

Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Güncel Çalışmalar



ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARINDA GÜNCEL ÇALIŞMALAR

Editörler

Serkan ARSLAN

Müsemma ALAGÖZ KARABEL



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARINDA GÜNCEL ÇALIŞMALAR

Editörler

Serkan ARSLAN

Müsemma ALAGÖZ KARABEL



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Güncel Çalışmalar

Editors • Assoc. Prof. Dr. Serkan ARSLAN • Orcid: 0000-0002-3456-921
Assoc. Prof. Dr. Müsemma ALAGÖZ KARABEL
• Orcid: 0000- 0003-4326-6864

Cover Design • Motion Graphics

Book Layout • Motion Graphics

First Published • October 2023, Lyon

ISBN: 978-2-38236-617-2

copyright © 2023 by **Livre de Lyon**

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the Publisher.

Publisher • Livre de Lyon

Address • 37 rue marietton, 69009, Lyon France

website • <http://www.livredelyon.com>

e-mail • livredelyon@gmail.com



LIVRE DE LYON

ÖNSÖZ

Değerli okurlar; Sağlık bilimlerinde Tıp ve sağlık alanında farklı kategorilerde, güncel ve birçok sağlık departmanını kapsayan ‘Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Güncel Çalışmalar’ isimli kitabımızı siz değerli okuyuculara sunmanın gurunu yaşamaktayız. Bu kitabımız alanında uzman akademisyenler tarafından yazılmıştır. Her bölümde kendi konusunda güncel bilgileri görebileceksiniz. Her bölümde yazarlar kendi konularındaki teorik bilgilerini ayrıntılı bir literatür bilgisi ve kendi tecrübelerini harmanlayarak sunmuşlardır. Bu bilgilerin özellikle yeni adım atmış bilim adamları ve cerrahlar için hem yol gösterici olacağı hem de bu konularda edinebilecekleri pratik bilgi açısından öngörü oluşturacağı kanaatindeyim. Bu kitapta emeği geçen koordinatörler, hakemler, yazarlar ve yayınevine değerli katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Saygılarımızla
Doç. Dr. Serkan Arslan
Doç. Dr. Müsemma Alagöz Karabel

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
BÖLÜM I. YENİDOĞANLARDA AĞRI VE NONFARMAKOLOJİK YAKLAŞIMLAR	1
<i>Banu AYDIN</i>	
BÖLÜM II. ÇOCUKLARDA İDRAR YOLU ENFEKSİYONU	29
<i>Fedli Emre KILIÇ</i>	
BÖLÜM III. ÇOCUKLARIN SAĞLIĞI VE İYİ YAŞAM ALIŞKANLIKLARI	37
<i>Mehmet Emin PARLAK & Osman KÜÇÜKKELEPÇE</i>	
BÖLÜM IV. MUTASYON KAVRAMI VE MUTASYON ÇEŞİTLERİ	57
<i>Savaş BARIŞ</i>	
BÖLÜM V. ERGENLİK DÖNEMİNDE İNTİHAR DAVRANIŞI	71
<i>Abdullah Burak UYGUR</i>	
BÖLÜM VI. İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA	79
<i>Şule ÇALIŞKAN KAMIŞ</i>	
BÖLÜM VII. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU	85
<i>Burak KAMIŞ</i>	
BÖLÜM VIII. AVASKÜLER NEKROZ GELİŞEN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA GENETİK	99
<i>Nurhan KASAP & Başak KOÇ ŞENOL</i> <i>Bülent ZÜLFİKAR Fatma Betül ÇAKIR</i>	

BÖLÜM I

YENİDOĞANLARDA AĞRI VE NONFARMAKOLOJİK YAKLAŞIMLAR

Pain in Newborns and Nonpharmacological Management

Banu AYDIN

*(Dr. Öğr. Gör.) Lokman Hekim Üniversitesi
Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi, b_ay_yz@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-8677-6090*

1. Giriş

Ağrı, var olan veya var olması muhtemel doku hasarı sonucunda ortaya çıkan, rahatsız edici niteliğe sahip, hoş olmayan duygusal ve duyuşsal his olarak tanımlanmaktadır. Stres, bireyle etrafı arasındaki dinamik dengenin bozulması ve bunun sonucunda bireyin fizyolojik bir tepki vermesi; stres veya ağrı tepkisi ise endokrin, metabolik, otonomik, nörofizyolojik ve/veya davranışsal tepkilerle karakterize olarak bireyin ağrı veya strese karşı verdiği fizyolojik yanıtıdır. (1) Şiddetli ağrının uzun vadede posttravmatik stres sendromuna benzer sekel oluşturabileceği bildirilmektedir.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) yatırılarak tedavi edilen yenidoğanlar, yatış nedeni olan hastalıklarına bağlı olarak veya uygulanan tıbbi girişimler nedeniyle orta veya şiddetli ağrıya maruz kalabilirler. Bu ağrılı deneyimlerin insidansı oldukça yüksektir. Yenidoğan bir bebek, YYBÜ’nde günde ortalama 7.5 ila 17.3 kez ağrıya neden olan bir girişimle karşılaşır, bu durum en fazla prematüre yenidoğanlarda ortaya çıkar. (2) Ağrı, subjektif ve kompleks bir durumdur. Yenidoğanlarda, duyularını sözlü olarak ifade edememeleri nedeniyle ağrının yoğunluğunu saptamak ve ölçmek zordur. Yenidoğanda şiddetli ve yeterli müdahale edilmeyen ağrı, morbidite ve hatta mortalite riskini artırır. (3) Tedavi edilmeyen ağrının kısa ve uzun dönem komplikasyonlarını önlemek için yenidoğanlarda ağrıyı kontrol etmek önemlidir.

2. Yenidoğanlarda Ağrının Tarihçesi

1980’li yılların başlarına kadar, yenidoğan bebeklerin ağrı duymadıklarına inanılmıştır. Bu inanişaya neden olan yanlış gerekçeler:

Yenidoğanlarda ağrıyı ileten sinirler miyelinsiz, ayrıca immatürdür. Dolayısıyla bu sinirler ağrılı uyarıyı beyne iletemez.

Subjektif bir deneyim olan ağrıyı ifade etmenin tek yolu sözlü ifadedir, yenidoğan bir bebeğin böyle bir şansı yoktur.

Ağrı algısı sadece kortekste lokalizedir ve ağrı algısının ortaya çıkması için talamo-kortikal bağlantıların tamamen gelişmiş olması gerekir.

Yenidoğanların beyin korteks fonksiyonları yetersiz olup bellekleri henüz olgunlaşmadığı için ağrı oluşturan deneyimlerini yorumlama veya hatırlamaları mümkün değildir.

Yenidoğan bir bebek iki yaşına ulaşıncaya kadar herhangi bir deneyimi ağrı verici olarak tanımlayabilecek psikolojik duruma sahip değildir.

Yenidoğan bebeklerde diğer yaş gruplarına göre analjezik veya sedatif ilaçlar daha çok yan etkiye yol açar, ayrıca bu ilaçlar uzun vadede nörogelişim ve davranış üzerinde olumsuz etkilere sahiptir.

Bilimsel kanıtlarla desteklenemeyen tüm bu gerekçelerle 1980’li yıllara kadar yapılan cerrahi girişimlerde analjezi gözardı edilmiş ve sadece kas paralizisi sağlanmış, prematürelere başta olmak üzere yenidoğanlarda minimal anestezi uygulanması veya hiç anestezi uygulanmaması yaygın bir klinik uygulama olarak kabul görmüştür. (4) Anand ve Hickey 1987 yılında yenidoğan bebeklerin ağrı karşısında gösterdikleri fizyolojik ve hormonal tepkilerin erişkinlerdekinden daha fazla olduğunu, hatta ileriki yaşamlarında davranış kalıplarını değiştirecek kadar uzun süre hafızada tutulduğunu bildirmişlerdir. (5) Anand ve Hickey’in yarattığı bu farkındalıkla birlikte aynı yılda Amerikan Anestezistler Birliği ve Amerikan Pediatri Akademisi’nin ortak görüşü üzerine hem term hem de preterm yenidoğanlarda cerrahi işlemler sırasında anestezi ajanlarının ve cerrahi işlem sonrasında ise analjezik ajanların kullanılmasının gerekli ve güvenli olduğu kararına varılmıştır. 1992 yılında akut ağrı kontrol rehberleri oluşturulmaya başlanmıştır. 2000’li yılların başlarından itibaren; YYBÜ’lerinde yatan yenidoğanlarda ağrının düzenli ve sistematik olarak değerlendirilmesi önem kazanmıştır. (6) Kanada Pediatri Derneği ile Amerikan Pediatri Akademisi 2006 yılında yenidoğanlarda ağrı veren uygulamaların sayısının azaltılması; ayrıca invaziv girişimlerden kaynaklanan akut ağrının azaltılması ve önlenmesi için ağrının rutin olarak değerlendirilmesini amaçlayan kontrol programları geliştirilmesini önermişlerdir. (7) 2009 yılında Lago ve

arkadaşları, YYBÜ’de hastaların yaşadığı ağrının yönetimi ile ilgili klinisyenler için kılavuzlar oluşturmuştur. (8)

3. Ağrı Fizyolojisi

Ağrı hissini tetikleyen bir uyarın varlığında kaslar kasılır. Ağrılı uyarana maruziyet devam ettiği takdirde kasların kasılması devam eder ve kaslarda iskemi gelişir. Bunun sonucunda ağrı reseptörleri uyarılır. Ağrı hissini ilk adımı, ağrıyı işaret eden sinir uçları olan nosiseptörleri içerir. Kimyasal, mekanik veya termal herhangi bir nedenle doku bütünlüğü bozulur ise nosiseptörlerin etrafındaki hücrelerden kalsiyum, histamin, bradikinin, potasyum gibi ağrılı uyarılara yanıt veren ağrı sinyali kimyasalları salgılanır. Ağrılı uyarınların varlığında, bir nosiseptör ağrılı sinyali bir impulsa dönüştürür ve spinal kordda dorsal boynuza yayılır. Bu noktada impuls ayrılır: biri refleks bir reaksiyon başlatmak için ilk ağrı bölgesine geri döner, diğeri talamusa ulaşır. Talamus uyarının verdiği acıyı lokalize eder. Böylece beyin, ağrı ve bunun nasıl önlenebileceği hakkında bilgi sahibi olur. Ağrılı bir uyarının spinal kordda iletimi, A ve C grubu sinir lifleri aracılığıyla gerçekleşir. Miyelinli olan A lifleri impulsları hızlı ilettiğinden ağrı akut, keskin ve lokalize hissedilir. Miyelinsiz olan C lifleri impulsları yavaş iletir, bu nedenle hissedilen ağrı daha künt, yaygın ve süreklidir. Ağrı iletimi yenidoğanlarda C lifleri ile gerçekleşir. (9-11)

Yenidoğanda ağrı algısı intrauterin dönemde başlar. Nosiseptif ağrı yolunun her aşaması intrauterin dönemde farklı zamanlarda gelişir. İntrauterin dönemde ilk nosiseptörler embriyoda yedinci haftada ortaya çıkar ve ilk belirlediği yer ağız çevresidir. Embriyo onbirinci haftaya ulaştığında bu nosiseptörler yüzün geri kalanı, avuç içi, ayaklara yayılır. Onbeşinci haftaya ulaştığında göğüs, kol ve bacaklara, 20. haftada ise bütün cilt ve mukozal yüzeylere yayılmış olur. Nosiseptörler özellikle cilt yüzeyi, periost, arter duvarı ve eklem yüzeyinde en yoğun olarak bulunur. Nosiseptör sinyallerinin işlevsel olması için spinal kordla bağlantısının olması gerekir. Nosiseptif sinir uçları ile spinal kordun dorsal boynuzu arasındaki yol intrauterin dönemde onüçüncü haftada gelişmeye başlar, fetüs anne karnında 24. haftasına ulaştığında bu yol fonksiyon görebilecek hale gelir. Bu yolun fonksiyonel hale gelmesi ile fetüs anne karnında bir ağrılı uyarınla karşılaştığında ondan kaçmak için refleks hareketler yapabilir, ancak fetüs bu dönemde ağrı ile ilgili bilgileri işlemek üzere kognitif bir kapasiteye sahip değildir. (5, 12-16)

Ağrı yolunun bir diğere önemli bileşeni de miyelin kılıfı ve onun ağrı modülasyonundaki rolüdür. Miyelin kılıf bir elektrik yalıtkanı gibi çalışarak

periferik sinir sisteminden santral sinir sistemine giden sinyalin hızını artırır. Miyelinizasyon gebeliğin 25. haftasından sonra gelişir ve 37. haftaya kadar tamamlanır. Önceki yıllarda miyelinsiz aksonların elektriksel uyarıları aktaramadığı ya da çok yavaş aktardığı düşünülürken son zamanlarda miyelinsiz nöronların miyelinli nöronlara oranla daha yavaş bir hızda olsa da bir impulsu tamamen aktarabildiği düşünülmektedir. (17, 18)

Bebek doğduktan sonra yenidoğan döneminde nöral ağrı yolu, ciltteki nosiseptörlerden başlayıp beyin korteksine ilerler. Ağrıyı algılama ve hatırlama bu sistemde yer alır. Doğumdan itibaren kimyasal, mekanik veya termal herhangi bir uyaran ile nosiseptörler uyarıldığında, ağrı sinyalleri korteksin somatosensör bölümüne ulaşır. Ağrı ile ilgili hafızanın kullanılmaya başlanması, prefrontal korteks ve hipokampal gelişimle beraber postnatal 8-16. haftalarda gerçekleşir. Yenidoğanlar erişkinlere nazaran daha yoğun oranda nosiseptörlere sahiptir. Bu yüzden yenidoğanlar özellikle prematürelere, nosiseptif uyarılara karşı büyük çocuklar ve erişkinlerden daha hassastır, ağrıyı daha çok hissederler. Özellikle prematüre bebeklerin ağrı eşliğinin erişkinlerden %30-50 daha düşük ve ağrı toleransının daha büyük çocuklardan daha düşük olduğu bildirilmiştir. Tüm bu durumlar sonucunda şiddetli ve tekrarlayan ağrılı olaylar, santral sinir sistemi ve diğer tüm organ sistemlerinde olumsuz fizyolojik etkilere neden olabilir. Bu etkiler kısa vadede yaşamı tehdit edici olabileceği gibi, uzun vadede nöro-davranışsal gelişimi bozabilir. (19, 20)

4. Yenidoğanların Maruz Kaldıkları Ağrılı Girişimler

Yenidoğanlarda, özellikle de YYBÜ'ndeki yenidoğanlarda ağrılı girişimler yaygındır. YYBÜ, yenidoğanlar için stresli bir ortamdır. Herşey bir tarafa bebeğin annesinden ayrı kalması çok büyük bir stres kaynağıdır. Tedavi sürecinde uygulanan girişimlere bağlı olarak tekrarlayan ağrılara maruz kalmak da yenidoğanda stres yaratan başka bir durumdur. Günümüzde yenidoğanların ağrı hissettiğinin daha iyi anlaşılmasına rağmen analjezik tedavi genellikle gözardı edilmekteyken son on yıldaki çalışmalar, YYBÜ'lerinde ağrı değerlendirmesine daha fazla dikkat edildiğini, uygulanan ağrılı girişimlerin sayısında bir düşüş olduğunu ve analjezik ilaçlar ve farmakolojik olmayan yaklaşımlar kullanılarak ağrı yönetiminin kullanımının arttığını kaydetmiştir.

Tedavi edilmeyen yenidoğan ağrısının yaygınlığı, Fransa'da 2005 yılında altı haftalık bir zaman diliminde üçüncü basamak YYBÜ'lere kabul edilen 430 yenidoğan üzerinde yapılan prospektif bir çalışma ile araştırılmış; YYBÜ'ne kabulü takip eden ilk 14 gün boyunca her bebek için tüm ağrılı girişimler

kaydedilmiş, 14 günlük çalışma süresi boyunca yenidoğan bebeklerin, 75'i ağrılı olmak üzere ortalama 115 girişimden geçtiği ve bir günde ortalama 16 ağrılı girişimle karşılaştıkları gösterilmiştir. (21) Sposito ve ark retrospektif çalışmalarında, YYBÜ'nde yatan yenidoğanların %50.3'ünün en az bir kez ağrı hissini yaşadıklarını, bir günde ortalama 6.6 girişimsel işleme maruz kaldıklarını bildirmişlerdir. (22)

Yenidoğanlara YYBÜ izlemleri sırasında en sık uygulanan ağrılı girişimler; rutin hasta bakımı (fizik muayene, alt bezi değiştirme gibi), topuktan kan alınması, periferik venlerden kan alınması veya damar yolu açılması, arteriyel damar girişimleri, intramuskuler enjeksiyonlar, ciltten flaster çıkarılmasıdır. Diğer ağrı yaratan durumlar arasında periferik yolla santral venöz kateter yerleştirilmesi, subkutan enjeksiyonlar, nazogastrik sonda uygulanması, postural drenaj, trakeal entübasyon, endotrakeal aspirasyon, mekanik ventilasyon, pnömotoraks için torakal tüp yerleştirilmesi ve çekilmesi, lomber ponksiyon, kateter veya cerrahi girişim yeri pansumanlarının değiştirilmesi, dikişlerin alınması, terapötik hipotermi, idrar sondası takılması, prematüre retinopatisi muayenesi, lazer tedavisi ve sünnet sayılabilir.

Ayrıca cerrahi girişimler, intravenöz sıvıların ekstrasvazasyonu, nekrotizan enterokolit, osteomyelit veya menenjit gibi inflamatuvar durumlar kronik ağrıya neden olabilir.

5. Yenidoğanların Ağrıya Verdiği Tepkiler

Yenidoğanlarda ağrı fizyolojik, davranışsal ve metabolik çeşitli yanıtlara neden olur. Bu yanıtlar kısa süreli değişikliklerin yanısıra, kalıcı yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olabilir. (23) Bu kalıcı değişiklikler endokrin ve immün sistem ve santral sinir sistemini etkileyebilir. Ağrıya karşı yenidoğanın gösterdiği tepkiler, yenidoğanda akut ağrıyı değerlendirmek için kullanılan birçok ağrı değerlendirme ölçeğinin temelini oluşturur

5.1. Fizyolojik Tepkiler

Herhangi bir ağrılı uyarı sonrasında sempatik sinir sisteminde aktivasyon gerçekleşir ve buna bağlı olarak vücutta birtakım fizyolojik değişiklikler ortaya çıkar. Bu fizyolojik değişiklikler arasında taşikardi, kan basıncında artış, oksijen saturasyonunda düşüş, takipne, intrakraniyal basınç artışı ve terleme sayılabilir. Ayrıca ağrılı bir uyarı takiben cilt rengi, solunumun şekli ve pupil boyutlarında da değişiklik olabilir. (24) YYBÜ'lerinde vital fonksiyonlar zaten sürekli monitorize bir şekilde izlendiği için ağrıda fizyolojik değişikliklerin

değerlendirilmesi daha kolaydır. Ancak vital fonksiyonlardaki değişikliklerin ağrıya spesifik olmadığı unutulmamalıdır, bu nedenle ağrıyı değerlendirmede tek başına fizyolojik değişikliklerin varlığı yeterli değildir. Değerlendirmeler yapılırken davranışsal metotlardan yardım alınmalıdır. Özellikle prematüre bebeklerin enerji rezervleri sınırlı olduğu için ağrı devam etse bile ağrıya fizyolojik yanıtlarını devam ettiremezler. Bu nedenle vital bulgulardaki değişikliklerin uzun süreli ağrıda sürdürülemediği de gözönünde bulundurulmalıdır.

Ağrıya bağlı fizyolojik değişikliklerin daha yakından izlenebilmesi için kalp hızı değişkenliği, cilt iletkenliği, near infrared spektroskopi (NIRS) ile ilgili çalışmalar günümüzde halen süregelmektedir. (25-27)

5.2. Davranışsal Tepkiler

Davranışsal tepkiler, yenidoğan bebeklerde ağrının önemli göstergelerindedir. Yenidoğan bebeklerin ağrıya verdikleri davranışsal tepkiler arasında ağlama önemli bir yere sahiptir. Ağlamanın şekli, süresi, akustik durumu (tiz sesle ağlama gibi) değerlendirilen özelliklerdir. Bunun yanı sıra bebeğin kaşlarında çatma, gözlerini sıkarak kapatma, nazolabial oluğun belirginleşmesi, ağzın gevşek şekilde açılması, alnını kırıştırma, yüzünü buruşturma, sürekli uyanıklık hali, yoğun ağlama veya çığlık atma, aşırı gergin kaslar ve el-ayak parmaklarında fleksiyon, el ayak parmaklarını sıkarak ve bacakları gererek sürekli ajitasyon, aşırı artmış kas tonusu, sakinleştirilememe, umutsuzca emme ağrıya karşı diğer davranışsal tepkilerdir. (28, 29) Davranışsal tepkilerin şekillenmesinde bebeğin gestasyonel yaşı, uyku-uyanıklık durumu, mekanik ventilasyon, kas paralizisi ve sedasyon uygulanmasının önemli olduğu akılda tutulmalıdır.

5.3. Hormonal ve Metabolik Tepkiler

Vücutta ağrılı durum karşısında stres yanıtı olarak epinefrin, norepinefrin, kortizol, aldosteron, glukagon ve growth hormon salınımı artarken, insülin salınımı azalır. Tüm bu hormonal yanıt sonucunda kan glukoz düzeyleri artar. (30, 31) Ancak bir süre sonra karbonhidrat ve yağ depolarının boşalması sonucu hipoglisemi görülebilir. Kortizol düzeylerinin artması özellikle prematürelere immün sistemi bozar, anabolik süreci baskılar. Tekrarlayan ağrılı uyarana maruziyet sonucu ağrıya karşı aşırı duyarlılık gelişir, bu da kortizol salgısını artırır, bir kısır döngü ortaya çıkar ve ağrı yanıtları daha uzun ve şiddetli yaşanır. Kortizol düzeylerindeki değişim, ağrı yanıtında en iyi bilinen parametredir. Serum veya tükürük kortizol düzeyleri ölçümünün ağrıyı değerlendirmede

kullanılabileceği bildirilmektedir. Ancak ağrı ve strese yanıt olarak yükselmesi beklenen kortizol değerlerinin preterm bebeklerde ve daha sık ağrılı girişim yaşayanlarda baskılandığı görülmüştür. (32)

Ağrıya bağlı olarak metabolik hız da artar. Metabolik hızın artmasıyla kanda laktat, pirüvat, ketonlar ve yağ asitleri gibi yıkım ürünleri artar.

Metabolik ve hormonal tepkilerin değerlendirilmesi, bebekten kan almayı gerektirir ve laboratuvar tetkiklerinin sonuçlanması zaman alır, bu nedenle akut ağrı yanıtını değerlendirmede kullanımı pratik değildir.

6. Yetersiz Tedavi Edilen veya Tedavi Edilmeyen Ağrının Yenidoğanlardaki Etkileri

Yenidoğanlarda tekrarlayan ağrı ve stres, kısa ve uzun vadede bazı komplikasyonlara yol açar. Kısa dönemde görülen komplikasyonlar solunum düzensizlikleri, oksijen tüketiminde artış ve bunların sonucunda ortaya çıkan hipoksemi, kalp hızında artış, kan basıncı düzensizlikleri, ciltte solukluk veya kızarıklığıdır. Uzun vadede görülen komplikasyonlar ise endokrin ve immün sistem ve santral sinir sistemindeki kalıcı yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri içerir. Yenidoğan dönemindeki tekrarlayan ağrı ve stres, glutamat reseptörlerini ve eksitator aminoasitleri aktive ederek nörotoksositeye neden olabilir, bu da beyin gelişimi üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir. (33, 34)

Çok sayıda klinik çalışma, ağrıyı tedavi etmedeki başarısızlığın kısa vadede komplikasyonlara ve uzun vadede fizyolojik, davranışsal, bilişsel sekellere (ağrı algısında bozulma, dikkat eksikliği bozukluğu, görsel-algısal yetenek veya görsel-motor entegrasyonda bozulma) yol açtığını göstermiştir. (35-39) Aksine, bazı çalışmalarda da gereksiz analjezik tedavisinin mekanik ventilasyon ihtiyacını uzattığı, beslenmeyi geciktirdiği, sosyalleşme becerilerinde zayıflama ve beyin fonksiyon bozuklukları gibi diğer sekellere yol açtığı bildirilmiştir. (35, 36)

Çeşitli çalışmalar, yaşamın erken dönemlerinde tekrarlayan ağrıya maruz kalmanın, daha sonra artan ağrı duyarlılığı ve/veya kronik ağrı sendromları geliştirme riskine yol açabileceğini bildirmiştir. Hermann ve ark tarafından yapılan çalışmada tekrarlayan ağrılı uyaranlarla karşı karşıya kalan yenidoğanların ileriki hayatlarında ağrıya duyarlılıklarının ve ağrı yollarının fonksiyonunun değiştiği saptanmıştır. (40) Taddio ve ark doğumdan hemen sonra tekrarlanan topuktan kan glukozu bakma işlemi uygulanan diyabetik anne bebeklerinde daha sonra damar yolu açılması sırasında normal bebeklere kıyasla daha yoğun ağrı tepkileri (yüz buruşturma ve ağlama) gösterdiklerini bildirmiştir.

(41) Yine Taddio ve ark başka bir çalışmalarında analjezik verilmeksizin sünet edilen yenidoğan bebeklerin ağrı yaşamayan bebeklere göre dört ila altı aylıkken aşılama sırasında daha fazla ağrı yaşadıklarını göstermişlerdir. (42) Buskila ve ark prematüre olarak doğan adolesanlarda zamanında doğanlara göre daha yüksek somatik ağrı duyarlılığı gösterdiklerini saptamışlardır. (43) Bu bulgular, yenidoğan döneminde ağrıya tekrar tekrar maruz kalmanın ağrı algılamada kalıcı değişikliklere yol açtığı teorisini doğrulamaktadır.

Yenidoğan döneminde ağrıya bağlı strese maruz kalma sıklığının kognitif gelişim bozuklukları, nörokognitif süreç değişiklikleri, beyin korteks kalınlığında azalma ve hipotalamik-hipofiz-adrenal aks düzensizlikleriyle ilişkili olduğu; bu etkilerin hem kısa vadede (yenidoğan döneminde) hem de uzun vadede (okul çağında) görüldüğü bildirilmiştir. Beynin toplam hacmi, beyaz cevher, talamus ve bazal ganglion hacminde azalma yenidoğan döneminde görülebilen beyin değişiklikleridir. Okul çağındaki beyin değişiklikleri arasında kortikal kalınlık, beyaz cevher maturasyonu ve amigdala, hipokampus, serebellum, talamus ve bazal ganglion hacminde azalma yer almaktadır. (38, 39, 44-47) Gestasyonel yaşı 32 hafta altındaki prematürelde yenidoğan döneminde yaşanan ağrıya bağlı stresin okul çağındaki etkisini görmek üzere magnetoensefalografiyle fonksiyonel beyin aktivitesi değerlendirilmiş ve ayrıca görme-algılama kabiliyetine bakılmış; ağrıya bağlı stres yaşayan yenidoğanların okul çağına geldiklerinde fonksiyonel beyin aktivitesinde gelişimsel değişiklik ve görsel-algılama kabiliyetinde bozukluk saptanmış ve bu durum ağrıya bağlı stresle ilişkili bulunmuştur. (39)

Tekrarlayan neonatal ağrının preterm veya term yenidoğanlarda beyin gelişimi üzerindeki orta ve uzun vadeli zararlı etkilerini en aza indirmek için ağrı etkin bir şekilde belirlenmeli, değerlendirilmeli ve yönetilmelidir.

7. Yenidoğanlarda Ağrı Yanıtının Değerlendirilmesi

Yenidoğanlar ağrılarını sözlü olarak ifade edip tanımlayamadıkları için ağrı yanıtının değerlendirilmesi oldukça zordur. Bunun yanısıra ağrı yönetimi etkinliğini maksimum düzeyde sağlamak için ağrı varlığı ve şiddetinin doğru değerlendirilmesi gereklidir. Temel hedef, ağrıya yönelik girişim ihtiyacının belirlenmesidir. Yenidoğanda akut ağrının değerlendirilmesinde davranışsal ve fizyolojik değişkenler, kronik ağrı değerlendirilmesinde hormonal ve metabolik parametreler yararlı olabilmektedir. Ağrı yanıtının uygun şekilde değerlendirilmesi ile hem *yetersiz* hem de *gereksiz* tedavinin önüne geçilmiş olur.

Amerikan Pediatri Akademisi ile Kanada Pediatri Derneği'nin 2006 yılında yayınladıkları kılavuzda, yenidoğanlara tedavi uygulayan her sağlık kuruluşunda ağrı kontrol programı oluşturulması önerilmektedir; bu kontrol programı;

- Yenidoğan ağrısını saptamak için rutin değerlendirmeler yapılmasını
- Ağrılı uygulamaların sayısının azaltılmasını
- Yatakbaşı invaziv girişimlerden kaynaklanan akut ağrının önlenmesi veya tedavi edilmesini
 - Cerrahi işlemlerden sonra gelişecek ağrının tahmin ve tedavi edilmesini
 - YYBÜ izlemleri sırasında uzun süreli veya tekrarlayan ağrı ve stresin önlenmesini içermelidir. (7)

Günümüzde yenidoğanlarda ağrı yanıtının değerlendirilmesi için geliştirilmiş kırkın üzerinde metod bulunmaktadır. Mevcut metodlar tek yönlü (tek parametre) veya çok yönlüdür. YYBÜ'lerinde kullanılacak metodların çok yönlü (yenidoğanın ağrıya verdiği tepkileri değerlendirmek üzere birden fazla parametre) olması tercih edilir. Metodlar kalp atım hızı, solunum düzeni, kan basıncı veya oksijen saturasyonundaki değişiklikler gibi yatak başında kolayca değerlendirilen göstergelere dayanmaktadır. Davranışsal tepkiler ağlamayı, yüz ifadelerindeki ve vücut hareketlerindeki değişiklikleri içerir. Hastaların gestasyonel yaşı, klinik durum ve değerlendirilmek istenen ağrılı deneyimin türü (akut, postoperatif ya da uzamış/kronik) göz önüne alınarak uygun seçenekler belirlenmelidir. Günümüzde 40'tan fazla yenidoğan ağrı değerlendirme ölçeği bulunmakla birlikte YYBÜ'lerinde genellikle bu ağrı ölçeklerinden en yaygın olarak PIPP, NIPS, CRIES ve N-PASS kullanılmaktadır.

Prematüre Bebek Ağrı Profili (Premature Infant Pain Profile) (PIPP): 28-36 haftalık prematüre bebeklerde kullanılmak üzere Stevens ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Akut, girişimsel ve postoperatif ağrı değerlendirilmesi için kullanılır. Kalp atım hızında artış ve oksijen saturasyonunda düşmeye ek olarak yüz ifadesindeki gözlerin sıkıca kapatılması, kaşların kaldırılması, nazolabial olukta belirginleşme gibi değişiklikler değerlendirilir. Değerlendirme, işlemden 15 saniye önce ve işlemden sonra 30 saniye içinde yapılır. Puanlama 0 ile 21 arasında değişir, skor ≤ 6 ise ağrı yok veya minimal, 7-12 ise orta düzeyde ağrı, 13-21 ise şiddetli düzeyde ağrı olarak değerlendirilir. (48)

Yenidoğan Bebek Ağrı Ölçeği (Neonatal Infant Pain Scale) (NIPS): 28-38 hafta arası bebeklerde kullanılmak üzere Lawrence ve ark. tarafından

geliştirilmiştir. İnvaziv işlemlerde akut ağrıya yanıtı davranışsal olarak değerlendirir. Puanlamada solunum şekline ek olarak uyku ve ağlama durumu, yüz şekli, kol ve bacakların duruşu değerlendirilir. Değerlendirme sonucunda elde edilen toplam puan 0-7'dir. >3 puan ağrının varlığını gösterir. Dezavantajı, değerlendirmenin fazla zaman alması ve entübe yenidoğanların değerlendirilmesi için çok uygun olmamasıdır. (49)

CRIES Ölçeği (Crying, Requires O2, Increased vital signs, Expression, Sleepless): Gestasyonel yaşı 32-36 hafta arası bebeklerde kullanılmak üzere Krechel ve Bildner tarafından geliştirilmiştir. Genellikle postoperatif ağrının değerlendirilmesinde kullanılır. Ağrıya fizyolojik tepkileri ölçer. Değerlendirmede kullanılan parametreler oksijen saturasyonu, kalp atım hızı, kan basıncı, ağlama ve uyku durumu ve yüz ifadesidir. ≥ 5 puan şiddetli ağrıyı gösterir. (50)

NFCS (Neonatal Facial Coding System): Term ve preterm bebeklerde girişimsel işlemlerde ağrının değerlendirilmesinde kullanılır. Fizyolojik yanıtlar kullanılmaz. Kaşların kaldırılması, gözlerin sıkıca kapatılması, nazolabial olukta belirginleşme, dudaklarda açılma, ağızda yayılma (dikey veya yatay), dilde gerginleşme, dilin ağız dışına çıkması, çenede titreme gibi sadece yüz kaslarının hareketleri değerlendirilir. (51)

N-PASS (Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale): >23 haftalık yenidoğanlarda postnatal 0-100 gün arasında, akut ve kronik ağrının değerlendirilmesinde kullanılır. Oksijen saturasyonu, solunum sayısı, kalp atım hızı, kan basıncı gibi fizyolojik yanıtlara ek olarak ağlama, irritabilite, davranışsal durum, ekstremitte tonusundaki değişiklikler değerlendirilir. Ayrıca sedasyon değerlendirilmesine imkan sağlar. (52)

PAT (Pain Assessment Tool): Tüm yenidoğanlarda akut ağrının değerlendirilmesi için kullanılır. Solunum, kalp atım hızı, kan basıncı, oksijen saturasyonuna ek olarak postür, tonus, uyku paterni, ifade, renk, ağlama değerlendirilir. (53)

SUN (Scale for Use in Newborns): Tüm yenidoğanlarda akut ağrının değerlendirilmesi için kullanılır. Santral sinir sistemi durumu, solunum, kalp atım hızı, kan basıncına ek olarak hareketler, tonus, yüz değerlendirilir. (54)

EDIN (Echelle de la Douleur Inconfort Nouveau-Ne'): 25-36 hafta arası preterm yenidoğanlarda uzamış ağrının değerlendirilmesi için kullanılır. Bu ölçekte fizyolojik değişkenler kullanılmaz. Yüz aktivitesi, vücut hareketleri, uyku kalitesi, hemşireler ile temas, avutulabilirlik değerlendirilir. (54)

BPSN (Bernese Pain Scale for Neonates): Hem term hem de prematüre yenidoğanlarda akut ağrının değerlendirilmesi için kullanılır. Oksijen saturasyonu, solunum sayısı, kalp atım hızı ve kan basıncına ek olarak ek olarak yüz ifadesi, postür, hareketler ve uyanıklık değerlendirilir. (54)

COMFORT: 24-42 hafta arası tüm yenidoğanlarda postoperatif, uzamış ağrının değerlendirilmesi için kullanılır. Solunum, kalp atım hızı, kan basıncına ek olarak uyanıklık, ajitasyon, hareketler, tonus, yüzde gerginlik değerlendirilir. Ayrıca sedasyon değerlendirilmesine imkan sağlar. (54)

Yenidoğanlarda ağrının etkileri ve komplikasyonları gözönüne alındığında YYBÜ'nde yatan bebeklerde ağrı, tıpkı vital fonksiyonlar gibi rutin olarak değerlendirilmelidir. Sağlık personeli yenidoğan ağrısının değerlendirilmesi, ağrı ölçeklerinin uygulanma ve yorumlanması konusunda eğitilmelidir. YYBÜ'nde yatan bir bebekte ağrı ölçekleri özellikle kronik ve uzamış ağrıyı değerlendirmek üzere 4-6 saatte kullanılmalı; ayrıca ağrılı girişimlerden önce ve sonra ağrı yanıtı değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmeler sonucunda ağrı tedavisi ihtiyacı varsa düzenlenmelidir. Sağlık personeli, ağrı yanıtının değerlendirilmesi sonucunda ne yapacağını açık ve net bir şekilde bilmelidir.

8. Yenidoğanlarda Ağrı Tedavisi

Kısa ve uzun dönemde oldukça ciddi olumsuz sonuçları nedeniyle yenidoğanda ağrı tedavisi çok önemlidir. Yenidoğan ağrısının önlenmesi ve tedavisinde amaç, analjezik tedavi ile bu tedavinin potansiyel yan etkileri arasında iyi bir denge kurmaktır.

Yenidoğanlarda ağrı önleme ve tedavi yönetiminde genel ilkeler

- Akut ve/veya uzun süreli ağrının saptanması için yenidoğan düzenli olarak değerlendirilmeli
- Ağrılı prosedürlerin ve gereksiz zararlı uyaranların sayısı azaltılmalı
- Öngörülen herhangi bir ağrılı girişim için önleyici analjezi sağlayarak akut ağrı önlenmeli/azaltılmalı
- Ameliyattan sonra postoperatif ağrı öngörülmesi ve tedavi edilmeli
- Uzun süreli sürekli ağrı/stresten kaçınılmalı veya süresi sınırlanmalı
- Ağrı değerlendirme ölçekleri kullanılarak hastanın analjezik müdahaleye verdiği yanıtlar izlenmeli, gerekirse ek analjezi sağlanmalıdır.

Günümüzde cerrahi işlemler sırasında ve sonrasında anestezi uygulanıyor olmasına karşın, küçük işlemler sırasında ağrı kesici tedaviler

uygulanmamaktadır. Yenidoğan ağrısını ortadan kaldırmanın belki de en etkili yöntemi, gerçekleştirilen girişimlerin sayısını azaltmak ve yenidoğana gerekmedikçe dokunmamaktadır. Bunu sağlamak için alınabilecek önlemler;

- Kan tetkiki alma sıklığını en aza indirmek için laboratuvar testlerinin önceden planlanması
- Kan tetkiki için kan alma işleminin kateterlerden yapılması, kateteri olmayan hastalarda mümkünse tüm kan örneklerinin tek seferde alınması
- İntravenöz ilaç ve sıvı ihtiyacı olan yenidoğanlarda perkütan santral kateter takılması düşünülerek sık sık periferik kateter takılması engellenmesi
- Topuktan kan alma işlemi sırasında mekanik lanset kullanılması
- Tek bir küçük kan örneğinden çeşitli analizler (pH, PaO₂, PaCO₂, elektrolitler, kalsiyum, bilirubin, laktat) gerçekleştirebilen, böylece laboratuvar testleri için gereken kan alma işlemini azaltan cihazlar kullanılması,
- Klinik olarak uygunsu, kan örnekleme ihtiyacını ortadan kaldırmak için transkutanöz PaO₂, PaCO₂, SpO₂, glukoz veya bilirubin seviyeleri veya NIRS gibi invaziv olmayan tetkikler kullanılması,
- Mekanik ventilatörde entübe olarak izlenen yenidoğanlarda oldukça ağrılı bir işlem olan trakeal aspirasyonun gerekmedikçe yapılmaması
- Flasterlerin ciltte mümkün olduğunca geniş yüzeye yapıştırılmasından kaçınılması, flasterlerin çıkarılmaları sırasında yenidoğan bebekler için uygun olan özel flaster yapışkan çıkarıcıların kullanılması,
- Ağrılı ve invaziv girişimleri deneyimli sağlık personelinin gerçekleştirmesi önerilir.

Ayrıca rutin tıbbi müdahaleleri (günlük fizik muayeneler, tetkik ve tedavi işlemleri) mümkün olduğunca diğer bakım prosedürleriyle (bebek bezi değiştirme veya emme) eş zamanlı yaparak yatak başı stres azaltılmalıdır. Ağrılı girişimler sonrasında nosiseptif nöronların uyarılabilirliklerinin arttığı bildirilmiştir. (55) Bu durum ağrılı girişimi takiben gerçekleştirilen ve normal koşullarda ağrılı olmayan fizik muayene, bez değiştirme gibi uygulamaların ağrılı olarak algılanmasına; zaten ağrılı olan girişimlerin ise daha ağrılı hissedilmesine yol açabilir. Bu nedenle ağrılı bir girişimden sonra eğer acil bir durum söz konusu değilse en az iki saat başka bir girişim planlanmamalıdır. (8)

Uygulanacak girişim acil değilse ve eğer bebek uyuyorsa uyandırılmamalıdır. Bebeklerin rutin YYBÜ işleyişi içerisinde rahatça uyuyabilecekleri zaman aralıkları yaratılmalıdır. Bebeklere gerekmedikçe dokunulmamalıdır. Ağrılı

girişime başlanmadan önce bebeğin kendisini rahat ve güvende hissetmesi sağlanmalı, huzursuz bir şekilde hareket etmesi önlenmelidir. Ani ve aşırı yüksek sesler; aşırı ve sürekli ışık özellikle prematüre bebeklerde fizyolojik ve davranışsal stres yanıtını artırır. Bu nedenle YYBÜ rutin işleyişi sırasında aşırı ses ve ışıktan kaçınılmalı, ağırlı işlemler sırasında da üitedeki ses ve ses düzeyleri mümkün olduğunca düşük tutulmalıdır. (56)

Bu önlemlere ek olarak yenidoğanlarda ağrı, farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemlerle tedavi edilir.

9. Yenidoğanlarda Ağrıda Nonfarmakolojik Yaklaşımlar

Analjezik ilaç kullanılmadan vücutta endorfin salınımını tetikleyerek ağrının ortadan kaldırılmasını sağlayan, ayrıca analjeziklerle birlikte kullanıldığında sinerjistik etki gösteren uygulamaların tümüne nonfarmakolojik tedavi denir. Ağırlı girişimler uygulanan yenidoğanlarda nonfarmakolojik yöntemlerin uygulanması, bebeğin rahatlamasına ve vital fonksiyonlarının daha stabil hale gelmesine yardımcı olur. Bu yöntemlerin tüm hafif ve orta ağırlı girişimlerde uygulanması önemlidir. Analjezi nonfarmakolojik önlemlerle başlar. Bu önlemler yatakbaşında kolayca uygulanabilir, ucuzdur. Girişimsel ağrının beklenen şiddetine bağlı olarak gerektiğinde farmakolojik tedaviler eklenir. Nonfarmakolojik yaklaşımlar genellikle diğer nonfarmakolojik önlemlerle ve/veya analjeziklerle birlikte kullanıldığında tek başlarına kullanıldıklarından daha etkilidir. Nonfarmakolojik önlemlerin kombinasyonları sinerjistik etkilere sahiptir. Bu kombinasyonlar farmakolojik kullanımı ortadan kaldırabilir veya ilaç dozajını veya gerekli dozların sıklığını ve sonuç olarak farmakolojik yan etki riskini azaltabilir. Topuk veya parmaktan kan alma, intravenöz girişim, intramuskuler veya subkutan enjeksiyon, venöz kateterizasyon, nazogastrik tüp yerleştirilmesi, mesane kateterizasyonu, pansuman değişikliği, flaster çıkarılması, intravenöz kateterin çıkarılması, trakeal ekstübasyon gibi hafif düzeyde ağrı oluşturduğuna inanılan durumlarda farmakolojik ajan olmaksızın tek başına uygulanabilir. Orta-ağır şiddette ağrı, uzamış-kronik-postoperatif tüm ağrılarda farmakolojik ajanlara ek olarak nonfarmakolojik yöntemler düşünülebilir.

9.1. Şekerli Solüsyonlar

Şekerli solüsyonlar, endojen opioid salınımına neden olur. Ağırlı işlemlerden yaklaşık iki dakika önce şekerli solüsyonların direkt olarak yenidoğanın diline damlatılması, intrasek analjezik özelliklere sahip endojen opioidlerin

salınmasına neden olarak ağrı yollarını bloke eder. Şekerli solüsyonlar ağlama süresini kısaltır, ağrılı yüz ifadesini azaltır, kalp atım hızındaki artışı ve ağrı değerlendirme ölçeklerinin puanlarını azaltır. Bu etkilerin şekerli solüsyonlarla birlikte emzik verilmesinin ya da besleyici amaçlı olmayan emzirme ile birlikte uygulanması durumunda arttığı gösterilmiştir. (57)

Analjezik etki açısından üzerinde en çok çalışılan solüsyonlar sükröz ve glukozdur. Oral sakkarin ve früktozun da yenidoğanlarda analjezik etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir. (58, 59) Ancak laktozun böyle bir etkisi bulunmamaktadır. Şekerli solüsyonlar içinde en çok araştırılan ve en etkin olduğu bildirilen türü %24 konsantrasyondaki sükrözdür. Sükröz solüsyonlarının tüm gestasyonel yaştaki yenidoğanlarda ağrı üzerine etkili oldukları bilinmektedir. Topuk kanı alınan, venöz ponksiyon uygulanan prematüre yenidoğanlar üzerinde yapılan bir metaanaliz, %24 sükrözün PIPP skorunu 1-3 puan azalttığını ortaya koymuştur; buna göre yenidoğanlarda sükrözün girişimsel işlemlere bağlı ağrıyı önemli ölçüde azalttığı, sükröz alan hastalarda ağrının davranışsal ve fizyolojik göstergelerinde önemli azalma ve ağrı skorlarında iyileşme olduğu bildirilmiştir. (60) Sükröz, minör ağrılı girişimler öncesinde (kapiller kan alma, nazo/orofaringeal ve endotrakeal aspirasyon, venöz veya arteriyel ponksiyon, intramuskuler enjeksiyonlar, idrar sondası yerleştirilmesi, pansuman değişimi, flasterlerin çıkarılması vb) analjezik olarak kullanılabilir. Ayrıca lomber ponksiyon, torakal tüp yerleştirilmesi, periferik yerleşimli santral venöz kateter takılması, prematüre retinopatisi muayenesi gibi durumlarda farmakolojik tedaviye yardımcı olarak uygulanabilir.

Sükrözün analjezik etkisi için optimal bir doz belirlenmemiştir. Doz sınırlamalarına ilişkin herhangi bir kanıt bulunmamakla birlikte ağrının giderilmesi için mümkün olan en az miktarın kullanılması önerilir. Amerikan Pediatri Akademisi yenidoğanlarda 0.012-0.12 gram (%24'lük çözeltiden 0.05-0.5 ml) doz önermektedir. (60, 61) Tatlı duyusunu alan tat tomurcukları dilin ön kısmında en yoğun bulunmaktadır. Bu nedenle ağrı durumunda sükrözden fayda görebilmek için dilin ön kısmına ve ağrılı girişimden iki dakika önce damlatılmalıdır. Ağrılı işlemlerde dozların işlemden 1-2 dakika sonra tekrarlanmasının etkinliği arttırdığı, sağlıklı yenidoğanlarda etki süresinin 1-45 dakika arasında değiştiği ve ağrılı girişimler boyunca az miktarlarda sükröz uygulamasının daha uzun süreli bir analjezik etki sağladığı bildirilmiştir. (62)

Şekerli solüsyonlar içinde daha kolay olarak ulaşılabilen glukoz solüsyonları sükröze alternatif olarak düşünülebilir. Sükröz solüsyonları kadar

fazla sayıda olmasa da glukoz solüsyonlarının yenidoğan ağrı kontrolünde etkinliklerini inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Özellikle %20-30'luk glukoz solüsyonları, sükroz solüsyonlarına alternatif olarak incelenmiştir. Yakın zamanda Bueno ve ark çalışmalarında yenidoğan ağrısında glukoz ve sükrozun etkinlik açısından benzer olduğunu bildirmişlerdir. (63) Venöz kan alma, topuk kanı alma gibi işlemlerde oral glukoz solüsyonu verilmesinin PIPP skorlarını ve yenidoğanlarda ağlama süresini azalttığı gösterilmiştir. (64) Bununla birlikte daha invaziv veya daha uzun ağırlı girişimlerde glukozun uygun analjezi sağladığı henüz bildirilmemiştir.

Farmakolojik özellikleri incelendiğinde glukoz ve sükroz, sınırlı yan etkilerle birlikte ideal bir güvenlik profiline sahiptir. Ancak yüksek ozmolar solüsyonlar nekrotizan enterokolit, hiperglisemi, sıvı yüklenmesine yol açabileceğinden özellikle prematüre bebeklerde daha az konsantre solüsyonların kullanılmasını önerilmektedir. Şekerli solüsyonlar verilirken vital bulgular, öksürme ve öğürme hareketleri dikkatle izlenmelidir. Stevens ve ark'larının gebelik haftası 26 haftadan büyük olan yenidoğanlarda ağrı kontrolü için sükroz verilmesinin etkinlik ve güvenilirliğini değerlendiren çalışmalarında sükroza bağlı herhangi bir yan etki veya nörolojik risk gözlenmemiştir. (65) Bir çalışmada ise, günde 10 kereden fazla sükroz verilen 32 haftadan küçük preterm bebeklerde olumsuz nörogelişimsel etkiler bildirilmiştir. (66) Ancak bu bulguyu doğrulayan destekleyici kanıtlar elde edilememiştir. Bununla birlikte özellikle preterm bebeklerde şekerli solüsyonların doza bağımlı bu yan etkileri, mümkün olduğu kadar diğer nonfarmakolojik analjezi seçeneklerinin daha öncelikli kullanımının gerekliliğini düşündürmektedir.

9.2. Emzirme

Yenidoğanlarda hafif ve orta şiddetteki ağırlı girişimler sırasında ağrı kontrolü için en fizyolojik nonfarmakolojik yöntem annenin bebeği emzirmesidir. Ağırlı girişimler uygulanan sağlıklı yenidoğanlarda ağrı tepkilerini azaltmada emzirmenin olumlu etkileri gösterilmiştir. Emzirme, bebeklerde ağrı kontrolü için oral sükroz veya glukozla göre nörogelişimsel olarak daha üstün bir alternatiftir. Emzirmenin analjezik etkileri; bebekte beta endorfin ve oksitosin düzeylerini arttıran anne yakınlığı ve ten tene temas, anne sütündeki şekerler, yağlar ve diğer besin maddeleri ve bebeğin dikkatini ağırlı uyarandan uzaklaştırması sayılabilir. Anne sütünün yenidoğanlarda antinosiseptif etkisi gösterilmiştir. Sütün bu etkisi, tat faktörünün yanısıra içerdiği yağ ve protein bileşenlerinden kaynaklanmaktadır. Bebek, anne sütünü anne memesinden

aldığında analjezik etkisi daha güçlüdür. Ancak emzirme, entübe veya çok erken doğmuş yenidoğanlar için geçerli olmayabilir.

Leite ve ark, neonatal tarama programı için topuk kanı alınan yenidoğanlarda ağrıyı değerlendirdikleri çalışmalarında, bu işlem sırasında emziren yenidoğanların sadece anne kucağına alınan yenidoğanlara göre daha az ağrı tepkisi verdiklerini göstermişlerdir. (67) Bir metaanalizde anne sütüyle beslenen veya anne sütü alan bebeklerde, plasebo alan veya hiçbir müdahale almayan kontrol gruplarıyla veya sükröz, besleyici olmayan emme veya kundaklama gibi müdahalelerle karşılaştırıldığında PIPP, NIPS veya NFCS gibi ağrı skorlarının emziren grupta daha düşük olduğu bildirilmiştir. (68) Bir sistematik derlemede de ağırlı girişimlerde doğrudan emzirmenin anne kucağı, ten tene temas, topikal anestezikler ve müzik terapilerinden daha etkili olduğu ve şekerli solüsyonlar kadar veya daha etkili olduğu gösterilmiştir. (69)

Geç prematüre yenidoğanlarda topuk kanı alınması sırasında ağrıya yanıt olarak sağılmış anne sütünün %25 glikoza karşı uygulanmasının etkinliği PIPP ölçeği kullanılarak değerlendirildiğinde sağılmış anne sütünün %25 glukozdan daha az etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. (70) Sağılmış anne sütü verilerek yapılan ağrı çalışmalarında topuk kanı alma işleminden iki dakika önce 1-2 mL sağılmış anne sütü verilmesinin analjezik etkisi gösterilemezken; 5 mL sağılmış anne sütü verilmesi etkin bulunmuş, anne sütünün doza bağımlı görülen bu etkisinden yağ içeriğinin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. (71, 72)

9.3. Besleme Amaçlı Olmayan Emzirme

Emme, yenidoğanın doğal bir refleksidir ve YYBU'nde sadece analjezi için değil, aynı zamanda bebeğin konfor ve sakinliğini sağlamak için de en çok kullanılan davranışsal önlemlerden biridir. Beslenme amaçlı olmayan emzirme (emzik verilmesi, nonnutritive sucking) yenidoğanların ağrı tedavisinde en çok araştırılan nonfarmakolojik yöntemdir. Bu yöntem, hem preterm hem term yenidoğanlarda ağrıyla ilişkili stresi azaltmakta etkilidir. Etki mekanizmasının opioid dışı yollarla olduğu düşünülmekte, analjezik etkinliği emziği bıraktığında sonlanmaktadır.

Ağırlı girişimler sırasında emzik verilen bebeklerde müdahale edilmeyen, yalnızca kundaklanan, yalnızca sallanan veya duyuşsal uyaran verilen bebeklere göre ağlamanın azaldığı, kalp atım hızının daha az arttığı gösterilmiştir. (73) Sükröze batırılmış emzik verilen bebeklerde ise sadece emzik verilen bebeklere göre analjezik etkinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. (74) Emzik emme ağırlı işlemler uygulanan yenidoğanlarda akut ağrının yoğunluğunu ve süresini

azaltabilir. Ağrılı girişimler sırasında emzik emme oksijenizasyonu artırır, solunum ve gastrointestinal sistem fonksiyonlarında iyileşme sağlar, kalp atım hızı ve enerji tüketiminde azalmaya neden olur. Ancak ritmik emme sırasında ortaya çıkan bu olumlu etkiler emziğin ağızdan çıkarılmasıyla ortadan kalkar.

Hepatit B aşısı uygulanan yenidoğanlarda oral sükroz verilmesi ile besleme amaçlı olmayan emmenin ağrı üzerine etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada sükrozun emzikten daha etkili olduğu, ancak oral sükroz ve emzik verilmesinin sadece rutin bakım uygulanan yenidoğanlara göre ağrıyı hafifletmede daha etkili olduğu bildirilmiştir. (75) Başka bir çalışmada topuk kanı alınan yenidoğanlarda işlem sırasında besleme amaçlı olmayan emzirme ve elle kundaklama tekniği karşılaştırılmış, emzik vermenin PIPP ölçeğindeki skorları daha çok azalttığı bildirilmiştir. (76)

9.4. Pozisyon Verme ve Kundaklama

Ağrılı girişimler sırasında bebeklerin alt ekstremitelerin bükülmesi ve üst ekstremitelerin orta hatta hizalanarak fleksiyon postürüne yakın tutulmaları veya ellerini ağızlarına götürmelerine imkan verilecek şekilde tutulmaları kendi kendilerini sakinleştirmelerini kolaylaştırabilir. Prematüre bebeklerde ağrılı işlemler sırasında bir battaniyeye veya yuvaya sarıldıklarında daha az ağladıkları, uyku-uyanıklık döngüsünü dengeleyebildikleri ve kalp atım hızında daha az değişiklik olduğu bildirilmiştir. Ancak bebeklerin ağrılı girişimler için sıkı şekilde sabitlenmeleri genellikle ağrı yolaklarındaki aktiviteyi artırıp, ağrı yanıtını daha abartılı bir şekilde göstermelerine neden olabilir, bu nedenle kundaklama sırasında bebeğin bir miktar hareketine izin verilmelidir. Term ve preterm bebeklerde, kundaklama işleminin invaziv girişimlere (trakeal aspirasyon, topuktan kan alma vb) verilen ağrı tepkilerini azaltmada hiçbir müdahale yapılmamasından daha etkili olduğu gösterilmiştir. (77)

25-34 haftalık gebelik haftasındaki prematüre yenidoğanlarda rutin bakım sırasında elle kundaklama tekniğinin (“facilitated tucking”; kolaylaştırılmış pozisyon; bebeğin el veya ayağına nazikçe fleksiyon postürü verilmesi) kullanılması ile PIPP ölçeği ağrı skorlarını azaltarak otonomik ve motor sistemlerde ve davranışsal durumlarda stabilitenin korunmasına yardımcı olduğu bildirilmiştir. (78) Başka bir sistematik derlemede prematüre yenidoğanlarda ağrılı girişimlerde elle kundaklama tekniğinin ağrıyı azalttığı gösterilmiştir. (79)

Bebeğin ekstremitelerini nazikçe bükülü tutmak ve kundaklamak proprioseptif, taktil ve termal reseptörlerin uyarılmasını sağlar, bebeğin kendini yatıştırma davranışlarını kolaylaştırır (el-ağız hareketi, besleyici olmayan

emme). Bu işlem, elle veya bir battaniyeye sarılarak gerçekleştirilebilir. Yenidoğanlarda yeterli şekilde izlenildiği ve klinik açıdan stabil olduğu sürece kundaklama kullanılabilir. Kundaklama, ağrılı bir işlemden önce yapıldığında veya işlem sırasında sürdürüldüğünde daha etkili olur. Ancak sıkı kundaklamanın gelişimsel kalça displazisi riskinde artışa neden olduğu unutulmamalıdır.

9.5. Ten Tene Temas (Kanguru Bakımı)

Kanguru Bakımı; annenin bebeğini çıplak olarak göğsü üzerinde, bebeğin yüzü anneye dönük olarak ve dik pozisyonda kucaklaması ve bu şekilde anne ile bebeğin ten tene temasının sağlanmasıdır. Anne ile bebek arasında etkileşimi sağlar. Bebek annenin kalp sesleri ile rahatlar, sakinleşir. Kanguru bakımını da içeren ten tene teması, taktıl ve proprioseptif sistemleri uyarır ve ağrılı bir işlem sırasında ağrının fizyolojik ve davranışsal belirtilerini azaltır. Bu yöntemin özellikle topuktan kan alma işleminden sonra yenidoğanların ağrısını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada 30. gebelik haftasından büyük yenidoğanlarda topuktan kan alma işlemi sırasında anne ile ten tene temas edenlerde yalnızca rutin bakım alanlara göre NFCS ölçeğinde daha düşük ağrı puanlarına sahip oldukları gösterilmiş ve buna göre 30. gebelik haftasından itibaren stabil prematüre bebeklerde ten tene temasın ağrıyı hafifletmek için nonfarmakolojik bir yöntem olarak kullanılabilmesi ileri sürülmüştür. (80) Ten tene teması ağrılı işlemden önce başlamalı, mümkünse işlem süresince ve işlem bittikten sonra da sürdürülmelidir.

9.6. Duyusal Doygunluk

Duyusal doygunluk, ağrılı bir girişim sırasında duyu uyaranların (dokunma, masaj, tat, ses ve koku) uygulanmasıyla sağlanır. Ağrıyı azaltıcı etkisi olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Çeşitli çalışmalarda, ağrılı girişimler sırasında duyu doygunluk (radyan ısı veya tanıdık kokuya maruz kalma) ve oral sükröz kombinasyonu alan bebeklerde, sadece oral sükröz ile karşılaştırıldığında ağrının azaldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu yaklaşım yoğun emek gerektirir ve uygun uyaran miktarını belirlemek zordur. Çok fazla uyaran strese neden olup bebeği ağrıya duyarlı hale getirebilir, çok az uyaran etkili olmayabilir.

9.7. Masaj

Masaj terapisi, vücut hatları üzerinde ritmik ve kayma şeklinde vuruşları; kaldırma, yuvarlama, yoğurma vuruşlarının yavaşça yapılmasını, yumuşak

dokulara hafif baskı uygulanmasını içerir. Araştırmalar, masajın stresi azaltabildiğini ve kortizol düzeylerini azaltarak, serotonin ve dopamin düzeylerini artırarak kan dolaşımını iyileştirebildiğini göstermiştir. Masaj, endorfin ve serotonin salınımını uyararak yenidoğanların ağrısını hafifletebilir, uykularını iyileştirebilir ve yenidoğanların büyüme ve gelişmesi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabilir. Ayrıca masaj, vagal sinirlerin uyarılması sonucu parasempatik sinir sistemini de harekete geçirecek vücudun sakinleşmesini ve dinlenmesini sağlayabilir. Yakın zamanda yapılan bir metaanalizde masajın, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yenidoğanların (işlem sırasında veya sonrasında) kalp atım hızı değişiklikleri üzerinde etkisinin olmadığı, ancak işlem sırasında ve sonrasında oksijen saturasyonu üzerine olumlu etkileri olduğu, masaj yapılan yenidoğanların ağlama süresinin standart bakım alan yenidoğanlara göre daha az olduğu gösterilmiştir. (81)

9.8. Müzik ve Beyaz Gürültü

Prematüre bebeklerde ninniler ve klasik müziğin kilo alımını artırdığı, oksijen desatürasyonunu ve stresli davranışları azalttığı ve besleyici olmayan emmeyi artırdığı bildirilmektedir. Bebek müzik dinlerken sakinleşir, uykuya dalar; aktivitedeki bu azalmalar kalori tüketimini azaltabilir, kilo alımını artırabilir ve hastaneden taburculuğu hızlandırabilir. Ağrılı bir girişim sırasında ağrı tepkilerini azaltır ve fizyolojik stabilizeyi artırır. Ancak sistematik bir derlemede müziğin yenidoğan ağrısındaki terapötik etkilerinin tutarsız olduğu bulunmuştur. (82) Gestasyonel yaşları 32 haftadan büyük yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada PIPP ağrı skorlarının, sadece müzik dinletilen veya sükroz verilen gruplara kıyasla müzik sükroz ile kombine edildiğinde önemli ölçüde azaldığı, ancak müzik ve sükroz grupları arasında skorlarda fark olmadığı gösterilmiştir. (83) Bazı çalışmalarda oro-nazofaringeal aspirasyon, venöz yolla ve topuktan kan alma işlemleri sırasında bebeklere ninni, klasik müzik ve annenin gebelikte dinlediği şarkıların dinletilmesinin ağrı skorlarını azalttığı, prematürelere çalınan müziğin fizyolojik ve davranışsal ağrı yanıtlarına pozitif etkileri olduğu bildirilmiştir.

Beyaz gürültü, farklı frekans aralığındaki birçok sesin karışımından oluşan monoton bir sestir. Doğada mevcut olan tüm frekans aralıklarını içeren sürekli spektrumları oluşturan sesler beyaz gürültü oluşturur. Rüzgar sesi, su akması veya bir fanın çalışması gibi sesler beyaz gürültü olarak tanımlanabilir. Bebekler anne karnındayken sürekli olarak monoton gürültüleri duydukları için bu sesler onları rahatlatır. Beyaz gürültü, bebeklerin ağrıya maruz kaldıkları

durumlarda vücut endorfin salgılarını artırarak ağrıyı azaltabilir. Ayrıca, uyku sikluslarını düzenleyerek uyku kalitelerini arttırabilir. İntrauterin dönemde anne kalp atışlarından etkilenen bebekler, doğumdan sonra annenin kalp atışlarını tekrar dinlediklerinde rahatlar, sakinleşir ve ağlama süreleri ve ağrıları azalır. Endotrakeal aspirasyon uygulanan prematüre bebeklerde yapılan bir çalışmada, beyaz gürültünün ağrılı girişimden bir dakika önce dinletilmeye başlandığında ağrının hafifletildiği gösterilmiştir. (84) Başka bir çalışmada aşı yapılmadan bir dakika önce beyaz gürültü dinletilen bebeklerde dinletilmeyenlere göre ağrı skorlarının daha düşük olduğu bulunmuştur. (85) Diğer bir çalışmada ise bebeklerde ağrılı girişimler sırasında ve öncesinde beyaz gürültü dinlemenin ağrıya bağlı kortikal yanıt, ağrı skorları ve davranışsal ve fizyolojik parametrelere olumlu bir etkisi olmadığı, ancak SpO₂ düzeyi, ağrı skoru ve acılı ifade süresinin normal seviyesine daha hızlı döndüğü gösterilmiştir. (86)

Ayrıca müzik ve beyaz gürültünün prematüre bebeklerde ağrı işaretlerini azaltmasının yanında stabil vital bulgular sağlama, apne ve bradikardi gibi semptomları azaltma, vücut ağırlığını artırma, beslenme intoleransı azaltma, daha erken tam enteral beslenmeye geçişi kolaylaştırma ve daha erken yoğun bakımdan çıkışı sağlama gibi pozitif etkileri olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.

10. Sonuç

Hayata sağlık problemleriyle gözlerini açan yenidoğanlar, YYBÜ'lerinde bakım ve tedavi içerikli uygulamalar nedeniyle sayısız ağrıyla karşılaşmaktadırlar. Yenidoğanların ağrı yaşadığına dair sağlık profesyonellerinin artan farkındalığına rağmen, rutin işlemler sırasında ağrıyı hafifletme yöntemleri sıklıkla kullanılmamaktadır. Oysa yenidoğan dönemindeki ağrı, kısa ve uzun dönemde birçok olumsuz etkiye neden olmaktadır. Bu nedenle her sağlık kuruluşunun ağrılı veya stresli prosedürlerin sayısını en aza indirecek stratejiler geliştirmesi ve ağrıyı azaltacak hizmetler sunması önemlidir. Kolay uygulanabilir, pratik ve düşük maliyetli olma avantajlarına sahip nonfarmakolojik yöntemler, minör invaziv girişimlere bağlı ağrıya tek başına etkili olabildiği gibi; farmakolojik yöntemlerle birlikte kullanıldığında ilaçların etkinliğini arttırmaktadır. Ağrının giderilmesinde nonfarmakolojik yöntemlerin kullanılması, yenidoğana nitelikli ve insancıl bakım sağlanması ve uzun süreli ağrıya maruz kalma nedeniyle oluşabilecek hasarın önlenmesi açısından önemlidir.

Kaynakça

1. Cohen M, Quintner J, van Rysewyk S. Reconsidering the International Association for the Study of Pain definition of pain. *Pain reports*. 2018; 3(2):634.
1. Cruz MD, Fernandes AM, Oliveira CR. Epidemiology of painful procedures performed in neonates: A systematic review of observational studies. *Eur J Pain*. 2016; 20(4):489-498.
2. Porter FL, Grunau RE, Anand KJ. Long-term effects of pain in infants. *J Dev Behav Pediatr*. 1999; 20: 253-261.
3. Marchant A. Neonates do not feel pain: a critical review of the evidence. *Bioscience Horizons*. 2014; 7:1-9.
4. Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *NEJM*. 1987;317 (21):1321-1329.
5. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, Committee on Drugs, Section on Anesthesiology, Section on Surgery; Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee. Prevention and management of pain and stress in the neonate. *Pediatrics*. 2000; 105 (2):454–461.
6. Batton DG, Barrington KJ, Wallman C; American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics Section on Surgery; Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee. Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics*. 2006;118 (5): 2231-2241.
7. Lago P, Garetti E, Merazzi D, et al. Guidelines for procedural pain in the newborn. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2009;98(6):932-939.
8. Osterweis, M, Kleinman, A, Mechanic, D, editors. *Pain and Disability: Clinical, Behavioral, and Public Policy Perspectives*. Washington (DC): 1987.
9. Brown AG. The dorsal horn of the spinal cord. *Q J Exp Physiol*. 1982; 67(2):193–212.
10. Ab Aziz CB, Ahmad AH. The role of the thalamus in modulating pain. *Malays J Med Sci*. 2006; 13(2):11–18.
11. Hardman MP, Manning N, Hall RW, Anand KJ, Clancy B. Neurodevelopmental changes of fetal pain. *Semin Perinatol*. 2007;31(5):275-282.
12. Slater R, Cantarella A, Gallella S, et al. Cortical pain responses in human infants. *J Neurosci*. 2006;26(14):3662-3666.
13. Whit Hall R, Anand KJ. *Physiology of Pain and Stress in the Newborn*. *NeoReviews*. 2005;(6)2: 61-68.

14. Anand KJ. Clinical importance of pain and stress in preterm neonates. *Biol Neonate*. 1998;73(1):1-9.

15. Gilles FJ, Shankle W, Dooling EC. Myelinated tracts: growth patterns. In: Gilles FH, Leviton A, Dooling EC, eds. *The developing human brain: growth and epidemiologic neuropathology*. Boston: John Wright, 1983:117-183.

16. Hasegawa M, Houdou S, Mito T, Takashima S, Asanuma K, Ohno T. Development of myelination in the human fetal and infant cerebrum: a myelin basic protein immunohistochemical study. *Brain Dev*. 1992; 14(1):1-6.

17. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest*. 2010; 120(11):3760-3772.

18. Fitzgerald M, Walker SM. Infant pain management: a developmental neurobiological approach. *Nat Clin Pract Neurol*. 2009; 5(1):35-50.

19. Slater R, Fabrizi L, Worley A, Meek J, Boyd S, Fitzgerald M. Premature infants display increased noxious-evoked neuronal activity in the brain compared to healthy age-matched term-born infants. *Neuroimage*. 2010; 52(2):583-589.

20. Carbajal R, Rousset A, Danan C, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA*. 2008; 300 (1):60-70.

21. Sposito NPB, Rossato LM, Bueno M. Assessment and management of pain in newborns hospitalized in a Neonatal Intensive Care Unit: a cross-sectional study. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2017; 12 (25):e2931.

22. Chiswick ML. Assessment of pain in neonates. *The Lancet*. 2000;355(1):6-8.

23. Beacham PS. Behavioral and physiological indicators of procedural and postoperative pain in high-risk infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2004;33(2):246-255.

24. De Jonckheere J, Rakza T, Logier R, Jeanne M, Jounwaz R, Storme L. Heart rate variability analysis for newborn infants prolonged pain assessment. *Conf Proc. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf*. 2011;2011:7747-7750.

25. de Jesus JAL, Tristao RM, Storm H, da Rocha AF, Campos D. Heart rate, oxygen saturation, and skin conductance: a comparison study of acute pain in Brazilian newborns. *Conf Proc. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf*. 2011;2011:1875-1879.

26. Slater R, Cantarella A, Franck L, Meek J, Fitzgerald M. How well do clinical pain assessment tools reflect pain in infants? *PLoS Med*. 2008;5(6):e129.

27. Choonara I. Pain in neonates, assessment and Management. *Semin Neonatol.* 1998;3:137-42.
28. Craig KD, Whitfield MF, Grunau RV, Linton J, Hadjistavtopoulos HD. Pain in the preterm neonate: behavioural and physiological indices. *Pain.* 1993;52:287-299.
29. Anand KJ, Brown MJ, Bloom SR, Aynsley-Green A. Studies on the hormonal regulation of fuel metabolism in the human newborn infant undergoing anaesthesia and surgery. *Horm Res.* 1985;22(1-2):115-128.
30. Srinivasan G, Jain R, Pildes RS, Kannan CR. Glucose homeostasis during anesthesia and surgery in infants. *J Pediatr Surg.* 1986;21(8):718-721.
31. Grunau RE, Holsti L, Haley DW, et al. Neonatal procedural pain exposure predicts lower cortisol and behavioral reactivity in preterm infants in the NICU. *Pain.* 2005;113(3):293-300.
32. Winberg J. Do neonatal pain and stress program the brain's response to future stimuli? *Acta Paediatr.* 1998; 87: 723-725.
33. Anand KJ, Scalzo FM. Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? *Biol Neonate.* 2000; 77: 69-82.
34. Ferguson SA, Ward WL, Paule MG, Hall RW, Anand KJS. A pilot study of preemptive morphine analgesia in preterm neonates: effects on head circumference, social behavior, and response latencies in early childhood. *Neurotoxicol Teratol.* 2012; 34:47-55.
35. de Graaf J, van Lingen RA, Simons SH, et al. Long-term effects of routine morphine infusion in mechanically ventilated neonates on children's functioning: five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pain.* 2011; 152:1391-1397.
36. Grunau, R.; Tu, MT. Long-term consequences of pain in human neonates. In: Anand, KJ.; Stevens, B.; McGrath, P., editors. *Pain in neonates and Infants.* 3rd. Philadelphia, USA: Elsevier Science B.V.; 2007. p. 45-55.
37. Anand KJS, Palmer FB, Papanicolaou AC. Repetitive neonatal pain and neurocognitive abilities in ex-preterm children. *Pain.* 2013; 154:1899-1901.
38. Doesburg SM, Chau CM, Cheung TP, et al. Neonatal pain-related stress, functional cortical activity and visual-perceptual abilities in school-age children born at extremely low gestational age. *Pain.* 2013; 154:1946-1952.
39. Hermann C, Hohmeister J, Demirakça S, Zohsel K, Flor H. Long-term alteration of pain sensitivity in school-aged children with early pain experiences. *Pain* 2006;125(3):278-285.

40. Taddio A, Shah V, MacLeod CG et al. Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *JAMA*. 2002;288(7):857-861.

41. Taddio A, Katz J, Ilersich AL et al. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet*. 1997;349(9052):599-603.

42. Buskila D, Neumann L, Zmora E, et al. Pain sensitivity in prematurely born adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(11):1079-1082.

43. Brummelte S, Grunau RE, Chau V, et al. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol*. 2012; 71:385.

44. Ranger M, Chau CM, Garg A, et al. Neonatal pain-related stress predicts cortical thickness at age 7 years in children born very preterm. *PLoS One*. 2013; 8:e76702.

45. Zwicker JG, Grunau RE, Adams E, et al. Score for neonatal acute physiology-II and neonatal pain predict corticospinal tract development in premature newborns. *Pediatr Neurol*. 2013; 48:123.

46. Duerden EG, Grunau RE, Guo T, et al. Early Procedural Pain Is Associated with Regionally-Specific Alterations in Thalamic Development in Preterm Neonates. *J Neurosci*. 2018; 38:878.

47. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain*. 1996;12(1):13-22.

48. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Network* 1993;12(6):59-64.

49. S. W. Krechel and J. Bildner. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Paediatric anaesthesia*. 1995; 5(1):53-61.

50. Grunau RV, Whitfield MF, Petrie JH. Pain sensitivity and temperament in extremely low-birthweight premature toddlers and preterm and full term controls. *Pain*. 1994;58:341-346.

51. Hummel P, Puchalski M, Creech SD, Weiss MG. Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. *J Perinatol*. 2008;28:55-60.

52. Hodgkinson K, Bear M, Thorn J, Van Blaricum S. Measuring pain in neonates: evaluating an instrument and developing a common language. *Aust J Adv Nurs*. 1994;12(1):17-22.

53. Maxwell LG, Fraga MV, Malavolta CP. Assessment of Pain in the Newborn: An Update. *Clin Perinatol*. 2019;46(4):693-707.

54. Fitzgerald M, Millard C, McIntosh N. Cutaneous hypersensitivity following peripheral tissue damage in newborn infants and its reversal with topical anaesthesia. *Pain*. 1989;39(1):31-36.

55. Franck L, Lawhon G. Environmental and behavioral strategies to prevent and manage neonatal pain. In: Anand KJS, Stevens BJ, McGrath PJ, editors. *Pain in infants*. 2 ed. Amsterdam: Elsevier; 2000:203-216.

56. Marcatto JO, Tavares EC, Silva YP. Benefícios e limitações da utilização da glicose no tratamento da dor em neonatos:REVIEW da literatura. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;23(2):228-237.

57. Harrison D, Bueno M, Yamada J, Adams-Webber T, Stevens B. Analgesic effects of sweet-tasting solutions for infants: current state of equipoise. *Pediatrics*. 2010;126(5):894-902.

58. Akcam M. Oral fructose solution as an analgesic in the newborn: a randomized, placebo-controlled and masked study. *Pediatr Int*. 2004;46(4):459-462.

59. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD001069.

60. Committee on Fetus and Newborn and Section on Anesthesiology and Pain Medicine. Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics*. 2016;137:e20154271.

61. Stevens B, Taddio A, Ohlsson A, Einarson T. The efficacy of sucrose for relieving procedural pain in neonates--a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 1997;86(8):837-842.

62. Bueno M, Yamada J, Harrison D, et al. A systematic review and meta-analyses of nonsucrose sweet solutions for pain relief in neonates. *Pain Res Manag*. 2013;18(3):153-161.

63. Gradin M, Eriksson M, Holmqvist G, Holstein A, Schollin J. Pain reduction at venipuncture in newborns: oral glucose compared with local anesthetic cream. *Pediatrics*. 2002;110:1053-1057.

64. Stevens B, Yamada J, Beyene J, et al. Consistent management of repeated procedural pain with sucrose in preterm neonates: Is it effective and safe for repeated use over time? *Clin J Pain*. 2005;21(6):543-548.

65. Johnston CC, Filion F, Snider L, Majnemer A, Limperopoulos C, Walker CD, et al. Routine sucrose analgesia during the first week of life in neonates younger than 31 weeks' postconceptional age. *Pediatrics*. 2002;110(3):523-528.

66. Leite AM, Linhares MB, Lander J, Castral TC, Santos CB, Silvan Scochi CG. Effects of breastfeeding on pain relief in full-term newborns. *Clin J Pain*. 2013;25(9):827-832.

67. Shah PS, Herbozo C, Aliwalas LL, Shah VS. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD004950.

68. Benoit B, Martin-Misener R, Latimer M, Campbell-Yeo M. Breast-Feeding Analgesia in Infants: An Update on the Current State of Evidence. *J Perinat Neonatal Nurs* 2017; 31:145.

69. Bueno M, Stevens B, Camargo PP, Toma E, Krebs VL, Kimura AF. Breast milk and glucose for pain relief in preterm infants: a noninferiority randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2012;129(4):664-670.

70. Bilgen H, Ozek E, Cebeci D, Ors R. Comparison of sucrose, expressed breast milk, and breast-feeding on the neonatal response to heel prick. *J Pain* 2001;2(5):301-305.

71. Altun O, Ozek E. Analgesic effect of expressed breast milk: lactose or fat content--which one is important? *Acta Paediatr*. 2005;94(7):980.

72. Brovedani P, Montico M, Shardlow A, et al. Suckling and sugar for pain reduction in babies. *Lancet*. 2007; 369:1429.

73. Shann F. Suckling and sugar reduce pain in babies. *Lancet*. 2007; 369:721.

74. Liaw JJ, Zeng WP, Yang L, Yuh YS, Yin T, Yang MH. Nonnutritive sucking and oral sucrose relieve neonatal pain during intramuscular injection of hepatitis vaccine. *J Pain Symptom Manage*. 2013;42(6):918-930.

75. Liaw JJ, Yang L, Katherine Wang KW, Chen CM, Chang YC, Yin T. Non-nutritive sucking and facilitated tucking relieve preterm infant pain during heel-stick procedures: a prospective, randomised controlled crossover trial. *Int J Nurs Stud*. 2013;49(3):300-309.

76. Gomes Neto M, da Silva Lopes IA, Araujo ACCLM, et al. The effect of facilitated tucking position during painful procedure in pain management of preterm infants in neonatal intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2020; 179:699.

77. Hill S, Engle S, Jorgensen J, Kralik A, Whitman K. Effects of facilitated tucking during routine care of infants born preterm. *Pediatr Phys Ther*. 2005;17(2):158-163.

78. Obeidat H, Kahalaf I, Callister LC, Froelicher ES. Use of facilitated tucking for nonpharmacological pain management in preterm infants: a systematic review. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2009;23(4):372-377.

79. Castral TC, Warnock F, Leite AM, Haas VJ, Scochi CG. The effects of skin-to-skin contact during acute pain in preterm newborns. *Eur J Pain.* 2008;12(4):464-471.

80. Liu J, Fang S, Wang Y, et al. The effectiveness of massage interventions on procedural pain in neonates: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101(41): e30939.

81. Hartling L, Shaik MS, Tjosvold L, et al. Music for medical indications in the neonatal period: a systematic review of randomised controlled trials. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009; 94:349.

82. Shah SR, Kadage S, Sinn J. Trial of Music, Sucrose, and Combination Therapy for Pain Relief during Heel Prick Procedures in Neonates. *J Pediatr.* 2017; 190:153.

83. Taplak AŞ, Bayat M. Comparison the effect of breast milk smell, white noise and facilitated tucking applied to Turkish preterm infants during endotracheal suctioning on pain and physiological parameters. *Journal of Pediatric Nursing.* 2021;56:19-26.

84. Kucukoglu S, Aytakin A, Celebioglu A, Celebi A, Caner I, Maden R. Effect of white noise in relieving vaccination pain in premature infants. *Pain Management Nursing.* 2016;17:392-400.

85. Ren X, Li L, Lin S, Zhong C, Wang B. Effects of white noise on procedural pain-related cortical response and pain score in neonates: A randomized controlled trial. *International journal of nursing sciences.* 2022;9:269-277.

BÖLÜM II

ÇOCUKLARDA İDRAR YOLU ENFEKSİYONU

Urinary Tract Infection in Children

Fedli Emre KILIÇ

*(Uzm. Dr.) Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Kliniği, E-mail: doctoremre2002@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0964-5572

1. Giriş

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), çocuklarda sıkça görülen bir enfeksiyon türüdür. İdrar yolu, böbreklerden mesaneye kadar uzanan bir sistemdir ve genellikle bakterilerin idrar yoluna girmesiyle enfeksiyon oluşur. Bu tür enfeksiyonlar, çocukların daha küçük idrar yollarına sahip olmaları ve idrar yapma alışkanlıklarının tam olarak gelişmemiş olması nedeniyle yetişkinlere göre daha yaygındır. İYE, çocuklarda görülen en yaygın ikinci enfeksiyon türüdür ve aynı zamanda en sık rastlanan genitoüriner hastalıktır. (1)

Yaşamın ilk aylarında erkek çocuklarda daha sık görülürken, sonraki dönemlerde üretranın daha kısa olmasından dolayı kız çocuklarda daha yaygın hale gelir. İYE alt İYE (sistit) ve üst İYE (piyelonefrit) olarak iki ana gruba ayrılır. Hem alt hem de üst İYE vakalarında, en yaygın olarak üropatojen *Escherichia coli* adlı bakteri izole edilir ve vakaların yaklaşık %80'ini oluşturur. Bu türden sonra, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* ve *Enterobakter* gibi bakteri türleri de İYE'ye neden olan etkenler arasında yer alır. (2)

2. Tanım

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), normalde steril olan üriner sistemin (mesane, üreterler, posterior üretra, renal pelvis ve/veya renal parankim) mikroorganizmalar gibi virüs, bakteri, mantar ve/veya protozoa gibi unsurlarla

enfekte olması durumunu ifade eder. İdrar yolu enfeksiyonları, üst İYE (piyelonefrit) ve alt İYE (sistit) olarak iki ana kategoriye ayrılır. (3,4)

Sistit, mesane mukozasının üropatojen mikroorganizmalarla enfekte olması durumunu ifade eder. Bu alt üriner sistem enfeksiyonu genellikle ateşin olmadığı, sık idrar yapma ve/veya idrar yaparken ağrı gibi belirtilerle kendini gösterir. (3)

Akut piyelonefrit (APN), üst üriner sistemde renal parankimin enfekte olduğu bir durumdur. Akut piyelonefritte genellikle kusma, karın ağrısı, ateş, halsizlik ve/veya kostovertebral açığı hassasiyeti görülür. Yenidoğan döneminde idrar yollarına özgün olmayan yüksek veya düşük ateş, beslenme sorunları, sarılık, huzursuzluk ve kilo kaybı gibi belirtilere neden olabilirken, süt çocukluğunda kusma, ateş, iştahsızlık, kilo alamama, huzursuzluk, kabızlık veya ishal gibi bulgular öne çıkar. Daha büyük çocuklarda (oyun çağı gibi) ise bulantı, kusma, ateş, karın ağrısı, yan ağrısı ve/veya bel ağrısı daha baskın belirtiler arasında yer alır. (4)

Anlamli bakteriüri, idrar kültüründe orta akım idrardan 10^5 veya daha fazla bakteri kolonisinin ürettiği durumu ifade eder. İdrar kültürü için suprapubik aspirasyonla alındığında, idrardan yapılan kültürde tek bir bakteri bile üremesi anlamli kabul edilir. (5)

Asemptomatik bakteriüri; Üriner sistemle ilgili herhangi bir şikâyeti olmayan hastalarda tekrarlayan idrar kültürlerinde aynı bakterinin 10^5 veya daha fazla koloni üretmesi durumu asemptomatik bakteriüri olarak adlandırılır. (4)

Semptomatik bakteriüri; Üriner sisteme özgü yakınma ve/veya bulguları olan hastada, idrar kültürlerinde aynı bakterinin 10^5 veya daha fazla koloni üretmesi durumu semptomatik bakteriüri olarak adlandırılır. (4)

Piyüri; idrar mikroskopisinde 5'ten fazla olan lökosit sayısının varlığını ifade eder. (4)

Steril piyüri; idrarda lökosit bulunmasına rağmen kültürde bakteri üretilmemesi durumunu ifade eder. (4)

3. Epidemiyoloji

İYE (İdrar Yolu Enfeksiyonu), çocuklarda en yaygın görülen ikinci enfeksiyon türüdür. (1) İYE'nin epidemiyolojisi, cinsiyet ve yaş faktörlerine göre farklılık göstermektedir. Cinsiyet tarafından bakıldığında, İYE ilk bir yaş içinde erkek çocuklarda daha sık görülürken, diğer yaş gruplarında kız çocuklarda daha yaygın hale gelmektedir. Bu farkın temel nedeni, kızlarda üretranın anatomik olarak daha kısa ve düz olmasıdır, bu da bakterilerin daha

kolay bir şekilde idrar yollarına ulaşmasını sağlar. Ayrıca, sünnet edilmemiş erkek çocuklarda prepsiyumun varlığı İYE riskini artırabilir. (5)

Dünya genelinde, çocuklarda İYE sıklığı erkek çocuklarda %1 ve kız çocuklarda %1-3 arasında değişmektedir. Ülkemizde ise bu oranlar erkek çocuklarda %1-2 ve kız çocuklarda %3-5 olarak bildirilmiştir. (5)

4. Etiyoloji

Çocuklarda İYE, çeşitli etiyolojik faktörlere sahip olabilir, ancak İYE'nin primer nedeni bağırsak florası elemanlarından özellikle kolon bakterilerinin idrar yoluna invazyonudur. İYE'lerin çoğu, Gram-negatif bakteriler tarafından oluşturulur ve Escherichia coli baskın patojendir. Diğer etkenler arasında Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Enterococcus faecalis ve Staphylococcus saprophyticus bulunur. Viral ve fungal enfeksiyonlar da İYE'ye neden olabilen diğer patojenlerdir. (6) İYE'ye sebep olan etkenler, cinsiyete ve yaşa göre değişir. Kızlarda idrar yolu enfeksiyonlarının en yaygın nedeni %75-90 oranında E. coli bakterisidir. Bu durumu Klebsiella ve Proteus türleri izler. E. coli, erkeklerde idrar yolu enfeksiyonlarının en sık sebebi olmasına rağmen, bazı araştırmalara göre, özellikle bir yaşından büyük ve özellikle sünnetsiz erkek çocuklarında, Proteus spp. suşları ilk sırada görülebilmektedir. (4)

5. Patogenez

Bakterilerin idrar yollarına ulaşmasında dört ana yol vardır. Bunlar şunlardır:

5.1. Asendan Yayılım: Bu yol, üretra, periüretal bölge ve vajinal giriş bölgesindeki mikrobiyal dengenin bozulması sonucu üropatojen bakterilerin transüretal (üretretdan geçen) yolla üretretdan mesaneye ve daha yüksek üriner sistem bölgelerine ulaşmasıyla karakterizedir. Bu durum, antibiyotik kullanımı, hormonal faktörler, metabolik etmenler ve kişisel hijyen alışkanlıkları gibi etkenlerle etkilenebilir. (8)

5.2. Hematojen Yayılım: Bu yayılma şekli, başka bir vücut bölgesindeki bakterilerin kan yoluyla üriner sistem bölgelerine ulaşmasıyla gerçekleşir. Kan dolaşımı aracılığıyla bakteriler idrar yollarına taşınabilirler. (8)

5.3. Lenfatik Yayılım: Üriner yol obstrüksiyonları durumunda, bakteriler lenfatik sistem aracılığıyla üriner sistem bölgelerine yayılabilirler. Bu, idrar yolları tıkanıklığı olan hastalarda enfeksiyon riskini artırabilir. (8)

5.4. Doğrudan Yayılım: Bu yol, üriner sistem ile ürogenital veya gastrointestinal sistem arasında doğrudan bir bağlantı yoluyla enfeksiyon oluşmasıyla ilgilidir. Bu durum, enfeksiyonun doğrudan yakındaki bölgelerden idrar yollarına geçiş yapmasını içerir. (7) İYE'nin en yaygın (%90) nedeninin, asendan yolla yayılım mekanizması olduğu belirtilmiştir. (8)

İYE'nin gelişimini etkileyen faktörler, konak bazlı ve mikroorganizma bazlı faktörler olarak iki temel grupta incelenir. (9)

Konak bazlı faktörler; konak faktörleri bakterilerin üriner sisteme girişinden sonra enfeksiyonun gelişmesinde rol alır. Konak bazlı savunma mekanizmasındaki yetersizlik enfeksiyonun gelişmesi ile sonuçlanır. İdrar yolu enfeksiyonlarına (İYE) karşı üriner sistemin koruyucu mekanizmaları; üretral ve perineal faktörler, idrarın özellikleri, mesane yapısı ve mesane duvarına ait özellikler, üreterlerin karakteristikleri, böbreklerin özellikleri, immünolojik faktörler ile fizyolojik ve anatomik unsurlardan oluşmaktadır. (10)

Mikroorganizmaya dayalı faktörler arasında, İYE'ye sebep olan bakterilerin en önemli virülans özelliği yapışma (adhezyon) yeteneğidir. Bu yapışma genellikle Fimbria adı verilen (H antijeni olarak bilinen) pili yapısı ile üroepitelyal hücrelere özgül bir şekilde gerçekleşir. (8) E. coli için de adhezyon, en kritik virülans faktörlerinden biridir. Bu özellik, E. coli bakterilerinin kapsül üzerinde bulunan adhezinler veya P fimbrialar aracılığıyla üroepitelyal hücrelere yapışmasını içerir. İnsan üroepitel hücrelerinin yüzeyinde bulunan P fimbrialar, aynı özelliklere sahip olan alt kan grubu antijenlerine bağlanır. P fimbria, E. coli'nin sadece yapışma işlevinin ötesinde, aynı zamanda kapsülündeki endotoksinin salınımında da rol oynar. Üst üriner sistemde kolonizasyon için P fimbrianın büyük bir önemi olsa da dokulara invaze olabilmesi için alfa-hemoliz, sidofor, kapsüler polisakkarit, K antijeni, kolisin, hücre duvarı lipopolisakkaritleri, toksinler gibi bazı virülans faktörlerine ihtiyaç vardır. (11)

6. Klinik

İdrar yolu enfeksiyonlarının (İYE) klinik belirtileri, hastanın yaşına, enfeksiyonun üriner sistemdeki bölgeye ve şiddetine bağlı olarak değişebilir. Yenidoğan dönemi ve süt çocukluğu dönemindeki, belirtiler spesifik olmayabilir. Bu dönemde kusma, yetersiz kilo alımı, emmede güçlük, huzursuzluk, uzun süren sarılık, ishal, kokulu idrar ve ateş gibi belirtiler görülebilir. Bu hastalarda dikkatli bir değerlendirme yapılmalı ve İYE olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. İki

yaşından sonra, ateş ve karın ağrısı gibi belirtiler görülebilirken, okul çağındaki çocuklarda genellikle dizüri (idrar yaparken yanma), suprapubik bölgede hassasiyet, sık ve/veya ani idrara çıkma gibi belirtiler ve ateş, yan ağrısı, karın ağrısı, kabızlık, işeme bozuklukları, gibi şikayetlerle başvurabilirler. Yüksek ateş ve yan ağrısı gibi belirtiler piyelonefriti düşündürülebilir. Dil yeteneği gelişmiş çocuklarda, klinik belirtiler genellikle enfeksiyonun lokalizasyonunu tahmin etmeye yardımcı olabilir. (1)

Semptomatik idrar yolu enfeksiyonları, akut pyelonefrit (üst idrar yolu enfeksiyonu) ve akut sistit (alt idrar yolu enfeksiyonu) olmak üzere iki grupta sınıflandırılabilir. Sistit durumunda, tuvalet eğitimi almış çocuklarda en sık görülen bulgu dizüridir. Bunun yanı sıra, suprapubik bölgede sık idrara çıkma, hassasiyet ve bazen sekonder enürezis gibi şikayetler de gözlenebilir. Akut pyelonefrit durumunda, küçük çocuklarda semptomlar ve bulgular genellikle nonspesifiktir. Nonspesifik belirtiler arasında huzursuzluk, kilo alamama, zayıf beslenme, kötü kokulu idrar, sarılık, ishal ve kusma bulunabilir. Semptomu olan çocukların çoğunda ateş gözlenir. Daha büyük çocuklarda ise kostavertebral açığı hassasiyeti, yan ağrısı ve ateş gibi bulgular genellikle bir arada görülür. Bunun yanı sıra, idrarda irin (pyüri) ve pozitif idrar kültürü sonuçları da sıkça görülen belirtiler arasında yer alır. (12)

7. Tanı

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) tanısı, hastanın belirtileri ve idrarda bakteri üremesi temel alınarak konur. Bir çocuğun İYE durumu değerlendirilirken, öncelikli olarak dikkatli bir öykü alınması gerekmektedir. İdrar yolu enfeksiyonu şüphesi olan bir çocuğun değerlendirilmesi için bu aşama oldukça önemlidir. Ayrıca idrar örneklerinin incelenmesi ile de teşhis desteklenir. İdrar örneklerinde lökositüri, pozitif nitrit testi ve lökosit esteraz pozitifliği gibi diğer idrar bulguları genellikle teşhise yardımcı olmak için kullanılır. Bakteriüri, herhangi bir İYE vakasında vazgeçilmez bir belirtidir ve genellikle gram-negatif bakterilerin $>10^5$ koloni oluşturan ünite (CFU)/mL bakteri üremesi pozitif olarak kabul edilir. İYE vakalarının %80-90'ında Escherichia coli bakterilerine rastlanır. (13)

İdrar örnekleri farklı yöntemlerle alınabilir. Küçük çocuklarda, torba bağlama yöntemi sıklıkla tercih edilir. Ancak bu yöntem, kontaminasyon riski taşıdığından güvenilirliği oldukça düşüktür. Diğer bir yöntem ise, tuvalet eğitimi tamamlamış ve iş birliği yapabilen çocuklarda orta akım yöntemi ile idrar örneği alınmasıdır. (14) Tuvalet eğitimi tamamlanmamış çocuklarda, hemen tedaviye başlanması gereken acil durumlarda, yenidoğanlarda veya idrar

torbası ile elde edilen kültürde anlamlı bakteriüri tespit edildiğinde, idrar örneği almak için sonda yöntemi kullanılmalıdır. Bu yöntemin özgüllüğü %99 iken duyarlılığı %95'tir. Suprapubik aspirasyon yöntemi, invaziv bir işlem olduğu için yaygın olarak kullanılmamakla birlikte, idrar yolu enfeksiyonu tanısı için idrar örneği alımında altın standart olarak kabul edilmektedir. (9) Formun Üstü

8. Tedavi

Tedavinin hedefi; İYE'yi tedavi etmek, semptomların rahatlamasına katkı sağlamak, temelde yatan fonksiyonel ve anatomik sorunları düzeltmek, idrar yolu enfeksiyonunun tekrarlamasını ve böbrek skarlarının oluşumunu engellemektir. (15)

Akut piyelonefritli çocuklar genellikle ateşli ve hasta görünümündürler. Bu hastalarda idrar tahlili kültüre gönderildikten hemen sonra antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Hangi tür antibiyotığın kullanılacağı, çocuğun önceki tıbbi geçmişi temel alınarak karar verilmelidir. Hastanelerle sık teması olan bilinen idrar yolu malformasyonlarına sahip çocuklar daha geniş etki spektrumuna sahip bir antibiyotik gerektirir. Tedaviye yanıt, çoğu çocukta belirgin iyileşmenin görüldüğü 36-48 saat sonra değerlendirilmelidir ve eğer iyileşme olmazsa, ebeveynlere çocuklarını tekrar değerlendirmeye getirmeleri söylenmelidir. Tedavi başarısızlığının en yaygın nedenleri arasında yanlış tanı, dirençli bakteriler, böbrek apsesi ve idrar yolu malformasyonları bulunmaktadır. (13)

Sistiti olan çocukların tedavisi, nitrofurantoin veya trimetoprim gibi daha kısıtlı etki spektrumlu antibiyotiklerle sağlanabilir. Tedavi süresi daha kısa olmalıdır ve hatta tek doz tedavi bile önerilebilir. (13)

9. Profilaksi

Profilaktik tedavinin amacı, idrar yolu enfeksiyonlarının (İYE) tekrarlamasını önlemektir. (2) İYE tedavisi tamamlandıktan sonra, bir yılda üç veya daha fazla tekrarlayan İYE hikayesi olan veya renal skar riski fazla olan küçük hasta çocuklara görüntüleme tetkikleri tamamlanana dek profilaktik tedavi başlanabilir. Görüntüleme tetkik sonuçlarında veziköüretal reflü ve/veya önemli bir anatomik bozukluk tespit edilen, anatomik olarak normal olmasına rağmen sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu vakalarında, uzun dönem profilaktik tedavi uygulanmalıdır. İki aydan küçük olan çocuklara ampisilin, daha büyük çocuklarda ise trimetoprim-sulfametoksazol, nitrofurantoin, sefadroksil veya sefalekssin gibi ilaçlar, gece uyurken bir doz olarak kullanılabilir. Profilaksi

süresi, İYE'nin tekrarlaması durumunda genellikle 3 ile 6 ay, Vezikoüretal reflü olan çocuklarda ise ortalama 1 ile 2'dir. (1)

Kaynakça

1. Taşkesen M, BAYAZIT AK. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2009;18(2):57-69.
2. Alpcan S, Alpcan A, Tursun S, ÇeliKel Acar B. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonları. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*. Published online December 1, 2017. doi:10.18663/tjcl.300336
3. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infectious Disease Clinics*. 2014;28(1):1-13.
4. Elder JS. Urinary Tract Infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th edition, Philadelphia, Saunders Elsevier; 2015; 2556-62.
5. Emre S. Emre S. Üriner Sistem Enfeksiyonları. İn: Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). *Pediatric*, 4. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri; 2009; 1491-5.
6. Me P. Parlak ME and Kucukkelepce O. A Review of Urinary Tract Infections in Pediatric Patients. *J Urol Nephrol* 2023, 8(3): 000238. *Open Access Journal of Urology*. Published online 2023.
7. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin N Am*. 2006; 53: 379-400.
8. Dönmez O. Çocuklarda <drar Yolu Enfeksiyonlar>. *Güncel Pediatri*. Published online 2003.
9. Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds). *Pediatric Nephrology*, 5th edition, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins; 2004; 1007-27.
10. Özsüt H, Çalangu S. İdrar yolu enfeksiyonları. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds). *Enfeksiyon Hastalıkları ve mikrobiyolojisi*, 4. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri; 2017; 921-6.
11. Epler Barbercheck CR, Bullitt E, Andersson M. Bacterial Adhesion Pili. *Subcell Biochem*. 2018; 87: 1-18.
12. Rushton HG. Urinary tract infections in children; epidemiology, evaluation, and management. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 1133-69.
13. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *The Lancet*. 2020;395(10237):1659-1668. doi:10.1016/S0140-6736(20)30676-0

14. Becknell B, Schober M, Korbel L, Spencer JD. The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015; 13 (1): 81-90.

15. Okarska-Napierała M, Wasilewska A, Kuchar E. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging – Comparison of current guidelines. *Journal of Pediatric Urology.* 2017;13(6):567-573. doi:10.1016/j.jpuro.2017.07.018

BÖLÜM III

ÇOCUKLARIN SAĞLIĞI VE İYİ YAŞAM ALIŞKANLIKLARI

Child Health and Good Life Habits

Mehmet Emin PARLAK¹ & Osman KÜÇÜKKELEPÇE²

*1 (Uzm. Dr.), Antalya Kepez Devlet Hastanesi,
meparlak02@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-9703-7947*

*2 (Dr., PhD.), Adıyaman İl Sağlık Müdürlüğü,
osmankkelepce@hotmail.com,
ORCID: 0000-0002-7138-692X*

Çocukların sağlıklı bir yaşam tarzı geliştirmek için erken yaşlarda sağlık bilincini edinmeleri önemlidir. Bu bölümde, çocuk sağlığını korumak, iyi yaşam alışkanlıkları oluşturmak ve sağlıklı bir büyüme ve gelişme sürecini desteklemek için dikkate almamız gereken bazı önemli konuları ele alacağız.

1. Çocuk Sağlığının Temelleri

1.1. Sağlıklı Bir Çocuk; Sağlıklı Bir Geleceğin Temelidir

Çocuk sağlığı, bir toplumun geleceği için büyük önem taşımaktadır. Sağlıklı bir çocuk, sağlıklı bir geleceğin temelidir. Çocukların sağlıklı bir şekilde büyümesi ve gelişmesi, hem bireysel hem de toplumsal düzeyde birçok fayda sağlar (1). Sağlıklı bir çocuk, fiziksel, zihinsel ve sosyal açıdan iyi durumda olmalıdır. Fiziksel sağlık, düzenli beslenme, yeterli uyku, düzenli egzersiz ve hijyenik yaşam koşulları gibi faktörlere bağlıdır. Zihinsel sağlık ise çocuğun duygusal ve bilişsel gelişimini içerir. Sosyal sağlık ise çocuğun sosyal becerilerini geliştirmesi, arkadaş ilişkileri kurması ve toplumla etkileşimde bulunmasıyla ilgilidir (2,3). Çocuk sağlığının temelleri, doğumdan itibaren atılmaya başlar. Anne karnında başlayan sağlıklı bir gebelik dönemi, çocuğun sağlıklı bir şekilde dünyaya gelmesini sağlar. Doğumdan sonra ise düzenli

sağlık kontrolleri, aşılar, beslenme, hijyen ve güvenli bir çevre gibi faktörler çocuğun sağlığını korumak ve geliştirmek için önemlidir (4). Çocuk sağlığının temelleri, ailelerin ve toplumun da sorumluluğudur. Aileler, çocuklarının sağlıklı bir yaşam sürdürebilmeleri için gerekli olan sağlık hizmetlerini sağlamalı, sağlıklı beslenme alışkanlıkları kazandırmalı ve çocuklarının fiziksel ve zihinsel gelişimini desteklemelidir. Aynı zamanda toplum da çocuk sağlığını desteklemek için sağlık hizmetlerine erişimi kolaylaştırmalı, sağlıklı yaşam tarzını teşvik etmeli ve çocukların güvenli bir çevrede büyümelerini sağlamalıdır. Çocuk sağlığının temelleri, bilimsel araştırmalar ve kanıta dayalı uygulamalarla desteklenmelidir. Sağlık profesyonelleri, çocuk sağlığıyla ilgili güncel bilgilere ve en iyi uygulamalara erişmeli ve bu bilgileri ailelere ve topluma aktarmalıdır. Ayrıca, çocuk sağlığıyla ilgili politika ve programların oluşturulması ve uygulanması da önemlidir (5).

1.2. Çocukların Düzenli Olarak Doktor Kontrolüne Gitmeleri Ve Aşı Takvimini Takip Etmeleri Önemlidir.

Çocukların düzenli olarak doktor kontrolüne gitmeleri ve aşı takvimini takip etmeleri, çocuk sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Bu uygulamalar, çocukların sağlıklı büyüme ve gelişme süreçlerini destekler, sağlık sorunlarının erken tespit edilmesini sağlar ve enfeksiyon hastalıklarının yayılmasını engeller (6). Düzenli doktor kontrolü, çocuğun fiziksel, zihinsel ve sosyal sağlığının izlenmesi ve değerlendirilmesi için kritik bir adımdır. Bu kontrollerde çocuğun büyüme ve gelişimi takip edilir, sağlık sorunları tespit edilir ve erken müdahale imkânı sağlanır. Ayrıca, doktor kontrolü sırasında çocuğun aşı takvimi de gözden geçirilir ve eksik aşılar tamamlanır. Aşılar, çocukları birçok enfeksiyon hastalığından korur ve toplum sağlığını da destekler (7). Aşı takvimi, çocukların belirli bir yaş aralığında alması gereken aşıları ve zamanlamasını belirleyen bir planı ifade eder. Aşılar, çocukların bağışıklık sistemini güçlendirir ve enfeksiyon hastalıklarına karşı koruma sağlar. Aşı takviminin düzenli bir şekilde takip edilmesi, çocuğun tam ve etkili bir koruma sağlaması açısından önemlidir. Ayrıca, aşı takvimi toplum sağlığı açısından da önemlidir, çünkü aşılanmış çocuklar enfeksiyon hastalıklarının yayılmasını engeller. Sağlık profesyonelleri de aileleri bu konuda bilgilendirmeli ve desteklemelidir. Sağlık politikaları ve programları da çocukların düzenli sağlık kontrollerine erişimini kolaylaştırmalı ve aşı takvimini takip etmeyi teşvik etmelidir (8,9). Çocukların düzenli olarak doktor kontrolüne gitmeleri ve aşı takvimini takip etmeleri, çocuk sağlığı açısından büyük önem taşır. Bu uygulamalar, çocukların sağlıklı büyüme

ve gelişme süreçlerini destekler, sağlık sorunlarının erken tespit edilmesini sağlar ve enfeksiyon hastalıklarının yayılmasını engeller. Ailelerin ve sağlık profesyonellerinin bu konuda iş birliği yapması, çocuk sağlığının korunması ve toplum sağlığının desteklenmesi açısından önemlidir (10).

1.3. Hastalıklardan korunma, hijyen alışkanlıkları, el yıkama ve temizlik

Hastalıklardan korunma, hijyen alışkanlıkları, el yıkama ve temizlik konuları, bireylerin ve toplumun sağlığını korumak için önemli adımlardır. Bu konular, hastalıkların yayılmasını engellemek ve enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla uygulanması gereken önlemleri içerir. Hijyen alışkanlıkları, kişisel ve çevresel hijyenin düzenli olarak sağlanması anlamına gelir. Bu alışkanlıklar, enfeksiyon hastalıklarının yayılmasını önlemek için temel bir önlem olarak kabul edilir. Özellikle el yıkama, hijyen alışkanlıklarının en önemli bileşenlerinden biridir. El yıkama, mikroorganizmaların ve virüslerin ellerden uzaklaştırılmasını sağlar ve enfeksiyon riskini azaltır. Düzenli olarak ellerin su ve sabunla en az 20 saniye boyunca yıkanması, özellikle tuvalet kullanımı, yemek hazırlığı, öksürme veya hapsirme sonrası gibi durumlarda önemlidir (11). Temizlik, enfeksiyon riskini azaltmak için önemli bir adımdır. Evlerin ve ortak kullanılan alanların düzenli olarak temizlenmesi, mikroorganizmaların ve virüslerin yayılmasını engeller. Yüzeylerin temizlenmesi ve dezenfekte edilmesi, özellikle sık temas edilen alanlar ve nesnelere üzerindeki mikropların ortadan kaldırılmasına yardımcı olur. Ayrıca, kişisel eşyaların temizliği ve hijyenik koşullarda saklanması da önemlidir (12). Hastalıklardan korunma, hijyen alışkanlıklarının yanı sıra aşılarla da desteklenmelidir. Aşılar, bağışıklık sistemini güçlendirerek çeşitli enfeksiyon hastalıklarına karşı koruma sağlar. Aşı takvimine uygun olarak aşıların yapılması, bireylerin ve toplumun hastalıklara karşı direncini artırır. Bu konularla ilgili olarak yapılan araştırmalar ve sağlık otoritelerinin önerileri, hastalıklardan korunma, hijyen alışkanlıkları, el yıkama ve temizlik konularının önemini vurgulamaktadır. Örneğin, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), el yıkama ve temizlik konularında detaylı bilgiler ve öneriler sunmaktadır (13). Hastalıklardan korunma, hijyen alışkanlıkları, el yıkama ve temizlik konuları, bireylerin ve toplumun sağlığını korumak için önemli adımlardır. Bu konuların uygulanması, enfeksiyon riskini azaltır, hastalıkların yayılmasını engeller ve toplum sağlığını destekler. El yıkama, temizlik ve aşılar gibi önlemler, hastalıklardan korunma stratejilerinin temel taşlarını oluşturur.

2. Beslenme ve Aktivite:

2.1. Dengeli beslenme çocukların büyüme ve gelişmesi için temel öneme sahiptir.

Dengeli beslenme, çocukların büyüme ve gelişmesi için temel bir öneme sahiptir. Sağlıklı bir beslenme düzeni, çocukların vücutlarının ihtiyaç duyduğu besinleri almasını sağlar ve sağlıklı bir yaşam tarzının temelini oluşturur. Çocukların büyüme ve gelişme süreçleri, doğru beslenmeyle desteklenmelidir. Besinler, çocukların enerji ihtiyacını karşılar ve vücutlarının sağlıklı bir şekilde büyümesini sağlar. Protein, karbonhidrat, yağ, vitamin ve mineral gibi besin öğeleri, çocukların sağlıklı bir şekilde büyümesi ve gelişmesi için gereklidir (14,15). Dengeli bir beslenme düzeni, çeşitli besin gruplarını içermelidir. Bu gruplar arasında meyve, sebze, tahıllar, protein kaynakları (et, balık, tavuk, baklagiller), süt ve süt ürünleri yer alır. Bu besin grupları, çocukların ihtiyaç duyduğu vitaminler, mineraller, lifler ve diğer besin öğelerini sağlar. Dengeli beslenme, çocukların sağlıklı bir kilo kontrolüne sahip olmasını da destekler. Aşırı kilo veya obezite, çocukların sağlığını olumsuz etkileyebilir ve ileriki yaşlarda obeziteye bağlı sağlık sorunlarına yol açabilir. Sağlıklı beslenme alışkanlıkları, çocukların ideal kilolarını korumalarına yardımcı olur ve obezite riskini azaltır (16). Beslenme alışkanlıklarının çocukluk döneminde oluşturulması, ileriki yaşlarda sağlıklı bir yaşam tarzının sürdürülmesine katkı sağlar. Çocuklar, aileleri ve çevrelerindeki yetişkinlerin sağlıklı beslenme örneklerini takip ederek, doğru besin seçimleri ve porsiyon kontrolü konusunda bilinçlenirler. Dengeli beslenme, çocukların büyüme ve gelişmesi için temel bir öneme sahiptir. Sağlıklı bir beslenme düzeni, çocukların vücutlarının ihtiyaç duyduğu besinleri almasını sağlar, sağlıklı kilo kontrolünü destekler ve sağlıklı bir yaşam tarzının temelini oluşturur. Ailelerin, çocukların beslenme alışkanlıklarını desteklemesi ve sağlıklı besin seçeneklerini teşvik etmesi önemlidir. Ayrıca, sağlık profesyonelleri de çocukların beslenme ihtiyaçları konusunda aileleri bilgilendirmeli ve rehberlik etmelidir (17).

2.2. Çocukların yeterli miktarda su içmeleri teşvik edilmelidir.

Çocukların yeterli miktarda su içmeleri, sağlıklı bir yaşam için önemlidir ve teşvik edilmelidir. Su, vücut fonksiyonlarının düzgün çalışması için gereklidir ve çocukların sağlıklı büyüme ve gelişme süreçlerini destekler. Su, vücut sıcaklığının düzenlenmesi, sindirim sisteminin işlevi, besinlerin taşınması, hücrelerin ve dokuların sağlıklı kalması gibi birçok önemli rolü yerine getirir.

Özellikle çocukların aktif bir yaşam sürdürdüğü düşünüldüğünde, suyun vücutta doğru bir şekilde dengelenmesi ve yeterli miktarda alınması önemlidir (18). Çocukların su ihtiyacı, yaşlarına, aktivite düzeylerine ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterir. Örneğin, sıcak havalarda veya fiziksel aktivite sırasında daha fazla suya ihtiyaç duyabilirler. Sağlıklı bir beslenme düzeniyle birlikte yeterli miktarda su içmek, çocukların vücutlarının hidrasyonunu sağlar ve sağlıklı bir şekilde büyümelerini destekler. Çocuklara su içme alışkanlığı kazandırmak için aileler ve eğitimciler önemli bir rol oynar. Aileler, çocuklara su içmenin önemini anlatmalı ve su içme alışkanlığını teşvik etmelidir. Örneğin, çocuklara her öğünde su içmeleri hatırlatılabilir ve suyun cazip hale getirilmesi için meyve dilimleri veya doğal aromalar eklenerek tatlandırılabilir (18,19). Okullar da çocukların su içme alışkanlığını teşvik etmek için önemli bir platform sağlar. Su içme molası verilmesi, su kaynaklarının kolay erişilebilir olması ve su içme alışkanlığının eğitim programlarına dahil edilmesi gibi adımlar, çocukların su içme alışkanlığını artırmaya yardımcı olabilir. Ayrıca, çocukların su içme alışkanlığını teşvik etmek için örnek oluşturmak da önemlidir. Ebeveynler ve eğitimciler, kendileri düzenli olarak su içerek çocuklara iyi bir model oluşturabilirler. Sonuç olarak, çocukların yeterli miktarda su içmeleri teşvik edilmelidir. Su, vücut fonksiyonlarının düzgün çalışması için gereklidir ve çocukların sağlıklı büyüme ve gelişme süreçlerini destekler. Aileler, okullar ve toplum, çocuklara su içme alışkanlığını kazandırmak ve su içmeyi teşvik etmek için birlikte çalışmalıdır (18,19).

2.3. Fast food ve abur cubur tüketimiyle ilgili bilinçlendirme yapılmalıdır.

Fast food ve abur cubur tüketimiyle ilgili bilinçlendirme, sağlıklı bir yaşam tarzının teşvik edilmesi ve obezite gibi sağlık sorunlarının önlenmesi açısından önemlidir. Bu tür yiyecekler genellikle yüksek miktarda yağ, şeker, tuz ve kalori içerirken, besin değeri düşüktür. Bu nedenle, bu tür yiyeceklerin aşırı tüketimi sağlık sorunlarına yol açabilir. Bilinçlendirme çalışmaları, fast food ve abur cubur tüketiminin olumsuz etkilerini vurgulayarak insanları bu tür yiyeceklerin sınırlı miktarda tüketilmesi konusunda bilinçlendirmeyi amaçlar. Bu çalışmalar, toplumun genelinde sağlıklı beslenme alışkanlıklarının oluşturulmasına ve sürdürülmesine yardımcı olur (20). Bilinçlendirme çalışmaları, çeşitli yöntemlerle gerçekleştirilebilir. Bunlar arasında sağlık kuruluşları ve sağlık profesyonelleri tarafından hazırlanan broşürler, seminerler, konferanslar, televizyon ve radyo reklamları, sosyal medya kampanyaları ve okullarda eğitim programları yer alabilir. Bu çalışmalar, fast food ve abur cubur tüketiminin sağlık

üzerindeki olumsuz etkilerini vurgulayarak, sağlıklı beslenme alışkanlıklarının önemini ve alternatif sağlıklı yiyecek seçeneklerini tanıtmayı hedefler. Ayrıca, fast food ve abur cubur tüketiminin sınırlanması için düzenleyici önlemler de alınabilir. Örneğin, fast food restoranlarında menülerde sağlıklı seçeneklerin sunulması, fast food reklamlarının düzenlenmesi veya sınırlanması gibi adımlar atılabilir. Bu tür düzenlemeler, tüketicilerin sağlıklı yiyecek seçeneklerine erişimini kolaylaştırırken, fast food ve abur cubur tüketimini azaltmaya yönelik bir ortam oluşturur (21). Sonuç olarak, fast food ve abur cubur tüketimiyle ilgili bilinçlendirme çalışmaları, sağlıklı bir yaşam tarzının teşvik edilmesi ve obezite gibi sağlık sorunlarının önlenmesi açısından önemlidir. Bu çalışmalar, insanları fast food ve abur cubur tüketiminin olumsuz etkileri konusunda bilinçlendirerek, sağlıklı beslenme alışkanlıklarının oluşturulmasına ve sürdürülmesine yardımcı olur. Ayrıca, düzenleyici önlemler de alınarak fast food ve abur cubur tüketiminin sınırlanması sağlanabilir.

2.4. Fiziksel aktivite, çocukların enerji harcaması, sağlıklı kilo kontrolü ve motor becerilerinin gelişimi için önemlidir.

Fiziksel aktivite, çocukların enerji harcaması, sağlıklı kilo kontrolü ve motor becerilerinin gelişimi için önemli bir rol oynar. Çocukların düzenli olarak fiziksel aktivite yapmaları, sağlıklı bir yaşam tarzının temelini oluşturur. Fiziksel aktivite, çocukların enerji harcamasını artırır ve sağlıklı kilo kontrolünü destekler. Aktif olmak, kalori yakımını artırır ve obezite riskini azaltır. Obezite, çocukların sağlığını olumsuz etkileyebilir ve ileriki yaşlarda obeziteye bağlı sağlık sorunlarına yol açabilir. Düzenli fiziksel aktivite, çocukların enerji dengesini sağlamalarına yardımcı olur ve sağlıklı bir kilo kontrolünü destekler (22). Ayrıca, fiziksel aktivite çocukların motor becerilerinin gelişimini destekler. Çocuklar, aktif olmak ve hareket etmek sayesinde kas gücü, dayanıklılık, esneklik ve denge gibi motor becerilerini geliştirir. Bu beceriler, çocukların günlük yaşam aktivitelerini daha etkin bir şekilde yerine getirmelerine yardımcı olur ve spor veya oyun gibi aktivitelerde daha başarılı olmalarını sağlar. Çocukların fiziksel aktivite yapmaları için çeşitli seçenekler vardır. Bunlar arasında spor, oyun, dans, bisiklet sürme, yüzme, koşu gibi aktiviteler yer alır. Aileler, çocuklarına aktif olma alışkanlığını kazandırmak için örnek oluşturabilir ve onları farklı fiziksel aktivitelere teşvik edebilir. Okullar da fiziksel aktiviteyi teşvik etmek için spor dersleri, beden eğitimi programları ve okul içi veya okul dışı spor etkinlikleri düzenleyebilir (23). Sağlık kuruluşları ve sağlık profesyonelleri de çocukların fiziksel aktivite düzeyini değerlendirebilir ve uygun önerilerde

bulunabilir. Fiziksel aktivite rehberleri ve programları, çocukların yaşlarına ve gelişim düzeylerine uygun olarak hazırlanmalıdır. Fiziksel aktivite çocukların enerji harcaması, sağlıklı kilo kontrolü ve motor becerilerinin gelişimi için önemlidir. Düzenli fiziksel aktivite, çocukların enerji dengesini sağlar, sağlıklı kilo kontrolünü destekler ve motor becerilerini geliştirir. Aileler, okullar ve sağlık profesyonelleri, çocukların fiziksel aktivite yapmalarını teşvik etmeli ve sağlıklı bir yaşam tarzının bir parçası haline getirmelidir.

3. Uyku ve Dinlenme:

3.1. Uyku, çocukların sağlıklı büyüme ve gelişme sürecinde kritik bir role sahiptir.

Uyku, çocukların sağlıklı büyüme ve gelişme sürecinde kritik bir role sahiptir. Uyku, vücudun dinlenmesi, enerji toplaması ve hücrelerin yenilenmesi için önemlidir. Ayrıca, uyku, çocukların beyin fonksiyonlarının gelişmesi, öğrenme yeteneklerinin artması ve duygusal dengeyi sağlaması açısından da büyük öneme sahiptir. Çocukların uyku ihtiyacı, yaşlarına ve gelişim düzeylerine bağlı olarak değişir. Yenidoğan bebekler genellikle 14-17 saat uyku ihtiyacı duyarken, okul çağındaki çocuklar için 9-11 saat uyku önerilir. Ergenlik döneminde ise uyku ihtiyacı 8-10 saat arasında değişebilir. Uyku eksikliği, çocukların sağlığını olumsuz etkileyebilir (24). Uyku eksikliği, çocuklarda dikkat eksikliği, öğrenme güçlüğü, hafıza sorunları, davranış sorunları ve duygusal problemlere yol açabilir. Ayrıca, uyku eksikliği obezite, diyabet, kalp hastalıkları ve zihinsel sağlık sorunları gibi daha ciddi sağlık sorunlarıyla ilişkilendirilmiştir. Çocukların sağlıklı bir uyku düzenine sahip olmaları için bazı önlemler alınmalıdır. Bunlar arasında düzenli bir uyku rutini oluşturmak, uygun bir uyku ortamı sağlamak, uyku öncesi rahatlama aktiviteleri yapmak ve uyku hijyenine dikkat etmek yer alır. Ayrıca, çocukların uyku saatlerini teknolojik cihazlardan uzak tutmak ve uyku öncesi uyarıcı içeceklerden kaçınmak da önemlidir (25,26). Ailelerin ve eğitimcilerin çocuklara uyku alışkanlıklarını öğretmek ve sağlıklı uyku düzenini teşvik etmek önemlidir. Sağlık profesyonelleri de çocukların uyku ihtiyaçlarını değerlendirebilir ve uygun önerilerde bulunabilir. Uyku eğitimi programları ve bilinçlendirme kampanyaları, çocukların ve ailelerin uyku sağlığı konusunda bilinçlenmesine yardımcı olabilir. Uyku, çocukların sağlıklı büyüme ve gelişme sürecinde kritik bir role sahiptir. Uyku, vücudun dinlenmesi, enerji toplaması ve hücrelerin yenilenmesi için önemlidir. Ayrıca, uyku, çocukların beyin fonksiyonlarının gelişmesi, öğrenme yeteneklerinin artması ve duygusal dengeyi sağlaması açısından da büyük öneme sahiptir. Ailelerin ve sağlık

profesyonellerinin çocukların uyku alışkanlıklarını desteklemesi ve sağlıklı bir uyku düzenini teşvik etmesi önemlidir (27).

3.2. Çocukların yaşlarına uygun uyku sürelerini bilmek ve sağlamak önemlidir.

Çocukların yaşlarına uygun uyku sürelerini bilmek ve sağlamak, sağlıklı bir büyüme ve gelişme için önemlidir. Uyku süreleri, çocukların yaşlarına ve gelişim düzeylerine bağlı olarak değişir.

Çocukların yaşlarına uygun uyku süreleri:

- Yenidoğan bebekler (0-3 ay): Genellikle 14-17 saat uyku ihtiyacı duyarlar. Ancak, bu süre genellikle kısa aralıklarla uykuya dalma ve beslenme ihtiyaçları nedeniyle bölünebilir.

- Bebekler (4-11 ay): Yaklaşık 12-15 saat uyku ihtiyacı duyarlar. Bu süre genellikle gece uykusu ve gündüz kestirmeleri şeklinde bölünebilir.

- Küçük çocuklar (1-2 yaş): Genellikle 11-14 saat uyku ihtiyacı duyarlar. Bu süre genellikle gece uykusu ve gündüz kestirmeleri şeklinde bölünebilir.

- Okul öncesi çocuklar (3-5 yaş): Yaklaşık 10-13 saat uyku ihtiyacı duyarlar. Gündüz kestirmeleri genellikle azalır veya tamamen ortadan kalkar.

- İlkokul çağı çocukları (6-12 yaş): Genellikle 9-12 saat uyku ihtiyacı duyarlar. Gündüz kestirmeleri genellikle ortadan kalkar.

- Ergenlik dönemi (13-18 yaş): Yaklaşık 8-10 saat uyku ihtiyacı duyarlar. Ancak, ergenlerin uyku düzeni ve ihtiyacı, hormonal değişiklikler ve sosyal faktörler nedeniyle etkilenebilir.

Bu uyku süreleri, çocukların sağlıklı büyüme, gelişme, öğrenme ve duygusal denge için yeterli uyku almasını sağlamak için rehberlik eder. Aileler, çocuklarının yaşlarına uygun uyku sürelerini bilmeli ve uygun bir uyku rutini oluşturmalarıdır. Ayrıca, uyku ortamının sessiz, karanlık ve rahat olmasını sağlamak da önemlidir. Sağlık profesyonelleri, çocukların uyku ihtiyaçlarını değerlendirebilir ve ailelere uygun önerilerde bulunabilir. Uyku eğitimi programları ve bilinçlendirme kampanyaları, çocukların ve ailelerin uyku sağlığı konusunda bilinçlenmesine yardımcı olabilir. Çocukların yaşlarına uygun uyku sürelerini bilmek ve sağlamak, sağlıklı bir büyüme ve gelişme için önemlidir. Uyku süreleri, çocukların yaşlarına ve gelişim düzeylerine bağlı olarak değişir ve uygun bir uyku rutini oluşturulması gerekmektedir. Ailelerin ve sağlık profesyonellerinin çocukların uyku ihtiyaçlarını anlamaları ve uygun bir uyku ortamı sağlamaları önemlidir (28,29).

3.3. Ekran süresi sınırlaması ve uyku öncesi rutinlerin oluşturulması gerektiği vurgulanmalıdır.

Ekran süresi sınırlaması ve uyku öncesi rutinlerin oluşturulması, çocukların sağlıklı uyku alışkanlıklarını desteklemek için önemlidir. Bu uygulamalar, çocukların uyku kalitesini artırır, uyku düzenini düzenler ve uyku sorunlarını önler. Ekran süresi sınırlaması, çocukların televizyon, bilgisayar, tablet ve akıllı telefon gibi elektronik cihazların kullanımını kontrol altında tutmayı amaçlar. Uzun süreli ekran maruziyeti, çocukların uyku düzenini bozabilir ve uyku kalitesini olumsuz etkileyebilir. Ayrıca, ekran süresi sınırlaması, çocukların fiziksel aktivite yapma, sosyal etkileşimlerde bulunma ve diğer önemli günlük aktivitelere zaman ayırma fırsatını artırır (30). Uyku öncesi rutinlerin oluşturulması da çocukların sağlıklı uyku alışkanlıklarını destekler. Uyku öncesi rutinler, çocukların vücutlarını ve zihinlerini uyumaya hazırlar. Bu rutinler, rahatlama aktiviteleri, kitap okuma, sakinleştirici müzik dinleme veya sıcak bir banyo gibi aktiviteleri içerebilir. Uyku öncesi rutinlerin düzenli olarak uygulanması, çocukların uyku saatlerini düzenler ve uyku kalitesini artırır. Bu konularla ilgili olarak yapılan araştırmalar ve sağlık otoritelerinin önerileri, ekran süresi sınırlaması ve uyku öncesi rutinlerin önemini vurgulamaktadır. Örneğin, Amerikan Pediatri Akademisi (American Academy of Pediatrics), çocukların ekran süresini sınırlamayı ve uyku öncesi rutinler oluşturmayı önermektedir. Ailelerin, çocukların ekran süresini sınırlamaları ve uyku öncesi rutinler oluşturmaları önemlidir. Ayrıca, ebeveynlerin çocuklarına iyi bir model oluşturarak kendi ekran sürelerini ve uyku öncesi rutinlerini de gözden geçirmeleri önemlidir. Sağlık profesyonelleri, aileleri bu konuda bilgilendirmeli ve uygun stratejileri önermelidir. Ekran süresi sınırlaması ve uyku öncesi rutinlerin oluşturulması, çocukların sağlıklı uyku alışkanlıklarını desteklemek için önemlidir. Bu uygulamalar, çocukların uyku kalitesini artırır, uyku düzenini düzenler ve uyku sorunlarını önler. Ailelerin ve sağlık profesyonellerinin bu konuda işbirliği yapması, çocukların sağlıklı uyku alışkanlıklarını desteklemek için önemlidir (31).

4. Duygusal ve Sosyal Gelişim:

4.1. Çocukların duygusal ve sosyal ihtiyaçlarının karşılanması hayati önem taşır.

Çocukların duygusal ve sosyal ihtiyaçlarının karşılanması, sağlıklı bir gelişim için hayati önem taşır. Duygusal ve sosyal ihtiyaçlar, çocukların duygusal bağlantılar kurmasını, empati geliştirmesini, ilişkiler kurmasını

ve duygusal dengeyi sağlamasını sağlar. Çocukların duygusal ihtiyaçları, sevgi, kabul, güven ve destek gibi duygusal bağlantılarla karşılanmalıdır. Ebeveynlerin ve bakıcıların çocuklara sevgi ve ilgi göstermeleri, onları anlamaları ve duygusal olarak desteklemeleri önemlidir. Duygusal bağlantılar, çocukların özsaygılarını geliştirir, duygusal güvenliklerini sağlar ve duygusal zorluklarla başa çıkmalarına yardımcı olur (32). Sosyal ihtiyaçlar ise çocukların sosyal becerilerini geliştirmeleri, arkadaşlık ilişkileri kurmaları ve toplumla etkileşimde bulunmaları için önemlidir. Çocukların sosyal çevrelerinde yer alması, grup etkinliklerine katılması ve sosyal becerilerini kullanması teşvik edilmelidir. Bu, çocukların empati, iş birliği, iletişim ve problem çözme gibi sosyal becerilerini geliştirmelerine yardımcı olur. Duygusal ve sosyal ihtiyaçların karşılanması, çocukların sağlıklı bir benlik kavramı geliştirmelerine ve duygusal refahlarını sürdürmelerine yardımcı olur. Ayrıca, duygusal ve sosyal ihtiyaçların karşılanması, çocukların akademik başarılarını ve genel yaşam memnuniyetlerini olumlu yönde etkiler (33). Aileler, eğitimciler ve toplum, çocukların duygusal ve sosyal ihtiyaçlarının karşılanması için birlikte çalışmalıdır. Ebeveynler, çocuklarına sevgi ve destek sunmalı, duygusal olarak mevcut olmalı ve duygusal ihtiyaçlarını anlamaya çalışmalıdır. Okullar, sosyal becerilerin geliştirilmesine yönelik programlar ve etkinlikler düzenlemeli ve çocukların sosyal çevrelerini genişletmelerini teşvik etmelidir. Toplum da çocukların duygusal ve sosyal ihtiyaçlarını desteklemek için bilinçlendirme kampanyaları ve kaynakları sağlamalıdır. Çocukların duygusal ve sosyal ihtiyaçlarının karşılanması, sağlıklı bir gelişim için hayati önem taşır. Duygusal bağlantılar ve sosyal becerilerin geliştirilmesi, çocukların duygusal refahlarını ve sosyal uyumlarını destekler. Aileler, eğitimciler ve toplum, çocukların duygusal ve sosyal ihtiyaçlarını karşılamak için birlikte çalışmalı ve destek olmalıdır.

4.2. Empati, iletişim becerileri ve duygusal farkındalık konuları üzerinde durulmalıdır.

Empati, iletişim becerileri ve duygusal farkındalık, çocukların sosyal ve duygusal gelişimlerini desteklemek için önemli konulardır. Bu beceriler, çocukların başkalarının duygularını anlamalarını, etkili iletişim kurmalarını ve duygusal dengeyi sağlamalarını sağlar. Empati, başkalarının duygularını anlama ve onlara karşı anlayışlı olma yeteneğidir. Empati, çocukların başkalarının perspektifini anlamalarını ve duygusal olarak bağlantı kurmalarını sağlar. Empati becerileri, çocukların empati göstermeyi öğrenmeleri için model oluşturan yetişkinler tarafından teşvik edilmelidir. Örneğin, çocuklarla empati

hikayeleri okumak veya başkalarının duygularını tartışmak, empati becerilerini geliştirmelerine yardımcı olabilir (34,35). İletişim becerileri, çocukların duygularını ifade etmeleri, başkalarını anlamaları ve etkili iletişim kurmaları için önemlidir. İyi iletişim becerileri, çocukların duygusal ihtiyaçlarını ifade etmelerine ve başkalarının duygusal ihtiyaçlarını anlamalarına yardımcı olur. Aileler ve eğitimciler, çocuklara etkili iletişim becerilerini öğretmeli ve onları duygusal ifade ve iletişimde desteklemelidir (36). Duygusal farkındalık, çocukların kendi duygularını tanımaları, yönetmeleri ve başkalarının duygularını anlamaları için önemlidir. Duygusal farkındalık, çocukların duygusal dengeyi sağlamalarına ve olumlu ilişkiler kurmalarına yardımcı olur. Duygusal farkındalık becerileri, çocuklara duygularını tanımak, duygusal tepkilerini kontrol etmek ve başkalarının duygusal ihtiyaçlarına duyarlı olmak konusunda yardımcı olur. Duygusal farkındalık becerileri, çocuklara stresle başa çıkma ve olumsuz duyguları yönetme konusunda da yardımcı olur (37). Bu konularla ilgili olarak, çocuklara empati, iletişim becerileri ve duygusal farkındalık konularında eğitim vermek önemlidir. Aileler, eğitimciler ve sağlık profesyonelleri, çocukların bu becerileri geliştirmelerine yardımcı olacak etkinlikler, oyunlar ve öğretim materyalleri sunabilir. Ayrıca, çocukların duygusal ifadelerini desteklemek ve onları duygusal deneyimlerini paylaşmaya teşvik etmek de önemlidir. Empati, iletişim becerileri ve duygusal farkındalık, çocukların sosyal ve duygusal gelişimlerini desteklemek için önemli konulardır. Bu beceriler, çocukların başkalarının duygularını anlamalarını, etkili iletişim kurmalarını ve duygusal dengeyi sağlamalarını sağlar. Aileler, eğitimciler ve sağlık profesyonelleri, çocuklara bu becerileri öğretmek ve desteklemek için birlikte çalışmalıdır.

4.3. Çocukların sosyal ilişkiler kurabilmesi için oyun ve paylaşımın önemi.

Çocukların sosyal ilişkiler kurabilmesi için oyun ve paylaşımın önemi büyüktür. Oyun, çocukların sosyal becerilerini geliştirmeleri, empati kurmaları, iş birliği yapmaları ve duygusal bağlantılar kurmaları için bir araçtır. Paylaşım ise çocukların başkalarıyla kaynakları, oyuncakları ve duygusal deneyimleri paylaşmalarını öğrenmelerini sağlar. Oyun, çocukların sosyal becerilerini geliştirmeleri için önemli bir ortamdır. Oyun sırasında çocuklar, başkalarıyla etkileşimde bulunur, kurallara uyar, iş birliği yapar ve problem çözer. Oyun, çocukların empati yeteneklerini geliştirmelerine de yardımcı olur. Oyun sırasında çocuklar, farklı rolleri deneyimleyerek başkalarının duygularını anlamaya çalışır ve başkalarının perspektifini anlamaya çalışır (38). Paylaşım da

çocukların sosyal ilişkilerini geliştirmeleri için önemlidir. Paylaşım, çocukların başkalarıyla kaynakları, oyuncakları ve duygusal deneyimleri paylaşmalarını öğrenmelerini sağlar. Paylaşım, çocukların başkalarının ihtiyaçlarını anlamalarını ve başkalarına yardım etmeyi öğrenmelerini sağlar. Bu, çocukların empati ve cömertlik gibi değerleri geliştirmelerine yardımcı olur (39). Aileler, eğitimciler ve toplum, çocukların sosyal ilişkilerini geliştirmeleri için oyun ve paylaşımı teşvik etmelidir. Oyun alanları, okullar ve toplum merkezleri, çocukların sosyal etkileşimde bulunabilecekleri ve oyun oynayabilecekleri ortamlar sağlamalıdır. Aileler, çocuklarına oyun oynamayı teşvik etmeli, onlarla birlikte oyunlar oynamalı ve paylaşımı öğretmelidir. Ayrıca, çocukların sosyal becerilerini geliştirmelerine yardımcı olacak etkinlikler ve grup çalışmaları düzenlemek de önemlidir. Çocukların sosyal ilişkiler kurabilmesi için oyun ve paylaşımın önemi büyüktür. Oyun, çocukların sosyal becerilerini geliştirmeleri, empati kurmaları, iş birliği yapmaları ve duygusal bağlantılar kurmaları için önemli bir araçtır. Paylaşım ise çocukların başkalarıyla kaynakları, oyuncakları ve duygusal deneyimleri paylaşmalarını öğrenmelerini sağlar. Aileler, eğitimciler ve toplum, çocukların sosyal ilişkilerini geliştirmeleri için oyun ve paylaşımı teşvik etmeli ve desteklemelidir.

5. Çocuk Güvenliği:

5.1. Ev, okul ve oyun alanlarında çocuk güvenliği sağlanmalıdır.

Ev, okul ve oyun alanlarında çocuk güvenliği sağlanması, çocukların sağlıklı ve güvenli bir ortamda büyümeleri için önemlidir. Bu alanlarda alınacak güvenlik önlemleri, çocukların kazalardan korunmasını ve riskli durumlarla karşılaşmalarını önlemeyi amaçlar.

Evde çocuk güvenliği sağlamak için şu önlemler alınabilir:

1. Keskin ve tehlikeli nesnelerin çocukların erişemeyeceği bir yerde saklanması veya güvenli bir şekilde kilitlenmesi.
2. Elektrik prizlerinin koruyucu kapaklarla kapatılması.
3. Merdivenlerin güvenlik kapılarıyla kapatılması.
4. Zehirli maddelerin çocukların erişemeyeceği bir yerde saklanması.
5. Sıcak suyun sıcaklık ayarının düşük olması ve sıcak su musluklarının koruyucu kapaklarla kapatılması.
6. Mobilyaların duvara sabitlenmesi ve düşme riskini azaltmak için köşe koruyucularının kullanılması.
7. Düşme riskini azaltmak için halı kaydırmazlarının kullanılması.

8. Yangın alarmı ve duman dedektörlerinin düzenli olarak kontrol edilmesi ve çalışır durumda olması.

Okul ve oyun alanlarında çocuk güvenliği sağlamak için şu önlemler alınabilir:

1. Oyun alanlarının düzenli olarak bakım ve kontrol edilmesi.
2. Oyun alanlarında düşme riskini azaltmak için uygun zemin malzemelerinin kullanılması (örneğin, kauçuk döşeme).
3. Oyun alanlarında tehlikeli nesnelerin bulunmaması ve çocukların erişemeyeceği şekilde düzenlenmesi.
4. Okul bahçelerinde güvenlik duvarları veya çitlerin bulunması.
5. Okulda acil durum prosedürlerinin belirlenmesi ve öğrencilere öğretilmesi.
6. Okulda güvenlik kameralarının kullanılması ve personelin güvenlik konusunda eğitilmesi.
7. Okulda düşme riskini azaltmak için merdivenlerin ve koridorların uygun şekilde aydınlatılması.
8. Okulda yangın alarmı ve acil durum çıkışlarının belirgin şekilde işaretlenmesi.

Bu önlemler, çocukların ev, okul ve oyun alanlarında güvende olmalarını sağlamak için alınabilecek bazı adımlardır. Aileler, okullar ve toplum, çocuk güvenliği konusunda bilinçlenmeli ve bu önlemleri uygulamaya koymalıdır. Çocukların güvenli bir ortamda büyümeleri, sağlıklı gelişimleri ve mutlu bir çocukluk geçirmeleri için önemlidir (40,41).

5.2. Evde tehlikeli maddelerden uzak tutulmalı, elektrik prizleri koruyucularla kapatılmalıdır.

Evde tehlikeli maddelerden uzak tutulması ve elektrik prizlerinin koruyucularla kapatılması, çocuk güvenliği için önemli adımlardır. Bu önlemler, çocukların kazalardan korunmasını sağlar. Evde tehlikeli maddelerin çocukların erişemeyeceği bir yerde saklanması veya güvenli bir şekilde kilitlenmesi önemlidir. Temizlik malzemeleri, ilaçlar, kesici aletler, pil ve pil gibi potansiyel olarak zararlı maddelerin çocukların erişemeyeceği bir dolapta veya yüksek bir rafta saklanması gerekmektedir. Ayrıca, çocukların erişemeyeceği şekilde kilitlenen bir ilaç dolabı kullanılması da önemlidir. Elektrik prizlerinin

koruyucu kapaklarla kapatılması da çocuk güvenliği için önemlidir. Bu kapaklar, çocukların prizlere parmaklarını veya yabancı cisimleri sokmasını engeller. Elektrik prizlerinin koruyucu kapaklarla kapatılması, elektrik çarpması riskini azaltır ve çocukların güvende olmasını sağlar. Bu önlemler, çocukların evde güvende olmalarını sağlamak için alınabilecek önemli adımlardır. Aileler, evde tehlikeli maddelerin güvenli bir şekilde saklandığından emin olmalı ve elektrik prizlerini koruyucu kapaklarla kapatmalıdır. Ayrıca, çocuklara tehlikeli maddelerin ne olduğu ve neden dokunmamaları gerektiği konusunda eğitim vermek de önemlidir. Bu şekilde, çocukların evde güvende olmaları ve kazalardan korunmaları sağlanır.

5.3. Bisiklet, kayak gibi aktivitelerde koruyucu ekipman kullanımı teşvik edilmelidir.

Bisiklet, kayak gibi aktivitelerde koruyucu ekipman kullanımı, çocukların güvenliğini sağlamak için önemlidir. Bu aktiviteler sırasında düşme veya çarpma gibi kazalar meydana gelebilir ve koruyucu ekipmanlar ciddi yaralanmaların önlenmesine yardımcı olur. Koruyucu ekipmanlar arasında kask, dirseklik, dizlik ve bileklik gibi ekipmanlar bulunur. Kask, baş ve beyin yaralanmalarını önlemek için en önemli koruyucu ekipmandır. Bisiklet veya kayak gibi aktivitelerde başın korunması için mutlaka kask kullanılmalıdır. Dirseklik, dizlik ve bileklik gibi ekipmanlar ise düşme durumunda dirsek, diz ve bilek bölgelerini korur. Bu bölgelerde meydana gelebilecek yaralanmaların önlenmesine yardımcı olur. Özellikle çocuklar için, büyüme ve gelişme dönemlerinde kemikler ve kaslar daha hassas olduğundan koruyucu ekipmanların kullanımı daha da önemlidir. Koruyucu ekipman kullanımı, çocuklara güvenli bir şekilde aktivite yapma alışkanlığı kazandırır. Aileler, çocuklarına koruyucu ekipman kullanımının önemini anlatmalı ve onları bu konuda teşvik etmelidir. Ayrıca, okullar ve toplum da koruyucu ekipman kullanımını teşvik etmek için bilinçlendirme kampanyaları düzenleyebilir ve güvenli aktivite alanları sağlayabilir. Sonuç olarak, bisiklet, kayak gibi aktivitelerde koruyucu ekipman kullanımı, çocukların güvenliğini sağlamak için önemlidir. Kask, dirseklik, dizlik ve bileklik gibi ekipmanlar, düşme ve çarpma gibi kazalarda ciddi yaralanmaların önlenmesine yardımcı olur. Aileler, okullar ve toplum, çocuklara koruyucu ekipman kullanımının önemini vurgulamalı ve bu alışkanlığı teşvik etmelidir.

6. Sonuç:

Bu bölümde çocukların sağlığı ve iyi yaşam alışkanlıklarıyla ilgili temel konuları ele aldık. Çocukların sağlıklı büyüme ve gelişme sürecini desteklemek

için sağlık bilincini geliştirmek, sağlıklı beslenme, uyku, fiziksel aktivite ve güvenlik konularına önem vermek büyük önem taşımaktadır. Unutmayın, çocuklarımızın sağlığı geleceğimizin teminatıdır ve onların sağlıklı yetişmeleri için onlara örnek olmalıyız.

Kaynakça

1. Currie J, Stabile M, Manivong P, Roos LL. Child Health and Young Adult Outcomes. *J. Human Resources*. 2010; 45(3): 517-548. <https://doi.org/10.3368/jhr.45.3.517>
2. Sah R, Gaurav K, Baral DD, Jha N, Pokharel PK. Burden Of Teenage Pregnancies In Hilly Area Of Eastern Region Of Nepal. *J Nobel Med Coll*. 2015; 3(1): 13-19. <https://doi.org/10.3126/jonmc.v3i1.12231>
3. Haven EL, Manangan CN, Sparrow JK, Wilson B. The Relation Of Parent-child Interaction Qualities To Social Skills In Children With and Without Autism Spectrum Disorders. *Autism*. 2013; 18(3): 292-300. <https://doi.org/10.1177/1362361312470036>
4. Fallon B, Filippelli J, Joh-Carnella N, Milne E, Carradine J. Promoting Protective Factors In Environments Of Risk For Young Children: An Organizing Framework For Practice, Policy, and Research. *Gender and the Genome*. 2018; 4(2): 96-110. <https://doi.org/10.1177/2470289718820843>
5. Poston L, Harthoorn LF, Beek EM. Obesity In Pregnancy: Implications For the Mother And Lifelong Health Of The Child. A Consensus Statement. *Pediatr Res*. 2011; 69(2): 175-180. <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e3182055ede>
6. Crookston BT, Penny ME, Alder SC, Dickerson TT, Merrill RM, Stanford JB, et al. Children Who Recover From Early Stunting and Children Who Are Not Stunted Demonstrate Similar Levels Of Cognition. *The Journal of Nutrition*. 2010; 140(11): 1996-2001. <https://doi.org/10.3945/jn.109.118927>
7. Mendoza-Sassi RA, Béria JU, Barros AJD. Outpatient Health Service Utilization and Associated Factors: A Population-based Study. *Rev. Saúde Pública*. 2003; 37: 372-378. <https://doi.org/10.1590/s0034-89102003000300017>
8. Zhou F, Shefer A, Wenger JD, Messonnier ML, Wang LY, Lopez AS, et al. Economic Evaluation Of the Routine Childhood Immunization Program In The United States, 2009. *Pediatrics*. 2014; 133(4): 577-585. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0698>
9. Forshaw J, Gerver S, Gill M, Cooper EA, Lakhanpaul M, Ward H. The Global Effect Of Maternal Education On Complete Childhood Vaccination: a Systematic Review And Meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017; 17(1): 1-16. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2890-y>

10. Jackson RJ, Baird W, Davis-Reynolds L, Smith C, Blackburn SM, Allsebrook J. Qualitative Analysis Of Parents' Information Needs and Psychosocial Experiences When Supporting Children With Health Care Needs. *Health Information & Libraries Journal*. 2008; 25(1): 31-37. <https://doi.org/10.1111/j.1471-1842.2007.00736.x>
11. Alshammari MAS, Reynolds KA, Verhougstraete MP, O'Rourke MK. Comparison Of Perceived and Observed Hand Hygiene Compliance In Healthcare Workers In Mers-cov Endemic Regions. *Healthcare*. 2018; 6(4): 122. <https://doi.org/10.3390/healthcare6040122>
12. Nicholson M, Beal MD, Shofer FS, Brown DC. Epidemiologic Evaluation Of Postoperative Wound Infection In Clean-contaminated Wounds: a Retrospective Study Of 239 Dogs And Cats. *Vet Surgery*. 2002; 31(6): 577-581. <https://doi.org/10.1053/jvet.2002.34661>
13. Shimabukuro TT, Nguyen M, Martin D, DeStefano F. Safety Monitoring In the Vaccine Adverse Event Reporting System (Vaers). *Vaccine*. 2015; 33(36): 4398-4405. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.035>
14. Sova C, Feuling MB, Baumler M, Gleason L, Tam JS, Zafra H, et al. (2013). Systematic Review Of Nutrient Intake and Growth In Children With Multiple Ige-mediated Food Allergies. *Nutr Clin Pract*. 2013; 28(6): 669-675. <https://doi.org/10.1177/0884533613505870>
15. Shaughnessy EE, Kirkland LL. Malnutrition In Hospitalized Children: a Responsibility And Opportunity For Pediatric Hospitalists. *Hospital Pediatrics*. 2016; 6(1): 37-41. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2015-0144>
16. More JA, Emmett PM. Evidenced-based, Practical Food Portion Sizes For Preschool Children and How They Fit Into A Well Balanced, Nutritionally Adequate Diet. *J Hum Nutr Diet*. 2014; 28(2): 135-154. <https://doi.org/10.1111/jhn.12228>
17. Hill D, Moss R, Sykes-Muskett B, Conner M, O'Connor DB. Stress and Eating Behaviors In Children And Adolescents: Systematic Review And Meta-analysis. *Appetite*. 2018; 123: 14-22. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.11.109>
18. Jomaa L, Hwalla N, Constant F, Naja F, Nasreddine L. Water and Beverage Consumption Among Children Aged 4–13 Years In Lebanon: Findings From A National Cross-sectional Study. *Nutrients*. 2016; 8(9): 554. <https://doi.org/10.3390/nu8090554>
19. Qian N. Bottled Water or Tap Water? A Comparative Study Of Drinking Water Choices On University Campuses. *Water*. 2018; 10(1): 59. <https://doi.org/10.3390/w10010059>

20. Pahari SK, Baral N. Perception and Factors Influencing Junk Food Consumption Among School Children Of Pokhara. *Jhas.* 2020; 10(2): 68-72. <https://doi.org/10.37107/jhas.140>

21. Liu B, Widener MJ, Monsivais P, Hammond D. Association Between Time-weighted Activity Space-based Exposures To Fast Food Outlets and Fast Food Consumption Among Young Adults In Urban Canada. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2020; 17(1): 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12966-020-00967-y>

22. Urlacher SS, Snodgrass JJ, Dugas LR, Sugiyama LS, Liebert MA, Joyce C, et al. Constraint and Trade-offs Regulate Energy Expenditure During Childhood. *Sci. Adv.* 2019; 5(12): eaax1065. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax1065>

23. Zeng N, Ayyub M, Sun H, Wen, Xiang P, Gao Z. Effects Of Physical Activity On Motor Skills and Cognitive Development In Early Childhood: A Systematic Review. *BioMed Research International.* 2017; 2017: 1-13. <https://doi.org/10.1155/2017/2760716>

24. Sivertsen B, Harvey AG, Reichborn-Kjennerud T, Torgersen L, Ystrom E, Hysing M. Later Emotional and Behavioral Problems Associated With Sleep Problems In Toddlers. *JAMA Pediatr.* 2015; 169(6): 575-582. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.0187>

25. Sterpenich V, Albouy G, Boly M, Vandewalle G, Darsaud A, Balteau E, et al. Sleep-related Hippocampo-cortical Interplay During Emotional Memory Recollection. *PLoS Biol.* 2007; 11(5): e282. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050282>

26. Franzen PL, Buysse DJ, Dahl RE, Thompson WK, Siegle GJ. Sleep Deprivation Alters Pupillary Reactivity To Emotional Stimuli In Healthy Young Adults. *Biological Psychology.* 2009; 80(3): 300-305. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2008.10.010>

27. Blunden S, Rigney G. Lessons Learned From Sleep Education In Schools: a Review Of Dos And Don'ts. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 2015; 11(6): 671-680. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4782>

28. Chaput J, Janssen I. Sleep Duration Estimates Of Canadian Children and Adolescents. *J Sleep Res.* 2016; 25(5): 541-548. <https://doi.org/10.1111/jsr.12410>

29. Chen X, Qiang Y, Liu X, Li B, Wang R. The Prevalence Of Insufficient Sleep and Bedtime Delay Among Kindergarten Children Aged 3 To 6 Years In A Rural Area Of Shanghai: A Cross-sectional Study. *Front. Pediatr.* 2021; 9: 759318. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.759318>

30. Xu H, Wen L, Hardy LL, Rissel C. Associations Of Outdoor Play and Screen Time With Nocturnal Sleep Duration And Pattern Among Young Children. *Acta Paediatr.* 2016; 105(3): 297-303. <https://doi.org/10.1111/apa.13285>

31. Jalilolghadr S, Hashemi S, Javadi M, Esmailzadehha N, Jahanihashemi H, Afaghi A. Sleep Habits Of Iranian Pre-school Children In An Urban Area: Late Sleeping and Sleep Debt In Children. *Sleep and Biological Rhythms.* 2011; 10: 154-156. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8425.2011.00516.x>

32. Egger HL, Pine DS, Nelson ES, Leibenluft E, Ernst M, Towbin KE, et al. The Nimh Child Emotional Faces Picture Set (Nimh-cheffs): a New Set Of Children's Facial Emotion Stimuli. *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* 2011; 20(3): 145-156. <https://doi.org/10.1002/mpr.343>

33. Brockman R, Jago R, Fox KR. Children's active play: self-reported motivators, barriers and facilitators. *BMC public health.* 2011; 11: 1-7.

34. Elias MJ. Social-emotional and character development and academics as a dual focus of educational policy. *Educational Policy.* 2009; 23(6): 831-846. <https://doi.org/10.1177/0895904808330167>

35. Nabors LA, Little SG, Akin-Little A, Lobst EA. Teacher knowledge of and confidence in meeting the needs of children with chronic medical conditions: Pediatric psychology's contribution to education. *Psychology in the Schools.* 2008; 45(3): 217-226. <https://doi.org/10.1002/pits.20292>

36. Eisenberg N, Losoya S, Fabes RA, Guthrie IK, Reiser M, Murphy B, et al. Parental socialization of children's dysregulated expression of emotion and externalizing problems. *Journal of family Psychology,* 2001; 15(2): 183. <https://doi.org/10.1037/0893-3200.15.2.183>

37. Sim L, Adrian M, Zeman J, Cassano M, Friedrich WN. Adolescent deliberate self-harm: Linkages to emotion regulation and family emotional climate. *Journal of research on adolescence.* 2009; 19(1): 75-91. <https://doi.org/10.1111/j.1532-7795.2009.00582.x>

38. Newton EK, Laible D, Carlo G, Steele JS, McGinley M. Do sensitive parents foster kind children, or vice versa? Bidirectional influences between children's prosocial behavior and parental sensitivity. *Developmental psychology.* 2014; 50(6): 1808. <https://doi.org/10.1037/a0036495>

39. Howe-Davies H, Hobson C, Waters C, Van Goozen SH. Emotional and socio-cognitive processing in young children with symptoms of anxiety. *European Child & Adolescent Psychiatry.* 2022; 1-12. <https://doi.org/10.1007/s00787-022-02050-2>

40. Jimerson S, Egeland B, Teo A. A longitudinal study of achievement trajectories: Factors associated with change. *Journal of educational psychology*. 1999; 91(1): 116. <https://doi.org/10.1037/0022-0663.91.1.116>

41. Caro HE, Altenburg TM, Dedding C, Chinapaw MJM. Dutch primary schoolchildren's perspectives of activity-friendly school playgrounds: a participatory study. *International journal of environmental research and public health*. 2016; 13(6): 526. <https://doi.org/10.3390/ijerph13060526>

BÖLÜM IV

MUTASYON KAVRAMI VE MUTASYON ÇEŞİTLERİ

Concept of Mutation and Types of Mutation

Savaş BARIŞ

Aydın Kadın Doğum ve Çocuk Hasytalıkları Hastanesi.

e-mail: brsbarsav@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0139-2520

1. Mutasyon Nedir?

Genetik bilgiye özgü dört önemli özellik ya da işlev tanımlanabilir. Replikasyon, depolama, ekspresyon(ifa- de olunma) ve mutasyon nedeniyle değişim yani varyasyonlar. Canlılarda genomun değişimi olarak adlandırılan **mutasyon** genomda meydana gelen sayısal yapısal ya da işlevsel olarak ortaya çıkan değişikliklerin tamamı olarak adlandırılır.(1) Bir canlının genomu içindeki DNA ya da RNA diziliminde kalıcı olarak meydana gelen değişimleri kapsamaktadır.(1) Bu değişimler germ hattını ya da somatik hücreleri etkileyebilir. Doku içindeki mutasyonlar kalıtsal olamayacağı için kuşak aktarımı olmaz. Ancak germ hattında meydana gelen mutasyonlar kuşaktan kuşağa aktarılabilir.(2)

Meydana geliş biçimi, tipi ve etiolojisinde yatan etkenler, oluştuğu doku ya da hücre tipi, mutasyonun görüldüğü doku hücre tipinin evresi, ya da DNA dizisi ve etkilediği fonksiyonel gen bölgesinin büyüklüğü ile fenotipe etkisinin olup olmadığı bir mutasyonu değerlendirmek açısından oldukça önemlidir.(1)

Mutasyonlar kromozom düzeyinde ya da gen düzeyinde meydana gelebilir.(1,2) Bu değişime neden olabilecek ajanlara Mutajen (biyolojide canlı organizmaların DNA veya RNA gibi hücresel bilgi ve yönetim zincirlerinin moleküler yapısını değiştirerek söz konusu organizmanın doğal olarak beklenen seviyenin çok üzerinde mutasyona uğramasına sebep olan fiziksel veya

kimyasal etmenlerdir. (2) Bu değişime uğramış bireyleri ise **mutant** olarak tanımlamaktayız. Mutasyonlar genetik çeşitliliğin bir sebebi olarak da kabul edilebilir. (3)

2. Mutasyonların Sınıflandırılması

Çok değişik mutasyon sınıflama şekilleri olmakla birlikte burada genel kabul gören dört ana grup altında inceleme yapılacaktır. (3)

- Büyükliklerine göre
- Genom ve gen üzerindeki etkilerine göre.
- Fenotipteki etkilerine göre
- Meydana geliş biçimine göre

2.1. Büyüklüklerine Göre

Genom düzeyinde meydana gelen değişimler mikroskop düzeyinde görülüp görülmediğine göre sınıflandırılabilir.

Mikroskobik düzeyde görülebilen değişimler 200 Kb ve daha büyük değişimlerdir. Mikroskop ile göremeyeceğimiz mutasyonları da (örneğin tek baz değişimleri gibi) submikroskobik mutasyonlar olarak tanımlayacağız.

Büyükliklerine göre mutasyonları kromozomların yapısında ya da sayısında oluşan değişimler olabileceği gibi, bir yada bir kaç gen bölgesini içeren yapısal değişimler olarak da sınıflayabiliriz.(Resim 1) Buna göre:



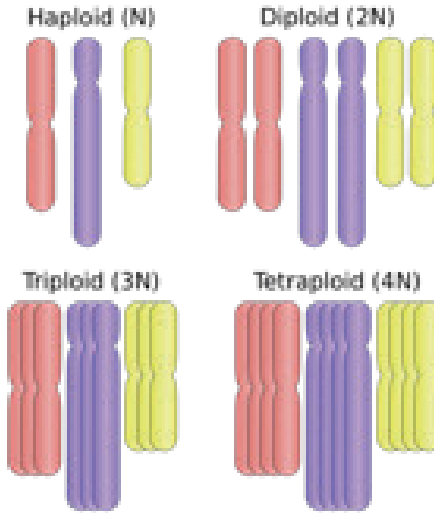
Resim 1: Kromozomal Sayısal Ve yapısal anomaliler sınıflama (slideplayer.com)

2.1.1. Kromozom Sayısında Meydana Gelen Değişiklikler

ÖPLOİD: Haploid kromozom sayısının (n) tam katı kadar olarak meydana gelen kromozomal sayısal değişiklikleri ifade eder. Kromozomal sayıda meydana gelen değişikliklerin isimlendirilmesi tablo 1 de özetlenmiştir. (tablo1) (Resim 2)

Haploidi	$n=23$	İnsan gamet hücresi kromozom sayısı
Diploidi	$2n=46$	İnsanda normal karyotip set 46 kromozom
Triploidi	$3n=69$	Normalden sapmış poliploidik kromozom sayısı
Tetraploidi	$4n=92$	Normalden sapmış poliploidik kromozom sayısı

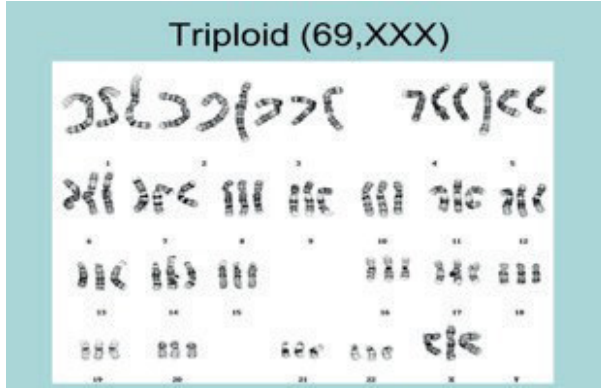
Tablo 1: Kromozomal sayısal değişiklikler.



Resim 2: Öploidi sayıdaki kromozomal yapıların şematik gösterimi (slideshare.com)

Monoploidi: n sayıda kromozom sayısını ifade etmektedir. İnsan için bu sayı 23 tür.

Poliploidi: Gametlerin çekirdek bölünmesi olmasına rağmen hücre bölünmesinin olmaması sonucu ortaya çıkan sayısal bir anomalidir. En çok endomitoz ve endoredüplikasyon şeklinde meydana gelir. (Resim3)

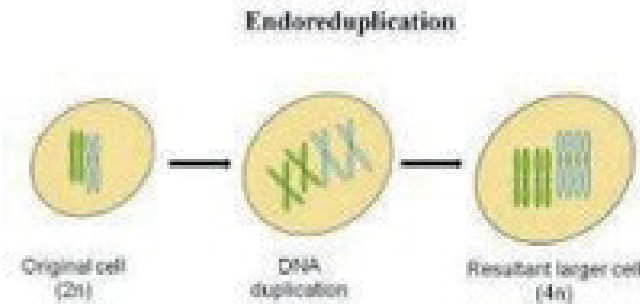


Resim 3. Triploid karyotip şeması(stringfixer.com)

-Endomitoz: Profaz ve metafaz normal olarak tamamlanır. Ancak anafazdan telofaza geçiş olmaz.(4) Diğer bir ifadeyle çekirdek bölünmesinden sonra, stoplazma bölünmesinin olmaması şeklinde de açıklanabilir .(4)

-Endoredublikasyon: Kromozomlarda sentromerik bölünme meydana gelmez. Dolayısı ile 4 ve 8 kromatidli kromozomlar ortaya çıkar.(4)

Triploidi: Her kromozom seti için üç kopya taşıyan bireyler triploidi dir. Karyotip 69,XXX, 69XXY, 69XYY şeklinde adlandırılır. İki spermle fertilize olmuş haploid yumurta, haploid spermle fertilize olmuş diploid yumurta (1. Mayoz hatası) gibi durumlar da görülebilmektedir.(Resim3) Kendiliğinden düşüklerin (%17) ve yeni doğan ölümlerin (%3) en büyük sebepleri arasındadır. Triploidi olguların fenotipik özellikleri anne yada baba kaynaklı olmasına göre değişir. Paternal set anormal plasental gelişime parsiyel hidatiform mollere neden olurken, maternal set erken dönemde spontan gebelik kaybına sebep olur. (4) (Resim3B)



Resim 3 B: Poliploidik bir kromozomal setin şematik gösterimi (stringfixer.com)

Tetrapolidi: Normal kromozom set sayısının dört kat fazla olması durumudur. 92XXYY, 92, XXXX şeklinde meydana gelir. Erken mayoz bölünme hataları sonucu ortaya çıkar.

Anöplöidi: Hücre bölünmesi sırasında, kromozomların ayrılması esnasında ortaya çıkan hatalar nedeniyle normal kromozom setinde meydana gelen değişimler sonucu, bir yada bir kaç kromozomun eksilmesi yada artması durumudur. Bir başka deyişle Haploid sayının tam katı olamayan değişiklikleri ifade eder.(5) Anöplöidi hiperdiploidi yada hipodiploidi şeklinde görülebilir. Kromozom sayısına göre monozomi ($2n-1$), ($2n-2$) trizomi ($2n+1$), tetrazomi ($2n+2$) gibi terimlerle ifade edilir. En sık görülen kromozomal sayısal tipi bozukluklardır. Spontan abortusların yaklaşık %3 ila %4 ünde rastlanmaktadır. (4,5) Canlılarda bu durum çoğunlukla ölümcüldür.

Otozomal kromozomlarda meydana gelen monozomi örneği ($2n-1$) 45xy-14 Otozomal kromozomlarda meydana gelen monozomiler yaşamla bağdaşmaz. Otozomal kromozom trizomileri için ($2n+1$) 47xx+1, Down sendromu olarak bilinen 47xx+21 örnek verilebilir.(Resim4)

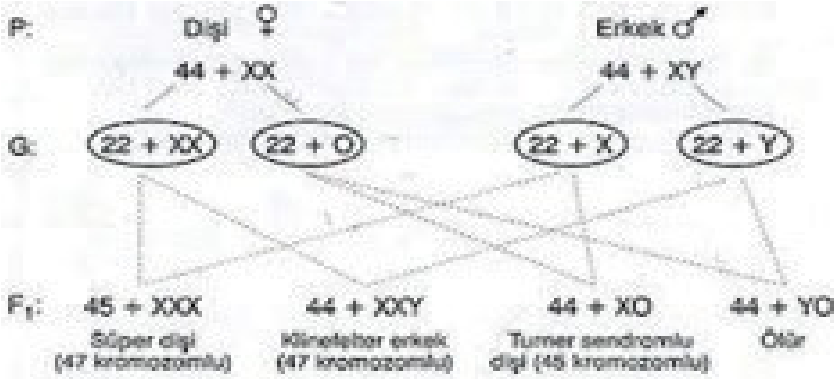


Resim 4. Monozomi 14 karyotip Örneği. (tsrm.org)

Gonozomal kromozomlarda meydana gelen monozomi örneği ($2n-1$) 45x Turner sendromu sebebi, gonozomal

kromozomlarda görülen trizomiler için ise, Klinefelter sendromuna sebep olan 47xxy örnek olarak verilebilir.

(6,7)



Resim 5. Klinefelter ve turner sendromu.(tsrm.org)

En sık rastlanan anöplöidi tipi trizomilerdir ve büyük çoğunluğunun sebebi, non disjunction ve sentromik bölünmenin gerçekleşmemesi olarak bilinir. Anafaz bölünmesi ve mayoz bölünmede hata olmasıdır. (7,8)

2.1.2. Kromozom Yapısında Meydana Gelen Değişiklikler

Kromozomal bozuklukların ikinci grubunda ise, bir ya da daha fazla kromozomun bir bölümünde eksilme, artma ya da yer değiştirme ile oluşan yapısal değişiklikler bulunur. Bu bölümde kısaca bu değişimleri ele alacağız.

Translokasyon: Birden fazla kromozom arasında kromozomal parça değişimi olması halidir. Bu değişim homolog kromozomlar arasında olabildiği gibi homolog olmayan kromozomlar arasında da meydana gelebilir. Kromozomun kısa ya da uzun kolunda olabileceği gibi, bant, sub bant düzeyinde de olabilir. İki çeşit translokasyon tipinden söz edeceğiz. (5,6)

Resiprokal Translokasyon: Karşılıklı parça değişimi anlamı da taşıyan resiprokal translokasyon, kromozomun bir parçasının başka bir kromozomun parçası ile yer değiştirmesidir. Bu tip translokasyonlar genellikle dengeli olmakla birlikte genomun fonksiyonel birimini bozarak, fenotipik değişimlere de sebep olabilmektedir.

Örneğin dengeli translokasyona uğramış kromozom çifti birlikte hareket etmezse bebeklerde yani bir sonraki kuşakta dengesiz hale gelebilir. Bu durumda eksik genlere ve klinik etkiye sahip olabilecek durumlara yol açabilir. Yenidoğanların yaklaşık 1/500'ünde gözlenir.(8-10) (resim 6)



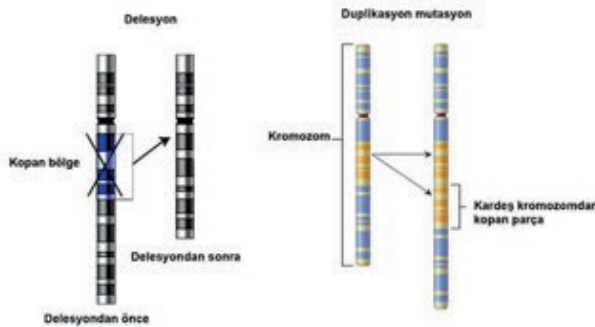
Resim 6: Resiprokal ve Robertsanian translokasyon (pngving .com)

Non resiprokal translokasyon: İnsersiyonel tipi olduğu gibi, Robertsonian tipi translokasyon (sentrik füzyon olarak da bilinir) şeklinde de olabilir. (8)

Robertsonian tipi translokasyon: İki akrosentrik kromozomun (9,10) sentromerlerinde veya yakınında meydana gelen kırıklar sonucu yapışkan uç haline gelen bölgelerinin birleşmesi sonucu ortaya çıkar. Bu durum sonrasında bu bireylerde toplam kromozom sayısı 45'e düşmüş olur. Bir genetik materyal kazanımı ya da kaybı yoktur. Bireyler normal bireylerdir. En çok görülen nonresiprokal translokasyon 13. ile 14. kromozomlar arasında görülen füzyondur. Robertsonian tipte translokasyonları bulunan kişilerde resiprokal translokasyonu olan bireylerden daha düşük olmakla birlikte dengesiz genetik yapıya sahip gamet hücresi oluşturma oranı yüksektir (%66). (12, 13)

İnsersiyonel Translokasyon: İki kromozomdan birinde iki noktada kırık olurken diğerinde tek bir kırılma olur ve çift kırılma olan kromozomdaki parça tek kırılma olan diğer kromozoma giderek yapışır. Bu kişilerin çocuklarında segregasyon anomalileri nedeniyle insersiyone olmuş parçanın duplikasyonu ya da delesyonu gözlemlenebilir. (11)

Delesyon: Bir kromozomun bir parçasının yok olması durumudur. Birden fazla bölgede meydana gelebilir. Bir ya da daha fazla gen kaybına neden olabilir. (Resim 7)



Resim 7: Delesyon ve dublikasyon . (Medical akademi.com)

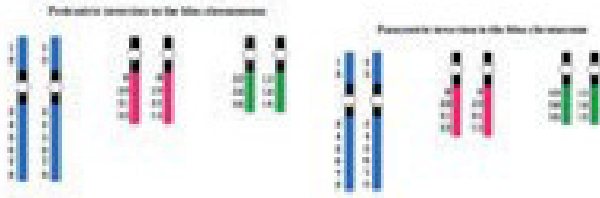
Terminal Delesyon: Kromozomların terminal bölgesinde meydana gelir.

İnterkalar Delesyon: Bir kromozomun iç bantlarında meydana gelen delesyon tipidir.

Dublikasyon: Kromozomun bir bölgesinin kendisini tekrar etmesi durumudur. Bu durum o bölge genleri için trizomik hale gelmesi anlamını taşımaktadır.

inversiyon: Kromozomun her hangi bir parçasının koparak aynı kromozom üzerinde ters dönerek tekrar yapışması olması durumudur. İki tip inversiyon tipi bulunmaktadır. (14) Bunlar;

Perisentrik-inversiyon Parasentrik-inversiyon



Resim 8: Parasentrik ve perisentrik inversiyon (doc. Player.com)

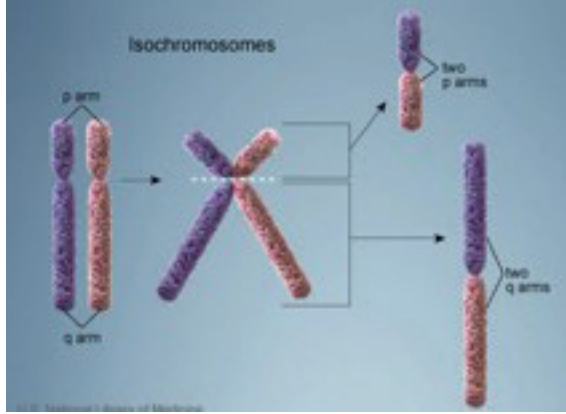
Perisentrik: Sentromerin her iki koldan kırılarak ters dönüp tekrar aynı kromozom üzerine yapışması durumudur. (11,13).

Parasentrik: Sentromeri içermeyen inversiyon şeklidir. Kromozomun p ya da q kolu içinde bir parçanın koparak, ters çevrildikten sonra yine aynı kromozom üzerine yapışmasıdır. (11,13)

İzokromozom: Kardeş kromatitlerin metafazda normal ayrılması sırasında, sentromerin uzunlamasına veya kromozomun uzun eksenine paralel olarak bölünmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Sentromer, kromozomun uzun eksenine, enine veya dik olarak bölündüğünde bir izokromozom oluşmuş olur. (12)

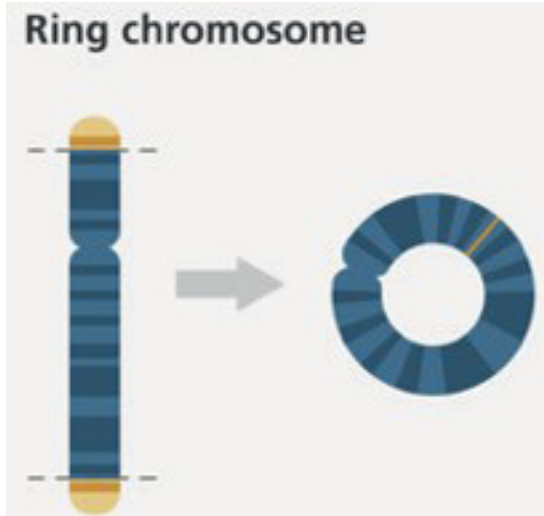
Bölünme genellikle sentromerin kendisinde değil, perisentrik bölge olarak da bilinen sentromeri çevreleyen bir alanda meydana gelir. Bu değişim bölgelerinin kardeş kromatitler arasında homolog diziler içerdiği öne sürülmüştür. Ortaya çıkan kromozom, sadece bir sentromer ile monosentrik görünebilse de, birbirine çok yakın iki sentromer ile izodisentrik; yani sadece p ya da sadece q kolunu içeren kromozomlar oluşmaktadır.(Resim 9) Diğer kollarda bulunan potansiyel bir genetik materyal kaybıyla sonuçlanır. En yaygın izokromozom, X cinsiyet kromozomudur. Akrosentrik otozomal kromozom 13, 14, 15, 21 ve

22 de izokromozom oluşumu için yaygın adaylardır. Daha küçük kollar içeren kromozomların izokromozom haline gelme olasılığı daha yüksektir; çünkü bu kollardaki genetik materyal kaybı genellikle organizma tarafından tolere edilebilmektedir. (14)



Resim 9. izokromzom (wikimedia.com)

Ring kromozom: Kromozomların uç kısımlarında oluşan kırılmalar sonucunda ortaya çıkan yapışkan uçların birbirleriyle birleşmesi şeklinde oluşur. Çoğunlukla X ve Y kromozomları üzerinde görülmektedir. (8) (Resim 10)



Resim10. Ring kromozom. Dirençli epilepsi vakalarında sık görülen mozaik ring görünümü. (docplayer .com.)

3. Gen Mutasyonları

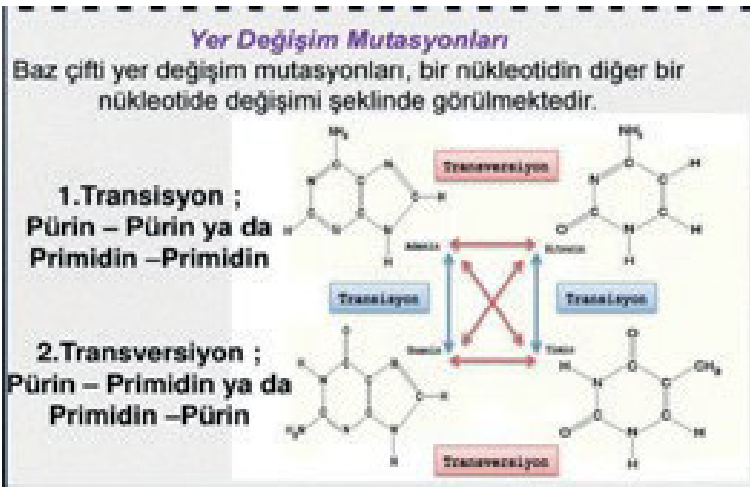
Genlerin bazıları düzeyinde meydana gelen değişimlerdir. Nokta ya da gen mutasyonları, DNA nükleotid dizisinde oluşan ve gelecek nesile aktarılabilen değişiklikler olarak adlandırılırlar. Tüm mutasyonlarda olduğu gibi bu tip değişimlerinde fenotipe olan etkisi mutasyonun hangi bölgede meydana geldiğine bağlıdır. (15) Bu tip değişimler üç ana grup altında toplanmaktadır. Değişiklik bir nükleotidin kazanılması, kaybedilmesi ya da substitüsyon (yer değiştirmesi) kadar basit olabileceği gibi, normal DNA dizisi içindeki bir çok nükleotidin eklenmesi ve çıkarılması ya da değişime uğraması gibi daha karmaşık da olabilir. (16) Mutasyonlar her zaman değilse bile genellikle spontan olarak ortaya çıkarlar.

3.1. Baz değişimi mutasyonları (nokta mutasyonları): DNA zincirini meydana getiren bazlar dört çeşittir, Pürinler adenin ile guanin ve primidinler citozin ile timindir.

Bazları oluşturan dizilerde meydana gelen bu değişimler mutasyonlara neden olmaktadır. Nükleotit yer değiştirmeleri iki şekilde tanımlanmaktadır. (15) Bunlar;

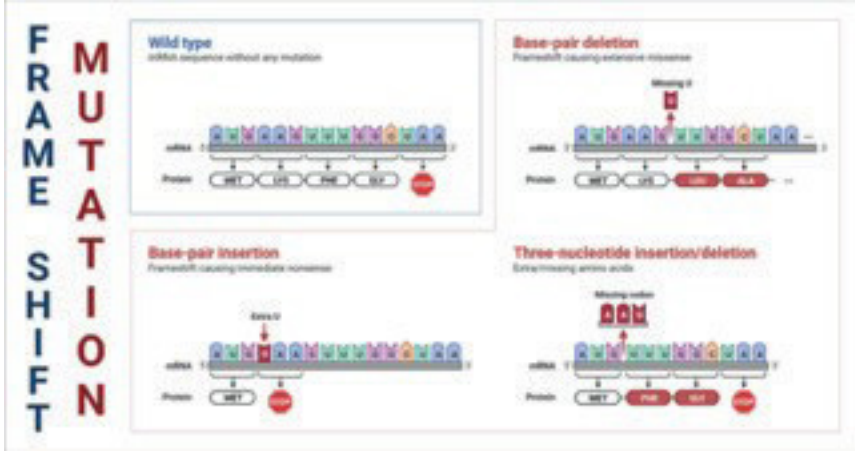
Transisyon: Pürin pürin veya primidin primidin baz değişimi olması durumudur. (15)

Transversiyon: Pürin ile primidin bazları arasında meydana gelen değişimlerdir. (15) (Resim 11).



Resim 11: Transisyon ve transversiyon şematik gösterimi. (slideplayer.com)

Transisyon ya da transversiyon sonucu DNA üzerinde meydana gelen nokta mutasyonlarında, eğer bu gen meddelien kalıtım ile kalıtılıyor ve gen bölgesinde işlevsel bir bölgeyi içeriyorsa hastalık etkeni olmaktadır. Aksi durum sessiz mutasyon olarak adlandırılır. Anlamlı ve anlamsız mutasyonlar da oluşan değişim kodonun değişim bölgesinden sonra hatalı protein üretimi ya da protein üretiminin tamamen durdurması şeklinde görülmektedir.(15)



Resim 12. Nokta mutasyonlarının şematik gösterimi.(study .com)

3.2. Çerçeve kayması mutasyonları (frame shift). Bu tip mutasyonları insersiyon yada delesyonlar şeklinde görmekteyiz. Normal DNA dizisi içerisinde bir yada birden fazla baz eklenmesi (insersiyon), yada bir veya birden fazla baz silinmesi durumunda (delesyon), DNA nın bu değişim sonrasında kodlamış olduğu tüm proteinin yapısının tamamen bozulmasına neden olması ile sonuçlanır. (16, 17) (Resim 12)

4. Fenotipteki Etkilerine Göre

a-Patojenik etki bırakan mutasyonlar.

b-Non patojenik mutasyonlar.

Silent (sessiz) mutasyon tipleri.

Resesif karakter gösteren mutasyonlar.

Non genomik bölge mutasyonlar

4.1. Meydana Geliş Biçimine Göre

Mutasyonlar birçok şekilde görülür ve farklı yollarla oluşurlar. Yapıda görülen tautomerik değişimler, baz analoglarının nükleik asit biyosentezi

sırasında pürin ve primidin bazlarının yerlerine geçmesi, alkilleyici ajanlar, UV radyasyonları ve timin dimerlerinin oluşumu sayabileceğimiz bir kaç mutasyon oluşum şeklidir. Fiziksel ajanlar ısı ya da ışınlar DNA'nın kırılmasına neden olabilmektedir. Kimyasal ajanlar bromoürüidenler ve deaminasyon yapan ajanlardır. İkinci grup ise alkilleyici ajanlar olup Kükürt nitrojen mustartlar bu grupta yer alırlar. Demetilasyon yapan ajanlar ve ethidium bromür, İnsersiyona neden olan ajanlar olup çoğunlukla frama shift mutasyona neden olurlar.(18) DNA dizisi ya da kromozomun bütünsel yapısını bozabilen tüm bu ajanlara mutajenler demekteyiz.

a- Spontan mutasyonlar: Dışarıdan bir etki olmaksızın kendiliğinden meydana gelen mutasyonlardır. (19)

b- Uyarılmış mutasyonlar: Dışarıdan bir etkiye maruz bırakılarak (fiziksel yada kimyasal ajanlar) oluşturulan mutasyonlar. Genellikle deneysel amaçlı oluşturulan mutasyon tipleridir. (19)

c- Kalıtsal Mutasyonlar: Aynı generasyon üzerinde bireyleri etkileyen mutasyon tipleridir. (19)

d- İndüklenmiş Mutasyonlar: Dışarıdan yapılan etki ile DNA yapısında meydana gelen DNA değişimleridir.

5. Sonuç

Yapılan araştırmalar göstermiştir ki bir hastalığa ait mutasyonların taranması ve mutasyon tipinin saptanması, tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi açısından çok önemlidir. Kuşaklar arasında geçiş paterninin ortaya konması sonraki nesiller açısından hastalığı önlemek ve bireyi korumak adına büyük bir önem taşımaktadır. Artık günümüzde prenatal tanı yöntemleri ile bireylerde saptanan mutasyonların bir sonraki kuşakta ki etkisi bilinebilir ve koruyucu hekimlik açısından önemlidir. Hastalık etkeni olan bir gende ki mutasyonun tipi bireyden bireye farklılık gösterebilir. Bu durum bireylere genetik danışmanlık verilmesi içinde çok değerli bir veri olarak kullanılabilir.

Prenatal tanı, mutasyonun penetrans gücünün ortaya konması ve bireysel genetik danışmanlık verilebilmesi gibi bir çok neden den dolayı mutasyon ve mutasyon tiplerinin ortaya konulması oldukça önemlidir.

Kaynakça

1. Mutation, Mutagens, and DNA Repair Outline, <http://www-personal.ksu.edu/~bethmont/mutdes.html>

2. Antonarakis, S.E., Krawczak, M., and Cooper, D.N. 2001. The nature and mechanisms of human gene mutation. *In The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, and D. Valle, eds) pp. 343- 377. McGraw-Hill, New York

3. Bacolla, A., Jaworski, A., Larson, J.E., Jakupciak, J.P., Chuzhanova, N.A., Abeyasinghe, S.S., O’Connell, C.D., Cooper, D.N., and Wells, R.D. 2004. Breakpoints of gross deletions coincide with non-*B* DNA conformations. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **101**: 14162- 14167.

4. Edward S. Tobias, Michael Connor, Malcolm Ferguson-Smith. Tıbbi Genetiğin Esasları(Çeviri editörü: Prof. Dr. Uğur Özbek). 1. baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi, 2014.

5. Yirmibeş Karaoğuz M. İnsandaki genetik hastalıklar. MİSED (Türk Eczacılar Birliği Yayını/Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi) 2007;

6. Bondy CA. New issues in the diagnosis and management of Turner syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* Dec;6(4):269-80. doi: 10.1007/s11154-005-6185-z. Citation on PubMed. (2005)

7. Davis S, Howell S, Wilson R, Tanda T, Ross J, Zeitler P, Tartaglia N. Advances in the Interdisciplinary Care of Children with Klinefelter Syndrome. *Adv Pediatr.* 2016 Aug;63(1):15-46

8. Gruhn J. R., et al., Chromosome errors in human eggs shape natural fertility over reproductive life span. *Science* 365, 1466–1469 (2019).

9. Kiessling A. A., et al., Evidence that human blastomere cleavage is under unique cell cycle control. *J. Assist. Reprod. Genet.* 26, 187–195 (2009)

10. Can changes in the structure of chromosomes affect health and development?’. *Genetics Home Reference. National Library of Medicine.* Retrieved July 15, 2020.

11. McCoy R. C., Mosaicism in preimplantation human embryos: When chromosomal abnormalities are the norm. *Trends Genet.* 33, 448–463 (2017).

12. Hartwell, Leland H. (2011). *Genetics: From Genes to Genomes.* McGraw-Hill. p. 443. ISBN 978-0-07-352526-6.

13. Munné S., et al., Preimplantation genetic testing for aneuploidy versus morphology as selection criteria for single frozen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: A multicenter randomized clinical trial. *Fertil. Steril.* 112, 1071–1079.e7 (2019).

14. Starostik M. R., Sosina O. A., McCoy R. C., Single-cell analysis of human embryos reveals diverse patterns of aneuploidy and mosaicism. *Genome Res.* **30**, 814–825 (2020).

15. Luo GH, Li XH, Han ZJ, Zhang ZC, Yang Q, Guo HF, Fang JC. Transition and Transversion Mutations Are Biased towards GC in Transposons of *Chilo suppressalis* (Lepidoptera: Pyralidae). 2016 Sep 24;7(10):72. doi: 10.3390/genes7100072

16. Komor, A. C. et al. Improved base excision repair inhibition and bacteriophage Mu Gam protein yields C:G-to-T:A base editors with higher efficiency and product purity. *Sci. Adv.* 3, eaao4774 (2017).

17. Streisinger, G., & Owen, J. (1985). Mechanisms of spontaneous and induced frameshift mutation in bacteriophage T4. *Genetics*, 109(4), 633–659.

18. Jaenisch, R., & Bird, A. (2003, March 2). Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature Genetics*, 33, 245.

19. Feinberg AP, Cui H, Ohlsson R. DNA Methylation and genomic imprinting: insights from cancer into epigenetic mechanisms. *Sem Canc Biol* 2002; 12: 389-98.

BÖLÜM V

ERGENLİK DÖNEMİNDE İNTİHAR DAVRANIŞI

Suicide Behavior in Adolescent Period

Abdullah Burak UYGUR

(Doç. Dr.), Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

E-mail: burak.uygur@alanya.edu.tr

ORCID: 0000 0001 7056 7553

1. Giriş

İntihar önemli bir halk sağlığı sorunudur. Her yıl dünya çapında yaklaşık bir milyon insan intihar nedeni ile ölmektedir. (1) İntihar girişimlerinin görülme sıklığı ergenliğin ortalarında zirveye ulaşır ve ergenlik yılları boyunca yaşla birlikte istikrarlı bir şekilde artan intihar ölümleri, 10 ile 24 yaş arasındaki gençlerde üçüncü önde gelen ölüm nedeni olarak tespit edilmiştir. (2)

Ergenlik, çocukluktan yetişkinliğe geçiş dönemi ve aynı zamanda psikiyatrik bozukluklara karşı artan bir savunmasızlık dönemidir. Sistemik bir gözden geçirme, ergenlerin deneyimledikleri sıkıntılarının veya olumsuz yaşam olaylarının sayısının, intihar davranışı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (3) Ergenlik dönemindeki travmatik deneyimler intihar davranışının patofizyolojisi ile ilişkili görünmektedir. Çocuklarda ve ergenlerde intihar eğiliminin özellikleri yetişkinlerden farklıdır. Bu yazıda; ergenlik döneminde intihar davranışının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. Ergenlik Dönemi ve İntihar Davranışı

Ergenlik dönemi klasik olarak 12 ile 18 yaşları arası olarak kabul edilmektedir; fakat günümüzde alanın otoriteleri tarafından ergenlik döneminin 23-25 yaşlarına kadar uzayabileceği belirtilmektedir. İntihar düşünceleri ve intihar girişimleri ergenler arasında yaygındır. (4) Plener ve arkadaşlarının

okul öğrencileri popülasyonunda gerçekleştirdikleri çalışmalarında intihar düşünceleri yaygınlığı %36,4-39,4 olarak bildirilmiş, en az bir intihar girişimi yaygınlığı ise %6,5-9,0 olarak bulunmuştur. (5) 13-25 yaşları arasında yatarak psikiyatrik tedavi gören ergenlerin değerlendirildiği bir çalışmada %25,6'sının geçmişte bir intihar girişimi olduğu bildirilmiştir. (6)

Ergenler arasındaki intihar düşünceleri yelpazesi, ara sıra hayatın artık yaşamaya değmeyeceğini düşünmekten aktif olarak intiharı düşünmeye kadar geniş bir yelpazeye sahiptir. Bu noktada ölümle sonuçlanmayan kendine zarar verme eylemlerinin intihardan ayırt edilmesi gerektiğini belirtmek gerekir. Bu tür eylemler, ergenler arasında görece yaygın olan ‘‘cesaret testleri’’ örneğinde olduğu gibi intihar eğilimi olmayan kendine zarar verme davranışlarını içerir. (7) Ayrıca, ergenlik yaş döneminde daha sık görülebilen anoreksiya nervozadaki psikotik yanlılgılar veya ölme niyeti olmaksızın meydana gelen trajik ölümler de intihar sayılmaz.

İntihar krizlerindeki ergenler hareket alanlarını son derece sınırlı olarak algırlar. Yaşamaya ya da ölmeye karar verebilecekleri fikri, geçici olarak özgürleştirici bir etkiye sahip olabilir. İntihar krizleri yaşayan pek çok genç sonuna kadar kararsızdır. (8) Eylemleri hayatlarını sona erdirmeye yönelik olsa da aslında başka bir hayat için çabalarlar. (9)

Ani davranış değişikliği, ilgisizlik, geri çekilme, ölüm veya ölmek ile olağandışı meşguliyet, kişisel eşyalarını vermek, depresif belirtiler özellikle mutsuzluk, ruh hali dalgalanması, duygusal değişkenlikte artış, belirgin umutsuzluk, belirgin suçluluk ve kendini suçlama duyguları, Özgeci bir psikodinamik yaklaşım ile intihar veya kendini feda etme fikirlerinin ifadesi, şiddetli uyku bozuklukları, yakın zamanda bir kayıp deneyimi, akut veya kronik travmatik yaşam olaylarına maruziyet çocuk ve ergenlerde intihar eğiliminin gelişmekte olduğuna işaret edebilir. (10) Bununla birlikte, çok az intihar önceden dikkatlice planlanır. Özellikle gençler düşünmeden hareket etme eğilimindedirler. (9)

2.1. Ergenlerde İntihar Davranışı ile İlişkili Risk Faktörleri

Gerçekleştirilen çalışmalarda önceki intihar girişimleri, intihar dışı kendine zarar verme davranışı, mobbing, psikiyatrik hastalıklar, suçluluk, aile içinde ve arkadaşlar arasında intihar davranışı, ebeveynlerin çatışması, ayrılması veya boşanması, ebeveyn kaybı, cinsel istismar veya kötü muamele öyküsü, okulda akademik sorunlar, kronik fiziksel hastalık ve engellilik ve düşük sosyoekonomik düzey intihar için risk faktörleri olarak belirlenmiştir. (4) Tablo 1’de ergenlerde intihar davranışı ile ilişkili risk faktörleri gösterilmektedir.

Tablo 1. Ergenlerde İntihar Davranışı ile İlişkili Risk Faktörleri

Daha önce intihar girişiminde bulunmak
İntihar dışı kendine zarar verme davranışı
Mobbing
Psikiyatrik hastalığı bulunması
Aile içinde ve arkadaşlar arasında intihar davranışı
Ebeveynlerin çatışması, ayrılması veya boşanması
Ebeveyn kaybı
Cinsel istismar veya kötü muamele öyküsü
Okulda akademik sorunlar
Kronik fiziksel hastalık ve engellilik
Düşük sosyoekonomik düzey

Ülkemizde gerçekleştirilen Aysev'in çalışmasında da psikiyatrik hastalıkların yanı sıra ebeveynler ile tartışma, ailede sorunlar, akademik başarısızlık, arkadaş ilişkilerinin bozulması gibi olumsuz yaşam olaylarının ergenlerde intihar davranışını artırdığı gösterilmiştir. (11)

2.2. Ergenlerde İntihar Davranışı ile İlişkili Psikiyatrik Hastalıklar

Psikiyatrik hastalığı olan ergenlerde intihar riski 3-12 kat arasında artış göstermektedir. (12,13). Tablo 2'de ergenlerde intihar davranışı ile ilişkili bulunan psikiyatrik hastalıklar gösterilmektedir.

Tablo 2. Ergenlerde İntihar Davranışı ile İlişkili Psikiyatrik Hastalıklar

Depresif Bozukluk
Bipolar Bozukluk
İşitsel halüsinasyonlar ile birlikte seyreden akut psikotik bozukluk
Travma sonrası stres bozukluğu
Alkol madde kullanım bozuklukları
Bulimia nervosa
Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
Anksiyete bozuklukları
Artan dürtüsellik ile birlikte seyreden kişilik bozuklukları
Sosyal davranım bozuklukları

Özellikle depresif bozukluk ve bipolar bozukluk, işitsel halüsinasyonlar ile birlikte seyreden akut psikotik bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu, alkol madde kullanım bozuklukları, bulimia nervoza, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, anksiyete bozuklukları, artan dürtüsellik ile birlikte seyreden kişilik bozuklukları ve sosyal davranım bozuklukları ergenlerde intihar ile ilişkili bulunan psikiyatrik hastalıklardır. (12,13)

Geçmiş intihar girişimleri, tamamlanmış intiharın en önemli yordayıcılarından birini oluşturmaktadır. Borderline kişilik bozukluğu gelişimi gösteren ergenlerde, kronik veya tekrarlayan intihar eğilimleri üzerine yapılan bir araştırmada, bu popülasyondaki intihar girişimlerinin %93,4'ünden önce travma sonrası stres bozukluğunun geliştiği gösterilmiştir. Çalışmayı gerçekleştiren araştırmacılar, bu intihar girişimlerinin travma sonrası stres bozukluğunun yeterli tedavisi ile önlenilebileceği sonucuna varmışlardır. (12)

3. Antidepresanlar ve İntihar Davranışı ile İlişkisi

Ergenlerde akut ve kronik intihar eğiliminin tedavisi için psikofarmasötiklerin reçetelenmesinden doğabilecek riskler bir tartışma konusu oluşturmaktadır. (14) Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) intihar düşünceleri olan ergenlerde davranışsal aktivasyona yol açtığı iddia edilmiştir. (15,16)

Sharma ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği 11 çalışmanın verilerinin (N: 2223) meta-analizinde, antidepresanlar ve plasebo arasında intihar düşünceleri veya intihar eylemleri insidansında anlamlı bir fark bulunmasa da intihar düşünce ve eylemlerinin, duloksetin, fluoksetin, paroksetin, sertralin ve venlafaksin antidepresan verilen hastalarda yaklaşık iki kat daha sık meydana geldiği bildirilmiştir (Odds oranı, OR: 2,39), (%3,0 & %1,1), (16). Bununla birlikte Sharma ve arkadaşları intihar düşünce ve eylemlerinin, antidepresanlar için plasebodan daha yüksek ölüm oranı ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. (16)

Daha çok çalışma ve katılımcı içeren Cipriani ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği meta-analizde ise (34 çalışma, N: 5260) antidepresan alan çocuk ve ergenler ile ilgili olarak yüksek intihar riski gösterilmemiştir. (17) 14 farklı antidepresan ile randomize edilen çocuk ve ergenlerin %0-13'ünde, plasebo grubunun ise %0-14'ünde intihar düşünce ve eylemleri meydana geldiği bildirilmiştir. (17) Yalnızca "venlafaksin" plasebo (%4,3 & %0) ve diğer antidepresanlara göre önemli ölçüde daha yüksek intihar düşünce ve eylemleri olasılığı ile ilişkilendirilmiştir. (17)

4. Tedavi

İntihar düşüncesi olan ergenlerin antidepresan ilaçlar ile tedavisinde özellikle venlafaksin kullanımında dikkatli olunmasını ve hastaların özellikle tedavinin erken dönemlerinde yakından izlenmeleri gerektiğini söyleyebiliriz. Ergenlerde antidepresan kullanımına ilişkin tartışma, endike olduklarında reçete edilmemesine yol açmamalıdır. Farmakoterapiye karar verilirse, mevcut veriler ilk başvurulacak ajan olarak fluoksetini işaret etmektedir. (17)

Akut intihar evresinde, etkilenen kişi genellikle oldukça streslidir. Lorazepam gibi benzodiazepinlerin veya düşük potensli birinci kuşak antipsikotiklerin sedasyon sağlayıcı etkileri intra-psişik gerilimi azaltmayı kolaylaştırabilir. Lityum ve klozapin için de intihar önleyici etkiler gösterilmiştir, ancak bu çalışmalar yalnızca yetişkinlerde yapılmıştır. (18,19) Farmakoterapi başlanan hastalarda psikoeğitim ve yakın izlem de şarttır.

5. Sonuç

İntihar gençlerde önemli bir sorundur. İntihar eğilimi altta yatan psikiyatrik bozuklukların varlığında daha sık ortaya çıksa da akut stres reaksiyonları veya ergenlik krizlerinden de kaynaklanabilir. Psikososyal kriz yaşayan gençler ile ilgilenirken, klinisyenlerin intihar düşüncesi ve davranışı olasılığını da her zaman için akılda tutmaları gerekmektedir. İntihar girişimi açısından yüksek risk taşıyan ergenlerin belirlenebilmesi, intihar krizlerindeki gençlerin hayatlarını korumak ve bu hayatları uzun vadede yaşanmaya değer kılmak için önemlidir. Bu nedenle çocuk ve ergenler ile çalışan kişilerin, ‘‘intihar davranışı’’ konusunda eğitim almaları gençlerde intihar yaygınlığının azaltılmasına katkı sağlayacaktır.

Kaynakça

1. Hawton K, Van Heeringen K. Suicide. Lancet. 2009;373:1372-1381.
2. Kokkevi A, Rotsika V, Arapaki A, Richardson C. Adolescents' self-reported suicide attempts, self-harm thoughts and their correlates across 17 European countries. J Child Psychol Psychiatry. 2012;53:381-389.
3. Serafini G, Muzio C, Piccinini G, Flouri E, Ferrigno G, Pompili M. Life adversities and suicidal behavior in young individuals: A systematic review. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2015;24:1423-1446.
4. Becker M, Correll CU. Suicidality in Childhood and Adolescence. Dtsch Arztebl Int. 2020;117(15):261-267.

5. Plener PL, Libal G, Keller F, Fegert M, Muehlenkamp JJ. An international comparison of adolescent non-suicidal self-injury (NSSI) and suicide attempts: Germany and the USA. *Psychol Med.* 2009;39:1549-1558.

6. Kaess M, Parzer P, Mattern M, Resch F, Bifulco A, Brunner R. Childhood Experiences of Care and Abuse (CECA) Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother. 2011;39:243-252.

7. Plener PL, Kaess M, Schmahl C, Pollak S, Fegert JM, Brown RC. Non-suicidal self-injury in adolescents. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115:23-30.

8. Glatz W. Anwalt für Drei Ethische Argumente und Problemsituationen im Umfeld von Suizidalität. *Theol Gespräch Freikirchliche Beiträge Theol Suizid Suizidabsichten.* 2014;38:182-202.

9. Rotthaus W. Suizidhandlungen von Kindern und Jugendlichen. Heidelberg: Carl-Auer Verlag. 2016

10. Kostenuik M, Ratnapalan M. Approach to adolescent suicide prevention. *Can Fam Physician.* 2010;56:755-760.

11. Aysev A. İntihar girişimi olan çocuklarda yaşam olayları. *Kriz* 1992;1:17-21.

12. Miché M, Hofer PD, Voss C. ve ark. Mental disorders and the risk for the subsequent first suicide attempt: results of a community study on adolescents and young adults. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2018;27:839-848.

13. Suk E, Van Mill J, Vermeiren R. ve ark. Adolescent suicidal ideation: a comparison of incarcerated and school-based samples. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2009;18:377-383.

14. Herpertz-Dahlmann B, Fegert JM. Zur Problematik der Gabe von selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) bei depressiven Kindern und Jugendlichen. *Nervenarzt.* 2004;75:908-910.

15. Umetsu R, Abe J, Ueda N, ve ark. Association between selective serotonin reuptake inhibitor therapy and suicidality: analysis of US. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Data. *Biol Pharm Bull.* 2015;38:1689-1699.

16. Sharma T, Guski LS, Freund N, Göttsche PC. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ.* 2016;352:i65. doi: 10.1136/bmj.i65.

17. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C. ve ark. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet.* 2016;388:881-890.

18. Cipriani A, Hawton, K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f3646. doi: 10.1136/bmj.f3646.

19. Meltzer HY, Alphs L, Green AI, ve ark. International Suicide Prevention Trial Study Group Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT) *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:82-91.

BÖLÜM VI

İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA

Immune Thrombocytopenic Purpura

Şule ÇALIŞKAN KAMIŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Tıp Fakültesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği

E-mail: sulecaliskan87@yahoo.com

ORCID: 0000-0003-0008-303X

1. Giriş

İmmün trombositopenik purpura (İTP), trombosit antijenlerine karşı otoantikorların neden olduğu otoimmün bir hastalıktır. İTP insidansı 2-5/100.000'dir. (1,2) İTP'de, trombositlerin periferik yıkımı artmıştır. (3) İTP tanısı için diğer trombositopeni nedenlerinin dışlanmalıdır. (4) İTP; akut, persistan veya kronik seyredebilir. (5) Çocuklarda İTP çoğunlukla kendi kendini sınırlar. (6) Enfeksiyonlar, immün yetmezlik, kinidin, heparin gibi ilaçlar ve otoimmün hastalıklar İTP ile ilişkili olabilir. (7) İTP asemptomatik seyredebilir. Tedavi olmaksızın takip edilebilir. Semptomatik hastalarda menoraji, gastrointestinal (GİS) kanama ve intrakraniyal kanama (İKK) görülebilir. (8) Çocuklarda en sık 1-7 yaş arasında görülür. (9) İTP'de megakaryositlerde trombosit üretimi bozulmuştur. (10) İTP'nin en yaygın bulgusu kanamadır. (11) İTP'de trombosit sayısı 100.000/mm³'ün altına düşer. (12) İTP patogeneğinde B ve T hücre immün yanıtları önemli rol oynamaktadır. (13)

2. Genel Bilgiler

2.1. Tanımı Ve Tarihçesi

İTP, trombositopeni ile karakterize, buna neden olabilecek diğer hastalıkların dışlanması ile tanı konulan otoimmün bir hastalıktır. (14) 1735'te İTP'yi 'Morbus Maculosus Haemorrhagicus' olarak ilk tanımlayan Werlhof'dur. (15)

2.2. Epidemiyolojisi

Çocuklarda en sık görülen edinsel trombositopeni İTP'dir. (16) İTP insidansı 2-5/100.000'dir. (1,2) Çocuklarda en sık 1-7 yaş arasında görülür. (9) Her iki cinsiyette eşit oranda saptanır. (17)

2.3. Patogenez

İTP'de trombositlerin periferik yıkımı artar. Kemik iliğinde megakaryopoez bozulur. Trombositlerin yaşam süresi kısalır. (18) İTP patogenezinde B ve T hücre immün yanıtları önemli rol oynamaktadır. (13) Otoantikör aracılı yıkım, T hücre aktivitesi ve megakaryosit üretiminin azalması gibi faktörler de rol alır. (19)

2.4. İTP'nin Sınıflandırılması

2.4.1. Etiyolojisine Göre Sınıflandırma

Primer ve Sekonder İTP olarak 2'ye ayrılır. Primer İTP'de altta yatan neden ya da ilişkili bir hastalık yoktur. Sekonder İTP; enfeksiyöz hastalıklar, kollajen vasküler hastalıklar, lenfoproliferatif hastalıklar, gebelik, aşılarda ve ilaçlar gibi nedenlere sekonder gelişen trombositopenidir. (20)

2.4.2. Fazlarına Göre Sınıflandırma

Akut, Persistan ve Kronik olarak 3'e ayrılır. Akut İTP hastalığın başlangıcından itibaren 3 ay sürmesidir. Persistan İTP 3 ay ile 12 arasında seyreder. Kronik İTP de 1 yıldan uzun sürer. (21)

2.4.3. Tedavi Yanıtına Göre Sınıflandırma

Tedavi sonrası İTP hastaları; tam yanıt, kısmi yanıt, yanıtız, steroid bağımlı veya refrakter seyredebilir. Tedavi sonrası trombosit sayısına göre değerlendirilir. Tedavi sonrası trombosit sayısı 100.000/mm³'ün üzerinde ise 'tam yanıt', 30.000-100.000/mm³ arasında ise 'kısmi yanıt', 30.000/mm³'ün altında ise 'yanıtız' kabul edilir. Steroid bağımlı İTP'de en az 2 ay süreyle steroid kullanılmasıdır. Refrakter İTP ise splenektomiye rağmen tedavi ihtiyacı bulunmasıdır. (22)

2.5. Laboratuvar Bulguları

Akut İTP izole trombositopeni ile başvurur. Başvuruda genellikle trombosit sayıları 20.000/mm³'ten küçüktür. Parmak ucu periferik yayma (PY)

değerlendirmesi ile trombositopeni doğrulanır. (23) İTP'nin tipik özelliklerine sahip çocuklarda kemik iliği incelemesi önerilmemektedir. (24)

2.6. Ayırıcı Tanı

İTP'de diğer tanıların ekartasyonu gereklidir. PY yapılırken etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) antikoagülan varlığında trombosit agregasyonu olur ve yalancı bir trombositopeni görülür. Buna 'psödötrombositopeni' denilir. Parmak ucu PY ile değerlendirilmesi önerilir. (23) Trombositopeni ile birlikte hemoliz bulguları ve Coombs testinin pozitifliği Evans sendromunu düşündürmelidir. (25) Cilt bulguları ve Anti nükleer Antikor (ANA) pozitifliği olan olgularda Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) düşünülmelidir. (3) İmmün yetmezlik, Epstein-Barr virüs (EBV), Sitomegalovirüs (CMV) ve Parvovirus B19, HIV ve Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonlarında da trombositopeni görülmektedir. (26)

2.7. Genetik

İTP'ye hem genetik hem de çevresel faktörler neden olabilir. İTP'li hastaların insan lökosit antijeni (HLA) haplotipi etiyojide önemli bir faktördür. (27)

2.8. Klinik Bulguları

İTP genellikle aniden ortaya çıkan peteşi ve purpura ile bulgu verir. Peteşi basmakla solmayan kızarıklıkların görülmesidir. Sıklıkla hastalık öncesinde viral enfeksiyon öyküsü vardır. Çoğu hasta peteşi ve ekimoz ile başvurmaktadır. Burun kanaması, ağız içi kanamalar daha az sıklıkta görülür. Hematüri, melena çok nadir görülmektedir. İntrakranial kanamalar riskli olabilir. Bu yüzden İTP hastaları travmaya maruziyetten kaçınmalıdır. (28)

2.9. Takip

İTP hastalarında trombosit sayısı $20.000/\text{mm}^3$ 'in altında olduğunda kanama riski artar. Bu yüzden trombosit sayısı $20.000/\text{mm}^3$ 'in altında olan hastalara tedavi planlanır. Trombosit sayısı $20.000/\text{mm}^3$ 'in üzerinde olanlar takip edilir. Kanama bulgusu olmayanlara tedavi verilmeden izlenir. Sadece izlem yapılan hastaların çoğunda trombosit sayıları kendiliğinden normale dönmektedir. Kanama bulgusu olan hastalara mutlaka tedavi uygulanır. (25)

2.10. Tedavi

En yaygın kullanılan tedavi kortikosteroid tedavisidir. Metilprednizolon veya deksametazon tedavileri kullanılır. İTP çoğunlukla tedaviye iyi yanıt verir. Kortikosteroid tedavisine yanıt alınamayan hastalarda intravenöz immünglobülin (IVIG) tedavisi kullanılmaktadır. Etkinliği IVIG kadar iyi olmasa da Anti-D globülin tedavisi de hızlı yanıt vermektedir. IVIG tedavisi ile düzelmeyen hastalara trombopoietin reseptör agonisti olan Eltrombopag tedavisi kullanılmaktadır. Riskli olabilecek kanamalarda acil splenektomi düşünülmeli ve plazma değişimi yapılabileceği akılda tutulmalıdır. Tedaviye yanıtız hastalarda Rituksimab Anti-CD20 monoklonal antikor kullanılmaktadır. Trombopoietik ajanlar ve azatioprin İTP'nin ikinci basamak tedavilerini oluşturmaktadır. (29,30)

3. Sonuç

İTP azalmış trombosit sayısı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Hastalar, cilt kanaması ve hayati organların kanaması ile acil durumlarda başvurabilir. Bu nedenle, hızlı tanı konulmalıdır. Tedavi ve takip gerektirmektedir.

Kaynaklar

- 1) Neunert, C., Terrell, D. R., Arnold, D. M., Buchanan, G., Cines, D. B., Cooper, N., ... & Vesely, S. K. (2019). American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood advances*, 3(23), 3829-3866.
- 2) DeSouza, S., & Angelini, D. (2021). Updated guidelines for immune thrombocytopenic purpura: Expanded management options. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 88(12), 664-668.
- 3) Onisâi, M., Vlădăreanu, A. M., Spînu, A., Găman, M., & Bumbea, H. (2019). Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)—new era for an old disease. *Romanian Journal of Internal Medicine*, 57(4), 273-283.
- 4) Di Paola, J. A., & Buchanan, G. R. (2002). Immune thrombocytopenic purpura. *Pediatric Clinics of North America*, 49(5), 911-928.
- 5) Imbach, P., & Kühne, T. (1998). Immune thrombocytopenic purpura ITP. *Vox sanguinis*, 74(S2), 309-314.
- 6) Goubran, H., Hart, C., Othman, I., & Seghatchian, J. (2018). Flow cytometry and immune thrombocytopenic purpura. *Transfusion and Apheresis Science*, 57(6), 800-803.
- 7) Liebman, H. A., & Stasi, R. (2007). Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Current opinion in hematology*, 14(5), 557-573.

- 8) Stasi, R. (2009). Immune thrombocytopenic purpura: the treatment paradigm. *European Journal of Haematology*, 82, 13-19.
- 9) Nugent, D. J. (2006). Immune thrombocytopenic purpura of childhood. *ASH Education Program Book*, 2006(1), 97-103.
- 10) Comert Ozkan, M., Sahin, F., & Saydam, G. (2015). Immune thrombocytopenic purpura: new biological therapy of an old disease. *Current Medicinal Chemistry*, 22(16), 1956-1962.
- 11) Kistangari, G., & McCrae, K. R. (2013). Immune thrombocytopenia. *Hematology/Oncology Clinics*, 27(3), 495-520.
- 12) Sandal, R., Mishra, K., Jandial, A., Sahu, K. K., & Siddiqui, A. D. (2021). Update on diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 14(5), 553-568.
- 13) Yuan, Y. P., Yang, X., & Chen, Y. J. (2019). Research Advances on the Pathogenesis of Primary Immune Thrombocytopenia--Review. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi*, 27(5), 1706-1710.
- 14) Geddis, A. E., & Balduini, C. L. (2007). Diagnosis of immune thrombocytopenic purpura in children. *Current opinion in hematology*, 14(5), 520-525.
- 15) Imbach, P., Kühne, T., & Signer, E. (2002). Historical aspects and present knowledge of idiopathic thrombocytopenic purpura. *British journal of haematology*, 119(4), 894-900.
- 16) Vaillant, A. J., & Gupta, N. (2023). ITP-Immune Thrombocytopenic Purpura. *StatPearls*.
- 17) Tarantino, M. D., & Bolton-Maggs, P. H. (2007). Update on the management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Current opinion in hematology*, 14(5), 526-534.
- 18) Shad, A. T., Gonzalez, C. E., & Sandler, S. G. (2005). Treatment of immune thrombocytopenic purpura in children: current concepts. *Pediatric Drugs*, 7, 325-336.
- 19) Consolini, R., Legitimo, A., & Caparello, M. C. (2016). The centenary of immune thrombocytopenia--part 1: revising nomenclature and pathogenesis. *Frontiers in pediatrics*, 4, 102.
- 20) Zhong, H., Bao, W., Li, X., Miller, A., Seery, C., Haq, N., ... & Yazdanbakhsh, K. (2012). CD16+ monocytes control T-cell subset development in immune thrombocytopenia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 120(16), 3326-3335.

21) Grace, R. F., Shimano, K. A., Bhat, R., Neunert, C., Bussel, J. B., Klaassen, R. J., ... & Despotovic, J. M. (2019). Second-line treatments in children with immune thrombocytopenia: effect on platelet count and patient-centered outcomes. *American journal of hematology*, 94(7), 741-750.

22) AĞALAR, C., OLGUN, A., ÖZBİLGİN, M., ATİLA, K., ÇEVLİK, A. D., DERİCİ, S., ... & Tarkan, Ü. N. E. K. (2019). İmmün trombositopenik purpura tanılı hastalarda laparoskopik splenektomiye yanıt: Tek merkez verilerinin değerlendirilmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 33(2), 121-127

23) Blanchette, V., & Bolton-Maggs, P. (2008). Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management. *Pediatric clinics of North America*, 55(2), 393-420.

24) Neunert, C., Lim, W., Crowther, M., Cohen, A., Solberg Jr, L., & Crowther, M. A. (2011). The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 117(16), 4190-4207.

25) Provan, D., Arnold, D. M., Bussel, J. B., Chong, B. H., Cooper, N., Gernsheimer, T., ... & Kuter, D. J. (2019). Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood advances*, 3(22), 3780-3817.

26) Kühne, T., & Imbach, P. (1998, December). Chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* (Vol. 24, No. 06, pp. 549-553). Copyright© 1998 by Thieme Medical Publishers, Inc.

27) Nomura, S. (2003). Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nihon rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine*, 61(4), 552-557.

28) George, J. N., Woolf, S. H., Raskob, G. E., Wasser, J. S., Aledort, L. M., Ballem, P. J., ... & Warrier, I. (1997). Diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: recommendations of the American Society of Hematology. *Annals of Internal Medicine*, 126(4), 319-326.

29) Oved, J. H., Lee, C. S., & Bussel, J. B. (2017). Treatment of children with persistent and chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: 4 infusions of rituximab and three 4-day cycles of dexamethasone. *The Journal of pediatrics*, 191, 225-231.

30) Erduran, E., Aslan, Y., Gedik, Y., & Orhan, F. (2003). A randomized and comparative study of intravenous immunoglobulin and mega dose methylprednisolone treatments in children with acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Turkish Journal of Pediatrics*, 45(4), 295-300.

BÖLÜM VII

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU

Autism Spectrum Disorder

Burak KAMIŞ

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Tıp Fakültesi,
Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği*

1. Giriş

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), doğuştan itibaren saptanan, sosyal iletişimde kısıtlılık, tekrarlayıcı basmakalıp davranışlarla ilişkili olan bir nöro gelişimsel bozukluktur. (1) Şu an için herhangi tanısal bir biyobelirteç bulunmamakta, tanı klinik gözlem ile konmaktadır. (2) Başvuru sıklıkla 2-3 yaşlarında konuşma gecikmesi ile olmaktadır. (3) OSB etiyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Genetik, epigenetik, nörobiyolojik, immünolojik gibi birçok etken OSB etiyolojisinde rol almaktadır. OSB yaygınlığı son raporlarda 1/44 olarak bildirilmektedir. (4)

OSB'nin direkt bir tedavisi yoktur. Tedaviler hastalığın çekirdek bulgularının şiddetini azaltmak, komorbid hastalıkları kontrol altına almak ve işlevselliği artırmayı hedefler. Bu tedaviler farmakolojik ve davranışsal-egitsel yaklaşımlar şeklindedir. (5) Erken tanı, etkili müdahale, düzenli takip ve eğitim hizmetlerindeki zorunluluk prognozu iyileştirir. (6)

2. Genel Bilgiler

2.1. Tanım ve Tarihçe

Otizme dair ilk bilgilere 1800'lerde zihinsel engelli okullarındaki gözlemlerde rastlanılmaktadır. (7) Literatüre bakıldığında, 1943'te Leo Kanner tarafından tanımlanmıştır. Kanner, 8 erkek çocuk ve 3 kız çocuğu klinik olarak gözlemlemiş ve otizm belirtilerinin ilk klinik tanımlamalarını

yapmıştır. Raporunda, bu çocukların yalnız kaldığında ağlamadığını, anne babasının eve geldiğini fark etmediğini, etrafta gülümseyerek dolaştığını, parmaklarıyla basmakalıp hareketler yaptığını, odada insanları umursamadan direkt nesnelere yönelen gibi davranışlar gözlemediğini belirtmiştir. Ayrıca yaşamın başlangıcından itibaren sosyal etkileşim ve bağlanmada sorunlar ile değişime karşı direnç-aynılıkta ısrarcılık, zamirleri ters kullanma, ekolali gibi davranışlara da raporunda yer vermiştir. (8)

Otizmin tanımlandığı ilk yıllarda bu bozukluğun ebeveyn işlevsizliğine bağlı olduğu düşünülmüştür. Annelerin yavrusuna karşı şefkatli olmaması neden gösterilerek “Buzdolabı anne” teorisi ortaya atılmıştır. Sonraki yıllarda bu teori geçerliliğini yitirmiştir. (9)

Kanner’den bir sene sonra, 1944’te, Hans Asperger sosyal alanda zorluk yaşayan, alışılmışın dışında-kısıtlı ilgi alanlarına sahip, sözel becerileri iyi olan erkek çocuklarına ilişkin rapor yayımlamıştır. Bu olguları daha çok kişilik bozukluğuna benzer şekilde tanımlamış, bu çocukların babalarında da benzer sorunlar olduğunu vurgulamıştır. (10)

Otizme dair araştırmaların sıklığı yıllar içinde artmıştır. Kanner otizm tanısında, Bleuer’in şizofreni tanımındaki “autism” kelimesini kullanmıştır. Bundan dolayı araştırmacıların odağı değişmiş, otizmin şizofreninin çocukluk dönemindeki klinik hali olduğuna dair araştırmalara yönelmiştir. (11) Otizm DSM-I ve DSM-II kılavuzlarında çocukluk çağı şizofrenisinin bir alt başlığı olarak tanımlanmıştır. Sonraki yıllarda otizm ve çocukluk şizofrenisi arasındaki farklılıklar gittikçe belirginleşmiştir. Bu iki tanının birbirinden farklı olduğu ortaya konmaya başlanmıştır. (12)

Günümüzdeki gibi, OSB tanımlaması ise 1979’da yapılmıştır. (13) Tanımlamada, otizmde saptanan sosyal etkileşim, iletişim ve kısıtlı ilgi alanı veya yineleyici davranışlar başlığında üç alan belirtilmiştir. Bu alanlarda görülen belirtilerin farklı şiddette ve şekillerde ortaya çıkabileceği vurgulanmıştır. (14)

Zamanla klinik çalışmalarda, otizmin kendi başına farklı bir tanı olduğuna dair görüş birliği sağlanmıştır. (15) Otizm kendi başına farklı bir tanı olarak DSM-III kılavuzunda “Yaygın Gelişimsel Bozukluk” ismiyle geçmektedir. 2013’te yayımlanan DSM-V kılavuzunda “Otizm Spektrum Bozukluğu” tanı kılavuzunda yerini almaya devam etmektedir ve günümüzde halen bu tanı kullanılmaktadır.

2.2. Epidemiyolojisi

OSB, geçmişte nadir bir bozukluk olarak görülse de 2021 yılında insidansı 1/44 oranında saptanmıştır. (16)

Otizmin sıklığının artmasında; farkındalık artışı, tanı kriterlerinin genişletilmesi, tanısında kullanılan ölçeklerde artış gibi unsurlar etkilidir. (17)

2.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

OSB olgularının az bir kısmında neden aydınlatılabilmektedir. (18) Otizmin bilinen nedenleri arasında bağışıklık oksidatif stress, mitokondriyal işlev bozukluğu gibi fizyolojik ve metabolik nedenler gösterilmektedir. (19)

Beslenmenin, çevresel maruziyetlerin, enfektif ajanların, direkt otizme neden olmadığı; nöronal gelişimi, hücrel sinyalizasyonu ve homeostazını, hormonal dengeyi etkileyerek otizm için riski artırdığı öne sürülmektedir. (20)

Anormal gebelik yaşı, gebelikte kanama, 35 haftadan küçük doğum ya da 42 haftada büyük doğum gibi gebelik komplikasyonları otizm ile ilişkilendirilmiştir. (21,22)

Gebeliğin ilk 8 haftası, fetüsün çevresel faktörlerden etkilenmesi otizm risk faktörüdür. (20) Annenin; teratojen maddelere, alüminyum ve civa gibi nörotoksik metallere, fenoller gibi kimyasallara ve kirli havaya maruz kalmasının otizm riskini artırdığı düşünülmektedir. (20,23)

Gebelikte antidepresan kullanımının da otizm ile ilişkili olabileceği söylenmektedir. (24) İlaçlarla ilgili diğer araştırmalarda, gebelikte parasetamol kullanımının; fetal beyinde otizm beyinlerinde görülen lezyonlara benzer şekilde apoptozisi indüklediği bildirilmiştir. (25) Talidomid, misoprostol ve terbutalin gibi ajanların da gebelikte kullanımıyla ilişkili olabileceği raporlanmıştır. (26,27)

Gebelikte diyabet, obezite ve hipertansiyonun varlığı, fetüste intrauterin stress oluşturabilmektedir. (28) Fetüste oluşan bu intrauterin stres; fetal beyin gelişimini olumsuz etkilemektedir. Sinir hücrelerindeki miyelinizasyon azalmasının ve hipokampusteki nöronlarda eksilmenin, otizm riskini artırdığı düşünülmektedir. (29)

Gebelikte geçirilen enfeksiyonlar, annenin immün sisteminde aktivasyona ve sitokin üretimine yükselmesine sebep olur. Oluşan bu immün reaksiyonlar, fetal sinir sisteminin gelişimini etkileyebileceği ve otizmin patofizyolojisinde rol alabileceği hipotezi öne sürülmüştür. (30) Enfektif nedenlere bakıldığında, gebelikte kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği, herpes, varisella zoster, sitomegalovirus gibi viral enfeksiyonların geçirilmesinin otizm için risk faktörü oluşturabileceği düşünülmektedir. (31)

Bazal ganglionlar, hipokampus ve lateral ventriküllerin hipoksiye çok duyarlı bölgelerdir. (32) Otizimli çocuklarda lateral ventriküllerinin daha büyük olması, hipokampus morfolojilerinde bozuklukların görülmesi, hipoksi

ile indüklenen dopaminerjik aktivite intrauterin stresse maruz kaldıklarını düşündürmektedir. (33)

Doğum sonrasındaki süreçlere bakıldığında; düşük doğum ağırlığı, sarılık ve doğum sonrası yenidoğan enfeksiyonları otizm riskini artıran postnatal faktörler olarak gösterilmiştir. (34,35) Yenidoğan döneminde kabakulak, suçiçeği gibi enfeksiyonların da ilişkili olabileceği gösterilmektedir.(36)

OSB etiopatogenezinde babanın rolü de mevcuttur. Baba yaşının ileri olması otizm için bir risk faktörüdür. (37) 25-29 yaş arası babalara kıyasla; 34-39 yaş arası babalarda iki kata kadar çıktığı , 40 yaş üstü babalarda ise bu riskin 2 kattan fazla olduğu gösterilmiştir. (38) Babanın yaşı ilerledikçe germ hücrelerinde de novo mutasyonlarının oluşumu, DNA metilasyonundaki modifikasyonlar, nörogeniz ilişkili gen ekspresyonunda değişiklik, spermlerde genomik imprinting olayları olabileceği düşünülmektedir. (39,40) Bu değişikliklerin fetüsün sinir sistemi etkilerek otizm için riskini artırdığı düşünülmektedir. (40)

2.4. Genetik

Yıllar boyunca OSB’de genetik katkı merak edilen konulardan birisi olmuştur. OSB ile ilgili ilk genetik hipotezler 1970 yıllarında öne sürülmüştür.⁴¹ Tek yumurta ikizlerinde otizm kalıtsal oranın %80’lerde olduğu ve ikizler arasında uyum oranını %40 olduğu saptanmıştır. (41)

DNA çözümleme yöntemleri sayesinde OSB genetiğine yönelik araştırmalar hızlanmıştır. (42) Genetik çalışmalar OSB ile 400’den fazla genin ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. (43) En çok gen allelerinin farklı frekansa sahip olması etkili olmaktadır. OSB ilişkili allelerin en yaygın kalıtım paterni sıklıkla dominanttır. (44) Tek bir genetik değişimin OSB oluşmasında katkısı oldukça az iken, ortak kalıtsal varyantların kümülatif olarak bireyde birikmesinin OSB riskini daha fazla artırdığı belirtilmektedir. (45) Bu araştırmalara rağmen, otizm olgularına bakıldığında tanımlanan genlerin katkısının yaklaşık %2 kadar az düzeylerde olduğu saptanmıştır. (43) Şizofrenideki gibi ortak bir genetik alan otizm araştırmalarında bulunamamıştır. (46)

Otizm bazı genetik sendromlarla ilişkili olabilmektedir. Otizmle ilişkili genetik sendromlar: Rett Sendromu, Angelman Sendromu, Adenilosuksinat Liyaz eksikliği, Tuberoskleroz, Tourette sendromu, Fragil X, Timoty sendromu, PTEN ile ilgili bozukluklar, Nörofibromatozis Tip-1 (NF-1), Cohen sendromudur. Ayrıca Prader-Willi sendromu ve tedavi edilmemiş fenilketonüri ilişkili olabilmektedir. (16,47-50). Bu sendromlarda OSB’de de görülebilen gelişimsel gerilik, konuşma ile ilgili problemler, nöbetler, stereotipik davranışlar klinik özellikler görülebilir. (20)

OSB ile ilgili genetik verilerin daha da aydınlatılması, varyantların tanınmasına ve doğumda ya da in-vitro testlerle önceden saptanarak erken müdahale konusunda yardım sağlayabilir. (42)

2.5. Klinik Özellikler

OSB’li olgularda genelde ilk 6 ayda belirgin bir bulgu görülmemektedir. Çocuklarda sosyal iletişim arttığı 6 aydan sonra otizm bulguları göze çarpmaktadır. (51) 6-9 ay arası çocuklarda babıldama olmaması, konuşanın yüzüne bakmaması, duyuşal uyaranlara karşı az tepki tanışal ipuçları olabilmektedir. (52) Sosyal inisiyatifleri sınırlıdır. Bir nesneyi uzatmak, bir şeyi vermek gibi etkileşime geçmezler. Tanıdık yüzlere karşı gülümseyerek karşılık vermezler. (53)

İki yaşa doğru göz kontağında yetersizlik fark edilmeye başlar. Ailelerin bir kısmı ilk yılda var olan becerilerin ve konuşmanın gerilediğini belirtirler. (53) Çocuğun gözle takip etmesinde farklılık olduğu aileler tarafından ifade edilir. Ayrıca insan yüzleri yerine nesnelere uzun uzun gözlememesi söz konusudur. (3) Bay bay yapmama, cee-ee oyunu oynamama gibi motor yetersizlikler fark edilir. Oyuncaklarla amacına uygun şekilde oynamaz. Oyunları tekrarlayıcı ve tek tip olabilir. Sosyal gülümseme ve duygu paylaşımı eksiktir. Diğer çocukların arasındayken tepkisizleşir. Dil becerileri akranlarına göre geridir. Alıcı-ifade edici dil yetersizliği görülür. (54,55)

Doktora başvuru sıklıkla 2-3 yaşlarında, konuşma gecikmesi yakınması olur. Bu yaşlarda yalnız vakit geçirme, akranlarına karşı ilgisizlik dikkat çeker. İki yaş becerisi olan paralel oyunu oynayamaz. (55) Üç yaşa gelince yaşlılarıyla karşılıklı oyun kurmaz. Konuşma içeriği, cümle kurma, komut alma becerileri yaşlılarına göre geridir. Basmakalıp hareketlerin şiddeti ve sıklığı artar. Parmak ucunda yürüme, dönme, sallanma, el-kol çırpma görülür. Okul öncesi dönemde klinik belirtiler artık oturmuştu. Yaşlılarıyla ilişkiye girmemeyi tercih eder. Hayali ve tiyatral oyunlar oynayamaz. Söyleneni tekrarlama (ekolali) ve tekrarlayıcı konuşmalar söz konusudur. Karşılıklı sohbet başlatma ve yürütmede zorluklar görülür. Oyun sırasında oyuncakları dizme ve küçük parçalara artmış ilgi görülebilir. Törenselle davranışlar fark edilmeye başlar. Aynı yemeği yeme, aynı kıyafeti giyme gibi konularda aynılıkta ısrarcılık görülebilir. (3)

2.6. Tanı

OSB tanısı klinik gözleme dayanarak konmaktadır. DSM-V’ te otizm tanısının konulması için “sosyal etkileşim/iletişim eksiklikleri” alanındaki üç kriterden tamamının; “sınırlı ve yineleyici ilgi, davranış ve etkinlikler” kriterlerinin 2/4’ü gerekmektedir. (56)

Tablo 1: Otizm Spektrum Bozukluğu Tanı Kriterleri

<p>A-Şu anda veya geçmişte kendini gösteren, sosyal iletişimde ve sosyal etkileşimde kalıcı eksiklikler.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sosyal-duygusal karşılıklıdaki eksiklikler, örneğin, anormal sosyal yaklaşımdan ve normal karşılıklı konuşmanın başarısızlığından; çıkarların, duyguların veya etkinin paylaşılmasının azaltılması; sosyal etkileşimleri başlatamama veya bunlara yanıt vermeme. 2. Sosyal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda, örneğin zayıf bir şekilde bütünleşmiş sözlü ve sözsüz iletişimden kaynaklanan eksiklikler; göz teması ve beden dilindeki anormallikler veya jestleri anlama ve kullanmadaki eksiklikler; yüz ifadelerinin ve sözsüz iletişimin tamamen yokluğuna. 3. İlişkileri geliştirme, sürdürme ve anlamada, örneğin davranışları çeşitli sosyal bağlamlara uyacak şekilde ayarlamadaki zorluklara kadar değişen eksiklikler; yaratıcı oyunu paylaşmada veya arkadaş edinmede zorluklar; akranlara ilgi eksikliği.
<p>B-Şu anda veya geçmişte aşağıdakilerden en az ikisi ile kendini gösteren, sınırlı, tekrarlayan davranış, ilgi alanları veya faaliyetler örüntüleri</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Basmakalıp veya tekrarlayan motor hareketler, nesnelere kullanımı veya konuşma (örneğin, basit motor stereotipler, oyuncakları sıraya koyma veya nesnelere çevirme, ekolali, kendine özgü ifadeler). 2. Aynılıkta ısrar, rutinelere katı bir şekilde bağlılık veya ritüelleştirilmiş sözlü veya sözsüz davranış kalıpları (örneğin, küçük değişikliklerde aşırı sıkıntı, geçişlerde zorluklar, katı düşünme kalıpları, selamlama ritüelleri, her gün aynı yolu izleme veya aynı yemeği yeme ihtiyacı). 3. Yoğunluğu veya odaklanması anormal olan son derece sınırlı, sabit ilgiler (örneğin, 4. olağandışı nesnelere güçlü bağlanma veya bunlarla meşgul olma, aşırı sınırlı veya ısrarcı ilgiler). 5. Duyusal girdilere karşı aşırı ya da düşük tepkisellik ya da çevrenin duyuusal yönlerine karşı olağandışı ilgi (örneğin, ağrıya/sıcaklığa karşı bariz bir kayıtsızlık, belirli seslere ya da dokulara karşı ters tepki, nesnelere aşırı koklanması ya da dokunması, ışıklar ya da hareketle görsel büyülenme)
<p>C-Semptomlar erken gelişim döneminde mevcut olmalıdır.</p>
<p>D-Semptomlar, sosyal, mesleki veya mevcut işlevselliğin diğer önemli alanlarında klinik olarak anlamlı bozulmaya neden olur.</p>
<p>E-Bu rahatsızlıklar zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gecikme ile daha iyi açıklanamaz.</p>

Kaynak: DSM-V (57)

2.7. Ayırıcı Tanı

OSB tanısına doğru yönelirken öncelikle gelişimsel problemler ve işitme kaybı dışlanmalıdır. Bu ekartasyon tedavi ve prognoz açısından oldukça önemlidir. Otizm ve diğer nörogelişimsel bozuklukların birbirinden ayrımının yapılması önem taşır. Zihinsel gerilik olgularında, bilişsel düzeydeki gerilik ile sosyal-iletişimsel becerilerde gerilik uyumludur, benzer düzeyde etkilenmiştir. OSB’de ise bu durumun uyumsuz olduğu görülür. Çocuğun sosyal-iletişimsel becerisi genel gelişim düzeylerinin gerisindedir. (58) Ebeveynlerince ihmale uğramış çocuklarda dil-konuşma sorunları ve sosyal becerilerde yetersizlik görülebilmektedir. Çocuğa uygun yaşam ortamı sağlanması ve yeterli bakım verilmesi sonrası bu durumun ortadan kalktığı gözlenmektedir. (59) Ayrıca dil-konuşma bozukluğu olan çocuklarda sosyal beceriler korunurken iletişimin belirgin şekilde azaldığı görülmektedir. Bu çocuklar azalmış iletişimi telafi etmek için otizmde görülen gibi basmakalıp hareketler sergileyebilirler. (58)

2.8. Komorbid Durumlar

OSB heterojen bir bozukluktur. OSB’de; dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, mental retardasyon, özgül öğrenme güçlüğü, epilepsi eşlik edebilir. Ayrıca gastrointestinal (GİS) semptomlar/problemler, duyuşsal sorunlar, bağışıklıkla ilgili sorunlar çalışmalarda gösterilmiştir. (48,60)

2.9. Tedavi

Tedavi ve takip planlaması yaparken aileye; OSB’nin geniş yelpazede bir bozukluk olduğunu, bulgu ve belirtilerin zaman içinde tipinin, sıklığının ve şiddetinin değişebileceğini, erken müdahalenin prognozda kritik role sahip olduğunu vurgulanmalıdır.

OSB tedavisi bireysel planlanmış davranışsal ve eğitsel yaklaşımlar, mesleki destekleme, konuşma terapi ve farmakolojik tedaviler olmak üzere çok yönlü yaklaşımları içerir. (5) Davranışsal ve eğitsel tedavilerde amaç; dil-konuşma-sosyal becerilerin artması, günlük yaşam becerileri kazandırma, bilişsel-akademik desteklemektir. (61)

Otizmin direkt farmakolojik bir tedavisi bulunmamaktadır. Uygulanan farmakolojik tedaviler, otizm belirtilerini kontrol altına almaya ve komorbid hastalıkların semptomlarını hafifletmeye yöneliktir. (5)

OSB’ye eşlik eden DEHB’de psikositümülan ilaçlar ve atomoksetin kullanılmaktadır. (62) Sinirlilik, irritabilite, kendine ya da çevreye zarar verici

davranışların tedavisinde atipik antipsikotikler tercih edilmektedir. (63) Uyku sorunları, saldırganlık, huzursuzluk gibi semptomların tedavisinde alfa-2 adrenerjik reseptör agonizma özelliği gösteren ajanlar kullanılmaktadır. (64)

Son zamanlarda sıkça gündeme gelen duyu bütünleme terapisi, müzik ve hayvanlarla sosyal etkileşime dayalı etkinlikler, şelasyon, diyet yaklaşımları, çeşitli omega yağ asidi (omega) ve vitamin destekleri, probiyotik desteği gibi tedaviler denenmekte olup kanıta dayalı bir bilgi yoktur. (63)

2.10. Prognoz

OSB genellikle yaşam boyu sürer. Erken tanı, etkili müdahale, düzenli takip ve eğitim hizmetlerindeki zorunluluk iyi prognoz için önemlidir.⁶ Bağımsız yaşayabilme yetkinlikleri ve mesleki becerileri göz önünde bulundurularak planlama yapılmalıdır. Normal sınırlarda sözel-bilişsel beceri, 5 yaşına kadar işlevsel dilin varlığı ve adaptif becerilerin varlığı olumlu prognostik kriterlerdir. (65)

KAYNAKLAR

1. Blank, M. S., Turner, J. B., Fisher, P. W., Guthrie, E. B., & Whitaker, A. H. (2020). The Need for a Clinically Useful Schema of Social Communication. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 59(11), 1198-1200.

2. Ghosh, A., Michalon, A., Lindemann, L., Fontoura, P., & Santarelli, L. (2013). Drug discovery for autism spectrum disorder: challenges and opportunities. *Nature reviews Drug discovery*, 12(10), 777-790.

3. Mukaddes Nahit Motavalli, Ercan Eyüp Sabri. *Nörogelişimsel Bozukluklar*. Vol Nobel Tıp Kitabevi. (Mukaddes Nahit Motavalli EES, ed.). Nobel Tıp Kitapevleri; 2018.

4. Maenner, M. J., Shaw, K. A., Bakian, A. V., Bilder, D. A., Durkin, M. S., Esler, A., ... & Cogswell, M. E. (2021). Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2018. *MMWR Surveillance Summaries*, 70(11), 1.

5. Maenner, M. J., Shaw, K. A., Baio, J., Washington, A., Patrick, M., DiRienzo, M., ... & Dietz, P. M. (2020). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2016. *MMWR Surveillance summaries*, 69(4), 1.

6. Howlin, P. (2005). Outcomes in autism spectrum disorders. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders, 1*, 201-220.
7. Donvan, J., & Zucker, C. (2016). *In a different key: The story of autism*. Crown.
8. Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child, 2*(3), 217-250.
9. Hallmayer, J., Cleveland, S., Torres, A., Phillips, J., Cohen, B., Torigoe, T., ... & Risch, N. (2011). Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Archives of general psychiatry, 68*(11), 1095-1102.
10. Asperger, H. (1944). Die „Autistischen psychopathen“ im kindesalter. *Archiv für psychiatrie und nervenkrankheiten, 117*(1), 76-136.
11. Rosen, N. E., Lord, C., & Volkmar, F. R. (2021). The diagnosis of autism: from Kanner to DSM-III to DSM-5 and beyond. *Journal of autism and developmental disorders, 51*, 4253-4270.
12. Rutter, M. (1972). Childhood schizophrenia reconsidered. *Journal of Autism & Childhood Schizophrenia*.
13. Wing, L., & Gould, J. (1979). Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: Epidemiology and classification. *Journal of autism and developmental disorders, 9*(1), 11-29.
14. Leekam, S. R., Libby, S. J., Wing, L., Gould, J., & Taylor, C. (2002). The Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders: algorithms for ICD-10 childhood autism and Wing and Gould autistic spectrum disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 43*(3), 327-342.
15. Schopler, E., Rutter, M., & Chess, S. (1979). Change of journal scope and title. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 9*, 1-10.
16. Zeidan, J., Fombonne, E., Scolah, J., Ibrahim, A., Durkin, M. S., Saxena, S., ... & Elsabbagh, M. (2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism research, 15*(5), 778-790.
17. Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y. J., Kim, Y. S., Kauchali, S., & Marcin, C. (2012). Montiel--Nava C, Patel V, Paula CS, Wang C, Yasamy MT, Fombonne E. *Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. Autism Res, 5*(3), 160-79.
18. Gurrieri, F. (2012, May). Working up autism: the practical role of medical genetics. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (Vol. 160, No. 2, pp. 104-110). Hoboken: Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.

19. Nardone, S., & Elliott, E. (2016). The interaction between the immune system and epigenetics in the etiology of autism spectrum disorders. *Frontiers in neuroscience*, *10*, 329.

20. Styles, M., Alsharshani, D., Samara, M., Alsharshani, M., Khattab, A., Qoronfleh, M. W., & Al-Dewik, N. I. (2020). Risk factors, diagnosis, prognosis and treatment of autism. *Frontiers in Bioscience*, *25*(9), 1682-1717.

21. Gardener, H., Spiegelman, D., & Buka, S. L. (2011). Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*, *128*(2), 344-355.

22. Maimburg, R. D., & Vaeth, M. (2006). Perinatal risk factors and infantile autism. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *114*(4), 257-264.

23. Schofield, K. (2017). The metal neurotoxins: an important role in current human neural epidemics?. *International journal of environmental research and public health*, *14*(12), 1511.

24. Harrington, R. A., Lee, L. C., Crum, R. M., Zimmerman, A. W., & Hertz-Picciotto, I. (2014). Prenatal SSRI use and offspring with autism spectrum disorder or developmental delay. *Pediatrics*, *133*(5), e1241-e1248.

25. Bauer, A. Z., & Kriebel, D. (2013). Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: an ecological link. *Environmental Health*, *12*, 1-13.

26. Ito, T., Ando, H., Suzuki, T., Ogura, T., Hotta, K., Imamura, Y., ... & Handa, H. (2010). Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *science*, *327*(5971), 1345-1350.

27. Witter, F. R., Zimmerman, A. W., Reichmann, J. P., & Connors, S. L. (2009). In utero beta 2 adrenergic agonist exposure and adverse neurophysiologic and behavioral outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*, *201*(6), 553-559.

28. Eidelman, A. I., & Samueloff, A. (2002, June). The pathophysiology of the fetus of the diabetic mother. In *Seminars in perinatology* (Vol. 26, No. 3, pp. 232-236). WB Saunders.

29. Krakowiak, P., Walker, C. K., Bremer, A. A., Baker, A. S., Ozonoff, S., Hansen, R. L., & Hertz-Picciotto, I. (2012). Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*, *129*(5), e1121-e1128.

30. Elovitz, M. A., Brown, A. G., Breen, K., Anton, L., Maubert, M., & Burd, I. (2011). Intrauterine inflammation, insufficient to induce parturition, still evokes fetal and neonatal brain injury. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *29*(6), 663-671.

31. DEYKIN, E. Y., & MACMAHON, B. (1979). Viral exposure and autism. *American Journal of Epidemiology*, 109(6), 628-638.
32. Kolevzon, A., Gross, R., & Reichenberg, A. (2007). Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 161(4), 326-333.
33. Previc, F. H. (2007). Prenatal influences on brain dopamine and their relevance to the rising incidence of autism. *Medical hypotheses*, 68(1), 46-60.
34. Larsson, H. J., Eaton, W. W., Madsen, K. M., Vestergaard, M., Olesen, A. V., Agerbo, E., ... & Mortensen, P. B. (2005). Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *American journal of epidemiology*, 161(10), 916-925.
35. Hultman, C. M., Sparén, P., & Cnattingius, S. (2002). Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology*, 417-423.
36. Rosen, N. J., Yoshida, C. K., & Croen, L. A. (2007). Infection in the first 2 years of life and autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 119(1), e61-e69.
37. Lee, B. K., & McGrath, J. J. (2015). Advancing parental age and autism: multifactorial pathways. *Trends in molecular medicine*, 21(2), 118-125.
38. Sasanfar, R., Haddad, S. A., Tolouei, A., Ghadami, M., Yu, D., & Santangelo, S. L. (2010). Paternal age increases the risk for autism in an Iranian population sample. *Molecular autism*, 1(1), 1-10.
39. Kong, A., Frigge, M. L., Masson, G., Besenbacher, S., Sulem, P., Magnusson, G., ... & Stefansson, K. (2012). Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*, 488(7412), 471-475.
40. Parner, E. T., Baron-Cohen, S., Lauritsen, M. B., Jørgensen, M., Schieve, L. A., Yeargin-Allsopp, M., & Obel, C. (2012). Parental age and autism spectrum disorders. *Annals of epidemiology*, 22(3), 143-150.
41. Treffert, D. A. (1970). Epidemiology of infantile autism. *Archives of general psychiatry*, 22(5), 431-438.
42. Geschwind, D. H. (2015). Gene hunting in autism spectrum disorder: on the path to precision medicine. *The Lancet Neurology*, 14(11), 1109-1120.
43. Vorstman, J. A. S., & Parr, J. R. (2017). Moreno-De-Luca D., Anney R. JL, Nurnberger JI Jr., Hallmayer JF Autism genetics: opportunities and challenges for clinical translation. *Autism genetics: opportunities and challenges for clinical translation. Nat Rev Genet*, 18(6), 362.
44. De Rubeis, S., & Buxbaum, J. D. (2015). Genetics and genomics of autism spectrum disorder: embracing complexity. *Human molecular genetics*, 24(R1), R24-R31.

45. Gaugler, T., Klei, L., Sanders, S. J., Bodea, C. A., Goldberg, A. P., Lee, A. B., ... & Buxbaum, J. D. (2014). Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nature genetics*, *46*(8), 881-885.

46. Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T., Farh, K. H., Holmans, P. A., ... & Psychiat Genomics Consortium. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, *511*(7510), 421-427.

47. Doshi-Velez, F., Ge, Y., & Kohane, I. (2014). Comorbidity clusters in autism spectrum disorders: an electronic health record time-series analysis. *Pediatrics*, *133*(1), e54-e63.

48. Yang, X. L., Liang, S., Zou, M. Y., Sun, C. H., Han, P. P., Jiang, X. T., ... & Wu, L. J. (2018). Are gastrointestinal and sleep problems associated with behavioral symptoms of autism spectrum disorder?. *Psychiatry research*, *259*, 229-235.

49. Mannion, A., & Leader, G. (2013). Comorbidity in autism spectrum disorder: A literature review. *Research in Autism Spectrum Disorders*, *7*(12), 1595-1616.

50. Matson, J. L., & Mahan, S. (2009). Current status of research on childhood disintegrative disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*, *3*(4), 861-867.

51. Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Rogers, T., Roberts, W., Brian, J., & Szatmari, P. (2005). Behavioral manifestations of autism in the first year of life. *International journal of developmental neuroscience*, *23*(2-3), 143-152.

52. Landa, R. J., Holman, K. C., O'Neill, A. H., & Stuart, E. A. (2011). Intervention targeting development of socially synchronous engagement in toddlers with autism spectrum disorder: A randomized controlled trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *52*(1), 13-21.

53. Robel, L. (2009). Données actuelles sur la clinique de l'autisme. *Archives de pédiatrie*, *16*(11), 1507-1512.

54. Landa, R., & Garrett-Mayer, E. (2006). Development in infants with autism spectrum disorders: a prospective study. *Journal of child psychology and psychiatry*, *47*(6), 629-638.

55. Wetherby, A. M., Woods, J., Allen, L., Cleary, J., Dickinson, H., & Lord, C. (2004). Early indicators of autism spectrum disorders in the second year of life. *Journal of autism and developmental disorders*, *34*, 473-493

56. American Psychiatric Association: *Autism Spectrum Disorder*. In *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th Ed.)* (2013).

57. *Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 5th Ed. Washington DC: American Psychiatry Publishing; 2013.*

58. McPartland, J., & Volkmar, F. R. (2012). Autism and related disorders. *Handbook of clinical neurology, 106*, 407-418.

59. Volkmar F, Lord C, Klin A. Autism and pervasive developmental disorders, chapter 46, child and adolescent psychiatry, a comprehensive textbook, editor Lewis M., 2002, lipincott Williams and Wilkins, Baltimore.

60. Nahar, A., Thippeswamy, H., Reddy, M. S. S., Kishore, M. T., & Chaturvedi, S. K. (2019). Psychiatric comorbidity in persons with high-functioning autism spectrum disorders: Findings from a tertiary care neuropsychiatric hospital. *Asian Journal of Psychiatry, 41*, 50-53.

61. Dawson, G., & Burner, K. (2011). Behavioral interventions in children and adolescents with autism spectrum disorder: a review of recent findings. *Current opinion in pediatrics, 23*(6), 616-620.

62. Davis, N. O., & Kollins, S. H. (2012). Treatment for co-occurring attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Neurotherapeutics, 9*, 518-530.

63. Medavarapu, S., Marella, L. L., Sangem, A., & Kairam, R. (2019). Where is the evidence? A narrative literature review of the treatment modalities for autism spectrum disorders. *Cureus, 11*(1).

64. Newcorn, J. H., Schulz, K., Harrison, M., DeBellis, M. D., Udarbe, J. K., & Halperin, J. M. (1998). $\alpha 2$ adrenergic agonists: neurochemistry, efficacy, and clinical guidelines for use in children. *Pediatric Clinics of North America, 45*(5), 1099-1122.

65. McPartland, J., & Volkmar, F. R. (2012). Autism and related disorders. *Handbook of clinical neurology, 106*, 407-418.

BÖLÜM VIII

AVASKÜLER NEKROZ GELİŞEN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA GENETİK*

*Genetics in Children With Acute Lymphoblastic
Leukemia With Avascular Necrosis**

**Nurhan KASAP¹ & Başak KOÇ ŞENOL² &
Bülent ZÜLFİKAR³ Fatma Betül ÇAKIR⁴**

¹(Uzm. Dr) İstanbul Medeniyet Üniversitesi,
Çocuk Allerji İmmunoloji Bilim Dalı, e-mail: n_aruci@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-5432-4076

²(Doc. Dr) İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Hematoloji ve
Onkoloji Bilim Dalı, e-mail: s_basakkoc@hotmail.com
ORCID:0000-0002-0978-7992

³(Prof. Dr) İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü,
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı,
e-mail: bulent.zulfikar@istanbul.edu.tr
ORCID:0000-0002-7586-6939

⁴(Prof. Dr) Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Çocuk Hematoloji ve
Onkoloji Bilim Dalı, e-mail: fbetulcakir@gmail.com
ORCID:0000-0001-9581-8128 (*Correspondence)

* Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuklarda Avasküler Nekrozun Vitamin D Reseptör Gen Polimorfizmleriyle İlişkisi ve Asemptomatik Avasküler Nekroz Tanısındaki Rolü” tezinden üretilmiştir. 2. Çocuk Medeniyeti Sempozyumunda sunulmuştur.

1. Giriş

ALL yalnız çocukluk çağının en sık görülen malign hastalığı olması açısından değil tedavide elde edilen başarılar açısından da bu yaş grubunun en önemli malign hastalığıdır. Son yıllarda çocukluk çağı ALL tedavisinde başarı oranları arttıkça, tedavi göyerek hayatta kalan çocuk sayısında da artış kaydedilmiştir. Sağ-kalım oranları arttıkça tedavinin erken ve geç yan etkilerinin ortaya çıkması yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte, sonuçta tedavi ilişkili yan etkilerin erken tespiti ve sağaltımı giderek önem kazanmaktadır. (1)

Özellikle yüksek doz kortikosteroid (KS), metoreksat (MTX), kraniyal RT kullanımı sonucu kemik demineralizasyonu ve özellikle KS kullanımı sonucu gelişen avasküler nekroz (AVN) ALL tedavisinin en önemli kemik toksisitesidir. (2) AVN infektif olmayan, iskemik olay sonucu epifizial ve subartiküler gelişen kemik değişiklikleridir. ALL hastalığının kendisi, kemoterapi (KT) ve KS tedavilerinin hüresel toksisiteleri ve vasküler hasarları ile geliştiği düşünülmektedir.

ALL tedavisini etkileyebileceği düşünülen AVN ile ilişkilendirilmiş bazı gen polimorfizmleri bakılmıştır ancak sonuçlar çelişkilidir, ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2004'te Reilling ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 64 çocuk hastada ALL tedavisini etkileyebileceği düşünülen 16 polimorfizm (*CYP3A4/5*, *MDR1*, *RFC*, *MTHFR*, *TYMS*, *VDR FokI*, *VDR intron8/exon9 (BsmI ve ApaI sites/TaqI site)*, *UGT1A1*, *GSTM1*, *NR3C1*, *GSTP1*, *TPMT*, *GSTT1*) araştırılmıştır. Tüm hastalara AVN açısından MRG yapılmış ve AVN; *VDR FokI* ve *TYMS* polimorfizmleri ile ilişkili bulunmuştur (3). Bizim çalışmamızda da baktığımız *VDR intron8/exon9 (BsmI/ApaI/TaqI polimorfizmleri)* AVN ile ilişkilendirilememiştir. Relling ve ark. çalışması haricinde Literatür araştırmamıza göre; *VDR* geninin bu polimorfizmlerinin ALL çocuk hastalarda AVN ile ilişkisi araştırıldığı başka çalışma yoktur. (3-8)

Bu çalışmada ALL hastalarında semptomatik AVN gelişiminin *VDR 3'-end SNPs* (tek nükleotid polimorfizmleri) olan *BsmI/ApaI/TaqI* haplotipleri ile ilişkisi ve asemptomatik AVN tanısını koymadaki rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

2. Materyal ve Metod

Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümünde ve İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümünde takipli olan ALL tanılı 71 hasta çalışmaya alındı. Rutin inceleme sırasında alınan kanın 2 ml'si EDTA'lı tüplere, 5 ml'si ise kuru tüplere aktarıldı. Toplanan kanlar +4 °C'de saklandı, uygun DNA izolasyon yöntemi

ile DNA'ları izole edildi ve elde edilen DNA'lar +4 °C'de muhafaza edildi. Hastalara ayrıca bir girişim uygulanmadı. Kan örnekleri alındıktan hemen sonra santrifüj edildi ve ayrılan plazma ve serum örnekleri -80°C'de muhafaza edildi.

Bezmi Alem Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji laboratuvarında çalışıldı. Alınan kan örneklerinin DNA izolasyonu yapıldıktan sonra *VDR* geni için uygun primerler ile belirlenen gen bölgeleri (*BsmI* and *ApaI* sites in intron 8 and *TaqI* site in exon 9) amplifiye edildi. *BsmI* (rs154410), *ApaI* (rs7975232) ve *TaqI* (rs731236) polimorfizmlerine ait bölgeler uygun primerler ile PCR-RFLP yöntemi ile çoğaltıldı ve jel görüntüleme sistemi ile değerlendirildi.

Araştırma veri seti SPSS 20.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programında analiz edilmiştir. İki grup karşılaştırılması için Mann Whitney U testi, üç ve üçten fazla grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi uygulanmış, anlamlı bulunanlarda Dunn testi ile ikili kıyaslamalara bakılmıştır. Kategorik değişkenlerde ise Ki-kare testi uygulanmıştır.

3. Bulgular

3.1. Hastalar

Çalışmaya toplam yetmiş bir hasta dahil edildi. Hasta grubunu 42 erkek (%59.2), 29 kız (%40.8) çocuk (kız/erkek oranı 0.7/1) oluşturuyordu. Hastalar 2,5 yaş ile 24 yaş arasında olup, yaş ortalamaları 11,06 yaştı. Erkek hastaların yaş ortalaması 10.94 yaş, kız hastaların 11.22 yaştı. Çalışmaya alınan hastalara Children's Oncology Protocol (COG) tedavi protokolleri; CCG 1991 (standart risk), CCG 1961 (yüksek risk), COG 0331 (standart risk), COG 932 (standart risk), COG 0232 (yüksek risk), COG 1132 (yüksek risk) uygulanmıştır. Hastalara tedavinin kaçınıcı yılında oldukları, bittiyse ne zaman bittiği sorgulanmıştır. Çalışmaya alınan hastalar ile ilgili klinik bilgiler Tablo 1'de gösterilmiştir.

3.2. Genetik Dağılım

Çalışmada *BsmI*, *ApaI* ve *TaqI* olmak üzere üç SNP çalışıldı. *ApaI* ve *TaqI* SNP'leri ile ilgili izole edilen tüm DNA'ların genotiplenmeleri yapıldı ve her iki SNP'de de wild type genotip, heterozigot genotip ve homozigot mutant genotipler tespit edildi. *BsmI* polimorfizmi ile ilgili ise wild type genotip (BB, polimorfizm yok) ve heterozigot genotip (Bb) saptandı. Çalıştığımız hasta grubunda (*BsmI* için) homozigot genotip (bb) tespit edilmedi. *BsmI* polimorfizminde A alleli G alleleline: *ApaI* polimorfizminde T alleli G alleleline ve *TaqI* polimorfizminde ise T alleli C alleleline değişmekteydi. Referans makaleye göre genotipleme yapıldı. (9) Çalışmamızdaki hastaların genotip dağılımı ve AVN varlığı tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Çalışmaya katılan ALL tanılı hastalarda yaş, cinsiyet, ALL tanı yaşı ve remisyonunda devam eden süre

SIRA NO	Yaş	Cinsiyet	Tanı Yaşı	CCR
1	14	K	3,50	13
2	17	K	4	13
3	12	K	4	12
4	13	E	2,5	10,5
5	14,5	E	4	10,5
6	13	E	3,50	9,5
7	13	K	4	9
8	12	E	3	9
9	11	E	2	9+
10	23	E	15	8
11	23	K	15	8
12	10	K	2	8
13	24	E	16,5	7,5
14	15	K	8	7
15	12	K	6	6
16	10	E	4	6
17	14	K	9	5
18	21	K	16	5+
19	14,5	E	10	4,5
20	8	K	4	4
21	8	K	4	4
22	17	E	13	4
23	9	E	5	4
24	9	E	5	4
25	11	E	7	4
26	19	K	15	4
27	13	E	9	4
28	11	K	7	4
29	14	K	10,5	3,5+
30	10	E	6,5	3,5
31	6	K	3	3+
32	10,5	E	7,5	3+
33	9	E	6	3+
34	17	K	14	3+
35	9	E	6	3
36	22	E	19	3

SIRA NO	Yaş	Cinsiyet	Tanı Yaşı	CCR
37	4,5	E	1,5	3+
38	14	E	11	3
39	19	E	16	3
40	6	E	3	3+
41	10	E	7	3+
42	14	K	11,5	2,5
43	14	K	11,5	2,5+
44	8	E	6,5	2,5+
45	3,5	E	1	2,5+
46	7	E	4,5	2,5+
47	8	E	6	2
48	7,5	E	5,5	2+
49	6	E	4	2+
50	20	E	18	2+
51	5	K	3	2+
52	6	E	4	2+
53	5,50	K	3,50	2+
54	16	K	14	2+
55	6	E	4	2+
56	5	K	3	2+
57	16	E	14	2+
58	5	K	3	2+
59	7	K	5,5	1,5+
60	9	K	7,5	1,5+
61	5	E	4	1+
62	3	K	2	1+
63	4	K	3	1+
64	8	E	7,50	1+
65	2,5	E	1,5	1+
66	8	E	7	1+
67	7	E	7	1+
68	14	E	13	1+
69	4	K	3,5	0,5+
70	3,5	E	3	0,5+
71	15,5	E	15	0,5+

+ : Tedavisi devam etmektedir,

CCR: Remisyonunda devam eden süre (yıl)

Tablo 2: Hastaların genotip dağılımı ve AVN varlığı

SIRA NO	BsmI	Apal	TaqI	AVN	SIRA NO	BsmI	Apal	TaqI	AVN	SIRA NO	BsmI	Apal	TaqI	AVN
1	Bb	Aa	TT	Yok	26	BB	AA	TT	Var	51	BB	AA	Tt	Yok
2	BB	AA	Tt	Yok	27	BB	AA	Tt	Yok	52	Bb	Aa	TT	Yok
3	BB	AA	Tt	Yok	28	Bb	Aa	Tt	Yok	53	Bb	Aa	TT	Yok
4	BB	AA	Tt	Yok	29	Bb	Aa	Tt	Var	54	Bilinmiyor	AA	Tt	Var
5	BB	AA	tt	Yok	30	Bb	Aa	TT	Yok	55	Bb	Aa	TT	Yok
6	Bb	Aa	Tt	Yok	31	BB	AA	tt	Yok	56	Bilinmiyor	aa	TT	Yok
7	Bb	Aa	Tt	Var	32	Bb	Aa	Tt	Yok	57	Bilinmiyor	AA	TT	Yok
8	Bb	Aa	TT	Yok	33	BB	AA	TT	Yok	58	Bb	Aa	Tt	Yok
9	Bb	Aa	TT	Yok	34	Bb	Aa	TT	Var	59	Bb	Aa	TT	Yok
10	Bb	Aa	TT	Var	35	BB	AA	Tt	Yok	60	BB	AA	Tt	Yok
11	Bb	Aa	Tt	Yok	36	Bb	Aa	Tt	Var	61	Bb	Aa	TT	Yok
12	BB	AA	TT	Yok	37	Bb	Aa	Tt	Yok	62	Bb	Aa	TT	Yok
13	BB	AA	TT	Var	38	Bb	Aa	Tt	Yok	63	Bb	Aa	Tt	Yok
14	Bb	Aa	TT	Var	39	Bb	Aa	TT	Yok	64	Bb	Aa	TT	Yok
15	Bb	Aa	Tt	Yok	40	BB	AA	Tt	Yok	65	Bb	Aa	TT	Yok
16	Bb	Aa	TT	Yok	41	BB	AA	tt	Var	66	BB	AA	Tt	Yok
17	Bb	Aa	TT	Var	42	Bb	Aa	Tt	Yok	67	Bb	Aa	TT	Yok
18	Bb	Aa	Tt	Yok	43	BB	AA	tt	Var	68	Bilinmiyor	aa	TT	Yok
19	Bb	Aa	Tt	Yok	44	Bb	Aa	Tt	Yok	69	Bb	Aa	Tt	Yok
20	Bb	Aa	TT	Var	45	Bb	Aa	Tt	Yok	70	Bb	Aa	Tt	Yok
21	BB	AA	Tt	Var	46	Bb	Aa	Tt	Yok	71	Bb	Aa	TT	Yok
22	Bilinmiyor	AA	TT	Yok	47	Bb	Aa	TT	Yok					
23	BB	AA	Tt	Var	48	Bb	Aa	Tt	Yok					
24	Bilinmiyor	Aa	TT	Yok	49	BB	AA	Tt	Yok					
25	BB	AA	tt	Yok	50	Bb	Aa	Tt	Var					

BsmI: BB (AA) genotip: wildtypegenotip, polimorfizm yok, Bb (AG) genotip: Heterozigotgenotip, bb (GG) genotip: Homozigotmutantgenotip. Apal : AA (TT) genotip: wildtypegenotip, polimorfizm yok, Aa (TG) genotip: Heterozigotgenotip, aa (GG) genotip: Homozigotmutantgenotip. TaqI : TT (TT) genotip: wildtypegenotip, polimorfizm yok, Tt (TC) genotip: Heterozigotgenotip, tt (CC) genotip: Homozigotmutantgenotip

3.3. Avasküler Nekroz ile ilişki

3.3.1. Avasküler Nekroz ve klinik bilgiler ile ilişki

Çalışmamıza alınan 71 hastanın geçmiş kayıtlarına bakılarak 16'sında (%22) AVN olduğu saptanmıştır. AVN gelişenlerde en küçük tanı yaşı 4 yaş iken en büyük tanı yaşı 19 yaştı. AVN gelişen grupta ortalama tanı yaşı 11 yaş, semptomatik AVN tanısı almayan grupta ortalama tanı yaşı ise 4.5 yaştı. Tanı

yaşının daha büyük olmasının AVN gelişimi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir ($p<0.001$).

AVN gelişen hastaların altısı (%37.5) tedavisine devam etmekteydi. Bu grupta ortalama tedavi yılı 2.6 yıl idi. Bu hastaların 10'u (%62.5) ise tedavisini tamamlamıştı, tedavi biteli ortalama üç yıl olduğu saptandı. Semptomatik AVN tanısı almayan 32 (%59.3) hastanın tedavisi devam etmekteydi, 22 (%40.7) hastanın ise tedavisi bitmişti. AVN varlığına göre hastaların yaşı, tanı yaşı ve tedavi yılları tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: AVN varlığına göre hastaların yaş, tanı yaşı ve tedavi yılı dağılımları.

AVN		Yaş	Tanı Yaşı	Tedavi Yılı
Yok	Sayı (n)	55	55	54
	Ortalama	9,800	6,073	2,6481
	Ortanca	9,000	4,500	2,2500
	Min.	2,5	1,0	,50
	Max.	23,0	16,0	9,00
Var	Sayı (n)	16	16	16
	Ortalama	15,375	10,906	2,6094
	Ortanca	14,500	11,000	2,7500
	Min.	8,0	4,0	1,00
	Max.	24,0	19,0	4,00
	p	,001	,001	,454

AVN gelişen hastaların altısı (%37.5) erkek, 10'u ise (%62.5) kızdı. Semptomatik AVN tanısı almayan hastaların 36'sı (%65.5) erkek, 19'u (%34.5) kızdı. AVN gelişme oranı kızlarda erkeklere göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak fazla bulundu ($p<0.05$).

3.3.2. Avasküler Nekroz ve VDR polimorfizmleri ile ilişki

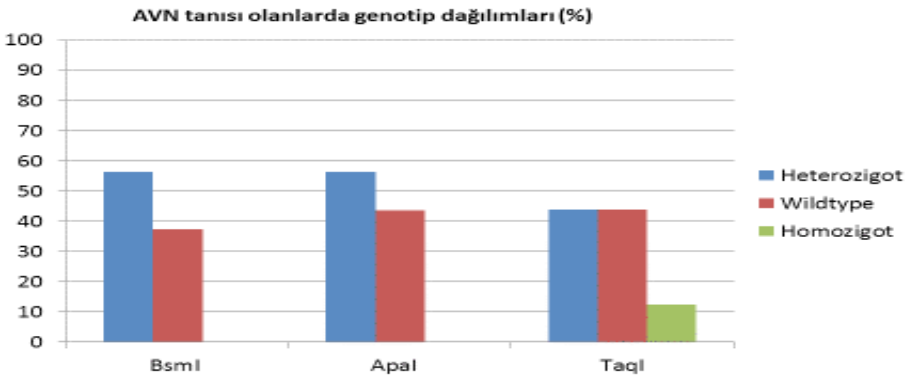
AVN saptanmış 16 hastanın dokuzunda (%56.3) *BsmI* heterozigot genotip, altısında (%37.5) wild type genotip saptandı. Semptomatik AVN tanısı almayan hastaların 35'inde (%63.6) *BsmI* heterozigot genotipi, 15'inde (%27.3) *BsmI* wild type genotip saptandı. AVN gelişimi ile *BsmI* polimorfizmi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0.819$).

AVN tanılı hastaların dokuzunda (%56.3) *ApaI* heterozigot genotipi, yedisinde (%43.7) wild type genotip saptandı, mutant genotipe rastlanmadı.

Semptomatik AVN tanısı almayan hastaların ikisinde (%3.6) homozigot mutant genotip görüldü. Semptomatik AVN tanısı almayan hastaların 36'sında (%65.5) *Apal* heterozigot genotipi, 17'sinde (%30.9) *Apal* wild type genotip saptandı. AVN gelişimi ile *Apal* polimorfizmi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0.731$).

AVN saptanmış olan hastaların ikisinde (%12.4) *TaqI* homozigot mutant genotip, yedisinde (%43.8) *TaqI* heterozigot genotipi, yedisinde (%43.8) wild type genotip saptandı. Semptomatik AVN tanısı almayan hastaların üçünde (%5.5) *TaqI* homozigot mutant genotip, 28'inde (%50.9) *TaqI* heterozigot genotipi, 24'ünde (%43.6) *TaqI* wild type genotip saptandı. AVN gelişimi ile *TaqI* polimorfizmi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0.623$). AVN gelişimine göre hastaların genotip dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir.

Şekil 2: AVN tanısı alan hastaların genotip dağılımı



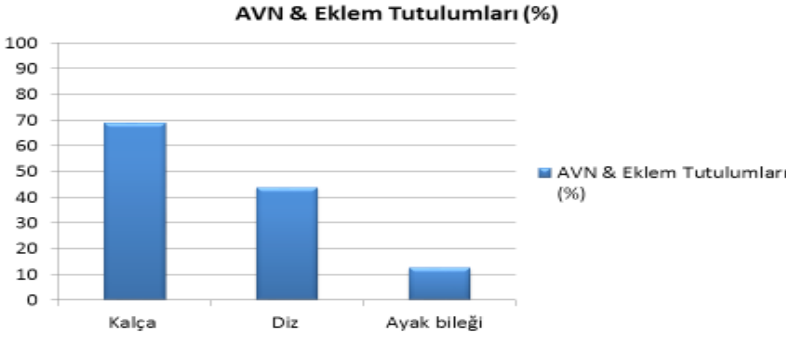
3.3.3. Avasküler Nekrozda Manyetik Rezonans Görüntüleme bulguları

AVN tanısı olan hastalardaki kalça eklem tutulum oranı %68,8 (11/16) iken, kalça eklem tutulumu görülmeyen hastaların oranı %31,2 (5/16) olarak saptandı.

AVN tanısı olan hastalardaki diz eklemi tutulum oranı %43,8 'di (7/16). Bu bulgu kalça eklemi avasküler nekroz tanısı olanların yarısında diz eklemi tutulumunda olduğunu göstermiştir.

AVN tanısı olan hastalardaki ayak bileği eklemi tutulum oranı %12.5 (2/16) olarak bulundu.

Çalışma grubumuzdaki AVN olan hastalarda değerlendirilen eklem tutulum oranları şekil 3'te gösterilmiştir.

Şekil 3: AVN saptanan hastalarda eklem tutulum oranları

3.3.4. AVN ve biyokimyasal değerler ile ilişki

Çalışmamızda değerlendirilen hastalarda AVN gelişimi mekanizmasıyla ilgili olduğu düşünülen 25(OH)D, 1,25(OH)2D, ALP, Ca, P parametreleri çalışıldı.

AVN gelişen hastaların ortalama 25(OH)D ve 1,25(OH)2D değerleri sırasıyla 29.88 ng/ml (RD: 0-10; ciddi eksiklik, 10-24; orta düzey eksiklik, 25-80; optimal düzey, >150; toksisite), 77.05 pg/ml (RD: 17.6-109,4 pg/ml) ve semptomatik AVN tanısı olmayan gruptaki değerler sırasıyla 23.6 ng/ml, 72.5 pg/ml olarak ölçüldü (Tablo 4). Bu parametreler açısından AVN gelişimiyle ilgili olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (sırasıyla $p = 0.283$, $p = 0.869$).

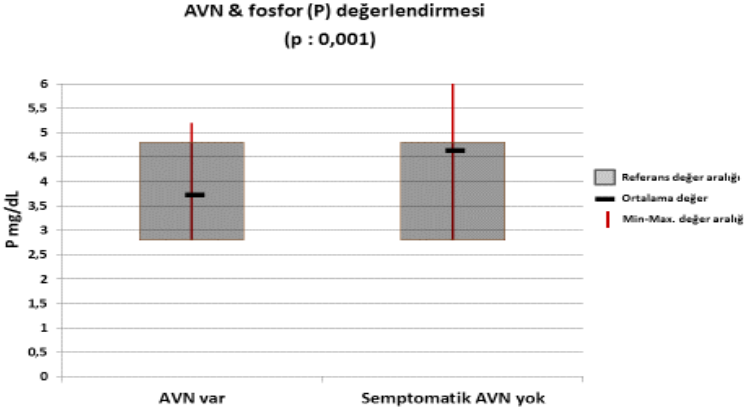
AVN tanılı hastalarda ortalama ALP değeri 149.75 U/L (RD: 0-269 U/L) iken, semptomatik AVN tanısı olmayan hastalarda bu değer 172.4 U/L bulundu. Ortalama Ca değeri 9.6 mg/dl (RD: 8.8-10.8 mg/dl) iken, diğer grupta 9.3 mg/dl saptandı. Her iki parametre için de iki grup arasında istatistiksel açıdan bir fark saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4: AVN varlığına göre biyokimyasal parametreler değerlendirilmesi

AVN		VitD25 (ng/ml)	VitD125	ALP	Ca
Yok	N	55	55	55	55
	Ortalama	23,6	72,5	172,3	9,3
Var	N	16	16	16	16
	Ortalama	29,8	77	149,7	9,6
p		0,283	0,869	0,07	0,793

AVN gelişen grupta ortalama P değeri 3.85 mg/dl (RD: 3.3-5.6 mg/dl) iken semptomatik AVN tanısı almayan grupta bu değer 4.62 mg/dl olarak bulunmuştur (Şekil 4). Bakılan ortalama P değerinin AVN bakımından anlamlı olduğu gözlemlenmiştir ($p=0.001$).

Şekil 4: AVN varlığına göre P seviyeleri ilişkisi



3.3.5. Avasküler Nekrozda genotip ve cerrahi ile ilişki

AVN nedenli opere edilen hastaların tamamını kız hastalar oluşturmaktaydı. *VDR* gen polimorfizmi ile AVN nedenli cerrahi gereksinimi arasındaki ilişki bu grupta az sayıda hasta bulunması nedeni ile değerlendirilmedi.

4. Tartışma

ALL tanılı çocuklarda AVN gelişim riskinin genetik ile ilişkilendirildiği çalışmalar azdır ve belli bir sonuca varılamamıştır. (3-8, 10, 11) ALL hastalarında AVN gelişiminin *VDR* polimorfizmleri ile ilişkisi 2004'te Reilling ve ark. tarafından ilk defa araştırılmıştır (3). *VDR* intron8/exon9 (*BsmI* ve *ApalSites/TaqI* site) ve *VDR FokI* polimorfizmlerinin bakıldığı çalışmada; AVN gelişimi ile *VDR FokI* polimorfizmi ilişkili bulunmuştur (3). Ancak bizim çalışmamızda bakılmış olan *VDR* intron8/exon9 (*BsmI* ve *ApalSites/TaqI* site) polimorfizmleri ile ilişki saptanmamıştır. Literatür araştırmamıza göre; *VDR* geninin bu haplotiplerinin ALL tanılı çocuk hastalarda AVN ile ilişkisi araştırıldığı başka çalışma yoktur.

Bizim çalışmamızda ALL tanılı 71 hastanın 16'sında AVN saptanmıştır. Bu hastalarda *VDR* intron8/exon9 (*BsmI* ve *ApalSites/TaqI* site) çalışılmıştır.

Bunların dokuzunda (%56.3) *BsmI* heterozigot genotip (Bb), dokuzunda (%56.3) *ApaI* heterozigot genotip (Aa), yedisinde (%43.8) *TaqI* heterozigot genotip (Tt), ikisinde (%12.4) *TaqI* homozigot mutant genotip (tt) saptanmıştır. Ancak şimdiye kadar yapılan çalışmalarda da olduğu gibi bu tek nükleotid polimorfizmleri ile AVN arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmamıştır. (3, 12).

Literatürde sağlıklı çocuklarda bakılan *VDR* 3'-end (*BsmI*, *ApaI*, *TaqI*) SNPs ve AVN gelişiminde en önemli faktörlerden biri olan KMD ile etkileşimiyle alakalı çalışmalar mevcuttur ancak az sayıda ve çelişkili sonuçlanmıştır. (12) Bu çelişkili sonuçlar çevresel faktörlere veya Ca alımı gibi farklılıklara bağlanmıştır. Ca alımı aynı seviyede olduğu halde taşıyıcı ve taşıyıcı olmayanlarda anlamlı farklılık bulunmamıştır. (13)

Tantawy ve ark.nın 2016'da yaptığı çalışmada bakılan 40 ALL tanılı çocuk hastada *VDR* gen polimorfizminin KMD ile ilişkisi araştırılmış. *TaqI* heterozigot genotipi yüksek KMD ile anlamı olarak ilişkili bulunmuş. *BsmI* heterozigot genotipi de yüksek KMD ile ilişki yönünde sonuçlar elde edilmiş ancak istatistiksel anlamlılık saptanmamış. (14)

Bizim çalışmamızda geçmiş kayıtları değerlendirilen hastalarda sadece belirli bölgeye yönelik MRG bulunmasına rağmen %22.5 (16/71) gibi yüksek bir oranda AVN olduğu saptanmıştır. Mattano ve ark.nın yaptığı çalışmada ALL hastalarında üç yıllık kümülatif AVN insidansını %9.3 bulurken, başka bir çalışmada çalışmamızda bulunan insidansa daha yakın olarak asemptomatik hastalara da MRG yapılarak %38 hastada AVN (1/3'ü asemptomatik olan) saptanmıştır. Daha düşük oranlarda AVN saptanan çalışmalar da vardır. Bu oranlar sadece semptomatik hastalara görüntüleme yapılmasına bağlanmıştır. AVN hastalığının oranı klinik olarak semptomatik olan hastalarda 1% - %9 arasındadır. (6, 7, 15) Giard ve ark. tarafından 2013 yılında yapılan bir çalışmada 943 ALL tanılı hastanın 24'ünde (%2.5) semptomatik AVN geliştiği gösterilmiştir. (16) Tüm hastaların MRG ile tetkik edildiği başka çalışmalarda ise bu oran %15'e çıkabilmektedir (3). Mattano ve ark.nın 2012'de yaptığı çalışmada tedavinin ilk senesinde %41'inde, ikinci senesinde %47'sinde, üçüncü senesinde %9'unda, dördüncü senesinde %3'ünde AVN gelişmiştir. (17) Patel ve ark.nın yaptığı çalışmada ise KT sonrası ilk üç yılda %11 AVN saptanırken, 10 yıl içinde AVN oranında %16 artış görülmüştür. Bizim çalışmamızda da benzer olarak AVN gelişen hastaların 10'u (%62.5) tedavisini tamamlamıştı ve tedavi bitim sürelerinin ortalama üç yıl olduğu bulundu. Altısı (%37.5) tedavisine devam etmekteydi ve bu grupta AVN gelişme zamanı tedavinin ortalama 2.6 yılında

idi. Hastaların tedavi bitimi sonrasında AVN gelişim oranının daha fazla olduğu görüldü. (18)

Bizim çalışmamızda AVN gelişen grupta ortalama yaş 15.3 yaş, ortalama tanı yaşı ise 10.9 yaş iken semptomatik AVN tanısı almayan grupta ise ortalama yaş 9.8 yaş, bulunmuştur. Tanı yaşının daha büyük olmasının AVN gelişimi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu gösterildi. Yapılan çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir. (19, 20) Bu sonuçlara göre adolesanların kemik büyüme evresinde olduğundan bu yaş grubunun AVN gelişimi için daha hassas olabileceği vurgulanabilir. (21, 22) AVN gelişiminde yaş en önemli risk faktörü olarak çoğu çalışmada gösterilmiştir, bu çalışmalara göre 10 yaşından küçük olan hastalarda AVN oluşma riski daha düşükken 10 yaş üzeri olanlar daha yüksek AVN riski taşımaktadırlar. On yaş altında % 10 AVN görülürken, 10 yaş üzeri ALL hastalarında gelişen AVN oranları %7.4 - %44.6 arası seyretmektedir. (15) Bu yaş ile var olan neden-sonuç ilişkisi diğer bazı çalışmalarda da vurgulanmıştır (19, 20). Mattano ve ark.nın 2000 yılında yaptığı çalışmada 10-20 yaş arası ALL tanılı hastalarda %14.2, 1-9 yaş arası ise %1 AVN saptanmıştır. (15) Aynı araştırmacının 2012'de yaptığı çalışmada AVN'nin ortalama görülme yaşı 14.6 yaş ve kızlarda daha erken olduğu saptanmıştır (14.1 yaş vs 15.4 yaş). AVN oranlarının 16-21 yaş grubunda 10-15 yaş grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (%20 vs%9.9). (17)

Bizim çalışmamızda AVN saptanan hastaların altısı (%37.5) erkek, 10'u ise (%62.5) kızdı. Cinsiyete göre ortalama yaş dağılımları benzer (Erkek: 10.94 yaş/Kız: 11.22 yaş) olan hastalarımızda AVN gelişme oranı kızlarda erkeklere göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p < 0.05$). Benzer olarak Mattano ve ark. tarafından 2012'de yapılan çalışmada erkek hastaların bir sene fazla idame tedavisi almalarına rağmen kız hastalarda anlamlı olarak daha fazla AVN görülmüştür (kız:%15.7 vs erkek: %9.3). Mattano ve ark. tarafından yapılan (17) çalışmaya karşın, daha geniş çaplı olan Kadan-Lottick ve ark.nın yaptığı çalışmada ALL tanılı adolesan yaş grubundaki kız çocuklarda AVN oranının daha yüksek olduğu görülmemiştir, cinsiyet veya yaş ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Buna benzer başka çalışmalarda da cinsiyet farklılığı saptanmamıştır. (20, 22) Bu sonuçlardaki farklılık kullanılmış olan araştırma metotlarına bağlanabilir.

Bizim çalışmamızda ortalama 2.6 tedavi yılında olan hastalarımızın çoğunda 1,25(OH)2D normal seviyede saptanmıştır. Sadece 71 hastanın ikisinde 1,25(OH)2D $< 6\text{pg/ml}$ ölçülmüştür. Bu hastalardan biri tedavisinin birinci yılında, diğeri ise üçüncü yılındaydı. Atkinson ve ark.nın yaptığı bir çalışmada

ise ALL tedavisinin vitamin D metabolizması üzerine olan etkilerinden bahsedilmiştir (24) ve 13 hastanın 12'sinde düşük 1,25(OH)2D seviyesi saptanmıştır. (25) Sluis ve ark.nın yaptığı çalışmada tedavi başladıktan sonra düşen ortalama 1,25(OH)2D seviyesi tedavinin 32. haftasında büyük oranda normale yükseldiği görülmüştür. (26) Teşhis sırasında hastaların %20'sinde 1,25(OH)2D seviyesi normal seviyenin altındayken, 32. haftadan sonra %4.5 hastada düşük seviyede, terapinin son yılında ise tüm hastalarda normal seviyelerde tespit edilmiştir. Çalışmamızda tedavinin ortalama 2,6. yılında olan ve AVN tanılı olan hastalarda bakılan 25(OH)D ve 1,25(OH)2D değerleri ile AVN gelişimi arasında anlamlı ilişkisi bulunmamıştır. Halton ve ark.nın çalışmasında hastalardaki Vitamin D durumu 25(OH)D konsantrasyonlara bakılarak normal olduğu gösterilmiş ama vitamin D aktif komponenti olan 1,25(OH)2D'nin tanı ve tedavinin ilk bir yılında normal sınırların altında seyrettiği saptanmıştır. (27)

Çalışmamızda ortalama 2,6. tedavi yılında ortalama ALP değeri normal sınırlarda bulunmuştur ve AVN gelişimi ile anlamlı olarak ilişkilendirilmemiştir. Sluis ve ark.nın yaptığı çalışmada ise teşhis sırasında kemik formasyonu belirteci ALP' nin seviyesinin düşük olduğu görülürken takiplerde önemli derecede yükseldiği saptanmıştır. (26) Boot ve ark.nın 1999 yılında yaptığı araştırmada da AVN saptanan ALL tanılı hastalarda 14 hastanın altısında düşük ALP seviyeleri saptanmış ancak takipte 1 sene sonraki tetkiklerinde yükseldiği görülmüştür. Tedavi sırasında veya sonrasında ALP düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. (28)

Bizim çalışmamızda 71 hastanın üçünde hipokalsemi görülmüştür. AVN gelişen, tedavinin ortalama 2,6. yılında olan hastalarımızda; ortalama Ca değeri normal sınırlarda sonuçlanmıştır, AVN oluşumu ile anlamlı ilişki bulunmamıştır. Atkinson ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ALL tedavisinin Ca metabolizması üzerine yan etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Hastaların yaklaşık %50 sinde hipokalsemi tespit edildiği belirtilmiştir. (24) Halton ve ark.nın 1996 yılında yaptığı çalışmada ise ALL tanılı hastalarda tanı esnasında normal Ca düzeyleri saptanırken, tedavinin ikinci yılında hafif hipokalsemi görülmüştür. Bir yılın sonunda biyokimyasal durum; kırık insidansı ve KMD ile kıyaslandığında önemli farklılık gözlemlenmemiştir. (27)

Çalışmamızda bakılan ortalama P değerinin AVN gelişimi ile anlamlı ilişkisi olduğu gözlemlenmiştir. AVN gelişen grupta ortalama P değeri 3.85 mg/dl iken semptomatik AVN tanısı olmayan grupta ise bu değer 4.62 mg/dl olarak AVN gelişen gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Sluis ve ark.nın yaptığı

çalışmada ise değerlendirilen tüm ALL hastalarında teşhis sırasında P seviyeleri normal seviyedeysen tedavinin 32. haftasında kayda değer bir düşüş olduğu görülmektedir. (26)

Çalışmamızda AVN ile 25(OH)D,1,25(OH)2D, ALP, Ca değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmamıştır. Mattano ve ark.nın 2012'de yaptığı çalışmada da benzer olarak AVN insidansı ile hastaların bu laboratuvar değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (17)

Bizim çalışma grubumuzda AVN tanısı alan hastalarda en sık tutulum görülen bölge kalça eklemi (%68.8), ikinci sıklıkta diz eklemi (%43.8) olarak bulunmuştur. Multiple tutulumun (≥ 2 eklem) 16 hastanın dördünde (%25) olduğu ve bu hastaların üçünde femur ve diz eklemleri tutulumu birlikteliği, birinde ise femur ve ayak bileği tutulum birlikteliği olduğu görülmüştür. Münster Children's Hospital'da 1989 yılında yapılan prospektif bir çalışmada ALL tanılı AVN gelişen çocuklarda %83 oranında çalışmamıza benzer olarak en sık kalça eklemi tutulumu (unilateral/bilateral femoral baş nekrozu) görülmüştür. (29) Yapılan daha yeni bir çalışmada ise en sık diz eklemi, ikinci sıklıkta kalça eklemi tutulumu görülmüştür. Multiple tutulum da %29.2 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır. (16) Bu sonuçlar ile benzer birçok çalışma (18, 30, 31) olmakla birlikte, multiple tutulum oranının daha yüksek saptandığı başka çalışmalar da bulunmaktadır. (15, 32) Bürger ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada gelişen ilk bulgunun eklem efüzyonu olduğu görülmüştür. 31 hastanın 20'sinde ≥ 2 eklem tutulumu, en çok diz eklemi tutulumu (14 hastada; 24 etkilenmiş diz eklemi) ve ikinci sırada kalça eklemi (11 hastada; 20 etkilenmiş kalça eklemi) tutulumu olduğu saptanmıştır. (33)

Çalışmamızda 16 hastada toplam eklem tutulum sayısı 20 idi, hasta başı ortalama 1.25 eklem tutulumu olduğu saptanmıştır. Patel ve ark.nın yaptığı çalışmada ise hasta başı ortalama 2.4 eklem tutulumu olduğu görülmüştür ve hastaların %71'inde multifokal tutulum ve en sık kalça eklemi, ikinci sıklıkta omuz eklemi gibi yük taşıyan eklem tutulumu olduğu saptanmıştır. (18)

Son yıllarda çocukluk çağı ALL tedavisinde başarı oranları arttıkça, ALL tedavisi görerek hayatta kalan çocuk sayısında da artış kaydedilmiştir. Sağ-kalım oranları arttıkça tedavinin erken ve geç yan etkilerinin ortaya çıkması yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte, sonuçta tedavi ilişkili yan etkilerin erken tespiti ve sağaltımı giderek önem kazanmaktadır. Bu nedenle ALL tanılı hastalar periyodik olarak değerlendirilmeli ve yaşamlarının geri kalanını daha sağlıklı yaşayabilmeleri için erken ve gerekli multidisipliner tedavi yaklaşımlarında bulunulmalıdır.

ALL tedavi sırasında ve sonrasında uygulanabilecek, bireysel sitogenetik özelliklere uygun ve kanıta dayalı, uygun KT ajanlarını, ameliyat endikasyonlarını ve kemik metabolizması düzenleyici destek tedavilerini kapsayan tedavi rehberleri oluşturulmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle AVN gelişiminin ALL hastalarındaki farmakogenetik mekanizmasını araştıracak daha kapsamlı çalışmaların yapılması büyük öneme sahiptir.

KAYNAKÇA

1. Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:83.

2. Mostoufi -Moab S, Brodsky J, Isaacoff EJ, Tsampalieros A, Ginsberg JP, Zemel B, et al. Longitudinal assessment of bone density and structure in childhood survivors of acute lymphoblastic leukemia without cranial radiation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3584-92

3. Relling MV, Yang W, Das S, et al. Pharmacogenetic risk factors for osteonecrosis of the hip among children with leukemia. *J Clin Oncol* 22: 3930-3936, 2004

4. Kawedia JD, Kaste SC, Pei D, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic determinants of osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011; 117(8): 2340–7. quiz 556. Epub 2010/12/15.

5. te Winkel ML, van Beek RD, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Uitterlinden AG, Hop WCJ, Pieters R, and van den Heuvel-Eibrink MM. Pharmacogenetic risk factors for altered bone mineral density and body composition in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2010;95:752-759. doi:10.3324/haematol.2009.016303.

6. French D, Hamilton LH, Mattano LA, Jr, et al. A PAI-1 (SERPINE1) polymorphism predicts osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2008;111(9):4496–4499.

7. Bond J, Adams S, Richards S, Vora A, Mitchell C, Goulden N. Polymorphism in the PAI-1 (SERPINE1) gene and the risk of osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011 Sep 1;118(9):2632-3. doi: 10.1182/blood-2011-05-355206.

8. van Beek RD, Bezemer DD, Meijerink JP, de Muinck Keizer-Schrama SM, Haas OA, Te Winkel L, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink M. Repeats in the kringle IV encoding domains in the Apo(a) gene and serum lipoprotein(a)

level do not contribute to the risk for avascular necrosis of the bone (AVN) in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2006 May;20(5):879-80.

9. Israni N, Goswami R, Kumar A, Rani R. Interaction of vitamin D receptor with HLA DRB1 0301 in type 1 diabetes patients from North India. *PLoS ONE* 4 2009:e8023.

10. Bernbeck B, Mauz-Körholz C, Zotz RB, Göbel U. Metylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and glucocorticoid intake in children with ALL and aseptic osteonecrosis. *Klin Padiatr*. 2003 Nov-Dec;215(6):327-31.

11. Kechli AM, Wilimas JA, Pui CH, Park VM, Tonkel S, Deitcher SR. Factor V Leiden and other hypercoagulable state mutations are not associated with osteonecrosis during or after treatment for pediatric malignancy. *J Pediatr*. 1999 Mar;134(3):310-4.

12. Sainz J, Van Tornout JM, Loro ML, Sayre J, Roe TF, Gilsanz V. Vitamin D-receptor gene polymorphisms and bone density in prepubertal American girls of Mexican descent. *N Engl J Med*. 1997;337(2):77-82.

13. te Winkel ML, van Beek RD, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Uitterlinden AG, Hop WCJ, Pieters R, and van den Heuvel-Eibrink MM. Pharmacogenetic risk factors for altered bone mineral density and body composition in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2010;95:752-759. doi:10.3324/haematol.2009.016303.

14. Tantawy M, Amer M, Raafat T, Hamdy N. Vitamin D receptor gene polymorphism in Egyptian pediatric acute lymphoblastic leukemia correlation with BMD. *Meta Gene*. 2016 Mar 30;9:42-6. doi: 10.1016/j.mgene.2016.03.008. PMID: 27114922; PMCID: PMC4833050.

15. Mattano LA Jr, Sather HN, Trigg ME, et al. Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: A report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 18:3262-3272, 2000

16. Girard P, Auquier P et al. Symptomatic osteonecrosis in childhood leukemia survivors: prevalence, risk factors and impact on quality of life in adulthood *Haematologica* 2013;98. doi:10.3324/haematol.2012.081265. The online version of this paper has a Supplementary Appendix.

17. Mattano Jr , Devidas M. Alternate-Week versus Continuous Dexamethasone Scheduling on the Risk of Osteonecrosis in Acute Lymphoblastic Leukemia: Results from the CCG-1961 Randomized Cohort Trial *Lancet Oncol*. 2012 September ; 13(9): 906–915. doi:10.1016/S1470-2045(12)70274-7.

18. Patel B, Richards SM, Rowe JM, Goldstone AH, Fielding AK. High incidence of avascular necrosis in adolescents with acute lymphoblastic leukemia: a UKALL XII analysis. *Leukemia*. 2008;22(2):308-12.

19. Bernbeck B, Mauz-Korholz C, Zotz RB, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and glucocorticoid intake in children with ALL and aseptic osteonecrosis. *Klin Padiatr* 215:327-331, 2003

20. Lackner H, Benesch M, Moser A, et al. Aseptic osteonecrosis in children and adolescents treated for hemato-oncologic diseases: A 13-year longitudinal observational study. *J Pediatr Hematol Oncol* 27:259-263, 2005

21. Alikasifoglu A, Yetgin S, Cetin M, et al. Bone mineral density and serum bone turnover markers in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Comparison of megadose methylprednisolone and conventional-dose prednisolone treatments. *Am J Hematol* 2005;80:113–118.

22. Mont MA, Ulrich SD, Seyler TM, Smith JM, Marker DR, McGrath MS, Hungerford DS, Jones LC. Bone scanning of limited value for diagnosis of symptomatic oligofocal and multifocal osteonecrosis. *J Rheumatol*. 2008;5:1629–1634

23. Tauchmanova L, De Rosa G, Serio B et al. Avascular necrosis in long-term survivors after allogeneic or autologous stem cell transplantation. A single center experience and a review. *Cancer*, 2003; 97: 2453–61

24. Atkinson SA, Fraher L, Gundberg CM, Andrew M, Pai M, Barr RD. Mineral homeostasis and bone mass in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *J Pediatr* 1989, 114, 793±800.

25. Halton JM, Atkinson SA, Fraher L, Wehber CE, Cockshott WP, Tam C, Barr RD 19YS Mineral homeostasis and bone mass at diagnosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pcdiatr* 126557-564.

26. van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM, Hahlen K, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia doi:10.1067/mpd.2002.125728

27. Halton JM, Atkinson SA, Fraher L, Webber C, Gill GJ, Dawson S, et al. Altered mineral metabolism and bone mass in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res* 1996;11:1774-83.

28. Boot AM, van den Heuvel-Eibrink MM, Hahlen K, et al. Bone mineral density in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Cancer*. 1999;35(12):1693–1697.

29. Bömelburg T, von Lengerke HJ, Ritter J. Aseptic osteonecroses in the treatment of childhood acute leukaemias. *Eur J Pediatr*. 1989 Oct;149(1):20-3.

30. Burger B, Beier R, Zimmermann M, et al. Osteonecrosis: A treatment related toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) Experiences from trial ALL-BFM 95. *Pediatr Blood Cancer* 44:220-225, 2005

31. Tragiannidis A, Athanassiadou F, Papageorgiou T, Petsatodis G, Sidi V, Kolouskas D. Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia : a 10 year study from Northern Greece. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(5):764.

32. Strauss, A.J., Su, J.T., Dalton, V.M., Gelber, R.D., Sallan, S.E. & Silverman, L.B. (2001) Bony morbidity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 19, 3066–3072.

33. Bürger et al. Osteonecrosis: A Treatment Related Toxicity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)—Experiences From Trial ALL-BFM 95

