulguları belirlemek açısından dikkatle yapılmalıdır. Diğer sistemlerin değerlendirilmesi ekstrakardiyak nedenleri belirlemek açısından önemlidir.

Vital bulgular

- Taşikardi kalp hızının hastanın yaşına göre normalin üzerinde olması olarak tanımlanmalıdır. Spesifik yaş gruplarına göre kalp hızı değerlerinin verildiği değerler kullanılabilir. Bununla birlikte şu değerleri kullanmak pratik fayda sağlar; infantlar için (<2 yaş) >160/dak, çocuklarda (2-10 yaş) >140/dak, 10 yaşın üzerindeki çocuklar ve adölesanlarda >100/dak.
- Bradikardi hastanın yaşına göre beklenen değerden daha düşük kalp hızı varlığıdır veya infantlarda <90/dak, çocuklarda <70/dak ve adölesanlarda <60/dak kalp hızı olmasıdır.
- Ayağa kalkmakla hipotansiyon olmaksızın kalp hızında dakikada >30 artış olması postural ortostatik taşikardiye işaret eder
- Yaşa göre kan basıncının yüksek olması anksiyete, panik atak, hiperventilasyon veya feokromositoma olan çocuklarda görülebilir.
- Geniş nabız basıncı ile birlikte hipertansiyon varlığı hipertiroidiyi düşündürür.
- Ateş varlığı miyokardit ve akut romatizmal ateş ile ilgili diğer belirtiler yönünden değerlendirmeyi gerektirir

Kardiyovasküler bulgular

- Çarpıntısı olan stabil çocukların çoğunda kardiyovasküler sistem muayenesi normaldir
- Ateş ve anemisi olan hastalarda kısa sistolik üfürüm duyulabilir
- Yapısal kardiyak bozukluğu olan hastalarda kardiyak problemin tipine ve neden olduğu hemodinamik bozukluğa göre değişen muayene bulguları saptanacaktır.
 - Mitral kapak prolapsusu olan hastalarda oturmak ve ayağa kalkmakla belirginleşen midsistolik klik ve geç sistolik mitral yetersizliği üfürümü
 - Akut romatizmal ateşli hastalarda mitral ve aort yetersizliği üfürümü
 - Konjenital kalp hastalıklı hastalarda defektin tipine göre üfürüm duyulması gibi

Nonkardiyak bulgular

- Konjonktival solukluk anemiye işaret eder
- Guatr ile birlikte olan veya olmayan egzoftalmus hipertiroidiye işaret eder
- Hiperventilasyonlu hastalarda genellikle belirgin bir etyoloji olmaksızın iç çekme vardır.
- Takipne ile birlikte akciğer alanlarında raller varlığı sol kalp problemlerinin neden olduğu akciğer ödemine işaret eder
- Hepatomegali ve juguler venöz dolgunluk varlığı miyokardit veya konjenital kalp hastalığı gibi nedenlere bağlı sağ kalp yetersizliğine işaret eder
- Kızarıklık ile birlikte terleme feokromositomaya işaret eder
- Yaşamı tehdit eden bulguların olmamasına rağmen ciddi emosyonel stres varlığı anksiyete, panik atak ve hiperventilasyonlu hastalarda görülür

Ek değerlendirme yöntemleri:

İlk değerlendirmede elde edilen verilere dayanarak hekim çarpıntının kardiyak veya kalp dışı bir nedene bağlı olabileceği yönünde fikir geliştirecektir. İlk bulgular kalp dışı veya nonaritmik kardiyak bir nedene işaret ediyor ise bu nedene yönelik olarak daha ileri klinik ve laboratuvar değerlendirmeler yapılması gerekli olacaktır.

Çarpıntı yakınması olan çocuklarda en çok merak edilen ve aydınlatılması istenen durum olayın kardiyak (aritmik veya nonaritmik) bir nedene özellikle de bir ritm bozukluğuna bağlı olup olmadığıdır. Bu nedenle çarpıntı yakınması ile başvuran her hastada, başvuru anında çarpıntı devam ediyor olsun veya olmasın, 12 derivasyonlu yüzey EKG çekilmeli ve ekokardiyografik değerlendirme yapılmalıdır. Ekokardiyografik değerlendirme tanı almamış yapısal kalp hastalıklarının tanınması açısından son derece değerli bir inceleme yöntemidir. Elektrokardiyografi ise kardiyak ritmi tanımlamanın tek yoludur.

Çarpıntı tanımlayan bir hastayı değerlendiren hekim, anamnez, fizik muayene ve EKG değerlendirmesi sonrasında dört tip durumla karşılaşabilir;

1. Çarpıntı devam etmektedir. Çekilen EKG sinüs taşikardisi olarak değerlendirilmiştir ve hastada kardiyak veya nonkardiyak bir nedene ait ipuçları mevcuttur (ateş, anemi, hipertiroidi, feokromositoma, konjestif kalp yetersizliği vs). Bu durumda değerlendirme nedene yönelik olarak derinleştirilmelidir.

2. Çarpıntı devam etmektedir ve çekilen EKG spesifik bir ritm bozukluğunu göstermektedir (SVT, VT, atriyal veya ventriküler erken atımlar, atriyoventriküler blok vb). Bu durumda geriye düşünülen tanıya yönelik tedavinin başlanması kalmıştır.
3. Çarpıntı durmuştur, ancak EKG’de aritmi potansiyeli taşıyan kardiyak ritm ve iletim bozukluklarına ait bulgular mevcuttur (Wolff-Parkinson-White sendromu, Brugada sendromu, bradikardi, uzun QT sendromu, kısa QT sendromu, erken repolarizasyon sendromu vb). Tanı konulmuştur hasta uygun tedavi seçeneği açısından değerlendirilecektir.
4. Çarpıntı durmuştur. Çekilen EKG normal olarak değerlendirilmiştir. Ancak çarpıntının nedeninin aritmi olabileceği yönünde klinik ipuçları mevcuttur (ani başlayıp biten yüksek hızlı çarpıntı, eforla ortaya çıkan çarpıntı, senkop, presenkopun eşlik ettiği çarpıntı, geri döndürülmüş ani ölüm hikayesi, yapısal kalp hastalığının varlığı vb). Bu hastalarda çarpıntı sırasında kardiyak ritmin kaydedilmesi için daha ileri tanı metodlarına ihtiyaç duyulacaktır. Çarpıntı sırasında EKG kaydı alabilmek için (semptom-ritm korelasyonu) değişik yüzey EKG kayıt metodları kullanılmaktadır. Bunlar;

Egzersiz testi: Çarpıntı yakınması eforla ortaya çıkan hastalarda, efor dispnesine yol açan yapısal kalp ve akciğer hastalıkları gibi sistemik sorunlar ekarte edildikten sonra eforun tetiklediği aritmileri (katekolaminerjik polimorfik VT, uzun QT sendromu, tetiklenen aktiviteli VT vb) ortaya çıkarabilmek için belirli protokollerle yapılan egzersiz testi son derece değerli bir tanı yöntemidir. Ayrıca atriyal ve ventriküler erken atımların kalp hızı arttıkça baskılanıp baskılanmadığını kontrol etmek açısından da sıklıkla kullanılmaktadır. Kalp hızı artınca ortaya çıkan aritmiler her zaman ciddi olarak değerlendirilmelidir.

24 saatlik EKG izlemi (Holter izlemi): Çocuklarda kardiyak aritmiler sık tekrarlamadıkları için tekrarlayan çarpıntıları olan hastalarda Holter izleminin semptom-ritm korelasyonu açısından tanısal değeri düşüktür. Ancak yapısal kardiyak bozukluğu olan hastalarda kümülatif kalp hızını değerlendirmek, sinüs nod disfonksiyonuna ait ipuçlarını yakalamak ve her gün yakınmaları olan hastalarda semptom-ritm korelasyonunu sağlamak açısından değerli bir tanı yöntemidir.

Harici olay kaydediciler: 15-30 gün süre ile hasta üzerinde kalan ve hastanın çarpıntı sırasında geriye ve ileriye dönük, nispeten kısa süreli EKG kayıtları almasını sağlayan teknik, nispeten sık tekrarlayan çarpıntıları olan çocuk hastalarda semptom-ritm korelasyonunu sağlamakta son derece değerli bir yöntemdir. Cihazların hastanın merkeze geri gelmesine ihtiyaç duyan basit türleri yanında, cep telefonu üzerinden hasta uyardığında

veya cihazın kendisi bir aritmi algıladığında uzaktaki merkeze kayıt gönderebildiği türleri de mevcuttur.

İmplant edilen olay kaydediciler: Seyrek ancak senkop, geri döndürülmüş ani ölüm gibi çok ciddi semptomların eşlik ettiği çarpıntı yakınmaları olan hastalarda kullanılan bir yöntemdir. Kalp piline yakın büyüklükte bir kaydedici cihaz pektoral bölgede cilt altına implante edilir. Semptom sonrası harici bir uyarıcı ile cihaz uyarıldığında nispeten uzun süreli geriye ve ileriye dönük kayıtlar alınmakta ve uzaktan veya hasta görülerek telemetrik yöntemle kayıtlar incelenebilmektedir. Ciddi yakınmaları olan hastalarda semptom-ritm korelasyonu açısından tanısız değeri oldukça yüksek bir yöntemdir.

Elektrofizyolojik çalışma: Semptom-ritm korelasyonunun yapılamadığı hastalarda veya aritmi potansiyeli taşıyan hastalarda (WPW sendromu, ameliyat edilmiş konjenital kalp hastalıklı hastalar, kardiyomyopati hastalar vb) transözefageal veya intrakardiyak elektrofizyolojik çalışma değişik aritmilerin varlığını kardiyak elektriksel uyarı ile ortaya çıkarabilmektedir.

Korunma ve Tedavi:

Çarpıntı yakınmasıyla acil servise başvuran bir hasta ilk olarak yaşamı tehdit eden bir tablonun olup olmadığı, hemodinamik durumun stabil olup olmadığı, aritmi varlığı varsa ne tür bir aritmi olduğu ve acil tedavi gerekip gerekmediği konusunda hızla değerlendirilmelidir. Çarpıntıda tedavi temel olarak nedenin tedavisine yönelik olacaktır. Klinik durumu kötü görünen hastanın hava yolu açıklığı, solunum ve dolaşım açısından hızla değerlendirilmesi ve gerekli acil düzeltici girişimlerin yapılması önceliklidir. İlk değerlendirme hipoksi, hipoglisemi, şok ve aritminin tanınması ve tedavisine yönelik olmalıdır (ilgili konuları gözden geçiriniz). Zehirlenme vakalarında alınan ilaç veya maddenin vücuttan uzaklaştırılması ve kardiyak etkilerinin tedavisine yönelik önlemler alınmalıdır.

Klinik durumu stabil olan ve nonkardiyak veya nonaritmik kardiyak bir sebep saptanan hastalarda bu sorunların tedavisi gerekecektir.

Hikayesinde çarpıntı yakınması olan ancak başvuruda semptomatik olmayan ve kardiyak aritminin tam ekarte edilemediği hastalar semptom-ritm korelasyonunun sağlanması için pediatrik kardiyoloji kliniklerine yönlendirilmeli, bu hastalarda antiaritmik tedavi konusunda acele edilmemelidir. Bu hastalar ayaktan uzun süreli kardiyak ritm izlem araçları ile değerlendirilerek uygun tedavi yöntemleri uygulanacaktır. Bu tip hastalar aşırı çay, kahve tüketiminden kaçınılması konusunda uyarılmalıdır.

Senkopun eşlik ettiği çarpıntı yakınması olan, yapısal kalp hastalığı olan ve kardiyak cerrahi geçirmiş olan hastalarda çarpıntının sebebinin bir kardiyak aritmi olma ihtimali daha yüksektir. Bu hastalar çocuk kardiyolojisi birimlerinde değerlendirilmeli ve gerekirse ileri değerlendirilmelere tabi tutularak uygun tedavileri düzenlenmelidir.

Sonuç ve Özet

- Çocuklarda çarpıntı çoğunlukla kalp dışı nedenlere bağlıdır. Bu nedenle anemnez ve sistemik fizik muayene son derece önemlidir. Senkop ve yapısal kalp hastalıklarının eşlik ettiği hastalarda çarpıntının bir kardiyak aritmeye bağlı olma ihtimali daha yüksektir.
- Çarpıntı sırasında hemodinamik durumun ve aritmi varlığının değerlendirilmesi çok önemlidir.
- Hemodinamik instabilitesi olan hastalarda acil resusitasyon uygulanmalıdır. Çarpıntı yakınması olan ancak başvuruda semptomatik olmayan hastalar semptom-ritm korelasyonunun sağlanması için ek tekniklerle değerlendirilmeli ve tedavi buna göre planlanmalıdır.

Kaynaklar

[Suzan Mazor, Robert Mazor. Approach to the child with palpitations. Up to date. http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-palpitations](http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-palpitations)

[Ginsburg GS, Riddle MA, Davies M. Somatic symptoms in children and adolescents with anxiety disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006;45:1179.](#)

[Wathen JE, Rewers AB, Yetman AT, Schaffer MS. Accuracy of ECG interpretation in the pediatric emergency department. Ann Emerg Med 2005;46:507.](#)

Idorn L. The actual management of common arrhythmias and other ECG abnormalities in children. Minerva Pediatr. 2013;65:473-85.

Saarel EV, Stefanelli CB, Fischbach PS, Serwer GA, Rosenthal A, Dick M 2nd. Transtelephonic electrocardiographic monitors for evaluation of children and adolescents with suspected arrhythmias. Pediatrics. 2004;113:248-51.

AKUT ROMATİZMAL ATEŞ

Prof. Dr. Figen Akalın¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Öğrenim Hedefleri

- Akut romatizmal ateşin bir halk sağlığı problemi olarak öneminin kavranması
- Akut Romatizmal Ateşin klinik bulgularının öğrenilmesi ve tanıya gidilebilmesi
- Akut romatizmal Ateş'in tedavi ve korunma prensiplerinin öğrenilmesi

Tanım:

Akut Romatizmal Ateş (ARA) streptokoklara bağlı üst solunum yolu enfeksiyonunun geç, süpüratif olmayan komplikasyonudur. Diffüz inflamatuvar bağ dokusu hastalığıdır, kalbi, eklemleri, santral sinir sistemini, cilt altı dokusunu ve kan damarlarını tutar. Asıl önemi kalbin tutulmasına bağlıdır.

Sıklık:

Akut romatizmal ateş az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağındaki edinilmiş kalp hastalıklarının en önemli nedenidir. Bugün dünya üzerinde 15600000 romatizmal kalp hastası (RKH) bulunmaktadır. Her yıl 500000 yeni ARA olgusu görülmekte bunların 300000'i RKH tanısı almakta 233000 kişi ARA ya da komplikasyonları nedeni ile kaybedilmektedir. Ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz ülkelerinde görülme sıklığı 100000 de 25-100 arasındadır.

Etkileyen faktörler/nedenleri:

ARA'nın etkeni A grubu beta hemolitik streptokoklardır. Doğada yaygın olarak bulunan Gram(+) mikroorganizmalardır. Duvar yapısındaki glikoprotein yapısındaki grup karbohidratının antijenik özelliklerine göre A, B, C, D, G grubu şeklinde sınıflandırılırlar. Ayrıca hücre membranında bulunan M proteini bakterinin serotipini belirler ve virulansdan sorumludur. Bugün 150'den fazla M tipi belirlenmiştir. Bazı M tipleri nefritojenik (12, 49), bazı M tipleri romatojenik (1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27, 29) olarak adlandırılmakla birlikte, gerçekten romatojenik bir suş olup olmadığı tartışmalıdır. ARA streptokokların neden olduğu üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra % 0.3-3 oranında ortaya çıkar. En sık görüldüğü yaş 5-15 yaş arasındadır. Ancak olguları %3-5 kadarı 5 yaşın altında atak geçirmektedir. Kötü hijyenik koşullar, yoksulluk, ailesel yatkınlık gibi faktörler görülme sıklığını artırır,

streptokok enfeksiyonlarının daha sık görüldüğü ilkbahar ve kış aylarında, streptokok yayılımının kolay olduğu kalabalık olarak yaşanan yerlerde atak sıklığı daha fazladır. Her iki cins ve tüm ırklarda görülme sıklığı benzerdir.

ARA patogenezi tam bilinmese de halen üzerinde en çok durulan mekanizma çapraz reaktivite teorisi. Streptokokların bazı antijenleri ile insan dokusundaki antijenler arasındaki yapısal benzerlik nedeni ile çapraz reaktivite sonucu immün sistemin aktivasyonu ile gelişir. Erken dönemde eksudatif, geç dönemde proliferatif bir inflamasyon vardır. Proliferatif yangının tipik patognomonik belirtisi miyokard dokusu içinde bulunan Aschoff nodülleridir. Tutulan organlarda daha çok perivasküler bir inflamasyon dikkati çeker, hedef doku endotel ve subendotelyal bağ dokusudur.

Tanı Kriterleri:

Akut romatizmal ateşin tanısı klinik bulgulara dayanılarak konulur. Klinik belirtiler streptokoksik boğaz enfeksiyonundan 1-5 hafta sonra ortaya çıkar. Kore geçiren hastalarda latent dönem 6 ay kadar uzun olabilir. Bu süreye latent dönem adı verilir. Tanı için birkaç kez gözden geçirilmiş olan Jones kriterlerinden yararlanır. (Jones kriterleri Tablo1 de gösterilmiştir). Buna göre majör ve minör kriterler belirlenmiştir:

Majör Bulgular:

Poliartrit: En sık görülen majör bulgudur. Hastaların %75-80'inde görülür. Akut bir artrit, birkaç haftadan daha uzun sürmez. Tutulan eklemler şiş, kızamık ve ağrılıdır, fonksiyon kaybı vardır. Genellikle diz, dirsek, ayak bileği, el bileği gibi büyük eklemleri tutar, gezici özellik gösterir, sekel bırakmaz, salisilat ve benzeri non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlara hızlı yanıt verir. Nadiren monoartrit, küçük eklem ya da sakroiliac eklem tutulumu gibi atipik seyir görülebilir.

Kardit: Hastaların %45-50'sinde görülür. Kalıcı sekeller kardiyak tutulumla bağlıdır. Kalbin tüm tabakalarını tutar, "pankardit" adı verilir. Endokarddan perikarda doğru, içeriden dışarıya bir tutulum söz konusudur. Endokard tutulduğunda akut dönemde kapak yetersizliklerine neden olur. En sık tutulan kapak mitral kapaktır, ikinci sıklıkta aort kapağı tutulur. Mitral kapağın tutulmasına bağlı olarak apikal pansistolik mitral yetersizlik üfürümü ve mitral kapağın ödemli olmasına bağlı diyastolik "Carey-Coombs Üfürümü" duyulur. Aort yetersizliğinde ise erken diyastolik aort yetersizliği üfürümü ve "Austin Flint Üfürümü" duyulur. Yıllar içinde tutulan kapaklarda darlık gelişebilir. Çocukluk çağında mitral yetersizlik en sık romatizmal kalp hastalığı iken erişkin yaşta mitral darlık daha sık görülür. Miyokardın tutulması istirahat ve uykuda devam eden, ateşden bağımsız sinüs taşikardisi,

kardiyomegali ve kalp yetersizliğine yol açar. İleti sisteminin tutulması AV bloklar ve diğer aritmilere de neden olabilir. Kardit sırasında ventrikül kontraksiyonlarının bozulmaması ve serumdaki kardiyak enzim ve protein seviyelerinin yükselmemesi nedeni ile bunun gerçek bir miyokardit olmadığı öne sürülmektedir. Perikardit gelişen hastalarda perikard boşluğunda sıvı birikir. Kalp sesleri derinden gelir, frotman duyulabilir. Kardit tipik klinik belirtilerle karşımıza çıkabileceği gibi kronik sistemik hastalık belirtileri ile giden ve uzun süre tanı alamayan “Sinsi Kardit” ya da subklinik kapak yetersizlikleri ancak ekokardiyografik olarak saptanabilen “Sessiz Kardit” şeklinde de görülebilir. Ekokardiyografik olarak tanı alan bu yetersizliklerin fizyolojik kapak yetersizliklerinden ayırt edilmesi önemlidir. İlk atak sırasında kardit gelişen hastalarda tekrarlayan ataklar sırasında da kardit görülme olasılığı yüksektir.

Sydenham Koresi: Hastaların %15’inde görülür. Bazal ganglionların tutulmasına bağlı olarak daha çok kız çocuklarında ortaya çıkar. İstemsiz, sıçrayıcı ekstremit hareketleri, emosyonel labilite, kas güçsüzlüğü, ince motor hareketlerde bozulma, yazının bozulması, düğme ilikleyememe, kas tonusunun sürdürülememesi (süt sağma belirtisi) gibi belirtiler vardır. Geç bir bulgudur, bu nedenle antistreptolizin-O titresi ya da akut faz reaktanları yüksek olmayabilir. Kore tek başına ARA tanısının konulmasını sağlar. Hastalarda sessiz kapak yetersizlikleri çok sıktır ve bunlar da ileride romatizmal kapak hastalığı olarak karşımıza çıkabilir. Bu nedenle hastaların kardiyak açıdan değerlendirilmeleri gerekir.

Eritema marjatum: Hastaların % 5-10’unda görülür. Karditli hastalarda daha sıktır. Gövde ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında çevresi koyu pembe renkli, harita gibi girintili çıkıntılı, ortası soluk, kaşıntısız maküler döküntülerdir. Isı ve basınç uygulanması ile yeni lezyonlar ortaya çıkabilir.

Ciltaltı nodülleri: Hastaların % 2-10’unda görülür. Eklemlerin ekstansör yüzlerinde, oksiputta, kolumna vertebralis ve skapula üzerinde 0.2-2cm çapında sert, ağrısız, mobil şişlikler şeklindedir. Karditli hastalarda daha sık görülür.

Eritema marjatum ve ciltaltı nodülleri majör bulgular olduğu halde tek başına tanı koydurucu değildir.

Minör Bulgular:

Ateş: 38°C üzerinde ise minör kriter kabul edilir. Ateş öyküsü de romatizma sıklığını fazla olduğu toplumlarda minör kriter olarak kabul edilebilir.

Artralji: Önemli bir bulgudur. Ancak artrit varlığında ek bir kriter olarak kabul edilmez.

EKG de PR uzaması: Birinci derece atrioventriküler blok göstergesidir. Karditli hastalarda ileti sistemi tutulabileceğinden ek kriter olarak kabul edilmemelidir.

Akut faz reaktanlarında artış: Lökositoz, Eritrosit sedimentasyon hızı (>60mm/saat) ve C-reaktif protein artışı minör kriter olarak kabul edilir.

Geçirilmiş Streptokok enfeksiyonunun kanıtlanması:

Boğaz kültüründe beta hemolitik streptokokların üremesi ve hızlı antijen testlerinin pozitifliği ya da hasta serumunda streptokokkal antijenlere karşı oluşan antikor titresinin yüksek bulunması geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı olarak kabul edilir. En sık kullanılan yöntem serumda Anti streptolizin-O titresinin yüksekliğidir. Hastaların %85'inde pozitiftir. ASO negatif hastalarda Anti NADaz, Anti DNAaz, Anti Hyaluronidaz gibi diğer antikorlar araştırılır. Ancak klinik bulguları olmayan çocuklarda sadece ASO titresine bakılarak tanı konulmamalıdır. Streptokoklarla boğaz enfeksiyonu geçiren her çocukta enfeksiyonda 1-5 hafta sonra ASO titresi yükselir ve 6 ay kadar yüksek kalabilir. Bu nedenle sağlıklı çocuklarda da ASO titresi yüksek bulunabilir. Dünya sağlık örgütü laboratuvar olanaklarının kısıtlı, ARA sıklığının yoğun olduğu bölgelerde geçirilmiş kızıl öyküsünü de streptokok kanıtı olarak kabul etmektedir.

Değiştirilmiş Jones Kriterlerine göre ilk atak sırasında geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı ile birlikte 2 majör bulgu ya da 1majör ve 2 minör bulgu varsa, tekrarlayan ataklarda da streptokok enfeksiyonu kanıtı ile birlikte 1 major ve birkaç minör bulgu varsa ARA tanısı konulur. Dünya sağlık örgütü ARA'nın sık görüldüğü bölgelerde daha önce ARA geçirmiş olduğu bilinen hastalarda streptokok enfeksiyonu kanıtı ile birlikte 2 minör bulgu ile ARA tanısı konulabileceğini bildirmiştir. Sinsi kardit ve kore saptanan hastalarda ek kritere gerek yoktur.

Son yıllarda ARA sıklığının yüksek olduğu popülasyonlarda farklı tanı kriterlerinin uygulanması gerektiğini öne süren araştırmacılar vardır. Örneğin Avusturalya ve Yeni Zelanda da beyaz popülasyonda ARA sıklığı düşük yerli popülayonda yüksektir. Bu nedenle Jones kriterleri değiştirilerek Avusturalya kriterleri ve Yeni Zelanda kriterleri önerilmiştir. Ana prensip yüksek riskli grupta daha sensitif, düşük riskli grupta daha spesifik tanı kriterleri uygulanması şeklindedir.

Korunma

Daha önce ARA geçirmemiş sağlıklı çocuklarda streptokoklarla oluşan üst solunum yolu enfeksiyonlarının antibiyotiklerle tedavisi Primer korunma olarak adlandırılır. ARA geçirildikten sonra yeniden atak geçirilmesini önlemek amacıyla streptokoklarla kolonizasyonun önlenmesi ise Sekonder korunmadır.

Primer korunma için tek doz Benzatin Penisilin (27 kg altında 600000ü, 27 kg üzerinde 1200000ü im) verilmesi ya da oral PenisilinV ya da Amoksisilin (Çocuklarda 3x250mg, erişkinlerde 3x500mg po) yeterlidir, ayrıca 1. Kuşak Sefalosporinler ya da Eritromisin de kullanılabilir. Belirtilerin başlangıcında itibaren ilk 9 gün içinde verilen antibiyotik tedavisinin ARA gelişimini önlediği düşünülmektedir.

Sekonder korunmada en etkili yöntem 3 haftada bir yapılan Benzatin Penisilin enjeksiyonlarıdır. Hastaların prognozunu değiştirdiği kanıtlanmış tek girişimdir. Profilaksiye kardit geçirmeyen hastalarda 21 yaşına kadar, romatizmal kapak hastalığı devam eden hastalarda ömür boyu devam edilir. Kardit geçiren ancak kapak hastalığı iyileşen hastalarda 10 yıl ya da 25 yaşına kadar profilaksi önerilir. Benzatin Penisili her 3 haftada bir kez 20 kg altındaki çocuklarda 600000ü, 20 kg üzerindeki çocuklarda 1200000ü im olarak verilir. Intramusküler enjeksiyon yapılamayan hastalarda oral Penisilin ya da Eritromisin hergün oral olarak alınabilir.

Tedavi

Dinlenme: Fiziksel aktivitelerin mitral kapak yetersizliğinin artmasında sol ventrikül basıncı ve hacminin etkili olduğu düşünülmektedir bu nedenle karditli hastalarda 4-6 hafta süre ile yatak istirahati önerilir. Artritli hastalarda belirtiler ortadan kalkana kadar aktivite kısıtlaması yeterlidir.

Antibiyotik tedavisi: Antibiyotik tedavisinin amacı boğazda halen var olabilecek streptokokların temizlenmesi ve yeniden kolonizasyonun önlenmesidir. Streptokokların eradikasyonu için akut streptokok tonsillitinin tedavisi ya da primer koruma da uyguladığımız antibiyotik protokolü yeterlidir. Yeniden kolonizasyonun önlenmesi için vakit kaybetmeden sekonder profilaksi başlanmalıdır.

Anti-inflamatuvar tedavi: Kardit geçirmeyen hastalarda ve hafif karditli hastalarda anti-inflamatuvar tedavide Aspirin 80-100mg/kg/gün dozunda başlanmalı, 2-3 hafta tam doz verildikten sonra yavaş yavaş azaltılarak kesilmelidir. Ağır karditli hastalarda Prednisolon 2mg/kg/gün dozunda başlanmalı 2-3 hafta tam doz verilmeli, daha sonra yavaş yavaş azaltılarak kesilmeli, tedavinin son haftasında Aspirin eklenerek, “rebound”un önlenmesi için

bir süre devam edildikten sonra azaltılarak kesilmelidir. İlaç dozları azaltılırken akut faz reaktanları ile yeniden alevlenme açısından takip edilmelidir. Aspirin ve steroid yan etkileri açısından hastalar yakın izlenmelidir. Kalp yetersizliği bulguları saptanan hastalarda Digoksin, diüretik, Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi ilaçlar başlanabilir. Tedaviye cevapsız ağır kapak hasarı olan hastalarda cerrahi tedavi düşünülebilir. Cerrahi tedavi valvuloplasti ya da kapak replasmanı şeklindedir. Kapak replasmanı sonrasında bile ARA'nın tekrarlayabileceği unutulmamalı, profilaksiye devam edilmelidir. Kapak replasmanı bazı hastalar için zorunlu olsa da istenen bir sonuç değildir. Hastaların erken tanınması ve düzenli profilaksi verilmesi ile önlenabilir.

Sonuç ve Özet:

Akut romatizmal ateş ülkemizde ve dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur ve çocuklardaki edinilmiş kalp hastalıklarının en önemli nedenidir. Erken tanı ve tedavi, düzenli profilaksi ile hastaların prognozu değiştirilebilir. Tanı değiştirilmiş Jones kriterleri ile konulur. Buna göre Majör kriterler; poliartrit, kardit, kore, eritema marginatum ve subkütan nodüller; minör kriterler EKG'de PR intervalinin uzaması, artralji, ateş, akut faz reaktanlarında artış şeklindedir. Boğaz kültürü ya da anti-streptokokkal antijenlerin pozitifliği, hasta serumunda antistreptolizin-O titresinin yüksek olması geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtlarıdır. Streptokok enfeksiyonu kanıtı ile birlikte 2 majör ya da 1 majör+2minör kriter ARA tanısını koydurur. Benzatin Penisilin'in 21 günde bir yapılan enjeksiyonları en etkili sekonder korunma yöntemidir ve prognozu değiştirdiği bilinen en önemli girişimdir.

Tablo1:ARA tanı kriterleri:		
Majör Bulgular		
	Poliartrit	
	Kardit	
	Kore	
	Eritema Marginatum	
	Subkütan nodüller	
Minör Bulgular		
	Ateş	38°C ve üzerinde
	Artralji	Artrit varsa ek kriter olarak kabul edilmemeli
	Akut faz reaktanlarında artış	Eritrosit sedimentasyon hızı CRP
	EKG de PR intervalinde uzama	
Geçirilmiş Streptokok enfeksiyonunun kanıtlanması		
	Bogaz kültüründe Grup A beta hemolitik streptokok üretilmesi	
	Hızlı strep A testi pozitifliği	
	Hasta serumunda yüksek ya da artan anti-streptolizinO titresi	
*İlk atak sırasında geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtı ile birlikte 2 majör ya da 1 majör+2minör kriter ARA tanısı konulmasını sağlar		
** Romatizmal kalp hastalığı varsa streptokok enfeksiyonu kanıtı ile birlikte 2 minör kriter tekrarlayan atak tanısının konulmasını sağlar		
***Kore ve sinsi kardit saptanan hastalarda tanı için ek kriter ya da streptokok kanıtına gerek yoktur.		

Tablo 2: ARA profilaksisi		
Primordiyal korunma	Genel sağlık koşullarının iyileştirilmesi Risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, toplumun sosyoekonomik düzeyinin yükseltilmesi, kalabalık yaşam koşullarının iyileştirilmesi, iyi beslenme, sağlık hizmetlerine ulaşımın kolaylaştırılması, boğaz enfeksiyonlarının romatizmaya yolaçabileceği konusunda halkın eğitilmesi	
Birincil (primer) Korunma	Akut streptokok enfeksiyonu saptanan bireylerde	
	Benzatin Penisilin	600000u IM tek doz (27kg ↓)
		1200000u IM tek doz (27 kg ↑)
veya	PenisilinV/Amoksisilin	3x250mg 10 gün çocuklarda
		3x500mg 10 gün erişkinlerde
Penisilin allerjisi varsa	Sefalosporin (1. Kuşak)	
	Klindamisin	
	Azitromisin	
	Klaritromisin	
İkincil (sekonder) Korunma	ARA geçirmiş bireylerde	
	Benzatin Penisilin	600000u 21 günde 1 IM (27kg ↓)
		1200000u 21 günde 1 IM (27 kg ↑)
	Penisilin V	2x250mg PO hergün
	Sulfadiazine	1x0.5gr PO hergün
		1x1gr PO hergün
Profilaksi süresi	Kardit yoksa	21 yaşına kadar/5 yıl
	Kardit var, kalıcı kapak hastalığı yoksa	25 yaşına kadar/10 yıl
	Kapak Hastalığı varsa	Ömür boyu (40 yaş/10 yıl)

KAYNAKLAR:

- 1.Tani LY. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. In Moss and Adams' Heart Disease In Infants Children and Adolescents Including the Fetus and Young Adult. Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF Edds. 8th edition. Wolters Kluver and Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2013; pp: 1303-1330
- 2.Park MK, Acute rheumatic fever. In Pediatric Cardiology for practitioners.Mosby Elsevier, Philadelphia,2008; pp:381-388
3. Akalın F. Akut romatizmal ateş ve yenilikler. Türk Pediatri Arşivi; 2007;42: 85-93

ÇOCUKLARDA AKUT BRONŞİYOLİT TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

Uz. Dr. Güzin Cinel¹

¹ Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi

Öğrenim Hedefleri

- Akut bronşiyolit klinik bulgularını tanımak
- Akut bronşiyoliti klinik olarak skorlayabilmek
- Klinik skora ve hastanın durumuna göre izlem ve tedavisini planlayabilmek

Tanım

Akut bronşiyolit (AB), en sık iki yaşından küçük çocuklarda görülen; sıklıkla viral etkenlere bağlı gelişen inflamasyon sonucu, bronşiyollerde ödem, hücre debrisleri, aşırı mukus sekresyonu, silya kaybı ile karakterize obstrüksiyon yapan; klinikte hışıltı (“wheezing”), öksürük, hızlı solunum, göğüste çekilmeler ve ekspiriumda uzama ile karşımıza çıkan bir alt solunum yolu enfeksiyonu tablosudur.

Sıklık

Akut bronşiyolit sıklıkla kış aylarında epidemilere yol açar. Özellikle düşük sosyo-ekonomik seviyesi olan ailelerde, kalabalık yaşam koşulları olan, evde sigara dumanına maruz kalan ve anne sütü almayan bebeklerde daha sık görülür. Ülkemizdeki sıklığına dair bir veri olmamakla beraber Hall ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde her yıl 5 yaş altındaki 2.1 milyon çocuğun respiratuar sinsityal virüs (RSV) bronşiyoliti nedeniyle tedavi gereksinimi olacağı öngörülmüştür. Son 20 yılda AB nedeni hastaneye yatış gereksinimi artmakla beraber AB’den ölen çocuk sayısı da düşmektedir; ABD’de yılda 500’den az bebek bu nedenle kaybedilmektedir. Bunun nedeni de yüksek riskli bebeklerde RSV immünglobulin ve RSV monoklonal antikorlarının etkili kullanımı olabilir.

Etiyoloji

Akut bronşiyolitin en sık etkeni RSV’dir; bunu rhinovirus izler. Parainfluenza, adenovirus ve *Mycoplasma* da bronşiyolite benzer hastalık yapar. Son yıllarda metapneumovirus ve human bocavirus’un da tek başlarına ya da RSV ile birlikte bronşiyolite neden oldukları gösterilmiştir.

Tanı

Klinik Bulgular

Akut bronşiyolit tipik olarak burun akıntısı, burun tıkanıklığı, öksürük, hafif ateş gibi üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başlar. Bir-üç gün süren bu dönemden sonra hastalık semptomlarının giderek arttığı 2-3 günlük dönemde karakteristik bulgular olan hışıltı, öksürükte artış, solunumun hızlanması ve solunum iş yükünün arttığını gösteren göğüste çekilmeler ortaya çıkar. Huzursuzluk, beslenme güçlüğü ve kusma gözlemlenebilir. Bu bulgular 7-10 gün içinde azalır. Öksürük silyaların rejenerasyonuna kadar haftalarca devam edebilir. RSV ile ateş genelde düşüktür, adenovirüs enfeksiyonlarında ateş yükselebilir. Akut bronşiyolit sıklıkla kendi kendini sınırlayıcıdır. Genellikle hastalık hafif veya orta şiddette geçirilir. Hastaların çoğunun hastaneye yatırılması gerekmez ve 28 gün içinde iyileşirler.

Karakteristik fizik muayene bulguları; takipne, interkostal ve subkostal retraksiyonlar, sibilan ronkuslar ve ekspiratuar wheezing'dir. Ek oskültasyon bulguları olarak ekspiriumda uzama, kaba veya ince raller duyulabilir. Hiperekspansiyona bağlı göğüs ön-arka çapı artabilir; perküsyonla hiperrezonans alınabilir. Nabız oksimetre ile hipoksemi (oda havasında O₂ saturasyonu < %92) sıklıkla saptanabilir. Diğer sistem bulgularından, konjunktivit, otit ve farenjit de bazı hastalara eşlik edebilir. Bazı çocuklarda akciğerlerdeki aşırı havalanmaya ya da gelişen kalp yetmezliğine bağlı olarak karaciğer kosta kenarını normalden daha fazla geçebilir. Hastalık şiddetini değerlendirmek, izlemi, tedaviyi ve hastaneye yatış ihtiyacını belirlemek için hastanın genel durumu, dakikadaki solunum ve nabız sayısı, göğüste çekilmelerin varlığı ve oksijen ihtiyacı düzeyine göre bir sınıflandırma kullanılır (**Tablo 1**).

Hastalığın ağırlığı ve/veya hastaneye yatırma ihtiyacı; hidrasyon düzeyinin (örneğin sıvı alımı, idrar çıkarımı), solunum sıkıntısı bulgularının (takipne, burun kanatlarının solunuma katılması, retraksiyonlar, hava açlığı), siyanoz, letarji ve apne varlığının değerlendirilmesi ile belirlenir. Ağır hastalığı olan çocuklarda solunum iş yükü artmıştır (subkostal, interkostal ve supraklavikular retraksiyonlar, burun kanatlarının solunuma katılması ve ekspirasyonda inleme), siyanotik görülebilirler ve periferel perfüzyonları azalmıştır. Havayolları belirgin şekilde daralmışsa ya da artmış solunum iş yükü yorulma veya solunum yetmezliğine yol açmışsa wheezing duyulmayabilir. Yüksek riskli bebeklerde hastalık daha ağır seyreder ve hayatı tehdit edici olabilir. Üç aydan küçük bebekler, prematür bebekler (<34 hafta gestasyonel yaş), immün yetmezlik, kistik fibrozis, kardiyopulmoner veya nöromusküler hastalığı olan çocuklar yüksek risk grubundadır. Bu grup hastalar apne epizodları, ağır solunum sıkıntısı ve solunum yetmezliğine yatkındırlar. Daha fazla yoğun bakım izlemi ve mekanik ventilasyon gereksinimi gösterirler. Üç aylıktan küçük bebekler, gestasyonel yaşı

34 haftadan küçük olan 1 yaşın altındaki hastalar, orta-ağır dereceli AB olan hastalar hastaneye sevk edilmelidir. Hastaneye yatış ölçütleri **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Laboratuvar Bulguları

Akut bronşiyolit tanısı öykü, klinik bulgular ve fizik muayene bulguları ile konur. Tanısal laboratuvar testleri AB'li çocukların değerlendirilmesinde rutin olarak endike değildir. Ateşi olan AB'li çocuklarda eşlik edebilecek bakteriyel enfeksiyon olasılığının değerlendirilmesi için bazen tam kan sayımı kullanılabilir. Akut bronşiyolitli çocuklarda kan beyaz küre sayısı genellikle normal ya da hafif yüksek olup, periferik yaymada lenfosit hakimiyeti vardır.

Radyolojik incelemeler: Akut bronşiyolitli çocuklarda rutin akciğer grafisi çekilmesi önerilmez. Akciğer grafisi klinik kararı genellikle etkilemez ve hastalık progresyonu tahmininde etkili değildir. Hastaneye yatırılan çocuklarda beklenen oranda iyileşme olmadığında, hastalığın ağırlığı daha ileri incelemeler gerektirdiğinde veya başka bir tanıdan şüphelenildiğinde akciğer grafisi çekilebilir. Akut bronşiyolitli hastalardaki akciğer grafisi bulguları her iki akciğerde havalanma fazlalığı (7 kostadan fazla havalanma, kostaların düzleşerek paralel hale gelmesi, diyafragmada düzleşme, mediasten ve kalp alanında küçülme, yan grafide retrosternal hava mesafesinde artış), peribronşiyal infiltrasyonlar ve atelektaziler görülebilir. İkincil bakteriyel enfeksiyonlara bağlı olarak konsolidasyonlar gelişebilir.

Mikrobiyolojik incelemeler: Spesifik viral ajanları göstermek için rutin testler, özellikle hastaneye yatırılmadan izlenen hastalarda hastalık yönetimi ve sonuçlarını etkilemeyeceğinden önerilmez. Ancak, acil servis izleminde ve hastanede yatış sırasında viral etiyolojik ajanın gösterilmesinin antibiyotik kullanımında azalmayı sağladığı bilinmektedir. Hastaneye yatırılan hastalarda etken virüsün saptanması ile hastaların izole edilmesi, nazokomiyal enfeksiyonların önlenmesine katkı sağlar. Ayrıca spesifik antiviral tedavi gereken durumlarda da faydalı olabilir.

Etiyolojik tanı gerekliliğinde RSV enfeksiyonu tanısında nazal aspirat örnekleri kullanılabilir. RSV, parainfluenza, adenovirüs ve influenza virüs için hızlı antijen testleri kullanılabilir. Akut bronşiyolite neden olan bu virüsler için ayrıca immünfloresan testler de vardır. Viral kültür ve polimeraz zincir reaksiyonları (PCR) etiyolojik ajanın tanımlanmasında kullanılabilir diğer yöntemlerdir.

Ayırıcı Tanı

Akut bronşiyolit, virüslerin tetiklediği wheezing, astım alevlenmeleri, yabancı cisim aspirasyonu, gastroözefageal reflü, pnömoni, konjestif kalp yetmezliği, kistik fibrozis gibi çocuklarda wheezing yapan diğer nedenlerden ayırt edilmelidir. Bu hastalıkların bir çoğuna, iyi alınmış bir öykü ve dikkatli bir fizik muayene ile tanı konabilir.

Tedavi

Akut bronşiyolit, sağlıklı bebek ve çocuklarda kendini sınırlayan bir hastalıktır. Tedavi çoğunlukla semptomatiktir ve tedavinin amacı gerekli oksijenizasyonu ve hidrasyonu sağlamaktır. Hastalar gelişebilecek komplikasyonlar açısından yakından izlenmelidir. Akut bronşiyolit havayolu ödemi ve respiratuar epitelin dökülmesi ile karakterizedir. Bu nedenle nazal sekresyonların aspire edilmesi geçici rahatlama sağlayabilir; ancak farinks ve larinksin rutin derin aspirasyonunu destekleyen kanıt yoktur. Buhar tedavisi ve öksürük şuruplarının tedavide yeri yoktur. Akut bronşiyolitli çocuklarda hastalığın ağırlığına göre tedavi yaklaşımı

Şekil 1'de özetlenmiştir.

Destek tedavisi

Oksijen Tedavisi: Akut bronşiyolitli hastalarda O₂ saturasyonu izlenmeli ve %93'ün üzerinde tutulmalıdır. Böylece doku hipoksisi, kalp yetmezliği ve solunum sıkıntısının artması önlenmiş olur. Bu amaçla nemlendirilmiş O₂ nazal kanülle (maksimum akım hızı 2L/dk) ya da maske ile (minimum akım hızı 4L/dk) verilebilir.

Beslenme ve sıvı Tedavisi: Bebekler tolere edebildikleri sürece oral beslenmeye devam edilmelidir. Özellikle anne sütünün devamı çok önemlidir. Solunum sıkıntısı ve aspirasyon riski nedeniyle güvenli beslenmede zorluk çeken orta ve ağır AB'li hastalarda intravenöz sıvılar verilmelidir. Hastalar dehidratasyon ve kalp yetmezliği açısından yakından izlenmelidir. Ayrıca AB'li hastalarda olabilecek uygunsuz antidiüretik hormon salgımasına ikincil sıvı retansiyonu olasılığı vardır; bu nedenle klinisyenler sıvı dengesini kurmada dikkatli davranmalıdırlar.

Göğüs fizyoterapisi: Akut bronşiyolitli bebeklerde vibrasyon ve perküsyon tekniklerini de içeren değişik tiplerdeki göğüs fizyoterapisinin hastanede kalış süresi, oksijen ihtiyacı ve ağırlık skoru üzerinde değişiklik yapmadıkları gösterilmiştir.

Farmakolojik tedaviler

Bronkodilatörler: Akut bronşiyolit tedavisinde bronkodilatörlerin (α ve β adrenerjik ajanlar) kullanımı tartışmalıdır. Yeni yapılan iki sistematik değerlendirme sonuçları, nebülize bronkodilatörlerin AB tedavisinde etkili olmadıklarını, O₂ saturasyonunu, hastaneye başvuru sıklığını, hastanede kalış süresini ve evde düzelleme zamanını iyileştirmediklerini göstermiştir. İnhalasyon salbutamolün hafif ve orta ağırlıktaki AB’de klinik skorda kısa süreli orta derecede iyileştirme etkisi vardır. Bu tedavinin hipoksiyi ve solunum sıkıntısını artırıcı etkisi olduğu bilindiğinden hışıltısı olan hastalarda tek doz denenebilir; fayda görmüyorsa tekrarlanmamalıdır.

Bir diğer adrenerjik ajan olan nebülize epinefrinin ayaktan izlenen hastalarda pozitif klinik etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Epinefrin, α -adrenerjik etkisi ile bronşiyol duvarında vazokonstriksiyon yaparak mikrovasküler sızıntı ve mukozal ödemi azaltır. Ayrıca β -adrenerjik etkisi ile bronkodilatör etki sağlar. Ayaktan izlenen hastalarda klinik skoru iyileştirdiği, ilk 24 saatte hastane başvuru sıklığını azalttığı, acil poliklinikten daha çabuk taburcu edilmesine katkı sağladığı gösterilmiştir. Ancak daha sonraki klinik skor, O₂ ihtiyacı, hastaneye yatış gereksinimi, hastanede yatış süresi, relaps oranı üzerine plasebo ya da albuterol tedavisinden daha etkin olmadığı gösterilmiştir. Kısa süreli olumlu etkilerinden dolayı, acil servise başvuran veya yatırılan orta-ağır bronşiyolitli vakalarda inhale salbutamol tedavisine alternatif olarak kullanılabilir. Ülkemizde rasemik epinefrin bulunmamaktadır; yerine adrenalın ampul (L-epinefrin, 1/1000’lik adrenalın ampul, 1mg/1cc) taşikardi, aritmi ve hipertansiyon yapıcı etkilerine dikkat edilerek nebülizatörle verilebilir. Bu konu ile ilgili yeterli çalışma olmaması, etki süresinin kısa olması ve potansiyel yan etkileri nedeni ile nebülize epinefrinin evde kullanımı önerilmemektedir.

Bir antikolinergik olan ipratropium bromidin AB’de iyileştirici etkisinin olmadığı bilinmektedir.

Kortikosteroidler: Steroidler anti-inflamatuar etkileri olduğundan teorik olarak havayollarındaki inflamasyon ve ödemi azaltacakları düşünülerek AB için hastaneye başvuran hastalarda sıklıkla (%60) kullanılmaktadır. On yedi çalışma ve 2596 hasta içeren bir meta-analizde, 2 yaş altındaki çocuklarda AB tedavisi için sistemik ve inhale glukokortikoid tedavisi kullanımı değerlendirilmiş; hastaneye başvuru sıklığı, hastanede kalış süresi, 12 saat sonraki klinik skorları ve tekrar hastane başvurularında herhangi bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir. Akut bronşiyolit nedeni ile mekanik ventilatör ihtiyacı olan çocuklarda glukokortikoidlerin etkinliğini değerlendiren bir başka meta-analizde de mekanik ventilasyon ve hastanede yatış süresi üzerine de etkisi olmadığı gösterilmiştir. Rutin kullanımı

önerilmemekle birlikte ağır bronşiyolit durumlarında sistemik steroid 1 mg/kg/gün, tek doz, birkaç gün verilebilir. Randomize kontrollü çalışmalarda ve meta-analizlerde, inhale kortikosteroidlerin (budesonid, flutikazon, deksametazon) semptom süresini, tekrar başvuru oranlarını, veya daha sonraki wheezing epizodlarını azaltmada etkili olmadıkları gösterilmiştir.

Antibiyotikler: Akut bronşiyolit tedavisinde antibiyotikler rutin olarak kullanılmamalıdır. Makrolidlerin anti-inflamatuar ve immünmodülatör etkilerinden dolayı AB tedavisinde faydalı olabileceği ileri sürülmektedir. Randomize kontrollü bir çalışmada, AB'li çocuklarda makrolidlerin herhangi bir yararı olmadığı gösterilmiş, kullanılmaması gerektiği ve gereksiz kullanımının antibiyotik direncini artıracaklığı belirtilmiştir. Rehberlerde sadece AB'li çocuklarda pozitif idrar veya kan kültürü, akciğer grafisinde konsolidasyon veya akut otitis media gibi bakteriyel ko-enfeksiyon kanıtları varsa antibiyotik kullanımı önerilmektedir.

Antiviral ajanlar: Akut bronşiyolit için genellikle spesifik anti-viral tedaviler önerilmez. Sentetik bir guanozin analogu olan ribavirin, AB tedavisinde çalışılan tek antiviral tedavidir. Mekanik ventilasyon ve hastanede kalış sürelerini azalttığı gösterilmiş olsa da ribavirinin RSV bronşiyoliti tedavisinde rutin kullanımını destekleyecek veriler yetersizdir. İlaç verilmesinin zorluğu, özel nebulizatöre ihtiyaç duyması, bakım verenlere karşı potansiyel sağlık risklerinin ortaya çıkabilmesi, pahalı olması bu tedavinin çok seçilmiş hastalara verilecek şekilde kısıtlanmasını gerektirmiştir. RSV bronşiyoliti olduğu gösterilmiş ağır hastalarda veya ağır hastalık riski taşıyanlarda (immün yetmezlik veya hemodinamik olarak önemli kardiyopulmoner hastalık) kullanılabilir. Tedavi 6 g/gün, 3-7 gün boyunca günde 12-18 saat süre ile yapılır. Çevredeki hamile sağlık personeli için teratojeniktir.

Diğer tedaviler: Helium ve oksijen gazlarının karışımı ile elde edilen inhale heliox, lökotrien antagonistleri, rekombinant human DNAz, nitrik oksit gibi değişik tedavilerin AB tedavisinde belirgin yararı gösterilmemiştir. Sürfaktan tedavisinin mekanik ventilatördeki hastalarda ventilatörde kalma ve yoğun bakımda izlem sürelerini kısalttığı gösterilmiştir. Nebülize %3-5'lik hipertonic salin kullanımının AB tedavisinde güvenilir olduğu ve hastanede kalış süresini kısalttığı, klinik skorlarda iyileşme sağladığı gösterilmiştir

Korunma

Bronşiyolitten korunmada genel önlemler olan kapalı ortamlarda sigara içiminin engellenmesi, el yıkanması, anne sütü ile beslenmenin desteklenmesi, sekresyonlar yoluyla hastalığın diğer çocuklara yayılmasını önlemek için maske kullanılması aile bireyleri ve hastane personeline anlatılmalıdır. Son yıllarda birçok hastalıkta olduğu gibi vitamin D eksikliğinin viral solunum yolu enfeksiyonları ve RSV ilişkili bronşiyolit sıklığını artırdığı gösterilmiştir. Gebelik döneminde annelere ve/veya bebeklere vitamin D desteği verilmesi RSV ilişkili bronşiyolit riskini azaltır.

RSV'yi nötralize etme yeteneği olan bir monoklonal antikor olan palivizumab ile profilaksinin, RSV enfeksiyonlarıyla ilişkili hastaneye yatış sıklığını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Pahalı olması nedeniyle 2 yaş altındaki tüm hastalara uygulanması önerilmez. Palivizumab Ekim-Mart ayları arasında kabul edilen RSV sezonu boyunca 1 ay aralarla bir hasta için her yıl en fazla 5 doz ve maksimum 2 yaşa kadar uygulanmaktadır. Türkiye'de yüksek RSV riski taşıyan çocuk hastalarda RSV'nin neden olduğu ciddi alt solunum yolu hastalığının önlenmesinde aşağıdaki hastalara palivizumab ile profilaksi önerilmektedir:

- a) RSV sezonu başlangıcından önceki son 6 ay içinde kronik akciğer hastalığı (KAH) için medikal tedavi (ek oksijen, bronkodilatatör, diüretik veya kortikosteroid) gereksinimi olan 2 yaşın altındaki çocuklarda,
- b) 28.nci gebelik haftasında veya daha erken doğmuş olan, RSV sezonu başlangıcında 1 yaştan küçük olan KAH tanılı veya tanısız tüm bebeklerde,
- c) 29-32 gebelik haftasında doğmuş olan, RSV sezonu başlangıcında 6 aylıktan küçük olan KAH tanılı veya tanısız tüm bebeklerde,
- d) RSV sezonu başlangıcında 1 yaşından küçük; siyanotik doğuştan kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği tedavisi gerektiren asiyanotik doğuştan kalp hastalığı olan bebekler, Opere edildiği halde rezidü hemodinamik bozukluk nedeniyle konjestif kalp yetersizliği tedavisi almaya devam eden bebekler, önemli pulmoner hipertansiyonlu bebekler (sistemik basıncın %50'sinden fazlası) ve hemodinamik bozukluk nedeniyle tedavi alması gereken kardiyomiyopati bebeklerde kullanılır.

Sonuç ve Özet

Akut bronşiyolit 2 yaş altındaki çocuklarda en sık görülen viral solunum yolu enfeksiyonudur; en sık etken RSV'dir. Hastalığın klinik olarak skorlanması tedavi ve izlem için gereklidir. Akut bronşiyolit, sağlıklı bebek ve çocuklarda kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Prematüre doğan hastalar, 12 haftadan küçük olan bebekler, bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis ve hemodinamik olarak önemli konjenital kalp hastalığı olanlar komplikasyonlar açısından risk altındadır. Hastalığın tedavisi genellikle semptomatiktir; tedavinin amacı yeterli oksijenizasyonu, beslenmeyi ve hidrasyonu sağlamaktır.

Kaynaklar

- 1- Teshome G, Gattu R, Brown R. Acute bronchiolitis. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(5):1019-34.
- 2- Yalçın E, Karadağ B, Uzuner N, Yüksel H, Gürkan F, Altıntaş DU, Dağlı E, Tanaç R, Çokuğraş H. Türk Toraks Derneği Akut Bronşiyolit Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. *Türk Toraks Dergisi.* 2009;10(Ek1):3-7.
- 3- Da Dalt L, Bresan S, Martinolli F, Perilongo G, Baraldi E. Treatment of bronchiolitis: state of the art. *Early Hum Dev.* 2013;89 Suppl 1:S31-6.
- 4- Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, Fischer-Langley G. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997-2006. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(1):5-9.
- 5- Committee on Infectious Diseases. From the American Academy of Pediatrics: policy statements-modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics.* 2009;124(6):1694-701.

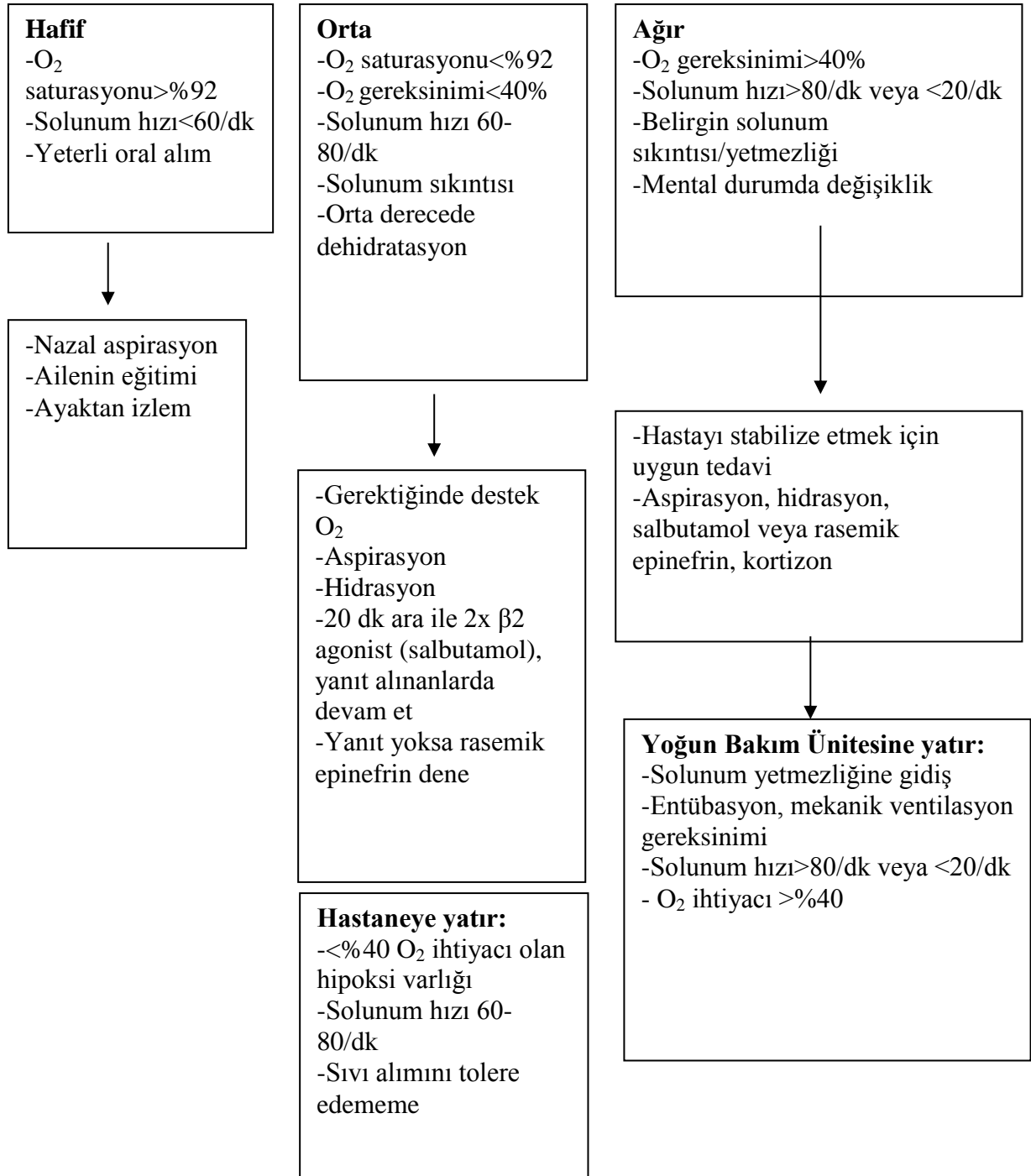
Tablo 1. Akut bronşiyolitte sınıflandırma

	Hafif	Orta	Ağır
Apne	Yok	Yok	Var
Solunum sayısı/dakika	<50	50-70	>70
Nabız/dakika	<140	140-160	>160
Retraksiyonlar	Hafif	Orta	Ağır
SaO₂	>%93	%86-92	<%85
Siyanoz	Yok	-	Var
SaO₂>93 için gerekli FiO₂	-	0.21-0.4	>0.4

SaO₂: Oksijen saturasyonu, FiO₂: İnspire edilen havadaki oksijen yüzdesi

Tablo 2. Akut bronşiyolitte hastaneye yatırma endikasyonları

Servis	Yoğun Bakım Ünitesi
Solunum hızı >60/dakika	Solunum sıkıntısının ağırlaşması
Retraksiyonlarla birlikte artmış solunum iş yükü	Toksik görünüm
Oda havasında oksijen saturasyonu <%92	Letarji
Siyanoz	FiO ₂ ihtiyacının 40% üzerinde olması
Apne	Hiperkapni
Altta yatan kronik akciğer hastalığı olan, özellikle destek O ₂ almakta olan hastalar	
Hemodinamik önemli konjenital kalp hastalığı veya pulmoner hipertansiyonu olan hastalar	
İmmün yetmezlikli bebekler	
Oral alımı yetersiz olanlar (Olağan günlük alımının en az 50% azalması)	
Akciğer grafisinde atelektazi, konsolidasyon varlığı	
Sosyal endikasyon	



Şekil 1. Klinik sınıflandırmaya göre önerilen tedavi algoritması.

ÇOCUKLARDA TÜBERKÜLOZ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

Prof.Dr. H. Uğur Özçelik¹

¹ *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.*

Öğrenim hedefleri

Bu yazıyı okuduklarında okuyucular

- Dünyada ve Türkiye’de çocuk ve erişkinlerde tüberküloz (TB) sıklığını ve sorunun boyutunu
- Çocuklarda TB tanısını
- Çocuklarda TB koruyucu tedavisini
- Çocuklarda TB tedavisini öğreneceklerdir.

Tanım

Çocukluk çağı TB’nu 3 ana evrede ele almak gerekir. Temas, enfeksiyon ve hastalık

Temas

- Çocuklar TB’u genellikle erişkin veya ergen akciğer TB’u olan bireylerden alırlar. Bu nedenle TB düşünülen bir çocukta böyle bir temasın olup, olmadığı sorgulanmalıdır.
- Çocukların TB ile teması genellikle ev içinde olmakla birlikte, okul, kreş, bakımevi veya çocuğun bulunduğu diğer kapalı alanlarda olabilir.
- Temas aşamasında Tüberkülin Deri Testi (TDT) genellikle negatiftir. Temas sonrası eğer basiller inhale edilmişse TDT pozitifleşmesi 2-12 hafta sonra gerçekleşir.
- Temas aşamasında çocuğun fizik muayene bulguları ve akciğer grafisi normaldir.

Enfeksiyon

- Basillerin akciğerlere inhale edilmesinden sonra bölgesel olarak bir çoğalma gösteriler ve primer odağın drene olduğu lenf bezlerine ve lenfo-hematojen yol ile diğer organlara taşınırlar.
- Lenfatik sistemin olaya katılması ile beraber oluşan bağışıklık yanıtının yanı sıra, geç tip aşırı duyarlılık yanıtı oluşur. Bağışıklık yanıtının oluşması ile primer odak sınırlandırılır. Önce kazeöz hale gelen lezyonlar genellikle kalsifikasyon ile iyileşmeye gider.
- Latent TB enfeksiyonu denilen bu durumda, TDT veya interferon gama salınım testleri (İGST) pozitiftir.
- TB hastalığına dair klinik ve genellikle radyolojik bulgular yoktur. Akciğer grafilerinde akciğer parankimi ve lenf nodlarında kalsifikasyon görülebilir.

- Latent enfeksiyonu olan çocuklar bulaştırıcı değildir.
- Latent enfeksiyonu olan çocuklarda en sık ilk 2 yılda olmak üzere latent enfeksiyonun hastalığa dönem riski vardır.

Hastalık

- Akciğerlerde çoğalan basiller sınırlandırılmazsa TB hastalığı ortaya çıkar.
- Enfekte olan çocuğun yaşı ne kadar küçük ise hastalık gelişme riski o kadar yüksektir.
- Malnütrisyon, D vitamini yetersizliği, bağışıklık sistemini baskılayan hastalıklar (diabet, kronik böbrek yetmezliği) ve ilaçlar (kortikosteroidler, kanser ilaçları) TB enfeksiyonunun hastalığa dönüşme veya TB'nin reaktivasyon riskini arttırır .
- Akciğer parankiminde infiltrasyon ve bölgesel lenf bezlerinde büyüme görülür.
- Bazı hastalarda akciğerlerde yaygın TB görülebileceği gibi eşlik eden akciğer dışı TB'a ait bulgular da görülebilir.
- Kanıtlanmış akciğer tüberkülozu olan çocukların %90'ında TDT pozitifdir. Hastalığa ait klinik ve radyolojik bulgular vardır.

Sıklık

- Dünyada TB insidansı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2013 raporuna göre yüz binde 128'dir
- Türkiye'de TB insidansı T.C Sağlık Bakanlığı 2012 Türkiye'de Verem Savaş Raporuna göre 2010 yılında yüz binde 22.5'dir.
- Dünya'da DSÖ 2013 raporuna göre 0-14 yaş grubunda tahmin edilen yeni tüberküloz vaka sayısı 530.000 dir ve bu çocukların 74.000'nün tüberkülozdan öldüğü tahmin edilmektedir.
- Türkiye'de T.C Sağlık Bakanlığı 2012 Türkiye'de Verem Savaş Raporuna göre 0-14 yaş grubu çocukların tüm olgulara oranı %5.5'dir.

Etkileyen faktörler

- Malnütrisyon
- D vitamini eksikliği
- Düşük sosyo-ekonomik durum
- Bağışıklığı baskılayan hastalıklar ve ilaçlar

Tanı kriterleri

Hastalığa ait klinik bulgular

- Akciğer tüberkülozu olan bebekler (0-12 ay) ve ergenlerde belirti ve bulgular diğer yaş gruplarındaki çocuklara göre daha yüksek oranda görülür.
- İki haftadan uzun süren kuru öksürük, sub febril ateş, gece terlemesi, iştahsızlık, halsizlik, azalmış aktivite, kilo almada zorluk veya kilo kaybı ve gelişme geriliği görülebilir.
- Paratrakeal lenf bezlerinin büyümesi sonucu bronşial obstruksiyon gelişen bazı bebekler ve küçük çocuklarda bölgesel hışıltı (wheezing) veya solunum seslerinde azalma veya belirgin solunum sıkıntısı gibi bulgular klinik tabloya eşlik edebilir.
- Çocuklarda lenfo-hematojen yayılım sık olduğundan akciğer dışı organların tutulumu fazla görülür ve bunlara ait klinik bulgular eşlik edebilir.
- Akciğer dışı organ tüberkülozu olguları arasında en sık lenf bezi tüberkülozu görülür.

Hastalığa ait Radyolojik Bulgular

- Çocuklarda akciğerdeki primer odağın yerleştiği yere göre paratrakeal, hiler veya subkarinal lenf bezlerinde büyüme görülebilir.
- Çocukluk çağı tüberkülozunda en sık görülen radyolojik bulgu tek taraflı lenfadenopati ve aynı tarafta konsolidasyondur.
- Çocuklarda lenf bezi büyümesi önemli bir radyolojik bulgu olduğu için yan akciğer grafileri mutlaka çekilmelidir.
- Bazı çocuklarda özellikle bebeklerde, bölgesel lenf bezleri ilgili oldukları bronşu tam veya kısmen tıkayacak kadar büyüyebilir. Bronşun tam veya kısmen tıkanması lobar, segmental atelektazi veya hiperaerasyona neden olabilir.
- Bazı olgularda plevral efüzyon, apse, kavitasyon görülürken, dissemine tüberkülozda miliyer görünüm saptanabilir.
- Hastalık ilerlediğinde bronş duvarının hasarı ile kazeöz materyal bronş içerisine akarak bronşu tıkayabilir (endobronşiyal tüberküloz).
- Ergenlerde erişkin tipi tüberkülozun tipik radyolojik görünümü olan üst zonlarda infiltrasyon ve kavitasyon görünümü saptanabilir.

- Tedavi ile hastaların üçte ikisinde parankimal odak radyolojik sekel bırakmadan iyileşirken, üçte birinde radyolojik olarak fibrozis, kalsifikasyon, bronşektaziler gibi sekeller kalır.
- Kalsifikasyon çocukların %20-50'sinde vardır. Primer enfeksiyondan sonra küçük çocuklarda 6-12 ay, diğerlerinde 12-24 ayda gelişir.
- Tedavi ile radyolojik düzelme olguların %40'ında 6 ayda, %30'unda 1 yılda olur. Geri kalanında radyolojik düzelme daha uzun sürede gerçekleşir veya bazen tam düzelme görülmeyebilir.
- Tam radyolojik düzelme olmaması tedavi süresinin uzatılması için bir neden değildir.
- Akciğer bilgisayarlı tomografileri ancak tanı güçlüğü olan olgularda kullanılmalıdır.

Tüberkülin Deri Testi (TDT)

- Tüberküloz prevalansının yüksek olduğu ve BCG'nin zorunlu aşılar içinde bulunduğu ülkemizde BCG aşısı olmayan ve risk faktörü taşımayan çocuklarda 10 mm ve üzerindeki, BCG aşısı bulunan çocuklarda ise 15 mm ve üzerindeki TDT değerleri pozitif olarak kabul edilir
- Bağışıklığı baskılayan hastalıklar ve durumlarda BCG aşısı olup olmadığına bakılmaksızın TDT 5 mm ve üzeri değerler pozitif kabul edilir (İki haftadan uzun süre ≥ 20 mg/gün (2mg/kg/gün) prednizolon veya eş değeri dozda steroid (10 kg üzerindeki çocuklar için) ya da diğer immünoşüpressif ilaç kullanımı; Bağışıklığı baskılayan hastalığı olanlar: Malnütrisyon, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, hematolojik veya retiküloendotelyal sistem maligniteleri (lösemi, Hodgkin lenfoma), HIV pozitif çocuklar, vb).

İnterferon Gama Salınım Testleri (İGST).

- *M.tuberculosis* 'e özgü ESAT-6 (early secreted antigen), CFP-10 (culture filtrated protein 10), TB 7.7'ye karşı interferon-gama yapımının ölçülmesine dayanan bu testlerin kanda IFN gamma düzeyini ELISA yöntemi ile ölçen QuantiFERON-TB (Cellestis Ltd, Avustralya) ve IFN-gama salgılayan hücreleri göstermeye yönelik ELISpot (Oxford Immunotec Ltd, UK) şeklinde iki ticari testi bulunmaktadır.
- BCG'den ve atipik mikobakteri enfeksiyonlarının çoğundan etkilenmemesi (*M.kansasii*, *M.marinum*, *M.szulgai* hariç) ve TDT'de olduğu gibi 3 gün sonra yeniden

hastayı görmeye gereksinim olmaması IFN-gamma ölçümüne dayanan testlerin olumlu özellikleridir.

- Pahalı oluşları, laboratuvar ekipmanı gereksinimi, test sonuçları ile TDT de olduğu gibi tüberküloz enfeksiyonu ve hastalığı arasında ayırım yapılamaması, ara değerlerde (indeterminate) test sonuçlarının sık olması İGST testlerinin olumsuz özellikleridir.
- Çocuklarda bu testlerin geçerliliği ile ilgili yapılan çalışmalar erişkinlere göre henüz daha az sayıdadır.
- Bazı yayınlar özellikle küçük yaşlardaki çocuklarda TDT'ne göre enfeksiyonu daha iyi gösterdiğini kanıtlıyorsa da bir kısmında ise küçük çocuklarda tanımlanmayan test sonuçları ile testin geçerliliği daha az bulunmuştur.
- Son yıllarda bağışıklığı baskılanmış hastalarda TDT'ye göre tüberküloz enfeksiyonunu tanımlamada daha üstün olduğuna dair yayınlar vardır.
- Birçok batı ülkesinde İGST'ler TB tanı rehberlerinde yerini almasına karşın, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) İGST testlerinin TDT'nin yerine kullanılmasını henüz önermemektedir.
- Bazı rehberlerde ise. önce TDT uygulanıp, pozitif sonuç elde edilenlere İGRA testleri uygulanması şeklinde iki basamaklı testler önerilmektedir.

Mikrobiyolojik Testler

- Çocuklarda görülen primer akciğer tüberkülozunda basil sayısı azdır bu nedenle mikrobiyolojik yöntemlerin tanıya katkıları sınırlıdır.
- Çocuklar ancak 10 yaşından sonra iyi bir balgam örneği verebilirler
- Çocuklarda açlık mide suyu (AMS) örnekleri gece boyunca yutulan balgamın alınması amacıyla toplanır.
- Balgam indüksiyonu veya nazofaringeal kateter yardımı ile alınan balgam örnekleri ile bronkoalveoler lavaj sıvısı örnekleri mikrobiyolojik inceleme için kullanılabilir.
- Bronkoalveolar lavajın, AMS örneklerine göre kültür pozitifliği açısından üstünlüğü gösterilememiştir.
- Alınan örnekler direkt yayma ve TB kültürü için kullanılır.

- Akciğer tüberkülozlu çocuklarda 3 gün üst üste alınan AMS örneklerinde, direkt mikroskopide basil gösterme olasılığı %5-10, kültürde basil üretme olasılığı %30-40'dır.
- Sonuç olarak çocukluk çağı tüberkülozu tanısı genellikle uygun semptomlar, temas öyküsü, TDT pozitifliği ve uygun radyolojik bulguların varlığına dayanır.

KORUNMA

Çocukların TB'dan korunmaları 3 başlık altında toplanır.

- Erişkin TB'lu bireylerin saptanması ve uygun şekilde tedavi edilmeleri ile çocukların asıl olarak TB'u aldıkları kaynak ortadan kalkmış olacaktır.
- Erişkin TB'lu bireyler karşılaşan veya latent TB'u olan çocukların kemoprofilaksi ile korunması.
- BCG aşısı ile korunma

Koruyucu tedavi

- Koruyucu tedavi, bulaştırıcı hasta teması ya da latent TB enfeksiyonu olan çocuklara verilir.
- Koruyucu tedavinin etkinliği %60-90'dır ve etkisinin 19 yıla dek sürdüğü gösterilmiştir.
- Başlangıçta pozitif olan TDT koruyucu tedavi sonrası halen pozitifdir, genellikle değişiklik beklenmez ve tedavi sonrası TDT kontrolü gerekmez.

Çocuklarda koruma tedavisi endikasyonları

- Bulaştırıcı tüberkülozlu hasta ile yakın teması olan çocuklar (tüberküloz hastası değilse), TDT sonucu ne çıkarsa çıksın koruyucu tedavi almalıdır.
- Tüberküloz hastalığı olmayan TDT pozitif 15 yaş altı çocuklar (latent tüberküloz enfeksiyonu)
 - BCG aşısızlarda 10mm ve üzeri
 - BCG aşılarında 15mm ve üzeri
 - Bağışıklığı baskılanmış hastalığı olan ya da bağışıklığı baskılayan tedavi alanlarda 5mm ve üzeri.
- Tüberkülozlu anneden doğan ve tüberküloz hastalığı olmayan bebekler

- TDT konversiyonu (arada BCG yapılmamış olmak kaydıyla son iki yıl içerisinde TDT en az 6 mm artan ve pozitifleşen) olan çocuklar.

Çocuklarda koruyucu tedavi öncesi tarama

- Öykü, fizik muayene, akciğer grafisi ile TB hastalığı araştırılır. Tüberküloz hastalığından kuşkulanırsa bakteriyolojik olarak tüberküloz hastalığının araştırılması gerekir.
- Hastalık durumunda standart tedavi rejimi verilir, koruma tedavisi verilmez.
- Hastalık yoksa koruma tedavisi endikasyonu olan çocuklara, koruma tedavisi başlanır.
- Çocuğun önceden tüberküloz tedavisi veya koruma tedavisi alıp almadığı ve süresi sorgulanır.
- Önceden koruma tedavisi alan bir çocuğun yeniden teması yoksa koruma tedavisi alması gerekmez.
- İzoniazid başlama endikasyonu varsa bu tedavinin yol açabileceği yan etkilere zemin hazırlayacak hastalıklar sorgulanır. Örneğin ağır karaciğer hastalığı olanlar, daha önce izoniazide bağlı karaciğer hastalığı geçirenler, ağır alerjik reaksiyonları olan hastalarda izoniazid kullanılmamalıdır.

Çocuklarda koruma tedavisi

- Koruma tedavisinde izoniazid (5-10 mg/kg, maksimum 300 mg) olacak şekilde en az 6 ay süre ile günlük olarak kullanılır. Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda bu süre 9-12 aydır.
- Kaynak olgu izoniazid dirençli ise rifampisin 4 ay süreyle (günlük 10mg/kg, maksimum 600mg) verilir.
- Çok ilaca dirençli TB'lu (İzoniazid ve Rifampisin direnci olan) hasta ile teması olan erişkinler ile temaslı çocuklarda pirazinamid ve etambutol ile koruma tedavisi yapılır. İzoniazid, rifampin ve etambutol direnci de olan durumlarda pirazinamid ve kinolon kombinasyonu ile koruma tedavisi verilir. Bu tedaviler 6-9 ay süreyle verilir.
- İzoniazid tedavisine başlarken ilaç etkileşimi açısından birlikte kullanılan ilaçlar dikkate alınır.

Çocuklarda koruma tedavisinin izlemi:

- İlacın yan etkileri hakkında hasta ve ailesi bilgilendirilir.
- Yan etkiye ait bulguları olduğunda doktora başvurması önerilir.
- Karaciğer hastalığı olmayan sağlıklı çocuklarda izoniazide bağlı hepatotoksisite nadir görüldüğünden hepatotoksisite açısından rutin karaciğer enzim değerlerinin izlenmesine gerek yoktur.
- Koşullar uygunsa koruma tedavisinin de direkt gözlem altında verilmesi uygundur.
- İlaç başladıktan sonra 2-3 aylık aralıklar ile kontroller yapılır. Kontrollerde tüberküloz hastalığına ve ilaç yan etkilerine ait sorgulama ve fizik muayene yapılır.
- Tüberküloz hastalığından kuşulanılıyorsa akciğer grafisi çekilir ve gerekirse ileri araştırmalar yapılır.

Tüberkülozlu anneden doğan bebeğe yaklaşım

- TB'li anneden doğan bebeklerde konjenital TB hastalığı araştırılır:
 - Fizik muayene, akciğer grafisi, TDT, AMS ya da gerekirse lomber ponksiyon örneğinden yayma ve kültür yapılır
 - Plasentanın histopatolojik ve mikrobiyolojik açıdan incelenmesi önerilir
- Bebeğe tüberküloz hastalığı varsa tedavi başlanır.
- Bebeğe aktif hastalık düşünülmüyorsa TDT sonucuna bakmaksızın izoniazid profilaksisi başlanır.
- Bebek üç aylık olana kadar her ay klinik olarak (belirtiler-bulgular) izlenir.
- Bebek üç aylık olunca klinik, radyolojik ve TDT ile yeniden değerlendirilir.
 - TDT negatif ise
 - Bebek klinik ve radyolojik olarak normal ise, izoniazid 6 aya tamamlanır.
 - Altıncı ay sonunda tekrar TDT yapılır ve negatif bulunursa BCG uygulanır.
 - TDT pozitif ise aktif hastalık dışlanmalıdır.
- Sosyal koşulları uygun olan ailelerde, annenin balgamının teorik olarak negatifleşeceği iki haftalık tedavi süresince bebekten ayrı tutulması önerilir. Bu dönemde annenin sağılan sütü bebeğe verilebilir.
- Sosyal koşulları uygun olmayan ailelerde ise anne ve bebek bir arada kalabilirler ve anne cerrahi maske takarak bebeği emzirir.

Aşı (BCG) ile korunma

- Atenüe hale getirilmiş *M.bovis*'in intradermal verilmesi yolu ile uygulanır.
- BCG aşısı bebeklerde 0.05 ml, çocuklarda 0.1 ml 25, 26 G iğneler ile genellikle üst kol deltoid bölgesine intradermal olarak uygulanması önerilir.
- Ülkemizde ise aşı bebekler 2 aylıkken uygulanmaktadır.
- Bebeklik döneminde yapılan BCG'nin etkinliğinin değerlendirildiği bir meta-analizde BCG'nin tüm tüberkülozlu vakalarda %50, tüberkülozdan ölümlerde %71, dissemine tüberkülozlarda %78 tüberküloz menenjitlerde %64 koruma sağladığı bildirilmiştir.
- BCG uygulaması sonrası aşı uygulanan yerde 2-3 hafta sonra bir papül oluşur. 4-6 haftada bu papül yaklaşık 0.5 cm boyutunda ülserleşir ve bunun üzerinde bir kabuk oluşur. Bu kabuk birkaç kez düşüp yeniden oluşabilir. Genellikle 8-12 haftada yerine bir skar dokusu bırakarak iyileşir.
- BCG uygulanması sonrası skar oluşması genellikle beklenen bir bulgu olmasına rağmen, daha önce yapılan çalışmalarda değişik oranlarda aşı sonrası skar olmadığı bildirilmiştir. Ancak skar oluşmamasının aşının koruyuculuğu olmadığı anlamına gelmediği bilinmektedir (23).
- BCG aşısı sonrası BCG lenfadenit, BCG uygulanan yerde yaygın ülser, lupur vulgaris, keloid oluşumu, gibi lokal reaksiyonlar ve özellikle hücresel bağıklığı etkilenmiş hastalarda veya TB'a karşı bağışıklık yetmezliğinin görüldüğü durumlarda (MSMD, interferon-gama ve interlökin-12 reseptör eksikliği) BCG osteomyeliti, yaygın BCG enfeksiyonu gibi sistemik yan etkiler görülebilir.
- BCG lenfadeniti en sık görülen lokal reaksiyondur. Genellikle aşı uygulaması sonrası 2 ayda aksiller veya supraklavikuler lenfadenopati şeklinde görülür. Buna yönelik lokal veya sistemik bir tedavi uygulanması önerilmez. Kalsifiye olarak veya apse kıvamına gelip akarak iyileşirler. Apse kıvamına gelmiş ve akacak nitelikteki lenf nodları insizyon ile boşaltılabilir. Bu hastalarda lenf nodlarının gidişi bir tedavi uygulanmasa bile disseminasyonun ile belirtisi olabileceğinden izlenmelidir.
- BCG aşısı sonrası 8-12 haftada tüberkülin deri testi pozitifleşir.
- Kesin sınırları çizilmemekle birlikte BCG aşısına bağlı tüberkülin deri testi yanıtının genellikle 15 mm'nin altında olduğu ve aşının üzerinden geçen zamanla giderek azaldığı, 15 yıla kadar aşya bağlı pozitif tüberkülin deri testi yanıtının sürebileceği bildirilmiştir.
- Bir kişiye uygulanan BCG sayısı arttıkça, oluşan tüberkülin deri testi yanıtının çapının artacağı ülkemizden de yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir.
- Aşı sonrası tüberkülin deri testi yanıtının aşının koruyuculuğu ile ilişkisi olmadığı toplumsal çalışmalarda gösterilmiştir.

TEDAVİ

- Çocukluk çağı akciğer TB'ü genellikle primer akciğer TB şeklindedir ve az sayıda basil içerir. Bu nedenle tedavi sürecinde sekonder ilaç direnci gelişimi azdır ve tedavi başarısı yüksektir.
- Erişkin tipi kaviteli tüberküloz başlıca ergen yaş grubunda olmak üzere az sayıda olguda görülür. Tedavi bu hastalarda erişkinlerde olduğu gibi düzenlenir.
- Eğer çocukta; çok ilaca dirençli (ÇİD) TB olan bir erişkin ile temas öyküsü, kronik tüberkülozlu bir erişkin ile temas öyküsü, tedavi başarısızlığı, tekrarlayan tedavi alma öyküsü varsa çok ilaca dirençli (ÇİD) TB'dan kuşulanılmalıdır ve tedavi ona göre düzenlenmelidir.
- ÇİD-TB'den şüphelenilen çocuklar bu konuda deneyimli merkezlerde ve en az 4 ilaçla tedavi edilir.
- Çocuklar erişkinlere göre tüberküloz ilaçlarını daha iyi tolere ederler.
- Çocuklara özel ilaç formülasyonlarının olmaması, ilaçların tatlarının çocuklara yönelik düzenlenmemiş olması tedavide güçlük yaratan unsurlardır. Çocuklarda akciğer ve akciğer dışı olgularda tedaviler **Tablo 1**'de özetlenmiştir.
- Çocuklarda ilaç yan etkileri daha az görülür. Çocuklarda kullanılan tüberküloz ilaçları, dozları ve yan etkileri **Tablo 2**'de özetlenmiştir.
- Retrobulber nörit yapması nedeni ile görme keskinliğini tam ifade edemeyen 6 yaşından küçük çocuklarda Etambutolün kullanılması ile ilgili çekinceler olmakla birlikte Etambutolün 15-20 mg/kg dozlarında kullanılması ile optik nörit yapıcı etkisinin çok düşük olduğu gösterilmiştir. Aileler ilaç yan etkileri konusunda bilgilendirilip onayları alındıktan sonra tedavide Etambutol kullanılabilir.
- Etambutol alan çocuklara tedavinin başlangıcında göz muayenesi yapılmalı ve aylık olarak çocuklar optik nörit açısından sorgulanmalı ve gerekirse göz muayenesi yapılmalıdır.
- Tüberküloz tedavisi alan çocuklarda birlikte karaciğer hastalığı ve kullanılan hepatotoksik başka ilaç yoksa ve tedavi sürecinde karaciğer etkilenmesine dair semptom ve fizik muayene bulguları yoksa tedavi başlangıcında ve izlemde karaciğer fonksiyon testlerinin izlenmesine gerek yoktur.

- İzoniazidin piridoksin metabolizması üzerine etkisi nedeni ile piridoksin eksikliğinin görülebileceği bazı durumlarda (malnütrisyonu olanlar, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, epilepsisi olanlar, gebe veya emziren ergenler) çocuklara ek piridoksin (günde 10mg) verilmesi gerekir.
- Streptomisin alan çocuklara tedavi başlangıcında ve izlemlerde denge, işitme ve böbrek fonksiyonları açısından değerlendirilmeli ve izlenmelidir.
- Çocukluk çağı TB’da kortikosteroidler TB menenjit, TB perikardit, hipoksi ile giden miliyer tüberküloz, endobronşial TB, hipoksiye neden olabilecek büyümüş lenf nodu basıları durumlarında kullanılabilir. Genellikle prednizolon 1-2 mg/kg dozunda başlanır, 2 haftalık tedavi sonrası doz azaltılmasına geçilir ve 4-8 haftada tedavi kesilir.
- Çocuklara TB tedavisinin bir sağlık çalışanı tarafından Direk Gözlem Altında Tedavi (DGT) şeklinde uygulanması idealdir. Verem Savaş Derneği (VSD) hekimi, DGT’nin yeri, zamanı, uygulayıcısını aile ile birlikte ve onlara en uygun şekilde belirler.
- DGT sağlık personeli tarafından uygulanamıyorsa bu görev aileden bu sorumluluğu taşıyacak bir kişiye verilir. Ailedeki kişi ilaçlar, dozları, yan etkileri, tedavi süresi, tedaviye uyumun önemi, kontroller konusunda eğitilir. Hasta için VSD tarafından hazırlanan ve içinde günlük ilaç poşetleri ve “DGT izlem formu” olan “DGT paketi” DGT gözetmenine ulaştırılır. Aile bireyi tarafından DGT yapılıyorsa, sık aralıklarla denetlenmesi, ilaç sayımı yapılması ve DGT’nin düzenli uygulandığından emin olunması gerekir.

Tedaviye uyumun izlenmesi:

- TB tedavisi altındaki çocuklar eğer koşullar uygunsa her ay kontrol edilir. Kontrolü tedaviyi sürekli izleyen çocuk hekimi ve VSD hekimi birlikte, iletişim içinde yapar.
- Kontrollerde ilaçların uygun şekilde kullanılıp kullanılmadığı sorgulanır.
- Hastalık açısından semptom ve fizik muayene bulguları değerlendirilir.
- Klinik bulgular izlenir. Başarılı tedavide öncelikle ateş düşer, iştah açılır ve kilo alma gözlenir.
- Hasta kilo alınca ilaçların dozları yeni vücut ağırlığına göre yeniden düzenlenir.

- Fizik muayene bulguları genellikle semptomlardan daha sonra düzelir.
- Radyolojik değerlendirme tanı anında, tedavinin 3. ve 6. aylarında yapılır. Radyolojik düzelme en geç gerçekleşir. Bazen tedavi bitiminde tam radyolojik düzelme olmayabilir. Bu durum tedavinin değiştirilmesi veya uzatılması için bir endikasyon oluşturmaz.
- Tanıda balgam, indükte balgam ve AMS’nda basil saptanmışsa, kontrollerde ikinci ay ve tedavi bitiminde tekrar basil araştırılır.

Sonuç ve özet

- Tüberküloz halen dünyada önemli sağlık sorunlarından biridir ve ülkemiz dünyada tüberkülozun orta sıklıkta görüldüğü ülkelerden biridir.
- Çocuklar tüberkülozu genellikle kaviter tüberkülozu olan erişkin veya ergen yaş grubundaki bireylerden alırlar. Erişkinlere tüberküloz tanısı koyulup, uygun şekilde tedavi edilmeleri çocukluk çağı vakalarını belirgin olarak azaltacaktır.
- Çocukluk çağı tüberkülozunda basil sayısı az olduğu için mikrobiyolojik olarak hastalığın tanısının konulması erişkinlere göre düşüktür. Bu nedenle genellikle tüberkülozlu erişkin ile temas öyküsü, TDT, radyolojik ve klinik bulguların bir araya getirilmesi ile tanı konulur.
- Çocuklarda sekonder direnç gelişmesi düşüktür ve altında bağışıklığı etkileyen bir başka hastalığı olmayan çocuklarda ilaçlar uygun dozda ve şekilde kullanılmışsa tedavi başarısı yüksektir.
- Korunmada BCG aşısı ve izoniazid ile profilaktik tedavi uygulanan yöntemlerdir.

Kaynaklar

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara, 2011.
2. T. C. Sağlık Bakanlığı Türkiye’de Verem Savaşı 2012 Raporu. Ankara, 2013.
3. Global tuberculosis control WHO Report. 2013.
4. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. New Engl J Med 2012;367:348-61.
5. Nicol MP. New speciemens and laboratory diagnostics for childhood pulmonary TB: progress and prospects. Pediatr Respir Rev 2011;12:16-21.

Tablo 1. Çocuklarda akciğer ve akciğer dışı tüberküloz tedavi rejimleri

Tutulmuş yeri	Başlangıç dönemi tedavisi	İdame tedavisi
Akciğer TB TB lenfadenit Ağır olmayan akciğer dışı tüberküloz	2 ay HRZ	4 ay HR
Kaviter-yaygın Akciğer TB	2 ay HRZE(S)	4 ay HR
Eklemler-Kemik TB Miliyer TB Menenjit TB Konjenital-Neonatal TB Bağımsızlığı baskılanmışlarda TB	2 ay HRZE(S)	7-10 ay HR

H: İzoniazid, R: Rifampisin, Z: Pirazinamid, E:Etambutol, S:Streptomisin

Tablo 2. Çocukluk çağı tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar ve yan etkileri

İlaç	Çocukta günlük doz	Maksimum günlük doz	Yan etki
İzoniazid	10-15 mg/kg	300mg (tek doz)	Karaciğer enzimlerinde yükselme, hepatit, gastrit, periferik nöropati, hipersensitivite
Rifampisin	10-15 mg/kg	600mg (tek doz)	Salgıların turuncu olması, kusma, hepatit, grip benzeri tablo
Pirazinamid	20-40 mg/kg	2gr (tek doz)	Hepatotoksisite, hiperürisemi, artralji
Etambutol	15-25 mg/kg	1,5gr (tek doz)	Kırmızı-yeşil renk ayırım bozukluğu ve görmede azalma ile giden optik nörit; Gastro-intestinal yan etkiler
Streptomisin, Amikasin, Kanamisin, Kaproemisin	12-18 mg/kg	1gr (tek doz)	Ototoksisite, nefrotoksisite, nörotoksisite
Etyonamid, protiyonamid	15-25 mg/kg	1gr (iki dozda)	Gastro-intestinal yan etkiler, hepatit
Sikloserin	10-20 mg/kg	1gr (iki dozda)	Depresyon, nöbet
Ofloksasin	15-20 mg/kg	800mg (iki dozda)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Levofloksasin	7,5-10 mg/kg	750mg (tek doz)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Moksifloksasin	7,5-10 mg/kg	400mg (tek doz)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
p-aminosalisilik asit (PAS)	150 mg/kg	12gr (2 dozda)	Gastro-intestinal yan etki

ÇOCUKLARDA TOPLUMDAN KAZANILMIŞ PNÖMONİ TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU

Doç.Dr.Nazan Çobanoğlu¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Öğrenim Hedefleri:

- Yaş gruplarına göre toplumdaki kazanılmış pnömoni etkeni olan mikroorganizmaları öğrenmek ve bunlara karşı etkili olan anti mikrobiyal ilaçları doğru ve uygun şekilde kullanmak.
- Klinik belirti ve bulguları doğru olarak değerlendirip eğer gerekiyorsa tanı yöntemlerini doğru kullanıp yorumlamak.
- Hastaneye yatış ölçütlerini ve komplikasyon gelişimini doğru değerlendirebilmek.

Tanım

Toplumdan kazanılmış pnömoni (TKP), yakınmalarının başlangıcından 2 hafta öncesine dek hastanede yatarak tedavi görme öyküsü olmayan ve süregelen bir sağlık sorunu bulunmayan bir kişide günlük yaşam sırasında ortaya çıkan pnömonidir.

Sıklık

Çocukluk çağında en sık 5 yaş altı çocuklarda görülür. Tüm dünyada bu yaş grubu çocukların beşte birinin ölümünden sorumludur ve yılda 2 milyon çocuğun ölümüne neden olur. Gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı çocuklardaki insidansı her çocuk-yılı için 0.29 ve ölüm hızı %1.3-2.6'dır.

Etkenler

Toplumdan kazanılmış pnömoninin etiyolojisi hastanın yaşına bağlı olarak değişir. Yaşları dört ay ile beş yaş arasında değişen hastalarda solunumsal virüsler (en sık respiratuar sinsityal virüs ve rinovirüs olmak üzere) en sık sorumlu olan patojenlerdir ve ayrıca çocuklarda TKP nedeniyle hastaneye yatışların yaklaşık %40'ından sorumludurlar. Tüm yaşlardaki olguların üçte birinden *Streptococcus pneumoniae* sorumluyken, *Mycoplasma pneumoniae* 5-15 yaş arası çocuklarda ana patojendir ve 2-5 yaş arası hastalardaki olguların da %30'undan sorumludur. Tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* ve *Chlamydia pneumoniae* belki biraz da güvenilir tanısal testlerin eksikliği nedeniyle daha az sıklıkla görülürler. Ancak son on yıl içinde yayınlanan çalışmalarda karma viral/bakteriyel enfeksiyonların çocukluk çağı olgularının %45'inde sorumlu olduğu gösterilmiş ve *S.pneumonia* da en sık sorumlu patojen olarak saptanmıştır. Olguların %10-20'sinde de iki veya üç farklı virüs etkeni olarak saptanmıştır. Yaş gruplarına göre etken mikroorganizmalar **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Tanı

Tanıda öncelikle öykü ve fizik muayene ile klinik tablo ve şiddeti belirlenir. Bunu göğüs radyografisi ve mikrobiyolojik, serolojik ve moleküler testlerle etken mikroorganizmanın gösterilmesi izler.

Öyküde; ateş, burun akıntısı, öksürük, hızlı solunum, solunum ve beslenme güçlüğü, göğüs ve/veya karın ağrısı, aşılama durumu sorgulanır.

Fizik muayenede; genel görünüm, vital bulgular, solunum güçlüğü bulguları, oksijen gereksinimi ve solunum seslerinin oskültasyon ile değerlendirilmesi yer alır. Ateş pnömonide en sık rastlanan bulgu olmakla birlikte, süt çocuklarında *C. trachomatis* ve diğer patojenlerle ateş olmadan da pnömoni görülebilir. Pnömoni tanısında temel bulgu olan takipnenin özgülüğü ve duyarlılığı yüksektir. Ancak, solunum iş yükünün çok arttığı hastalarda yorgunluk nedeniyle takipne görülmeyebilir. Solunum güçlüğü bulguları takipne, hipoksemi (oda havasında nabız oksimetresinde transkutanöz O₂ saturasyonu \leq %92), göğüste çekilmeler (interkostal, subkostal, suprasternal), burun kanadı solunumu ve inlemedir. Süt çocuklarında huzursuzluk hipokseminin ilk bulgusu olabilir. Akciğer parankiminde konsolidasyon varlığında oskültasyonla solunum seslerinde azalma ve bronşiyal ses duyulur. Lober pnömoninin iyileşme döneminde ve bronkopnömonide krepitan raller veya kaba raller duyulabilir. Göğüs oskültasyonunda hışıltı varlığı ise etiyolojide viral veya atipik bakteriyel etkenleri düşündürür.

Radyolojik değerlendirmede; her ne kadar infiltrasyonun radyografik olarak gösterilmesi TKP tanısı için altın standart olarak kabul edilse de, ayaktan tedavi edilecek olanlarda ve tekrarlayan pnömoni öyküsü olmayanlarda akciğer grafisi çekilmesi gerekli değildir. Hastaneye yatırılan hastalar, tekrarlayan pnömoni öyküsü olanlar ve komplikasyon geliştiğinden şüphelenilenler için akciğer grafisi çekirme endikasyonu vardır. Radyolojik bulgular etiyolojik tanı için yeterli değildir. Lober konsolidasyonun plevral efüzyon ve/veya pnömatosel gibi bir parankimal nekroz bulgusu ile birlikte olması daha çok bakteriyel bir pnömoninin göstergesi olsa da, bu bulgular bakteriyel etiyoloji için özgüldür ama duyarlı değildir. Mikoplazma pnömonilerinin %40-52'sinde de lobar konsolidasyon görülür. Alveoler infiltrasyonu olan hastaların %74'ünde etkenin bakteriyel olduğu gösterilmekle birlikte influenza pnömonisi olan hastaların da %25'inde alveoler infiltrasyon saptanmıştır. İnterstisyel infiltrasyon ise daha çok viral ajanlara bağlı olarak görülebilmektedir.

Eğer bir hastada parapnömonik efüzyon, akciğer absesi veya nekrotizan pnömoni gibi komplikasyon gelişiminden şüphelenilirse toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ile daha ayrıntılı bir değerlendirme gerekebilir.

Laboratuvar incelemeleri: Pnömoni etkenlerini belirlemek için yapılan tanısal araştırmalar sadece hastaneye yatırılan hastalar için gereklidir. Beyaz küre (BK) sayısı, mutlak nötrofil sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) değerlerinin, bakteriyel pnömonilerin viral pnömonilerden ayırımında ve antibiyotik tedavisine karar vermede duyarlık, özgüllük ve pozitif kestirim değerlerinin yapılan çalışmalarla geniş bir değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. Beş yaşından küçük çocuklarda ateşin $\geq 39^{\circ}\text{C}$ olduğu ve odağın saptanamadığı durumlarda BK sayısı $\geq 20.000/\text{mm}^3$ ise bakteriyel nedenler ön planda düşünölmelidir. Günümüzde serum PCT düzeyleri bakteriyel TKP'nin viral olandan ayırt edilmesinde ve tedavinin etkili olduğunun belirlenmesinde en iyi belirteç olarak kabul edilmektedir.

Mikrobiyolojik incelemeler: Etkenin belirlenmesine yönelik olarak yatan hastalarda kültür için balgam, indüklenmiş balgam, nazofaringeal aspirat, bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı ve entübe çocuklarda endotrakeal aspirat gönderilebilir. Ancak bu örneklerin nazofaringeal kolonizasyon yapan mikroorganizmalar ile kontamine olma olasılığı yüksek olduğu için çocuklarda özgül etiyolojik ajanı tanımlamak çok güçtür.

Hastaneye yatarak tedavi görecekle olan hastalarda antibiyotik tedavi öncesinde kan kültürü alınırsa %10-20'sinde mikroorganizma üretilebilir. Bu oran parapnömonik efüzyonlu ve ampiyemli hastalarda %30-40'a çıkabilmektedir.

Özellikle hastanede yatan hastalarda ve uygun mevsimde 18 aydan küçük bebeklerde tedavi kararını etkileyecek ve gereksiz antibiyotik kullanımını önleyecekse RSV, rinovirüs, parainfluenza ve influenza gibi virüslerin enfeksiyonu için nazofaringeal sürüntü veya aspirattan özgül antijenler veya PCR çalışılabilir. Ancak Viral pnömonilere eşlik eden bakteriyel pnömoniler de akılda bulundurulmalıdır. Yine de, *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae*'nin nazofaringeal sürüntü veya aspiratta PCR ile gösterilmesinin tanısal açıdan değeri yüksektir.

Serolojik testler; akut ve iyileşme döneminde çift serum örneği gerektirdiğinden akut enfeksiyon tanısında yeterli değildir. Ayrıca altı aydan küçük çocuklarda kapsüllü mikroorganizmalara karşı antikor yanıtı da zayıf olduğu için bu hasta grubunda tanısal değeri yoktur.

Tanıda altın standart perkutan ince iğne aspirasyonu ile ya da torakoskopik /torakotomik akciğer biyopsisi ile enfekte akciğer dokusundan örnek alarak mikroorganizmayı göstermektir ancak invaziv bir yöntem olduğu için ampirik antibiyotik tedavisine rağmen genel durumu kötöleşen hastalarda tercih edilebilir.

Korunma

Genel korunma stratejileri olarak beslenme (özellikle anne sütü ile), el yıkama, çevresel sigara dumanına maruziyet ile ilgili olarak ailelerin eğitimi önemlidir.

Özel korunma stratejileri olarak ise ülkemizdeki bütün çocuklara pnömoni gelişimini önlemek amacıyla rutin bağışıklama programında bulunan tüberküloz, boğmaca, kızamık, pnömokok ve *H. influenzae* tip B aşılarının uygulanması önemlidir.

Tedavi

Henüz hızlı ve güvenilir tanısal testler olmadığı için çocuk hastalarda tedavi genellikle ampirik olarak yaşa göre en sık görülen olası patojenler, klinik bulgular, yerel mikrobiyolojik veriler ve antimikrobiyal rezistans prevalansı temel alınarak düzenlenir. Çocukluk çağında TKP'lerde önerilen antibiyotik tedavisi **Tablo 2'de** gösterilmiştir.

Çocuklarda TKPlerde tedavinin süresi hakkında randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Komplike olmayan pnömonilerde 7-10 gün veya ateş düştükten sonra en az 5 günlük bir tedavi süresi önerilir. Stafilokok pnömonileri klinik yanıtı göre 14-21 gün süre ile, *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* pnömonileri ise eğer eritromisin veya klaritromisin kullanılacaksa 10-14 gün süre ile azitromisin kullanılacaksa 3-5 gün süre ile tedavi edilmelidir. Etkenin saptanamadığı ağır pnömoniler ve gram negatif basillerle gelişen pnömonilerde 10-21 günlük tedaviler önerilir.

Toplumdan kazanılmış pnömoni, pnömoniden çok ağır pnömoniye dek giden bir klinik çeşitlilik gösterir. Bu nedenle hastanede yatarak tedavi görmesi gereken hastaların belirlenmesi önemlidir. **Tablo 3'te** hastaneye yatış ölçütleri gösterilmiştir. Yatırılarak tedavi edilen hastalarda antibiyotik tedavisinin yanında destek tedavisi de çok önemlidir. Hipoksemik hastalarda mortalite riski yüksek olduğu için hastaların transkütanöz nabız oksimetresi kullanılarak O₂ saturasyonunun ölçülmesi ve eğer O₂ saturasyonu ≤%92 ise oksijen tedavisi uygulanması gereklidir. Pnömonisi olan hastalarda bazen ağrı görülebilir ve bu ağrı metabolik hızı ve oksijen gereksinimini artırarak solunumsal fonksiyonları daha da kötüleştirebileceği için giderilmelidir. Bu amaçla en sık parasetamol kullanılırken, asetil salisilik asit viral enfeksiyonu olan olgularda Reye sendromuna yol açma riski nedeniyle önerilmez. Solunum sıkıntısı olan hastalar yeterli sıvı alamayabilecekleri için enteral veya intravenöz yoldan sıvı almalıdırlar. Nazogastrik sondalar solunumu daha da bozabileceği için çok ağır pnömonilerde kullanılmamalı, mutlaka kullanılmaları gerekiyorsa da küçük çaplı sondalar tercih edilmelidir. Pnömoni nedeniyle uygunsuz ADH sendromu ortaya çıkabileceği için serum elektrolitleri kontrol edilmelidir.

Komplikasyon gelişmemiş TKP'lerde göğüs fizyoterapisinin ek katkısı gösterilememiştir. Ayrıca mukolitik, ekspektoran, dekonjestan ve öksürük kesici ilaçların kullanımı önerilmez. Nebülize bronkodilatörler ile oral veya inhale steroid kullanımının etkili olduğuna dair yeterli kanıt yoktur.

Ağır TKP nedeniyle izlenirken tedaviye yanıt vermeyen hastaların bir bölümünde yoğun bakım ünitesinde solunum destek tedavisine gereksinim duyulabilir. Yoğun bakım ünitesinde tedavi gerektiren durumlar: $FiO_2 > \%60$ iken transkütanöz nabız oksimetresi ile ölçülen oksijen saturasyonu $> \%92$ sağlanamıyorsa; tekrarlayan apne ya da solunum düzensizliği, şok bulgularının olması; solunum ve kalp tepe atım hızında artış, şiddetli solunum sıkıntısı ve PCO_2 yüksekliği eşlik etsin veya etmesin çocukta yorulma bulgularının olmasıdır.

Sonuç

1. Toplumdan kazanılmış pnömoni en sık 5 yaşından küçük çocuklarda görülür.
2. Etiyolojisi hastanın yaşına bağlı olarak değişir.
3. Hızlı tanı konmasını sağlayacak yeterli tanı yöntemi yoktur.
4. Tedavi genellikle ampirik olarak başlanır.
5. Aşılama en önemli korunma yöntemidir.

Kaynaklar:

1. Kocabaş E, Ersöz DD, Karakoç F, ve ark. Türk Toraks Derneği Çocuklarda Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. Türk Toraks Dergisi 2009; 10.
2. Cardinale F, Cappiello AR, Mastrototaro MF, Pignatelli M, Esposito S. Community-acquired pneumonia in children. Early Human Development 2013; 89: S49-S52.
3. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. Thorax 2011; 66: ii1-ii23.
4. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. Executive Summary: The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011; 53: 617-630.

Tablo 1. Toplumdan kazanılmış pnömoninin yaşa göre sık görülen etkenleri

Yaş	Mikroorganizma
Doğum-3 hafta	Grup B streptokoklar, Gram negatif bakteriler, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>S. aureus</i> , CMV, HSV
4 hafta-3 ay	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>S. aureus</i> , Adenovirüs, İnfluenza virüs, Parainfluenza viruslar, RSV
4 ay-5 yaş	Respiratuar virüsler, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>M. tuberculosis</i>
6-9 yaş	<i>S. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , Respiratuar virüsler, <i>M. tuberculosis</i>
≥10 yaş	<i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , Respiratuar virüsler, <i>M. tuberculosis</i>

Tablo 2. Çocukluk çağında toplumdan kazanılmış pnömonilerde antibiyotik tedavisi

Ayaktan Tedavi		Yatarak Tedavi	
Yaş	Pnömoni	Ağır Pnömoni	*Çok Ağır Pnömoni
Doğum-3 hafta	-	Ampisilin IV + Aminoglikozid	§ Ampisilin IV + Sefotaksim ± Aminoglikozid
4 hafta-2 ay	-	Sefotaksim/Seftriakson ± Makrolid	§ Sefotaksim/Seftriakson ± Makrolid
3 ay-5 yaş	** Penisilin veya Amoksisilin	** Penisilin G/Ampisilin-Sulbaktam/Amoksisilin-Klavulonat/Sefuroksim [#]	§ Sefotaksim/Seftriakson [#]
>5 yaş	Penisilin/Amoksisilin ve/veya Makrolid	Penisilin G/Ampisilin ve/veya Makrolid	§ Sefotaksim/Seftriakson ± Makrolid

* Hasta toksik görünümde ve sepsis bulguları varsa ve/veya plevral empiyem, pnömatosel veya piyopnömotoraks varsa

** Olası etken *S. pneumoniae* ise

§ Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen çok ağır olgularda, *S. pneumoniae* suşlarında betalaktam direncinde veya MRSA'ya bağlı tedavi yetersizliğinde vankomisin veya linezolid ekle

Tedaviye yanıt iyi değilse makrolid ekle

Tablo 3. Hastaneye yatış ölçütleri

- 2 ayın altında pnömoni tanısı alan her bebek
- Hipoksemi ($SpO_2 \leq \%92$)
- Solunum sıkıntısı bulguları
- Ağızdan beslenememe
- Dehidratasyon
- Toksik görünüm
- Oral antibiyotiklere yanıtızsızlık
- Bilinç düzeyinde bozulma
- Akciğer grafisinde multilober tutulum, geniş atelektazi, apse, pnömatosel, plevral efüzyon
- Hızlı radyolojik kötüleşme
- Sosyal endikasyon



Türkiye Millî Pediatri Derneği
1958



TÜRKİYE MİLLİ PEDIATRİ DERNEĞİ

Cinnah Caddesi 35/6 Çankaya-Ankara
Tel: 0312 438 19 34 Faks: 0312 438 19 35
Web: www.millipediatri.org.tr

ÇOCUK GENETİK HASTALIKLARI DERNEĞİ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Genetik Bilim Dalı Bornova-İzmir
Tel: 0232 3901317
Web: www.cocukgenetik.com