

# DAHİLİ TIP BİLİMLERİ TANI VE TEDAVİ

*Editörler*

Doç. Dr. Hakan Kaya

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Kafadar

Sağlık Bilimleri


ISBN: 978-2-38236-100-9




9 782382 361009




LIVRE DE LYON

 [livedelyon.com](http://livedelyon.com)

 [livedelyon](https://twitter.com/livedelyon)

 [livedelyon](https://www.instagram.com/livedelyon)

 [livedelyon](https://www.linkedin.com/company/livedelyon)



LIVRE DE LYON

Lyon 2021

# DAHİLİ TIP BİLİMLERİ

**Tanı ve Tedavi**


**Editörler**


**Doç. Dr. Hakan Kaya & Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Kafadar**



**LIVRE DE LYON**

Lyon 2021

**Editörler/Editors** • Doç. Dr. Hakan Kaya  ORCID 0000-0002-5925-5150

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Kafadar  ORCID 0000-0002-6844-7517

**Kapak Tasarımı/Cover Design** • Aruull Raja **Birinci**

**Baskı/First Published** • Ocak/January 2021, Lyon

**ISBN:** 978-2-38236-100-9

**© copyright**

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

The chapters in this book have been checked for plagiarism by  intihal.net

**Publisher** • Livre de Lyon

**Address** • 37 rue marietton, 69009, Lyon France

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

**e-mail** • [livredelyon@gmail.com](mailto:livredelyon@gmail.com)



## ÖN SÖZ

### Değerli Bilim İnsanları,

**Önce, zarar verme!**, "Primum non nocere"

Bu ilkeye bağlı kalarak ve mezun olurken okuduğu hekimlik andı "...İnsan hayatına, kesinlikle saygı göstereceğime,..." tüm kurallarına bağlı kalarak görevini bir ibadet aşkıyla yerine getiren hekimlerimizi alkışlıyoruz. Tarihin belirli dönemlerinde toplumların karşılaştığı zorluklarla mücadele etmede hekimler önemli görevler üstlenmişlerdir. Dünyayı derinden etkileyen COVID-19 pandemi sürecinde hekimlerle birlikte tüm sağlık çalışanlarının gayretli çalışmaları tüm dünya tarafından ilgi ve takdirle izlenmektedir.

Bu süreçte COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hayatını kaybederek "Görev Şehidi" olan birçok sağlık çalışmamız olmuştur.

İnsanlığın hizmetine sunulan faydalı çalışmaların tamamı çok değerlidir. Dahili Bilimlerle ilgili bu değerli çalışmaların kitap haline getirilerek insanlığın hizmetine sunulması literatüre katkı sağlayacaktır.

"Dahili Tıp Bilimleri'nde Tıbbi Tanı ve Tedavi Yöntemleri" başlıklı kitabımızı siz değerli okurlarımızla paylaşmanın gururunu yaşıyoruz.

Öncelikle, bu güzel çalışmaya katkı sağlayan tüm yazarlarımız olmak üzere, görevlerini özveri ile yerine getiren sayın hakemlerimize ve yayın koordinatörlerine teşekkür ederiz.

**"Görev Şehidi Sağlık Çalışanlarını"** rahmet ve saygıyla anıyoruz.

**Doç. Dr. Hakan Kaya ve Dr. Öğretim Üyesi. Hüseyin Kafadar**



## İÇİNDEKİLER

<b>ÖN SÖZ</b> .....	<b>I</b>
<b>Bölüm I R. Tütüncü Toker &amp;A. Topak &amp;K. Dinç</b>	
DCC GENİNDE YENİ NONSENSE MUTASYONU OLAN KONJENİTAL AYNA HAREKETİ BOZUKLUĞU.....	<b>1</b>
<b>Bölüm II B. Yılmaz Çankaya</b>	
ARTROGRAFI ÖNCESİ İNTRAARTİKÜLER ENJEKSİYONA ULTRASON KLAVUZLUĞUNDA TEKNİK YAKLAŞIM.....	<b>7</b>
<b>Bölüm III F. Durankuş</b>	
OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUKLARI VE MİKROBİYATA.....	<b>15</b>
<b>Bölüm IV F. Kurt Çolak</b>	
GENETİK DANIŞMA NEDİR?.....	<b>27</b>
<b>Bölüm V A. Önmez</b>	
HİPOGLİSEMİ VE DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI.....	<b>35</b>
<b>Bölüm VI M. E. Parlak</b>	
ÇOCUKLARDA AKUT OTİTİS MEDIA.....	<b>45</b>
<b>Bölüm VII S. Eroğlu</b>	
GERÇEK NÖROJENİK TORASİK ÇIKIŞ SENDROMU.....	<b>57</b>
<b>Bölüm VIII S. Taşar</b>	
ÇOCUKLUK ÇAĞI TİROİD HASTALIKLARINA GENEL BAKIŞ.....	<b>69</b>




### DCC GENİNDE YENİ NONSENSE MUTASYONU OLAN KONJENİTAL AYNA HAREKETİ BOZUKLUĞU


*Congenital Mirror Movement Disorder With Novel Nonsense Mutation in  
The DCC Gene*

**Rabia Tütüncü Toker<sup>1</sup>&Ali Topak<sup>2</sup>&Kemal Dinç<sup>3</sup>**


<sup>1</sup>(Uzm Dr.),Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği,  
Bursa, Türkiye, e-mail: rtutuncutoker@gmail.com

 ORCID 0000-0002-3129-334X

<sup>2</sup>(Uzm Dr.), Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas EAH, Tıbbi Genetik  
Kliniği, Bursa, Türkiye, e-mail: at204986@hotmail.com

 ORCID 0000-0002-6290-1141

<sup>3</sup>(Uzm Dr.), Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas EAH,Çocuk Sağ. ve Hast.  
Kliniği, Bursa, Türkiye, e-mail:drkemaldinc@hotmail.com

 ORCID 0000-0003-1490-1902

#### 1. Giriş

Gelişimsel hareket bozuklukları, çocukluğun herhangi bir döneminde başlayan, genellikle iyi huylu olduğu düşünülen hareket bozukluklarıdır. Oluşum mekanizmaları bilinmemek ile birlikte olgunlaşmakta olan beyindeki bir takım değişiklikler ya da henüz tam gelişmemiş nöronal ağlar üzerinde durulmaktadır (1) . Ayna hareket bozukluğu, bu gelişimsel hareket bozukluklarından biridir. Ayna hareket bozukluğu, homolog kasların aktivasyonu yoluyla vücudun bir tarafının istemli hareketlerini taklit eden vücudun ayna görüntüsündeki diğer tarafın istemsiz hareketlerini ifade etmektedir. Bu hareketler tüm ekstremitelerde olabilmek ile birlikte en sık ellerde gözlenmektedir ve her iki elin bağımsız olarak hareket etmesini gerektiren görevlerde zorluklara neden olabilmektedir (2). Ayna hareket bozukluğunun diğer sendromlarla birlikte olmadığı konjenital formu nadirdir. Konjenital ayna hareket bozukluğunda, *DCC*, *RAD51* ve *DNAL4* adı verilen genlerdeki mutasyonlar tanımlanmıştır (3,4). Bu genlerin mutasyonlarının bu yapıları nasıl etkilediği çok açık değildir. Burada nadir görülen konjenital ayna hareket bozukluğunu ve bu bozukluğa yol açan *DCC* genindeki yeni bir mutasyonu sunmayı amaçladık.

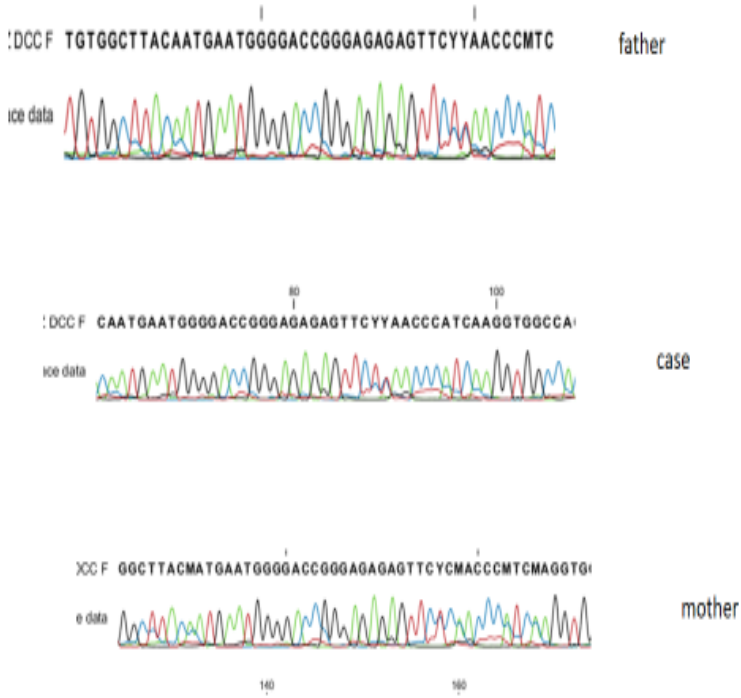


## 2. Olgu Sunumu

On beş yaşındaki kız çocuğu, her iki elini bağımsız kullanmak istediğinde ortaya çıkan güçlük ile Çocuk Nöroloji Bölümü'ne başvurdu. Öyküsünden; okulda flüt çalamadığı, bilgisayar klavyesini kullanmakta sorun yaşadığı, bir elini kullandığında diğer elinde aynı hareketin istemsiz olarak olduğu öğrenildi. Her iki elini bağımsız kullanmak istediğinde ortaya çıkan zorluğu ilk kez 8 yaşında farkettiği, bu yakınmasının yaşla birlikte arttığı, daha önce bu yakınma ile hekime başvurmadığı öğrenildi. Hastanın prenatal, natal ve postnatal özgeçmişinde bir özellik yoktu. Nöromotor gelişim basamakları yaşlarına uygundu. Geçirilmiş cerrahi yada travma öyküsü yoktu. Hastanın nörolojik muayenesinde bilinç açık, oryante, koopereydi. Fasiyel asimetri yoktu. Kranial sinirler kabaca intaktı, derin tendon refleksleri normaldi, patolojik refleks yoktu, üst ve alt ekstremitte proksimal ve distal kas gücü normaldi. Serebellar testler normaldi. Hastanın bir eline istemli hareket yaptırıldığında, karşı ekstremitedeki elde aynı hareket istemsiz olarak ortaya çıkıyordu. Hastaya Kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG) yapıldı. Normal olarak bulundu. Sinir ileti incelemeleri normal sınırlarda bulundu. Elektromiyografi (EMG), hastanın uyumu sağlanamaması ve testi devam ettirmek istememesi nedeni ile tamamlanamadı. Hastaya ayna hareket bozukluğu için genetik analiz yapıldı.

### **Mutasyon analizi:**

Periferik kan lenfositlerinden standart teknikler kullanılarak DNA izole edildi. Hastaya WES (Whole exome sequencing-Tüm Ekzon Dizileme) yapılarak *DCC* geninde (NM\_005215.3) c.1543 C>T (p.Gln515\*) heterozigot nonsense mutasyon tespit edildi. Bu mutasyonun polimorfizm ve mutasyon veritabanları olan HGMD (İnsan Gen Mutasyon Veritabanı), ExAC (Exome Aggregation Consortium) veya 1000G(1000 Genomes Project)'da bulunmadığı belirlendi. Mutasyonun patojenitesinin yorumlanması için mutation taster, Varsome ve İnter Var varyant yorumlama programları kullanıldı. Mutasyonun olduğu bölge için primer dizayn edilerek mutasyon sanger dizilemesi ile doğrulandı. Hastanın anne ve babasında bu mutasyonu taramak için sanger dizilemesi yapıldı. Hastanın babasında da aynı mutasyon tespit edildi. (Resim 1)



Resim 1: Hasta, Anne ve Babanın Sanger Dizileme Görüntüleri

### 3. Tartışma

Ayna hareket bozukluğunun oluş mekanizması açık değildir. Çocuklukta gözlenmesi immatür beyin ile açıklanmaya çalışılmak ile birlikte, konjenital formlarının erişkinlik döneminde de kalıcılık göstermesi bu durumun farklı mekanizmalarla ortaya çıkan anormal bir durum olduğunu düşündürmektedir (2). Klinik olarak hastalarda özellikle üst ekstremitelerde distallerinde elleri bağımsız olarak kullanmak istediklerinde zorluk yaşandığı görülmüştür. Örneğin sağ el istemli hareket edilmek istendiğinde sol elde de aynı hareket simetrik olarak ortaya çıkmaktadır (4). Konjenital ayna hareket bozukluğu için *DCC*, *RAD51* ve *DNAL4* genlerindeki mutasyonlar tanımlanmıştır. Bizim hastamızda, daha önce veritabanlarında tanımlanmamış nonsense mutasyon *DCC* geninde gösterilmiştir. *DCC* geni, nöronların akson göçüne rehberlik eden netrin 1 reseptörü olan proteini kodlar. Konjenital ayna hareket bozukluğu patogeneğinde, iki motor korteks arasında anormal interhemisferik inhibisyon; motor planlama ve motor uygulamada fonksiyonel değişiklik ve / veya ipsilateral kortikospinal sistemin anormal kalıcılığı olmak üzere üç mekanizma üzerinde

durulmaktadır (5). Literatürde *DCC* genindeki mutasyonlar az sayıda vakalarda tanımlanmıştır (6). Bizim hastamızda *DCC* geninde yeni daha önce tanımlanmamış bir nonsense mutasyon bulunmuştur. Hastamızda bu mutasyonun genotip-fenotip korelasyonu açıktır. Ancak asemptomatik babasının aynı genotipe sahip olmasına rağmen fenotipik olarak klinik özellikler bulunamamıştır. Hastamızın aynı mutasyona sahip olan babasının etkilenmemiş olması *DCC* geninin değişken ekspresyonundan kaynaklanıyor olabilir. Bilgilerimiz henüz bunu açıklamak için yeterli değildir.

#### **4. Sonuç**

Konjenital ayna hareketi bozukluğu nadir görülmektedir. İleride yapılacak nörofizyoloji ve genetik alanındaki çalışmalar ile bu bozukluk daha iyi anlaşılabilir olacaktır.

Hastanın kendisinden ve ebeveynlerinden yazılı onam alınmıştır.

## Kaynaklar


1. Bonnet C, Roubertie A, Doummar D, Bahi-Buisson N, De Cock VC, Roze E. Developmental and benign movement disorders in childhood. *Movement Disorders*, 2010;25,1317–1334. <https://doi.org/10.1002/mds.22944>
2. Cox BC, Cincotta, M, Espay AJ. Mirror movements in movement disorders: a review. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements (New York, N.Y.)*, 2012;2,1–8. <https://doi.org/10.7916/D8VQ31DZ>
3. Franz EA, Chiaroni-clarke R, Woodrow S, Glendining KA, Jasoni CL, Robertson SP, Markie, D. (). *Journal of the Neurological Sciences* Congenital mirror movements : Phenotypes associated with DCC and RAD51 mutations. *Journal of the Neurological Sciences*, 2015;351(1–2),140–145. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.03.006>
4. Galléa C, Popa T, Billot S, Méneret A, Depienne C, Roze E. Congenital mirror movements: A clue to understanding bimanual motor control. *Journal of Neurology* 2011;258(11),1911–1919. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6107-9>
5. Gallea C, Popa T, Hubsch C, Valabregue R, Brochard V, Kundu, P, Roze E.. RAD51 deficiency disrupts the corticospinal lateralization of motor control. *Brain*, 2013;136(11),3333–3346. <https://doi.org/10.1093/brain/awt258>
6. Bierhals T, Korenke GC, Baethmann, M, Marín LL, Staudt M, Kutsche K. Novel DCC variants in congenital mirror movements and evaluation of disease-associated missense variants. *European Journal of Medical Genetics*, 2018;61(6),329–334. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.01.010>



# ARTROGRAFI ÖNCESİ İNTRAARTİKÜLER ENJEKSİYONA ULTRASON KLAVUZLUĞUNDA TEKNİK YAKLAŞIM

**Bahar Yılmaz Çankaya**

(Dr. Öğr. Üyesi), Atatürk Üniversitesi Erzurum, Türkiye,  
e-mail: dr.bycankaya@gmail.com

 ORCID 0000-0001-5395-3276

## 1. Giriş

Eklem içi enjeksiyon tanıdan tedaviye kadar birçok sebep için yapılabilir. Özellikle osteoartrit hastalarında, ağrı tedavisi ve fonksiyonel düzelme için kortikosteroid ve analjezik enjeksiyonu, kartilaj hastalıklarında plateletten zengin plazma enjeksiyonu ve ganglion kistlerinin aspirasyonu gibi tedavi edici yöntemler için kullanılabilir (1,2). Eklem enjeksiyonu, tedavi dışında, intraartiküler patolojilerin tanısı için de kullanılabilir. Eklem içi ligamanların rüptürü, osteokondral defektler, impingement, adheziv kapsülit ve loose body tanılarında artrografik yöntemler kullanılmaktadır (3,4). Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik rezonans görüntüleme (MR) artrografi gibi tanısal yöntemler için eklem mesafesine kontrast madde enjeksiyonu yapılabilir<sup>5</sup>. Artrografi, kas iskelet radyolojisinde uzun yıllardır önemli bir teknik olmuştur ve eklem yapılarının ayrıntılı değerlendirmesi için bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır (3). Enjeksiyon işlemi için floroskopi ve ultrasonografi kullanılan tekniklerdendir (5). Ultrason son zamanlarda real-time görüntüleme ile radyasyon içermeyen bir teknik olarak yaygın kullanılmaya başlanmıştır (6). Ultrason kılavuzluğunda yapılan enjeksiyonlar için işlem öncesi eklem değerlendirilmesi, iğne yönünün planlanması, hedef bölgeyi belirlemek ve kaçınılması gereken bitişik nörovasküler yapıları ve tendonları lokalize etmek için kullanılır (3,5). Bu teknikle iğne kemikle temas edene kadar ilerletilir, böylece yerleştirme için bir derinlik sınırı sağlar ve potansiyel olarak işlemin güvenliğini artırır. Dahası, bu yaklaşım fibrokartilajlarının zarar görme ihtimalini azaltır. Son olarak, bu teknikle, iğnenin transdüserine dikey olarak değil teğetsel olarak ilerlemesi ile en iyi şekilde eklemle ilerleme sağlar (3).

Nitekim, artrografi gerçekleştirmek için ultrason rehberliği artık birçok uzman tarafından floroskopiye tercih edilmektedir (5). Tüm artrografik işlemlerde işlem bölgesinde asepsi ve antisepsiyi içeren bir sterilizasyon tekniği ile yapılmalıdır (5). Eklem içi enjeksiyonlar için komplikasyon oranı düşüktür. Enjeksiyon yerinde ağrı ve kanama dahil en sık bildirilen komplikasyonlar kolaylıkla yönetilir. Septik artrit gibi daha ciddi komplikasyonlar son derece nadirdir ve 10.000 vakada 1'den daha azında görülür (5). Kıkırdak bozulması ve tendon hasarı gibi potansiyel yerel yan etkiler tam olarak anlaşılmamıştır (5,6). İşlem başarısını artıran en önemli kurallar hasta pozisyonu, iğne trasesi ve prob pozisyonlarının doğru belirlenmesi ve işlemi uygulayan hekimin enjeksiyon tecrübesidir. Bu işlem dikkat gerektiren bir işlemdir. Bu nedenle enjeksiyon sürecinin doğru tanımlanması ve doğru uygulanması gerekmektedir.

**Gereçler:**100 cc serum fizyolojik, MR kontrast madde, BT kontrast madde, İnsülin enjektörü, 20cc enjektör, Gazlı bez/batikon, Steril eldiven, Steril prob kılıfı, Damar yolu (Resim 1)



**Resim 1:** Enjeksiyon gereçleri

## **2. Yöntem:**

### **2.1. Kontrast maddenin hazırlanması;**

#### **MR artrografi için;**

- 100cc serum fizyolojik içerisine 0,5 cc MR kontrast madde verilir.
- 20cc steril enjektör içerisine hazırladığımız karışım alınır.
- 

#### **MR artrografi+BT artrografi için;**

- 100 cc serum fizyolojik içerisine 0,75cc MR kontrast madde verilir.
- 20 cc enjektör içerisine 5 cc CT kontrast maddeden 15 cc dilüe ettiğimiz MR kontrast maddeden alınır.

### **2.2. İşlem Öncesi Hazırlık;**

- Enjeksiyon yapılacak eklem antiseptik solüsyon ile steril edilir.
- Lineer transducere steril ultrason prob kılıfı geçirilir veya ultrason probu steril hale getirilir.
- Girişimsel işlemi yapacak ekibin steril eldiven kullanması gerekiyor.
- Ultrasonda lineer prob (5-12 MHz) ve MSK modu seçilir.

#### **2.2.1. Omuz Eklemi İçin;**

Glenohumeral eklem enjeksiyonları genellikle teşhis ve tedavi amaçlı olarak yapılır. En yaygın kullanılan görüntü kılavuzlu yaklaşımlar, anterior (Schneider tekniği), rotator interval ve posterior yaklaşımlardır. Bu yaklaşımlardan ilk ikisi, için en yaygın kullanılan teknikler floroskopik tekniklerdir<sup>5</sup>. Biz bu nedenle ultrasonografik olarak en yaygın kullanılan posterior yaklaşımı anlatacağız (Resim 2).

- Hasta dik oturur pozisyonda yerleştirilir.
- Linear prob infraspinatus kasına paralel yerleştirilir.
- Humerus başı ve glenoid kemik arasında eklem boşluğu görülür.



- İğnemiz probumuzun yaklaşık 1cm uzağından, yaklaşık 45 derecelik açı ile ve probun uzun aksına paralel olacak şekilde ilerletilir.
- Posterior yaklaşımda hedef iğnemizin humerus başı ile glenoid kemik arasına yerleştirilmesidir.
- Yaklaşık 10-15cc (12 cc) arasında hazırladığımız dilüe kontrast madde enjekte edilir.



**Resim 2:** Hasta, ultrason probu ve iğne pozisyonları

### 2.2.2. Ayak Bileği Eklemi İçin;

Tibiotalar eklem enjeksiyonunda anterolateral ve lateral eklem enjeksiyon yaklaşımları mevcuttur. Biz en pratik ve yaygın kullanılan anterolateral eklem enjeksiyonunu anlatacağız (Resim 3).

- Hasta sedye üzerinde oturur pozisyonda durur ve işlem yapılacak ayak için ayak tabanı sedyeye paralel yerleştirilir.
- Lineer prob tibia diafizine paralel olacak şekilde eklem üzerine yerleştirilir.
- Tibia epifizi ve talus domu arasından eklem boşluğu görülür.
- İğnemiz probumuzun yaklaşık 1cm uzağından,yaklaşık 45 derecelik açı ile ve probun uzun aksına paralel olacak şekilde ilerletilir.
- Hedef iğnemizin tabiotalar eklem boşluğuna yerleştirilmesidir.
- Yaklaşık 3-5cc (4 cc) arasında hazırladığımız dilüe kontrast madde enjekte edilir.



**Resim 3:** Hasta, ultrason probu ve iğne pozisyonları

### **2.2.3. Dirsek Eklemi İçin;**

Dirsek eklemi için humeroradial, posterior ve transtriceps yaklaşımları kullanılabilir. Biz en çok kullanılan lateral humeroradial kompartman yaklaşımını anlatacağız (Resim 4).

- Hasta sedye yanında sedyeye vücudunun yan tarafı gelecek şekilde oturtulur.
- Humerus sedye üzerine paralel şekilde yerleştirilir.
- Ön kol 90 derece fleksiyonda ve baş parmak yukarıda olacak şekilde yerleştirilir.
- Lineer prob radius diafizine paralel olacak şekilde radius başında eklem üzerine yerleştirilir.
- Radius başı ile kapitellum arasından eklem boşluğu görülür.
- İğnemiz probumuzun yaklaşık 0,5 cm uzağından, ortalama 45 derecelik açı ile ve probun uzun aksına paralel olacak şekilde ilerletilir.
- Lateral yaklaşımda hedef radiokapitellar eklem boşluğunda iğnemizin radius başına uzanmasıdır.
- Yaklaşık 3-5cc (4 cc) arasında hazırladığımız dilüe kontrast madde eklem aralığına enjekte edilir.



**Resim 4:** Hasta pozisyonu

#### **2.2.4. El Bileği Eklemi İçin;**

El bileğinde radiokubital ekleme, mediokarpal bölgeye ve radiokarpal eklem düzeylerine enjeksiyon yapılabilmektedir. Biz özellikle triangular fibrokartilaj hasarı ve interkarpal ligaman hasarını en iyi gösteren radiokarpal eklem enjeksiyonunu anlatacağız (Resim 5).

- Hasta sedye yanında yüzü sedyeye dönük yerleştirilir.
- El bileği altına mümkünse bileğin hafif fleksiyonda durmasına yardımcı olacak aparat yerleştirilir.
- El bileği hafif ulnar deviasyona getirilir.
- Lineer prob radius diafizine paralel olacak şekilde distal radius epifizi üzerine yerleştirilir.
- Radiokarpal eklem mesafesi görülür.
- İğnemiz probumuzun yaklaşık 0,5 cm uzağından,yaklaşık 45 derecelik açı ile ve probun uzun aksına paralel olacak şekilde ilerletilir.
- Hedef iğnemizin radiokarpal eklem boşluğunda radius distal epifizine ulaşmasıdır.
- Yaklaşık 2-4cc (3 cc) arasında hazırladığımız dilüe kontrast madde enjekte edilir.



**Resim 5:** Hasta, ultrason probu ve iğne pozisyonları

### 3. Sonuç

- Ultrason gerçek zamanlı bir tetkik olduğu için işlem öncesinde eklem, eklem komşuluğu ve işlem sırasında iğne trasesi daha iyi değerlendirilebilir.
- Hastayı radyasyondan korur ve daha efektif bir enjeksiyon sağlar.
- Ultrason kılavuzluğunda enjeksiyon gereksiz işlem tekrarlarını azaltmakta ve hasta konforu sağlamaktadır.

## Kaynaklar


1. Ju BL, Weber KL, Khoury V. Ultrasound-Guided Therapy for Knee and Foot Ganglion Cysts. *J Foot Ankle Surg.* 2017;56(1):153-157.
2. Vannini F, Di Matteo B, Filardo G. Platelet-rich plasma to treat ankle cartilage pathology - from translational potential to clinical evidence: a systematic review. *J Exp Orthop.* 2015;2(1):2.
3. Lungu E, Moser TP. A practical guide for performing arthrography under fluoroscopic or ultrasound guidance. *Insights Imaging.* 2015;6(6):601-610.
4. Masala S, Fiori R, Bartolucci DA, et al. Diagnostic and therapeutic joint injections. *Semin Intervent Radiol.* 2010;27(2):160-171.
5. Rastogi AK, Davis KW, Ross A, Rosas HG. Fundamentals of Joint Injection. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;207(3):484-494.
6. Lohman M, Vasenius J, Nieminen O. Ultrasound guidance for puncture and injection in the radiocarpal joint. *Acta Radiol.* 2007;48(7):744-747.

# OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUKLARI VE MİKROBİYATA

## *Autism Spectrum Disorders And Microbiota*

**Ferit Durankuş**

(Uz.Dr.), Medeniyet Üniversitesi, İstanbul, Türkiye, e-mail: feritdr35@gmail.com

 ORCID 0000-0002-3337-8419

### 1. Giriş

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) nörogelişimsel bir bozukluk olup, sosyal iletişimde bozulma ve tekrarlayan basmakalıp davranışların varlığı ile karakterize bir hastalıktır. OSB'de davranışsal anormallikler yelpazesine ek olarak, nöbetler, anksiyete, uyku bozukluğu ve metabolik bozukluklar gibi komorbiditeler sık rastlanır (1–3). OSB'deki beyin değişiklikleri şunları içerir: prefrontal kortekste % 67 den fazla nöron miktarında azalma, beyin ağırlığında % 17'den fazla artış ve anormal kortikal desenleme (4–7). Ek olarak, OSB'li yaşayan hastalarda yapılan çeşitli beyin görüntüleme çalışmaları anormal frontal lob bağlantısı, kortikal morfolojide bozulma ve amigdala aktivasyonunda değişiklikler olduğunu göstermişlerdir (8–10).

OSB'nin kesin nedeni halen belirsizliğini korumaktadır; ancak etyolojide genetik ve çevresel faktörlerin kombinasyonunun da olduğu düşünülmektedir. OSB'de De novo mutasyonlarının yaygın olduğu tahmin edilmektedir (11,12). Bu nedenle, birçok çalışma, çevresel risk faktörleri olasılığı ve ilgili çekirdek nöro-davranışa katkıda bulunacak tıbbi komorbiditeler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bağışıklık düzensizliği ve gastrointestinal (GI) rahatsızlıklar OSB'de sık görülen semptomlar olup, OSB'nin periferik sinir sistemi, enterik sinir sistemi ve nöroimmün sistemi etkilediğini öngörmektedir. OSB hastalarının ölüm sonrası beyin çalışmaları serebellumda ve serebral kortekste mikroglia ve astroglia aktivasyonunun arttığını ve bununla birlikte serebrospinal sıvıda proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunun yükseldiğini bildirmişlerdir (13). Ek olarak, OSB popülasyonlarında GI bozuklukları daha yüksek yaygınlık ortaya koymaktadır. OSB popülasyonlarındaki GI bozuklukların sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (14,15). Komorbid GI semptomlar arasında ishal/kabızlık, karın ağrısı ve

mide reflüsü yer alır ve bu durum OSB'li hastalarda bağırsak epitelyum bütünlüğünde bozulma ve artan bağırsak geçirgenliği hipotezlerini desteklemektedir.

Yaklaşık 15.000 OSB hastasının analizinin yapıldığı bir metaanalizde OSB bireylerinin yaklaşık %12'sinde bağırsak bozuklukları olduğu tespit edilmiştir (16). Önceki birçok çalışmaya dayanarak, disbiyozis, obezite ve kardiyovasküler hastalıklar da dahil olmak üzere birçok hastalıkta rollerinin olduğu hem insan hem de hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (17–19). Ek olarak, artan kanıtlar, OSB hastalarında mikrobiyotanın sağlıklı bireylere göre büyük ölçüde farklı olduğu bildirilmiştir (19). Bu bölümde OSB'li hastalarda mikrobiyotanın etyolojide ve tedavideki yeri ile ilgili literatür bilgileri sunulacaktır.

### ***1.1. Bağırsak mikrobiyomuna genel bakış***

Diğer memeliler de dahil olmak üzere insanlar üzerinde bulunan çok sayıda mikroorganizma ile ilişki vücutlarının açıkta ve iç yüzeyleri birlikte evrimsel olarak yaşarlar. Mikropların toplanması ve genetik materyalleri mikrobiyom olarak adlandırılır. İnsan GI yolu yaklaşık 1000 çeşit ve  $10^{14}$  bakteri içerir. Komensal mikrobiyom sayısı, insan somatik genomundan en az 100 kat daha fazladır (20). Sağlıklı bir yetişkinin GI yoluna en çok Bacteroidetes ve Firmicutes filumları hakimdir (her ikisi de toplam bakterilerin %70-90'ını oluşturur) Bu iki filumu Aktinobakteriler, Proteobacteria ve Verrucomicrobia takip eder (21). Bu simbiyotik mikrobiyotalar bağırsakta yaşamaktadırlar. Sindirilemeyen diyet bileşiklerini metabolize ederek besin rekabeti ile fırsatçı patojen kolonizasyonuna ve antimikrobiyal madde üretimine karşı bağırsaklara epitelyal bariyerinin bütünlüğüne katkıda bulunurlar (21). Ayrıca bağırsaklık sistemindeki bozukluklarla ilgili çalışmalarda barsak mikrobiyomu bulunmayan farelerde önemli immün zayıflıklar olduğu gösterilmiştir (22). Bağırsak bakteriyel kolonizasyonun, konakçı adaptif bağırsaklık sisteminin matürasyonu için gerekli olduğu bilinmektedir (23).

Bağırsak mikrobiyomu ve ev sahibi arasındaki faydalı ortaklık bağırsaklık sistemi normal ev sahibi homeostazına hayat boyunca büyük katkı sağlar. Bağırsak mikrobiyomunun dengeli bir bileşiminin bozulması irritabl bağırsak sendromu (IBS) ve hatta birkaç kanser türüne neden olabilir (23). Ek olarak, değiştirilmiş bağırsak mikrobiyomu ayrıca mikrobiyotadan türetilmiş ürünleri ve metabolitleri de etkiler (24). Ancak Bifidobacteria ve Lactobacillus gibi probiyotikler, bağırsak mikrobiyomunun bileşimi ve bağırsak mikrobiyaline fayda sağlayarak, bağırsak inflamasyonunun iyileştirilmesine veya önlenmesini sağlayabilir (25).

## ***1.2. Mikrobiyom, bağırsak ve beyin arasındaki iletişim***

Bağırsak-beyin eksenini terimi önerildiğinden ve ilk iletişimi ortaya çıkaran klinik öncesi çalışmaların yayınlanması sonrasında bu konuyu odak alan çalışmalar hızlı bir şekilde çoğalmaya başlamıştır (26). Bağırsak-beyin eksenini, çift yönlü biyokimyasal iletişime sahiptir. Bu karşılıklı yolak, otonomik sinir sistemi, enterik sinir sistemi, hipotalamik hipofiz adrenal eksenini, bağırsak mikrobiyomu ve vagustan oluşur (27). Geçtiğimiz birkaç yılda, bağırsakların rollerini araştıran pek çok hayvanlar çalışmasında beyin fonksiyonlarını modüle etmede mikrobiyomun önemini orta çıkarmaya odaklanmıştır. Deneysel çalışmalardan birincisi, bağırsağın bakteriyel kolonizasyonunun hem SSS hem de ESS'nin olgunlaşması için hayati derecede önemli olduğunu göstermiştir. İkincisi bağırsak mikrobiyomu, serotonin, GABA ve BDNF nörotransmitterlerin üretimi ve döngüsünde oldukça önemlidir. Bağırsak mikrobiyomu bağırsak bariyerinin bütünlüğü ve bağlantılarına katkıda bulunarak HPA eksenini fonksiyonları üzerine etki gösterirler Üçüncüsü, bazı probiyotik türleri enterik afferentlerin ve ESD'nin aktivitelerini modüle ederler. Dördüncüsü, bağırsak mikrobiyomu bakteri kaynaklı ve/veya ko-metabolitler yoluyla, serotonin ve kynurenine üretimini etkileyerek beyin üzerinde etkiler yaratabilir. Son olarak, bağırsak-beyin eksenindeki immünolojik yolakların (sistemik ve mukozal immün) düzenlenmesinde bağırsak mikrobiyomu önemli roller oynamaktadır (19).

Hayvan araştırmalarından elde edilen kanıtlar, çeşitli sosyal stresörlerin mukus salgısı ve bileşimini ve ek olarak bağırsak mikrobiyotasının toplam biyokütlesini etkilediklerini göstermiştir. Elde edilen kanıtlar, beyin-bağırsak-mikrobiyom sinyalinin beyin fonksiyonlarının regülasyonunda önemli bir rol oynadığını öne sürmektedir. Nöronlar, immün ve enterokromafin hücreleri tarafından kontrol edilen bu sinyalin serbest bırakılması beyin mikrobiyomunu doğrudan etkileyebilir. Bağırsak mikrobiyota bileşimi ve fonksiyon beyin tarafından bağırsak geçirgenliği, epitel boyunca bazı patojenler bırakarak ve mukozadaki bağırsıklık tepkisini aktive etmek suretiyle düzenlenebilir (27).

## **2. Bağırsak mikrobiyomu ve OSB**

OSB'de gastrointestinal (GI) semptomlar belirgindir (28). Wang ve ark. OSB'li çocuklarda kabızlık (% 20) ve ishal (% 19) oranlarının etkilenmemiş kardeşlerine göre (sırasıyla% 42'ye karşı % 23) daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (29). Bir meta-analizde OSB'li çocuklarda benzer sonuçlar olduğunu göstermişlerdir (30). GI semptomları gösteren OSB'li hastalar kaygı, kendine zarar verme gibi önemli davranışsal belirtiler ve saldırganlığın daha yüksek olduğu gösterilmiştir (31). Çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının doğrudan veya dolaylı olarak OSB



semptomları ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (32,33). OSB'li hastalarda bağırsak geçirgenliğinin etkilenmemiş kardeşlerine göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bağırsak geçirgenliğinde artış, gastrointestinal kaynaklı daha yüksek antijenik yükü ile sonuçlanır. Lenfositler ve OSB ile ilişkili sitokinler, örneğin interlökin-1b (IL-1b), IL-6, interferon-g (IFN-g) ve tümör nekroz faktörü-a (TNF-a) dolaşımında bulunur ve kan-beyin bariyerini (BBB) geçerler. Daha sonra IL-1B ve TNF-alfa beyin endotel hücrelerine bağlanır ve beyindeki bağışıklık sistemini uyarır (28). OSB'li hastalarda ve OSB'nin hayvan modellerinde bağırsağın bileşimindeki mikrobiyota değişiklikleri yaygın olarak gözlenmektedir (28). Hsiao ve ark. OSB'nin özelliklerini gösteren fare modeli çalışmasında gastrointestinal bariyer kusurları ve mikrobiyota değişikliklerinin otizmin karakteristik bir bulgusu olduğunu öne sürmüşlerdir (34). OSB'siz çocukların bağırsak mikrobiyotası ile OSB'li çocukların bağırsak mikrobiyotası karşılaştırıldığında, OSB'li çocukların bağırsak mikrobiyotasının daha az çeşitli ve daha düşük Bifidobacterium ve Firmicutes seviyeleri ve daha yüksek Lactobacillus, Clostridium, Bacteroidetes, Desulfovibrio, Caloramator ve Sarcina seviyeleri sergilediği gösterilmiştir (32). OSB'li çocuklardan alınan dışkı örneklerinde ayrıca Clostridium histolyticum grubunun (Clostridium küme II ve I) sağlıklı örneklerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bulunmuştur. Clostridium ailesi, nörotoksinler üretir ve sistemik etkiler gösterebilir (35). Clostridium'un miktarının azalması ile OSB'li çocuklarda gelişmeler olduğu ileri sürülmüştür. Ek olarak, OSB'li çocuklar Bifidobacterium, Prevotella ve Sutterella seviyeleri de normal kontrollere göre değişkenlik gösterir (28). Sezaryen (CS) ile doğan çocuklarda OSB gelişme riski, vajinal yolla doğan bebeklere göre daha yüksektir (olasılıklar 1.23 oranı) (36). OSB'li çocukların önemli ölçüde daha fazla antibiyotik kullanma öyküsü vardır (37). Ancak, bazı çalışmalar OSB ile bağırsak mikrobiyotası arasında ilişki olmadığını iddia etmektedir.

Candida'nın yüzdesinin mikrobiyatada artması OSB'li bireylerde gösterilmiştir. Bu durum ise disbiyozu kötüleştirebilir ve anormal davranışları tetikler. Bağırsaklardaki mantar yüzdesinin rolü ile OSB arasındaki ilişkileri açıklayacak daha büyük örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

### ***2.1. Gut Mikrobiyota Aracılı Metabolitler***

Kısa zincirli yağlar gibi bağırsak mikrobiyotasının aracılık ettiği metabolitler (SCFA'lar), fenol bileşikler ve serbest amino asitler (FAA), vagal yollarla ASD benzeri davranışları etkiler.

Asetik asit (AA), propionik asit (PPA), bütirat, izobütirik asit, valerik asit ve izovalerik asit, dahil olmak üzere SCFA'lar, sindirilemeyen

karbonhidratların bağırsak bakteriyel fermantasyonu ile oluşan temel ürünleridir. Bu ürünler kan glikoz ve enerji hemostazı, kolon kanserinde riski azaltma gibi etkileri ile konağa faydalar sağlar. Birkaç araştırmaya göre, SCFA'lar, OSB'li hastalarda kritik bir rol oynar. PPA, kısa zincirli bir yağdır esas olarak Clostridia, Bacteroidetes ve Desulfovibrio tarafından üretilir. PPA kan beyin bariyerini geçebilir ve OSB benzeri davranışları tetikleyebilir (28). Thomas ve arkadaşlarının çalışmasında farelere intraserebroventriküler yüksek dozda PPA uygulamış ve otistik davranışların ortaya çıktığı gösterilmiştir (38). PPA dopamin ve serotonin gibi nörotransmitterleri değiştirerek sosyal davranışı bozabilir. Butirat, tirozin hidroksilaz geni ekspresyonunu değiştirerek dopamin norepinefrin ve epinefrin sentezini modüle edebilir. Butirat ayrıca histon deasetilazları inhibe eder ve antiinflamatuvar etkileri değiştirebilir. FAA, proteinlerin ve peptitlerin hidrolizinden elde edilmektedir ve OSB ile ilişkili olduğu bulunmuştur. De Angelis ve ark. otizmli çocukların dışkı örneklerinde toplam FAA düzeyinin çocuklarda olması gerektiğinden daha yüksek olduğu bulmuştur (32).

## **2.2. Tedavi Yaklaşımları**

OSB için halihazırda etkili bir tedavi yoktur. Ebeveynler sık sık çocuklarını özel ihtiyaçlar doğrultusunda müdahale almaya götürür. OSB'de risksiz ve etkili tedavi arayışları sürmektedir. Kanıta dayalı tıp ışığında, bağırsak mikrobiyotasının OSB'li çocuklarda potansiyel bir tedavi olabileceği düşünülmektedir. Bu potansiyel tedaviler probiyotikler, prebiyotikler, fekal mikrobiyota nakli (FMT) ve diyetten oluşur. Probiyotikler bağırsak işlevlerini, sıkı bağlantı protein ekspresyonunu ve bariyer işlevini düzenler. Isı ile öldürülmüş probiyotiklerin kullanımı olumsuz etkileri en aza indirirken terapötik fayda sağlayabilir.

## **2.3. Probiyotikler ve Prebiyotikler**

Laktik asit üreten bakterilere ait probiyotikler olan Lactococcin, Lactobacilli, Bifidobacteria ve Saccharomycetes'e, yeterli miktarlarda sağlandığında konakçı için faydalı olduğu bilinmektedir. Birçok çalışma, probiyotiklerin obezite, depresyon, kolorektal kanser gibi çeşitli hastalıkları önleyebileceğini ve tedavi edebileceğini göstermiştir (28). Probiyotik/prebiyotik bağırsak mikrobiyotasını normalleştirebilir, bağırsak bariyerini güçlendirir. OSB benzeri davranışların probiyotik/prebiyotik tedavileri ile düzelme gösterdiği bildirilmiştir. Hsiao ve ark'ı., Bacteroides fragilis ile tedavisi ile azaltılmış bağırsak geçirgenliğini sağladıklarını ve bağırsak mikrobiyotasının bileşimini değiştirdiklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda OSB benzeri davranışlarda azalma olduğu gösterilmiştir <sup>1</sup> Bir kohort çalışmasına göre, 2 ay boyunca günde iki kez Lactobacillus acidophiluslu oral takviye ile

OSB'li çocukların idrarındaki D-arabinitol seviyelerinin azaldığı ve yönergeleri takip etme becerilerini geliştirdiği bildirilmiştir (39). Yakın zamanda yapılan bir klinik çalışmada, 100 okul öncesi ASD'li çocuk probiyotikler veya plasebo ile tedavi edilmiş ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. 6 ay sonunda probiyotik tedavi alan grupta klinik ve nörofizyolojik bulgularda değişiklik olduğu bildirilmiştir (40).

Probiyotik tedavilerin normalleştirme yetenekleri kanıtlanmış olmasına rağmen mikrobiyota prebiyotikler için mevcut kanıtlar eksiktir. Prebiyotikler ile ilgili deneysel çalışmaların sonuçları umut vericidir. Bununla birlikte, probiyotiklerin veya prebiyotiklerin olumlu rolleri halen tartışmalıdır. Özetle, probiyotik ve prebiyotiklerin OSB hastalarının tedavilerinde kullanılması için çok merkezli, geniş örneklemlili, randomize ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### ***2.4. Fekal Mikrobiyata Transplantasyonu***

Fekal Mikrobiyata Transplantasyonu (FMT) sağlıklı bir bireyin dışkı mikrobiyotasının disbiyotik bağırsak mikrobiyotalı hastalara verilmesini ifade eder. FMT geleneksel Çin tıbbında dördüncü yüzyıldan bu zaman kullanılmaktadır. Tekrarlayan Clostridium difficile enfeksiyon tedavisinde oldukça etkilidir. FMT, Spekülatif olmakla birlikte, IBD ve IBS tedavisinde FMT'nin kabızlığı tamamen iyileştirdiği bildirilmektedir (% 100) (41). Bu sonuçlar göz önüne alındığında, OSB'nin tedavisinde FMT giderek ilgi çekmeye başlamıştır. Bununla birlikte, FMT'nin potansiyel yan etkileri olan ishal, karın krampları, kısa vadede geçirme, hafif karın rahatsızlığı / şişkinlik ve geçici düşük dereceli ateş dikkat edilmesi gereken hususlardır.

#### ***2.5. Mikrobiyata Transfer Tedavisi***

Mikrobiyata Transfer Tedavisi (MMT) değiştirilmiş bir FMT protokolüdür. 14 günlük antibiyotik tedavisi ve ardından bağırsak temizliği sonrasında yüksek bir başlangıç dozunun uygulanması ile 7-8 hafta boyunca standartlaştırılmış insan bağırsak mikrobiyotası verilmesi prensiplerine dayanır. Bu konuyu araştıran bir klinik çalışma, MTT'nin hem GI semptomları hem de ASD ile ilgili semptomlar ve normalize ettiğini bildirmiştir (42).

### **3. Sonuç**

Elde edilen veriler ışığında mikrobiyatanın OSB rolünün önemli olduğu görülmektedir. Tedavi alanında da çalışmalar olmakla birlikte, günümüzde OSB'de tavsiye edilebilecek standart bir tedavi yaklaşımı yoktur. Bu konu ile ilgili geniş örneklemlili ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

## Kaynaklar

1. Vuong HE, Hsiao EY. Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry*. 2017;81(5):411-423. doi:10.1016/j.biopsych.2016.08.024
2. Bercum FM, Rodgers KM, Benison AM, et al. Maternal Stress Combined with Terbutaline Leads to Comorbid Autistic-Like Behavior and Epilepsy in a Rat Model. *J Neurosci*. 2015;35(48):15894-15902. doi:10.1523/JNEUROSCI.2803-15.2015
3. Antshel KM, Zhang-James Y, Wagner KE, Ledesma A, Faraone S V. An update on the comorbidity of ADHD and ASD: a focus on clinical management. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(3):279-293. doi:10.1586/14737175.2016.1146591
4. Courchesne E, Mouton PR, Calhoun ME, et al. Neuron Number and Size in Prefrontal Cortex of Children With Autism. *JAMA*. 2011;306(18):2001. doi:10.1001/jama.2011.1638
5. Voineagu I, Wang X, Johnston P, et al. Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature*. 2011;474(7351):380-384. doi:10.1038/nature10110
6. Chow ML, Pramparo T, Winn ME, et al. Age-Dependent Brain Gene Expression and Copy Number Anomalies in Autism Suggest Distinct Pathological Processes at Young Versus Mature Ages. Gibson G, ed. *PLoS Genet*. 2012;8(3):e1002592. doi:10.1371/journal.pgen.1002592
7. Broek JAC, Guest PC, Rahmoune H, Bahn S. Proteomic analysis of post mortem brain tissue from autism patients: evidence for opposite changes in prefrontal cortex and cerebellum in synaptic connectivity-related proteins. *Mol Autism*. 2014;5(1):41. doi:10.1186/2040-2392-5-41
8. Catani M, Dell'Acqua F, Budisavljevic S, et al. Frontal networks in adults with autism spectrum disorder. *Brain*. 2016;139(2):616-630. doi:10.1093/brain/awv351
9. Yang DYJ, Beam D, Pelphrey KA, Abdullahi S, Jou RJ. Cortical morphological markers in children with autism: a structural magnetic resonance imaging study of thickness, area, volume, and gyrification. *Mol Autism*. 2016;7(1):11. doi:10.1186/s13229-016-0076-x

10. Ha S, Sohn I-J, Kim N, Sim HJ, Cheon K-A. Characteristics of Brains in Autism Spectrum Disorder: Structure, Function and Connectivity across the Lifespan. *Exp Neurobiol*. Published online 2015. doi:10.5607/en.2015.24.4.273
11. Gaugler T, Klei L, Sanders SJ, et al. Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nat Genet*. 2014;46(8):881-885. doi:10.1038/ng.3039
12. Iossifov I, Levy D, Allen J, et al. Low load for disruptive mutations in autism genes and their biased transmission. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112(41):E5600-E5607. doi:10.1073/pnas.1516376112
13. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol*. 2005;57(1):67-81. doi:10.1002/ana.20315
14. Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism – comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol*. 2011;11(1):22. doi:10.1186/1471-230X-11-22
15. Williams BL, Hornig M, Parekh T, Lipkin WI. Application of Novel PCR-Based Methods for Detection, Quantitation, and Phylogenetic Characterization of *Sutterella* Species in Intestinal Biopsy Samples from Children with Autism and Gastrointestinal Disturbances. Biron C, ed. *MBio*. 2012;3(1). doi:10.1128/mBio.00261-11
16. Kohane IS, McMurry A, Weber G, et al. The Co-Morbidity Burden of Children and Young Adults with Autism Spectrum Disorders. Smalheiser NR, ed. *PLoS One*. 2012;7(4):e33224. doi:10.1371/journal.pone.0033224
17. Blumberg R, Powrie F. Microbiota, Disease, and Back to Health: A Metastable Journey. *Sci Transl Med*. 2012;4(137):137rv7-137rv7. doi:10.1126/scitranslmed.3004184
18. DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, Mizoguchi E. Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1137-1150. doi:10.1097/MIB.0000000000000750
19. Yang Y, Tian J, Yang B. Targeting gut microbiome: A novel and potential therapy for autism. *Life Sci*. 2018;194:111-119.

doi:10.1016/j.lfs.2017.12.027

20. Belkaid Y, Naik S. Compartmentalized and systemic control of tissue immunity by commensals. *Nat Immunol.* 2013;14(7):646-653. doi:10.1038/ni.2604
21. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(1):20-32. doi:10.1038/nrmicro3552
22. Falk PG, Hooper L V., Midtvedt T, Gordon JI. Creating and Maintaining the Gastrointestinal Ecosystem: What We Know and Need To Know from Gnotobiology. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1998;62(4):1157-1170. doi:10.1128/MMBR.62.4.1157-1170.1998
23. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(5):313-323. doi:10.1038/nri2515
24. Lopez CA, Kingsbury DD, Velazquez EM, Bäumlér AJ. Collateral Damage: Microbiota-Derived Metabolites and Immune Function in the Antibiotic Era. *Cell Host Microbe.* 2014;16(2):156-163. doi:10.1016/j.chom.2014.07.009
25. Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6(1):39-51. doi:10.1177/1756283X12459294
26. Collins SM, Bercik P. The Relationship Between Intestinal Microbiota and the Central Nervous System in Normal Gastrointestinal Function and Disease. *Gastroenterology.* 2009;136(6):2003-2014. doi:10.1053/j.gastro.2009.01.075
27. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* Published online 2015.
28. Li Q, Han Y, Dy ABC, Hagerman RJ. The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders. *Front Cell Neurosci.* 2017;11. doi:10.3389/fncel.2017.00120
29. Wang LW, Tancredi DJ, Thomas DW. The Prevalence of Gastrointestinal Problems in Children Across the United States With Autism Spectrum Disorders From Families With Multiple Affected Members. *J Dev Behav Pediatr.* 2011;32(5):351-360.

doi:10.1097/DBP.0b013e31821bd06a

30. McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;133(5):872-883. doi:10.1542/peds.2013-3995
31. Buie T, Fuchs GJ, Furuta GT, et al. Recommendations for Evaluation and Treatment of Common Gastrointestinal Problems in Children With ASDs. *Pediatrics*. 2010;125(Supplement 1):S19-S29. doi:10.1542/peds.2009-1878D
32. De Angelis M, Piccolo M, Vannini L, et al. Fecal Microbiota and Metabolome of Children with Autism and Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified. Heimesaat MM, ed. *PLoS One*. 2013;8(10):e76993. doi:10.1371/journal.pone.0076993
33. Mead J, Ashwood P. Evidence supporting an altered immune response in ASD. *Immunol Lett*. 2015;163(1):49-55. doi:10.1016/j.imlet.2014.11.006
34. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders. *Cell*. 2013;155(7):1451-1463. doi:10.1016/j.cell.2013.11.024
35. Parracho HMRT, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol*. 2005;54(10):987-991. doi:10.1099/jmm.0.46101-0
36. Curran EA, O'Neill SM, Cryan JF, et al. Research Review: Birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(5):500-508. doi:10.1111/jcpp.12351
37. Niehus R, Lord C. Early medical history of children with autism spectrum disorders. *J Dev Behav Pediatr*. Published online 2006. doi:10.1097/00004703-200604002-00010
38. Thomas RH, Meeking MM, Mepham JR, et al. The enteric bacterial metabolite propionic acid alters brain and plasma phospholipid molecular species: further development of a rodent model of autism spectrum disorders. *J Neuroinflammation*. 2012;9(1):695.

doi:10.1186/1742-2094-9-153

39. Kałużna-Czaplińska J, Błaszczyk S. The level of arabinitol in autistic children after probiotic therapy. *Nutrition*. 2012;28(2):124-126. doi:10.1016/j.nut.2011.08.002
40. Santocchi E, Guiducci L, Prosperi M, et al. Effects of Probiotic Supplementation on Gastrointestinal, Sensory and Core Symptoms in Autism Spectrum Disorders: A Randomized Controlled Trial. *Front Psychiatry*. 2020;11. doi:10.3389/fpsy.2020.550593
41. Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29(1):79-84. doi:10.1097/MOG.0b013e32835a4b3e
42. Kang D-W, Adams JB, Gregory AC, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*. 2017;5(1):10. doi:10.1186/s40168-016-0225-7






### GENETİK DANIŞMA NEDİR?

**Fatma Kurt Çolak**

(Dr. Öğr. Üyesi), Sütçü İmam Üniversitesi Kahramanmaraş, Türkiye

e-mail: drfatmakurt@gmail.com

 ORCID:0000-0002-8777-8100

#### 1. Giriş

İnsan vücudunda bulunan kromozom sayısı 46'dır. 22 homolog otozom çiftinden ve dışında XX veya erkekte XY olmak üzere 1 çift cinsiyet kromozomundan oluşur. Normal gelişim sadece bu kromozomların gen içeriğine değil, aynı zamanda gen dengesine de bağlıdır. Haploid insan genomu yaklaşık olarak 20.000 protein kodlayan gen içermektedir. Genomun %1,5 kadarı protein kodlar, geri kalanı kodlanmayan RNA ve DNA genleri, düzenleyici diziler ve intronlardan oluşmaktadır. Genler çiftler halinde bulunur ve büyük çoğunluğu hücrenin çekirdeğinde bulunan 46 kromozomda dağılmıştır. Birkaç gen hücrenin enerji üreten organelli olan mitokondrinin içindeki sitoplazmada bulunur (1).

Genetik hastalıklar 3'e ayrılır. Bunlar kromozom hastalıkları, tek gen hastalıkları ve multifaktöriyel hastalıklardır. Kromozom hastalıkları kendi içinde kromozom sayısal bozuklukları (anöploidi, poliploidi) ve kromozom yapısal bozuklukları (translokasyon, delesyon, duplikasyon, inversiyon, izokromozom, halka kromozom, marker kromozom) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Tek gen hastalıkları klasik mendelyen kalıtım olarak bildiğimiz kalıtım çeşitleridir (2,3).

Günümüzde yaklaşık 7000 tane yaşamı tehdit eden ya da ilerleyici bulguları olan nadir hastalık tanımlanmıştır. Bu hastalıkların %80'ini nadir genetik hastalıklar oluşturur. Nadir hastalıklar tek başına toplumun küçük bir kısmını (<1/2000 kişi) etkilemekle birlikte hepsi bir arada değerlendirildiğinde dünyada yaklaşık olarak 350 milyon kişinin bu hastalıklardan etkilendiği düşünülmektedir (4). Bu nedenle uzun vadede olsa bile hastalara nihai bir genetik tanı konulması; hastaların izlemi, prognozu, genetik danışmanlık ve bazı durumlarda hastalığın tedavisi için ailelere yol gösterici olmaktadır (5). Her geçen gün bilimsel ve genomik bilginin katlanarak artması sonucu hastalıklarla ilişkilendirilen yeni genler tanımlanmaktadır (6,7). Nadir görülen bu sendromların tanısı zor olup uzun zaman alabilmektedir. Öte yandan, tıbbi genetik uzmanları sıklıkla etkilenen birçok bireyle ilgili deneyime sahip olmaktadır. Ayrıca genetik

literatür ve özel veri tabanları aracılığıyla ek bilgilere kolayca erişebilirler (8).

Genetik danışma, insandaki genetik yapının risklerini yönetme, seçeneklerinin bireylere ve aile üyelerine açıklandığı bir iletişim sürecidir (3). Tıbbi genetik hizmetinin temel bileşenlerinden biri olan genetik danışmanlık süreci, doğru teşhisle başlar. Genetik bir bozukluğu teşhis etme süreci karmaşık bir olaylar dizisidir. Tanısal karar verme, önemli fenotipik belirtilerin tanınmasına, dismorfoloji ve tıbbi genetik ilkelerinin uygulanmasına, sonra da laboratuvar tanısına bağlıdır (9). Bu sadece birey için değil aynı zamanda aile için de tanı ve etkileri hakkında yönlendirici olmayan bilgilerin sağlanmasıdır. Kalıtım modeli, gelecekteki bir hamilelikte nüks olasılığı ve doğum öncesi tanı seçeneklerini içerir (8). Genetik danışmanlar bir ailede genetik bozukluğun ortaya çıkması veya ortaya çıkma riski ile ilgilendiği için uygun şekilde eğitilmiş bir veya daha fazla kişinin, bireye veya aileye: (1) hastalığın teşhisi, olası seyri ve mevcut yönetimi dahil olmak üzere tıbbi gerçekleri öğretmesine; (2) kalıtımın hastalığa nasıl katkıda bulunduğunu ve belirli akrabalarda nüks riskini anlatmasına; (3) nüks riskiyle başa çıkmanın alternatiflerini buldurmasına; (4) riskleri etik ve dini standartları açısından kendilerine uygun görünen bir eylem tarzı seçilmesine ve (5) etkilenen bir aile üyesindeki bozukluğa ve / veya bu bozukluğun nüksetme riskine mümkün olan en iyi uyumun sağlanmasına yardımcı olur (9). Genetik danışma, birey ve ailenin alınan kararlarla baş edebilmesi için psikososyal destek de sağlamalıdır. Bu sırada bilgiyi tarafsız, yönlendirici olmayan bir şekilde sunması beklenir. Hamilelik öncesinde, sırasında veya sonrasında genetik danışmanlık önem arz etmektedir. Genetik tanı için prenatal testler/ preimplantasyon genetik tanı yöntemleri bu dönemlerde kullanılabilir ve sonuçlarla ilgili mevcut olabilecek yönetim veya tedavi seçeneklerini aile ile paylaşılmalıdır.

Genetik danışmanlar, tıbbi genetik biliminde eğitim almış birçok farklı uzmanlık dalında ekiplerin üyesi olarak hizmet verebilecek sağlık hizmeti sağlayıcılarıdır (3). Tıbbi genetik uzmanları genetik bozukluklar ve bunların kalıtımı hakkında bilgi sahibi olan, genetik riskleri belirleyebilen ve optimal sonuç için gerekli olan duygusal ve psikolojik sorunlara yardımcı olmak üzere eğitilmiş uzmanlardır (8). Dismorfik sendromlar, hafif malformasyonlar, minör anomaliler ve fenotipik varyasyonların tanınması bilgi ve beceri gerektirir. Kanseri sendromları ve doğuştan gelen metabolizma bozuklukları gibi diğer genetik hastalıkların teşhisi, çeşitli disiplinlerden uzmanlık gerektirebilir (9).

Genetik danışmanlıkta en önemli unsur aile ile konuşmaktır. Bu süreçte özellikle önemli rol oynayan 4 durum vardır;

1. Doğuştan bir anomali veya genetik bir hastalığın doğum öncesi tanısı; Bilgiye duyulan ihtiyaç acildir. Aile, fetal anomaliler için fetal

müdahale veya gebeliğin devamı gibi tedavi ve yönetim seçenekleri hakkında hızlı kararlar vermek zorundadır. Anneye yönelik riskler de dikkate alınmalıdır.

2. Bir çocuk yaşamı tehdit eden bir konjenital anomali veya şüpheli genetik hastalıkla doğduğunda; Çocuğa ne kadar destek verilmesi gerektiği ve belirli tedavi türlerinin denenip denenmeyeceği konusunda derhal karar verilmelidir.

3. Daha sonradan birini etkileyen genetik bir durumla ilgili endişeler olduğunda; Örneğin aile geçmişinde yetişkin başlangıçlı bir genetik bozukluk (Huntington hastalığı, kalıtsal meme / yumurtalık kanseri) olan kişi ya da aile öyküsünde genetik bir durum olan çift evlilik planladığında olası test, tarama ve yönetim seçeneklerini belirlemek gerekebilir.

4. Genom dizilemeden önce aileye geri bildirilmesi istenen durumlarla ilgili genetik danışmadır.

Ailelere doğru bilgi sağlamak aşağıdaki bilgilere sahip olmayı gerektirir;

-Dikkatli bir aile öyküsü almak ve hastanın yakınlarını (düşükler, ölü doğumlar, ölen kişiler dahil) cinsiyetleri, yaşları, etnik kökenleri, sağlık durumlarıyla listeleyen bir soyağacı oluşturmak.

-Hastane kayıtlarından etkilenen kişi ve bazı durumlarda diğer aile üyeleri hakkında bilgi toplamak.

-Doğum öncesi, hamilelik ve doğum geçmişlerini belgelemek/sorgulamak.

- Hastalıkla ilgili mevcut en son tıbbi ve genetik bilgilerin gözden geçirilmesi.

-Etkilenen kişinin (fotoğraflar, ölçümler) ve ailedeki görünüşte etkilenmemiş bireylerin dikkatli bir fiziksel muayenesinin yapılması.

-Mevcut tanı testleri ile teşhisi oluşturmak.

- Gerektiğinde diğer bölümlere konsültasyon olmak üzere uygun tedavi ve yönetimin sağlanması

-Aileye destek grupları ve yerel ve ulusal kaynaklar hakkında bilgi verilmesi.

-Aileye mümkün olduğunca güncel bilgiler sağlamak (2,3).

Kesin bir tanı koymak her zaman mümkün olmasa da, mümkün olduğunca doğru bir tanı koymak önemlidir. Aile üyeleri için tekrarlama riski hesaplamasının doğruluğu belirli bir bulgunun izole ya da bir sendromla ilişkili olma olasılığını dikkate alan teşhise bağlıdır. Spesifik bir tanı konulmadığında ayırıcı tanıdaki çeşitli olasılıklar ve ampirik bilgiler

aile ile paylaşılmalıdır. Genetik tanı, tedavi ve nüks riski önemlidir çünkü tüm aile üyeleri üreme tercihleri konusunda bilgilendirilmelidir (3). Nüks riskinin anlaşılabilmesi için çeşitli kalıtım modellerinin anlaşılması gerekir. Aile ile birlikte yeni mutasyon ve pleiotropi gibi genetik durumlarda düşünülerek hastalığın neden ve patogenezi gözden geçirmek gerekebilir (9).

Teşhis amaçlı yapılan genetik test, bir hastalığın belirti ve semptomunu açıklamaya yardımcı olur (3). Bu yüzden teşhis için uygun olan yöntemin ve testin seçimi önemlidir. Örneğin metafaz veya prometafaz evrelerinde olan preparatlarına uygulanan bantlama teknikleri ile standart çözünürlükte 5 Mb, yüksek çözünürlüklü karyotipleme ile 3 Mb'den büyük kromozom parçalarının kaybı veya kazanımının tanınmasına izin verir. Genomdaki kopya sayısındaki daha küçük değişikliklerin saptanmasına izin veren iki teknoloji, floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve karşılaştırmalı genomik hibridizasyondur (CGH) (1,8).

## **2. Genetik hastalık türlerine göre genetik danışma**

### **2.1 Anormal Kromozom Sayısı (Anöploidi)**

Hatalı kromozomal dağılımın etiyolojisi hakkında çok şey öğrenilmesine rağmen, net olarak bilinen faktörlerden biri anne yaşıdır (1). Kromozom anormallikleri, spontan gebelik kaybının ve çocukluk çağı hastalıklarının büyük bir kısmını oluşturur (10). Tam trizomi (47 kromozom) veya dengesiz robertsonian translokasyonun belirlemek için otozomal trizomi sendromuna sahip olduğundan şüphelenilen tüm bireyler üzerinde kromozom çalışmaları yapılmalıdır. Tam bir trizomi belirlenirse, tekrarlama riski kabaca% 1'dir. 35 yaş ve üstü kadınlar için risk, sonraki gebelikte doğum sırasındaki anne yaşına bağlıdır. Dengesiz bir robertsonian translokasyon tespit edilirse, her iki ebeveynin de dengeli bir translokasyon taşıyıcısı olup olmadığını belirlemek için değerlendirilmesi gerekir ki bu durum vakaların yaklaşık üçte birinde görülür. Normal kromozomlu ebeveynler için nüks riski çok küçüktür (muhtemelen % 1'den az) ve periferik kan karyotipi ile tanımlanamayan gonadal mozaikizm olasılığını vardır.

### **2.2 Delesyon, duplikasyon veya Dengesiz Translokasyonlar**

Delesyon, duplikasyon veya dengesiz translokasyonlar da çoğunlukta olduğu gibi ebeveyn karyotipleri normale ailelerin tekrarlama riski düşüktür. Ancak ebeveynlerde herhangi birinde bu durumun saptanması durumunda saptanan duruma göre risk hesaplanması gerekir (1). Translokasyonlar ve diğer anormallikler yaşam boyunca malignite riskini de arttırabilir.

### **2.3 Mikrodelesyon ve mikroduplikasyon sendromları**

Sürekli artan sayıda kromozom mikrodelesyon sendromları görülmektedir. Bu durum altta yatan genetik mekanizmaların anlaşılması için gen haritalamasını geliştirmeye yardımcı olmuştur (10). Mikrodelesyon sendromları kromozomal anormallik olmasına rağmen, problem genetik mutasyondan ziyade genetik dengesizliktir. Anormallik moleküler sitogenetik metodu kullanılarak tanımlanır ve dominant Mendel bozuklukları gibi davranır. Genellikle de novo olarak ortaya çıkar ve ebeveynler genetik incelemesinde normal olarak bulunur. Eğer ebeveynlerden birinde saptanırsa otozomal dominant hastalık gibi kabul edilip danışmanlık ona uygun olarak verilmelidir.

### **2.4 Tek gen bozuklukları**

X kromozomunda bulunan genler X'e bağlı genler ve otozomlar üzerindeki ise otozomal genler olarak adlandırılır. İnsan, her ebeveyninden bir set olmak üzere iki kromozom setine sahip diploid bir organizmadır. Gen çifti, normalde birlikte çalışan aleller olarak adlandırılır. Bu nedenle, erkeklerde X ve Y kromozomlarının genleri ve mitokondrinin genleri haricinde, her ebeveyninden bir tane olmak üzere iki dozda mevcuttur. Genel olarak, mutant gen bozuklukları, otozomlarda bulunan genlerin neden olduğu (otozomal dominant ve otozomal resesif) ve X kromozomundaki genlerin neden olduğu (X'e bağlı dominant ve X'e bağlı resesif) olarak kategorize edilmiştir.

#### **2.4.1 Otozomal dominant bozukluklarda genetik danışmanlık;**

Otozomal dominant bozukluklar hem etkilenen bireyler hem de etkilenen aile üyeleri arasında muhtemelen mutant genin normal alelindeki farklılıklar, etkilenen kişinin genetik ve çevresel faktörleri nedeniyle geniş bir ifade farklılığı göstermektedir. Tek bir mutant genin yavruya geçme riski% 50'dir. Etkilenen bireyin ebeveynleri ve kardeşlerinin söz konusu bozukluğun herhangi bir özelliğini gösterip göstermediğini belirlemek için ayrıntılı inceleme gerekir. Ebeveynler etkilenmemişse ve mutasyonu taşııyorsa, daha uzak akrabaların çocuk sahibi olma konusunda endişelenmesine gerek yoktur.

#### **2.4.2 Otozomal resesif bozukluklarda genetik danışmanlık;**

Her iki alelde mutant genin olması durumunda klinik görülür ve resesif mutant gene sahip klinik olarak normal ebeveynlerden gelmektedir. Ebeveynler akraba ise, bunun gerçekleşme olasılığı artar. Otozomal resesif bozukluklar genellikle aynı ailenin üyeleri arasında ekspresyonda otozomal dominant durumlardan daha az varyasyona sahiptir. Aynı ebeveynlerden tekrarlama riski sonraki her hamilelik için% 25'tir (8). Etkilenen bir çocuğa sahip herhangi bir akrabanın riski onun bir heterozigot (taşıyıcı) olma riski ile bir heterozigotla evlenme riski

(popülasyondaki o gen için genel taşıyıcı sıklığı) ve dörtte birle çarpılarak (etkilenen bir yavruya sahip olma olasılığı) hesaplanabilir (1,2).

**2.4.3 X' bağlı dominant bozukluklarda genetik danışmanlık;**X kromozomu üzerindeki mutasyonlar dominant veya resesif olabilir. Dominant mutasyonlar, XX dişilerde klinik ve mutasyonun etkisini azaltır ancak normal geni olmayan XY erkeğinde ciddi veya ölümcül etkiler görülür. Bu tür kalıtım en yaygın olarak otozomal dominant kalıtımla karıştırılır ve bu kalıtım modeli bazı farklılıklarla ayırt edilebilir: (1) erkekler kadınlardan daha şiddetli etkilenir, ancak etkilenen erkekler büyük akrabalarda yetersiz temsil edilir, bu da X' bağlı dominantın erkek ölümcüllüğünü yansıtır ; (2) erkekte erkeğe bulaşma gözlenmez; (3) bunun yerine, etkilenen erkeklerin normal oğulları olur ve tüm kızları etkilenir. Etkilenen dişilerin, etkilenen kızları ve erkek çocukları için risk % 50' dir (1,2,8).

**2.4.4 X' bağlı resesif bozukluklarda genetik danışmanlık;** X' bağlı resesif mutasyonların genellikle XX (taşıyıcı) dişi üzerinde çok az etkisi olur veya hiç olmaz, oysa XY erkekler fenotip gösterir. Bir XX dişisinin bu tür X' bağlı resesif genlere sahip olma ve XY yavrusunda aynı bozukluğu ifade etme şansı çok düşüktür[8]. Bu kalıtım modeli için bazı genellemeler geçerlidir ancak bazı istisnalar bulunmaktadır: (1) yalnızca erkekler etkilenir; (2) bulaşma etkilenmemiş veya hafif derecede etkilenmiş (taşıyıcı) dişiler aracılığıyla gerçekleşir; (3) erkekte erkeğe bulaşma gerçekleşmez şeklindedir. Genel olarak X' bağlı resesif bozukluklar için, anne taşıyıcı değilse, nüks riski düşüktür. Anne taşıyıcıysa herhangi bir erkeğin etkilenme riski % 50'dir (1,2,8).

## **2.5 Mitokondriyal kalıtım**

Mitokondri yalnızca anneden miras kaldığından, mitokondriyal mutasyonların neden olduğu bozuklukları olan erkeklerin etkilenen yavrular için hiçbir riski yoktur. Öte yandan, dişiler % 100'e yaklaşan bir riske sahiptir, çünkü insan yumurtası, yavrular için tüm mitokondrilerin kaynağıdır. Klinik fenotip, yalnızca kritik bir dokuda anormal mitokondri eşiği aşıldığında ortaya çıkar. Bu nedenle, etkilenen kadınların tüm yavrularının bazı anormal mitokondriler miras aldığı varsayılabilir, ancak hepsi hastalık göstermeyecektir (1).

## **3.Prenatal tanı ve danışmanlık**

Aile öyküsü ve laboratuvar testleri gelecekteki hamilelikte kalıtsal bir durum için artmış riski gösterdiğinde doğum öncesi tanı ailelere sıklıkla önerilebilecek bir yaklaşımdır. Doğum öncesi tanı konulamayan bozukluklar vardır ve birçok ebeveyn için, doğum öncesi tanı mevcut olsa bile gebeliğin sonlandırılması kabul edilebilir bir seçenek değildir (2). Amniyosentez ve koryon villus örnekleme, kromozomal anormalliklerin,

biyokimyasal bozuklukların ve DNA çalışmalarının analizi için fetal doku elde etmek amacıyla kullanılır. Maternal kan veya serum örnekleme, maternal kanda bulunan fetal DNA fragmanlarının doğrudan analizi yoluyla noninvazif prenatal tarama dahil olmak üzere bazı tarama türleri için kullanılır (3). Blastosist veya blastomer biyopsisi ile implantasyon öncesi tanı gebeliğin sonlandırılmasıyla ilgili sorunları ortadan kaldırır ancak in vitro fertilizasyon gerektirir (2). Ayrıca preimplantasyon genetik tanı dediğimiz bu yöntemle yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlarla karşılaşılabilir. Bunun sebepleri arasında embriyodaki olası mozaiklik durumu veya laboratuvarın tanı hatası olabilmektedir. Bu sebeple ailelere verilen genetik danışmanlıkta bu durumdan bahsedilmelidir (11). Prenatal tanının yanı sıra diğer nüks yönetimi şunları içerir;

-Taşıyıcı testi için genetik laboratuvar testleri

-Ebeveynler çocuk sahibi olmamayı planlıyorlarsa, doğum kontrolü veya kısırlaştırma seçimi

- Evlat edinme, çocuk isteyen ebeveynler için bir olasılıktır.

Ebeveynler bir hamileliği sonlandırmaya karar verirlerse, ilgili bilgi ve desteğin sağlanması, genetik danışmanlığın uygun bir parçasıdır. Ek ziyaretlerle periyodik takip genellikle gebeliğin sonlandırılmasından sonra birkaç ay veya daha uzun sürebilir (2).



## **Kaynaklar**


1. Jones K, Jones M, Campo M. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. Ed 7, China, Elsevier Inc. 2013:869-894
2. Nussbaum, R, McInnes R, Willard H. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. Ed 8, Canada, Elsevier Inc. 2016:333-348
3. Kliegman R, St. Geme J, Blum N, Shah S et al. Nelson Textbook of Pediatrics. Ed 21, Canada, Elsevier Inc. 2020:2908-2992
4. Liu Z, Zhu L, Roberts R, Tong W. Toward Clinical Implementation of Next-Generation Sequencing-Based Genetic Testing in Rare Diseases: Where Are We?. Trends in Genetics. 2019 Oct 14.
5. Boycott KM, Rath A, Chong JX, Hartley T, Alkuraya FS, Baynam G, Brookes AJ, Brudno M, Carracedo A, den Dunnen JT, Dyke SO. International cooperation to enable the diagnosis of all rare genetic diseases. The American Journal of Human Genetics. 2017 May 4;100(5):695-705.
6. Baker SW, Murrell JR, Nesbitt AI, Pechter KB, Balciuniene J, Zhao X, Yu Z, Denenberg EH, DeChene ET, Wilkens AB, Bhoj EJ. Automated Clinical Exome Reanalysis Reveals Novel Diagnoses. The Journal of Molecular Diagnostics. 2019 Jan 1;21(1):38-48.
7. Wenger AM, Guturu H, Bernstein JA, Bejerano G. Systematic reanalysis of clinical exome data yields additional diagnoses: implications for providers. Genetics in Medicine. 2017 Feb;19(2):209.
8. Cassidy S, Allanson J. Management of Genetic Syndromes. Ed 3, New Jersey, John Wiley & Sons Inc. 2010:1-8
9. Jorde L, Carey J, Bamshad M. Medical Genetics. Ed 5, Canada, Elsevier Inc. 2016:301-320
10. Turnpenny P, Ellard S. Emery's Elements of Medical Genetics. Ed 15, China, Elsevier Inc. 2017:236-255
11. Brezina PR, Kuttah WH, Bailey AP, Ke RW. Preimplantation genetic screening (PGS) is an excellent tool, but not perfect: a guide to counseling patients considering PGS. Fertil Steril. 2016; 105(1):49-50

### HİPOGLİSEMİ VE DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI

*Hypoglycemia and Acute Complications of Diabetes*

**Attila Önmez**

(Dr. Öğr. Üyesi), Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye, e-mail: attilaonmez@gmail.com

 ORCID 0000-0002-7188-7388

#### 1. Giriş

Diyabet, çeşitli mekanizmalar ile artan kan şekeri ile karakterize, progressif seyreden, sürekli takip ve tedavi gerektiren kronik bir metabolizma hastalığıdır (1). Toplumda sıklığı sürekli artan diyabetin doğru yönetimi ile hastalığın seyri sırasında görülebilecek akut ve kronik komplikasyonların önüne geçilebilmektedir. Diyabetin kronik komplikasyonları, regüle edilememiş ya da yetersiz regüle edilmiş kan şeker düzeyine bağlı olarak yıllar içerisinde gelişebilmektedir. Kronik komplikasyonlar nedeniyle diyabet; erişkinlerde körlüğün, son dönem böbrek yetmezliğinin ve travma dışı alt ekstremitte amputasyonlarının en sık sebebidir. Diyabetin akut komplikasyonları ise hem kan şeker düşüklüğü hem de yüksekliği nedeniyle diyabetin seyri sırasında herhangi bir zamanda oluşabilen komplikasyonlardır. Diyabetin akut komplikasyonları arasında 4 klinik durum sayılabilir bunlar; hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemik durum ve laktik asidozdur. Hipoglisemi, diyabet olmayan hastalarda da gelişebileceğinden dolayı diyabet dışı durumlardan da bahsedeceğiz. Laktik Asidoz; oldukça nadir bir durum olup, metforminin kontrendike olduğu (ağır kalp yetmezliği, dolaşım bozukluğu, şok, sepsis, ağır karaciğer yetmezliği ve son dönem böbrek yetmezliği) durumlarda kullanıldığında oluşabilecek laktat düzeyi yüksekliği ile karakterize olan metabolik asidozdur. Aşağıda bu nadir durum dışındaki diyabetin akut komplikasyonlarının tanı ve tedavi yaklaşımı güncel kaynaklar ışığında anlatılmıştır (2-5).

#### 2. Hipoglisemi

Hipoglisemi, genellikle kan şeker regülasyonunu sağlamak için diyabet hastalarına verilen tedaviye sekonder olarak gelişen (iyatrojenik) kan şeker düşüklüğü ve buna bağlı semptomlardan oluşur. Bunun yanında, özellikle uzun süre açlık ya da yemek sonrasında diyabeti olmayan bireylerde de hipoglisemi görülebilmektedir. Hipoglisemi tanısını koymak için üç parametreye ihtiyaç vardır bunlar; kan şeker düşüklüğü, kan şeker

düşüklüğüne bağlı gelişen semptomlar ve kan şekerini arttırmak için yapılan müdahale sonrasında semptomların hızla düzelmesidir. Bu üçlüye “Whipple triadı” adı verilir. Hipoglisemi semptomları, otonomik (sempatik ve parasempatik) ve nöroglikopenik semptomlar olarak ikiye ayrılır. Hipogliseminin ilk semptomları olan genellikle kan şekerinin 65 mg/dl’nin altında aniden ortaya çıkan otonomik semptomlar; terleme, titreme, çarpıntı, güçsüzlük, sinirlilik ve açlık hissidir. Kan şekerinin daha da düşmesi halinde ise nöroglikopenik semptomlar yani baş dönmesi, baş ağrısı, görme bulanıklığı, konuşmada zorlanma, konfüzyon ve koma görülebilir. Hipoglisemi etyolojisini araştırmak için test yapmadan önce hipoglisemi tanısını doğrulamak önemlidir. Bazı sağlıklı bireyler uzun süren açlık sonrasında kan şekeri düşük olsa dahi asemptomatik olabilir, bazı diyabetik bireylerde ise kan şekeri düzeyi normal olsa bile hipoglisemi semptomları gözlenebilir. Hipoglisemi tanısı kesinleştikten sonra, hipoglisemi nedenini araştırmak için hastanın diyabetinin olup olmadığına göre tanısal yaklaşım değişmektedir (3-7).

### **2.1. Diyabetli bir hastada hipoglisemi**

Diyabetli bireylerde kan şekeri düzeyi farklılık gösterse de genellikle 65 mg/dl altına düşmeye başladığında hipoglisemi semptomları başlar. Bundan dolayı açlık kan şekeri için alt sınır 70 mg/dl’dir. Bu eşik kötü glisemik parametreleri olan hastalarda daha yüksek düzeyde tutulmalıdır. Sık hipoglisemi atakları olan ve otonomik (özellikle semptomatik) semptomların görülmediği (hipoglisemi farkındasızlığı) hastalarda ise hipoglisemi eşikini yükseltmek gerekmektedir. Diyabet hastalarındaki hipoglisemi çeşitleri Amerika Diyabet Cemiyeti tarafından şu şekilde tanımlanmıştır (1):

a) Ciddi hipoglisemi: başka biri tarafından karbonhidrat ya da glukagon ile müdahale yapılması gereken durum

b) Dökümanente semptomatik hipoglisemi: Ölçülen kan şekerinin 70 mg/dl’nin altında olması ve buna eşlik eden hipoglisemi semptomu varlığı.

c) Asemptomatik hipoglisemi: Hipoglisemi semptomu olmaksızın kan şekerinin 70 mg/dl’nin altında olması

d) Olası semptomatik hipoglisemi: Hipoglisemi semptomlarının olmasına rağmen kanıtlanmış bir kan şekeri düzeyinin olmaması

e) Psödohipoglisemi: Tipik hipoglisemi semptomlarının olmasına rağmen kan şekerinin 70 mg/dl’nin üzerinde olması

Tip 1 diyabetli hastalar yaşamları boyu yılda ortalama 3 kez ciddi hipoglisemi yaşamaktadır (2). Sürekli glukoz monitorizasyonu (CGM) ile yapılan çalışmalarda haftada 2-3 kez 54 mg/dl’nin altına düşen hipoglisemi atakları olabilmektedir (3). Tip 2 diyabetli hastalarda ise hipoglisemi Tip 1’e göre daha az sıklıkla görülmektedir. Hipoglisemi saptanan tip 2

diyabetli hastada özellikle sülfanilüre grubu ilaç ve insülin kullanımı sorgulanmalıdır. Hipoglisemi, yaşlı popülasyonlarda demans riskini arttırmaktadır. Bununla birlikte ciddi hipogliseminin kardiyovasküler riskleri arttığı da gösterilmiştir (4,5). Hipoglisemi riski yüksek olan; hipoglisemi farkındasızlığı, uzun diyabet süresi, ileri yaş, ilaç alımı sonrası hipoglisemi, ara ya da ana öğün atlayan, yakın zamanda ciddi hipoglisemi, egzersiz sonrası, alkol alımı ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalardır. Bu hasta gruplarında tedavi yaklaşımında daha esnek olunmalı ve gerektiğinde ek müdahaleler planlanmalıdır. Sülfanilüre grubu ilaçlara bağlı gelişen hipoglisemi durumunda ilacı değiştirmek ya da doz azaltmak gerekir. İnsüline bağlı gelişen hipoglisemilerde ise insülin dozunu hastanın beslenme ve egzersiz düzenine göre bireyselleştirmek gerekir. İnsülin dozunda esnek olunması, orta ekili NPH insülin yerine daha uzun etkili bazal insülinlerin, kristalize insülin yerine de analog hızlı insülinlerin tercih edilmesi hipoglisemi riskini azaltmaktadır (6). Hipoglisemi farkındasızlığı olan hastalarda glisemik hedefler yükseltilmeli ve sık kan şekeri ölçümü ile takip edilmelidir. Egzersize bağlı hipoglisemi; egzersiz sırasında, egzersizden hemen sonra ya da egzersizden saatler sonra ortaya çıkabilir. Bu durumu engellemek için egzersiz öncesi ek karbonhidrat (1 gr/kg) alınmalı ve insülin dozu azaltılmalıdır. Hafif-orta semptomatik hipoglisemi durumunda 15-20 gr karbonhidrat (3-4 kesme şeker, 150 cc meyve suyu, 1 çorba kaşığı bal vb.) alınması yeterlidir. 15 dakika sonra tekrar bir ölçüm yapılmalı kan şekeri eğer 70 mg/dl'nin altında ise karbonhidrat alımı tekrarlanmalıdır. Yutkunamayacak durumda olan ciddi hipoglisemili olgularda ise intravenöz %20 dekstroz 75-100 ml/h ya da %10 dekstroz 150-200 ml/h infüzyon başlanmalı, infüzyon öncesi dekstroz 10-20 cc intravenöz puşe verilmelidir. 1 mg intravenöz ya da ciltaltı glukagon ciddi hipoglisemik durumlarda etkilidir fakat hipoglisemi refrakter seyredebileceğinden dolayı glukagon yanında intravenöz dekstroz verilmelidir. Sülfanilürelere bağlı hipoglisemilerde ise glukagon kullanımı sonrası insülin sekresyonu artabileceğinden dolayı glukagon verilmemelidir. Sülfanilürelere bağlı hipogliseminin uzun sürebileceği unutulmamalı bu yüzden de bu hastalar yakın takip edilmelidir.

## **2.2. Diyabetli olmayan bir hastada hipoglisemi**

Diyabeti olmayan bir bireyde hipoglisemi, genellikle uzun süre açlık sonrası veya yemek sonrası (reaktif hipoglisemi) görülmektedir. Bunun dışında ise; alkol, ilaçlar, karaciğer, böbrek ve kalp yetmezliği, sepsis, malnutrisyon, hormon yetersizliği (kortizol), adacık dışı tümörleri, insülinoma, gastrik bypass sonrası ve insülin otoantikörlerine bağlı olarak hipoglisemi gelişebilir (tablo 1). Hipoglisemi tanısını kesinleştirmek için Whipple tiradından yararlanılır. Tanıyı kesinleştirdikten sonra da hipoglisemi etiyolojisi araştırılmalıdır.

**Tablo 1: Hipoglisemi nedenleri**

<b>1.İlaçlar</b>
İnsülin ya da sekretogog
Alkol
OAD dışı hipoglisemi yapan ilaçlar
<b>2.Kritik Hastalık</b>
Karaciğer,böbrek ,kalp yetersizliği
Sepsis
Malnutrisyon
<b>3.Hormon yetmezliği</b>
Kortizol
Büyüme Hormonu
<b>4. Adacık hücre dışı tümörler</b>
<b>5. Endojen Hiperinsülinemi</b>
İnsülinoma
Nesidiyoblastoz/NIPHS
PGBH
İnsülin otoimmün hipoglisemi
Kazara ya da kötü niyetle hipoglisemi

OAD: oral antidiyabetik, NIPHS: İnsülinoma dışı pankreatojen hipoglisemi sendromu,  
PGBH: gastrik bypass sonrası hipoglisemi

Hastanın yemek sonrası 4 saat içinde başlayan hipoglisemisi reaktif (posprandiyal) hipoglisemiyi düşündürür. Bu durumda düşük glisemik indeksli karbonhidratlar ile diyet modifiye edilebilir. Adrenokortikal yetmezlik açısından hiperpigmentasyon, hipotansiyon, hiperkalemi ve hiponatremi aranmalıdır. Antidiyabetik ilaçların dışında hipoglisemi yapma potansiyeli olan; sibenzolin, gatifloksasin, pentamidin, kinin, indometasin ve lityum kullanımı sorgulanmalıdır. Eğer hipoglisemi nedeni saptanmamışsa ayrıntılı laboratuvar testlere ihtiyaç vardır. Bunun için semptomatik hipoglisemi (glukoz <55 mg/dL) sırasında glukoz, insülin, c-peptid, beta-hidroksibütirat ve proinsülin testleri kullanılır. Bazen hastanın semptomatik hipoglisemi anını yakalamak için 72 saat açlık testinden de faydalanabilir.

Karışık öğün testi, postprandiyal (reaktif) hipoglisemi tanısı için uygulanabilir bir testtir. Sıvı içermeyen normal bir öğün öncesinde glukoz, insülin, beta-hidroksibütirat, proinsülin ve c-peptid için kan örneği alınır, öğün sonrası beş saat içinde her yarım saatte bir parmak ucu glukoz ölçülür, kan şekerinin düşmesi (glukoz <60 mg/dL) ve semptomların başlaması durumunda hastadan aynı örnekler tekrar alınır ve değerlendirilir. Postprandiyal hipoglisemi için oral glukoz testi yapmak yanıltıcı olabilir bu nedenle önerilmemektedir.

Hipoglisemi tanısı konamadiğı fakat hastanın hipoglisemisi olduğu kuvvetle düşünölen durumlarda 72 saat uzamış açlık testi yapılmalıdır. Bu test, kan şekerinin düşmesini önleyen homeostatik mekanizmaları prove etmek için yapılan bir testtir. Sağlıklı bir bireyde uzun süren açlıkta hormona bağı glukoz üretimi ve/veya lipoliz ve keton üretimi sayesinde semptomatik hipoglisemi beklenmez. 72 saat uzamış açlık testi için hasta yatırılır ve kan testleri için detaylı bir takip çizelgesi oluşturulur. Hastanın son kalori alım saati kaydedilir ve tüm yiyecek alımı kesilir. Kafeinsiz ve kalorisiz içecekler almasına izin verilir. Her 6 saatte bir hastadan; plazma glikozu, insülin, beta-hidroksibütirat, c-peptid ve proinsülin ölçümü için kan örnekleri alınır. Kan şekeri 60 mg/dl altına düşmeye başladığında kan şeker takip sıklığını 2 saatte bir olarak düzenlenir. Kan şekeri 45 mg/dl'nin altına düştüğünde ve hipoglisemi semptomları başladığında veya 72 saat tamamlandığında test sonlandırılır. Test sonlandırılmadan önce glukoz, insulin, beta-hidroksibütirat , c-peptid ve proinsulin tetkikleri son kez istenir ve hastanın oral alımı açılır. 72 saat sonrasında insülinoma tanısı için test sonuçlarının duyarlılığı %90 ve özgüllüğü %70 üzerindedir (7)

72 saat uzamış açlık testi sonrasında kan şekerinin 55 mg/dl'nin altına düştüğünde, immunochemiluminometric assay (ICMA) ile ölçölen insülin düzeyi 3 mU/mL (20.8 pmol/L) üzerinde ise insülinoma açısından anlamlıdır. Kanın hemolizli olması durumunda insülin düzeyi düşük çıkabilir. C-peptid, endojen ve eksojen insülinemiyi ayırt etmede son derece değerli bir parametredir. Plazma glukozu 45 mg/dl altına düştüğünde c-peptid düzeyi 0.2 nmol/L (200 pmol/L ya da 0.6 ng/mL) üzerinde ve proinsülinin de 5 pmol/L'nin üzerinde olması insülinoma için anlamlıdır. Bilindiğı gibi insülin antiketojenik bir hormondur, plazma beta-hidroksibütiratın, insülinomalı hastalarda düşük olması beklenir. Beta-hidroksibütirat düzeyinin test sonucunda 2.7 mmol/L altında olması da anlamlıdır. İntravenöz 1 mg glukagon sonrası insülinomalı bir bireyde 20-30 dakika içinde kan şekerinde 25 mg/dl'nin üzerinde bir artış görülür sağlıklı bireylerde ise bu artış 25 mg/dl'nin altındadır.

Plazma insülin, C-peptid ve proinsülin değerleri; insülinoma, oral antidiyabetik ile indüklenen hipoglisemi ve insülin otoimmün hipoglisemisi olan hastalarda yükselir. İnsülin veya insülin reseptörü otoantikorlarının varlığı insülin otoimmunitesini insülinomadan ayırabilir. İnsülin otoimmun hipoglisemide semptomlar yemek sonrası veya açlık durumlarında ortaya çıkabilir. İnsülin antikorları yemek sonrasında artan insüline bağlanır ve antikorların düzensiz bir şekilde ayrılması ile hipoglisemi oluşabilir. İnsülin reseptör antikorları ise insülin reseptörüne bağlanarak insülini aktive etmesi ile hipoglisemi oluşturur. İnsülin oto antikor düzeylerine aç ya da tok bakılabilir.

Plazma insülin, c-peptid ve proinsülin düzeyleri insülinoma olmayan pankretojen hipoglisemi sendromunda (NIPHS) da yükselir.

NIPHS, adacık hücre hiperplazisi ve pancreasın duktal epitelinin adacık hücrelere diferansiyonuna (nesidioblastozis) bağlı olarak görülür. İnsülinomanın aksine postprandiyal hipoglisemi (öğünden 2-4 saat sonra) ile karakterizedir. Eksojen insüline bağlı hipoglisemilerde insülin ölçüm tekniğine bağlı olarak insülin düzeyi yüksek veya düşük saptanabilir, c-peptid ve proinsülin düzeyleri ise düşük düzeydedir. Hipoglisemi etiyojisi için laboratuvar testlerinin yorumlanması tablo 1'de gösterilmiştir (8). Tablodaki sonuçlar 72 saat açlık testi, karışık öğün testi veya spontan saptanan hipoglisemide aynı şekilde yorumlanabilir.

Adacık hücre dışı tümörlere bağlı hipoglisemi insülin, c-peptid ve proinsülin düzeyleri yükselmez çünkü hipoglisemi insülin artışına bağlı olarak değil tümörün ürettiği insülin benzeri büyüme faktörü-2 (IGF-2) ya da onun prekürsörlerinin artışına bağlı olarak gelişir. Bununla birlikte tümör yüksek metabolik ihtiyacını karşılamak için hepatik glukojen depolarını kullanır. Buna en sık neden olan tümör hepatosellüler karsinomdur (HCC), bunun durum mezenkimal (fibrosarkom), vasküler (hemanjioperisitoma) ya da epitelial orijinli birçok tümöre bağlı olarak gelişebilir. Bu tümörler genellikle büyük boyutlardadır.

İnsülinoma, nesideroblastozis/adacık hücre hipertrofisi, oral antidiyabetiğe bağlı hipoglisemi ve insülin otoimmün hipoglisemisinde endojen insülin üretimi artmıştır. Kanda oral antidiyabetik düzeyi ve insülin otoantikörlerinin negatif olması bu iki duruma bağlı hipoglisemiye dışlar. Bu iki durumun pozitif olması dışındaki insülin-aracılı hipoglisemi nedenlerinin ayırıcı tanısı ile görüntüleme tekniklerinden yararlanmak gerekir. Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) ve batin ultrasonografisi (USG) çoğu insülinomalı olguda tümörü yakalar. Batin USG ilk tercih edilecek tekniktir. Bunu, BT veya MR takip edebilir. Batin USG, BT veya MR ile tanı konamaz ise endoskopik USG (tümör varlığında biyopsi) ile tanı konabilir. Bunun da sonuçsuz kaldığı durumlarda selektif arteriyel kalsiyum stimülasyonu tanı koymak için gerekebilir.

Selektif arteriyel kalsiyum stimülasyonunu, hipoglisemi etyolojisinin aydınlatılmadığı, görüntüleme tekniklerinin yetersiz kaldığı durumlarda inülinoma (fokal) veya adacık hücre hipertrofisi/nesidioblastozis (diffüz) ayrımında kullanılabilen hepatik ven örneğine dayanan invaziv radyolojik bir tetkiktir. Kalsiyum glukonatın, gastroduodenal, splenik ve superior mezenter artere enjeksiyonu sonrasında hepatik vene geçen insülin düzeyi ölçülür. Bazal insülin düzeyinin 2-3 kat artışı %90 üzerinde bir duyarlılıkla insülinoma tanısını koydurur.

**Tablo 2:** Hipoglisemi ayırıcı tanısında laboratuvar testlerinin yorumlanması

Semptom, Bulgu	Glukoz (mg/dl , mmol/L)	İnsülin (mU/ml, pmol/L)	c-peptid (nmol/L,ng/mL)	β-HB (mmol/L)	İnsülin otoantikör	OAD	Tanı
-	<55/3	<3/20.8	<0.2/0.6	>2.7	-	-	Normal
+	<55	>>3	<0.2	≤2.7	-/+	-	Eksojen insülin
+	<55	≥3	≥0.2	≤2.7	-	-	İnsülinoma, NIPHS, PGBH
+	<55	≥3	≥0.2	≤2.7	-	+	OAD
+	<55	>>3	>>0.2	≤2.7	+	-	İnsülin otoab
+	<55	<3	<0.2	≤2.7	-	-	Adacık hücre dışı tm (IGF)
+	<55	<3	<0.2	>2.7	-	-	İnsülin ya da IGF aracılı değil

β-HB: Beta-hidroksibütirat, OAD: Oral antidiyabetik, NIPHS: İnsülinoma dışı pankreatojen hipoglisemi sendromu, PGBH: gastrik bypass sonrası hipoglisemi, IGF: insulin-like growth factor. (Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:709.)

### 3. Diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar hiperglisemik durum

Diyabetin hiperglisemiye bağlı olan akut komplikasyonları; diyabetik ketoasidoz (DKA) ve heperosmolar hiperglisemik durumdur (HHD). DKA, ketoasidoz ile HHD ise yüksek plazma osmolarite düzeyi ile karakterizedir. Her iki akut komplikasyonun özellikleri tablo 2’de gösterilmiştir.

Bu iki komplikasyonun da oluşmasını tetikleyen bazı etkenler vardır; enfeksiyon (çoğunlukla ürogenital veya pulmoner) veya insülin tedavisinin kesilmesi en sık etkenlerdir. Bunun yanında; pankreatit, miyokard infarktüsü, inme, sepsis gibi akut ciddi hastalıklar, kortikosteroid, yüksek doz tiyazid diüretik, sempotamimetikler, 2. kuşak antipiskotik ilaçlar, kokoain kullanımı, yeme bozuklukları ve insülin tedavisine uyumsuzluk gibi bazı nedenlere bağlı da gelişebilir. DKA genellikle 24 saat içinde hızlı gelişirken HHD ise birkaç gün içinde yavaş yavaş gelişir.

Akut komplikasyonlar öncesinde polidipsi, poliüri, ağız kuruluğu ve kilo kaybı gelişebilir. Bunun yanında İleri safhalarda komaya kadar ilerleyebilen nörolojik bulgular da görülebilir. HHD’de DKA’ya göre daha sık gözlenen nörolojik semptomlar, genellikle plazma osmolaritesinin 320



mosm/kg üzerine çıktığında oluşur. DKA, karın ağrısı, bulantı, kusma gibi semptomlar ile prezente olabilir. Karın ağrısı gecikmiş mide boşalmasına, elektrolit imbalansına ve asidoza bağlı olarak gelişebilir. Fizik muayenede, HHD'de daha fazla olsa da her iki komplikasyonda da artan dehidratasyona bağlı olarak deri turgor ve tonusunda azalma, oral mukozada kuruluk, hipotansiyon ve taşikardi gözlenebilir. DKA'da tipik aseton kokusu ve derinliği ve sıklığı artan (Kussmaul) solunum görülebilir. Hasta ile ilk karşılaşmada solunum yolu ve dolaşım kontrol edilir, bilinç durumu ve intravasküler volüm değerlendirilir. Akut komplikasyonu tetikleyebilecek bir enfeksiyon odağı ya da ciddi akut bir hastalık durumu araştırılır.

Her iki komplikasyonda da hastadan; glukoz, üre, kreatinin, elektrolitler, hemogram, plazma osmolaritesi, idrar ketonu, arter kan gazı ve elektrokardiyografi istenmelidir. Bunun yanında enfeksiyon tanısı için kan, idrar, balgam kültürü ve akciğer grafisi, amilaz ve lipaz istenebilir. Glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) düzeyi tayini diyabetin akut komplikasyon öncesi durum hakkında bilgi vermesi için değerlidir. HHD'de kan şekeri 1000 mg/dl üstüne çıkabilir, DKA'da ise genellikle 350-500 mg/dl aralığındadır. Öglisemik DKA'da ise kan şekeri normal ya da normale yakın saptanır, bu durum oral alımın azlığına, gebeliğe ve sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitör (SGLT-2) tedavisine bağlı olabilir. DKA'da insülin eksikliğine bağlı olarak artan lipoliz ile keton cisimcikleri (asetoasit,  $\beta$ -hidroksibütirat ve aseton) üretimi artar. Her ne kadar kandan da keton düzeyi tayin edilse de idrar keton düzeyi tayini için yeterlidir. Plazma osmolaritesinin normal değerleri 275-295 mosm/kg aralığındadır. HHD'de 320 mosm/kg ve üzerine çıkarken DKA'da 320 mosm/kg altındadır ( $Posm = [2 \times Na] + [Glukoz/18] + [BUN(kan \text{ üre nitrojen})/2.8]$ ). DKA ve HHD hastalarının çoğunda sodyum düzeyi düşüktür, buna artan plazma glukozuna bağlı olarak hücre içi sıvının hücre dışına yer değiştirmesi neden olur. Her 100 mg/dl glukoz artışında sodyum 2 mEq/l azalır. Potasyum düzeyi genellikle normaldir fakat insülin tedavisine bağlı olarak düşmesi beklenir bundan dolayı potasyum düzeyi yakın takip edilmelidir. Hastaların dehidratasyonun düzeyine bağlı olarak BUN, kreatinin oranı artmıştır. DKA tanısının konması adından da anlaşılacağı gibi 3 parametreye bağlıdır: hiperglisemi ( $\geq 350$  mg/dl), artmış anyon gap metabolik asidoz ve ketonemi/ketonüri. HHD tanısı ise; sıklıkla 1000 mg/dl üzerine çıkan glukoz, plazma osmolaritesinin 320 mosm/kg üzerinde olması ile kan gazı pH $>$ 7.30 olması ve keton düzeyinin negatif/eser olması ile tanı konur.

DKA tedavisinin 3 ana başlığı vardır: hipoperfüzyonu düzeltmek için hidrasyonun sağlanması, kan şekerini düşürmek için insülin infüzyonu ve elektrolit inbalansının düzeltilmesidir:

1. İlk saatte %0.9 NaCl 15-20 ml/kg/sa verilmeli sonrasında hastanın volüm durumuna göre hidrasyona 4-14 ml/kg/sa %0.9 NaCl ile devam

edilmelidir, düzeltilmiş Na düzeyi yüksek ise infüzyona %0.45'lik NaCl ile devam edilmelidir.

2. Kan şekerini düşürmek için 0.1-0.5 IU/kg intravenöz kısa etkili regüler insülin puşe sonrası 0.1 IU/kg/sa (5-7 U/sa) insülin infüzyonu ile devam edilmelidir. Saatlik glukometri ile kan şeker takibi yapılmalı ilk 2 saatte kan şekerinde 50 mg/dl düşüş olmaz ise infüzyon dozu 2 katına çıkarılmalıdır. Kan şekerinin 250 mg/dl'nin altına düştüğünde; insülin infüzyon dozu 0.05-0.01 IU/kg/sa'e (2-4 U/sa) düşürülmeli ve tedaviye %5 dekstroz 150-250 ml/sa eklenmelidir. Böylelikle hastanın asidozu düzeline kadar ( $\text{pH} > 7.3$ ;  $\text{HCO}_3^- > 15$  mmol/l) kan şekeri 150-200 arasında tutulacak şekilde insülin infüzyonuna devam edilmelidir.

3. İnsülin infüzyonu öncesi potasyum düzeyinin düşük ( $\text{K} < 3.3$  mEq/L) olmamasına dikkat edilmelidir. Eğer düşükse potasyum düzeltildikten sonra insülin infüzyonuna başlanmalıdır. İnsülin infüzyonuna bağlı olarak potasyum düzeyi düşeceğinden dolayı 2-4 saatte bir potasyum takibi yapılmalıdır. Potasyum düzeyi 3.5-5.0 mEq/L ise 20-30 mEq/sa potasyum verilir (ülkemizde 10 mEq potasyum bulunan %7.5'luk KCL ampul kullanılmaktadır). Potasyum düzeyi 3.5 mEq/L altında ise 40 mEq/sa potasyum verilir, 5 mEq/L üzerinde ise replasmana gerek yoktur.

HHD'nin tedavisi DKA'nın tedavisi ile temelde aynıdır. Yalnızca HHD'li hastaların dehidratasyonu daha ciddi düzeyde olduğundan sıvı ihtiyaçları da daha fazla olmaktadır. Kardiyak hastalığı veya böbrek yetmezliği olanlarda sıvı replasmanı verilirken dikkat edilmeli, yüklenme bulguları açısından hasta yakın takip edilmelidir.

**Tablo 3:** Diyabetik ketoasidoz ve Hiperosmolar hiperglisemik durum tanı kriter ve laboratuvar parametreleri

	DKA			HHD
	Hafif	Orta	Ciddi	
Glukoz(mg/dl)	>250	>250	>250	>600
Arteriyal pH	7.25-7.3	7.00-7.24	<7.00	>7.30
Bikarbonat (mEq/L)	15-80	10-15	>10	>15
İdrar Ketonu	+	+	+	-/eser
Serum Osmolaritesi (mOsm/kg)	Değişken	Değişken	Değişken	>320
Anyon gap	>10	>10	>10	Değişken
Mental durum	Uyanık	Uyanık/Uykulu	Stupor/Koma	Stupor/Koma

DKA: Diyabetik ketoasidoz, HHD: Hiperosmolar hiperglisemik durum


## Kaynakça

1. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, Heller SR, Rodriguez H, Rosenzweig J, Vigersky R; American Diabetes Association; Endocrine Society. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 May;98(5):1845-59.
2. Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B. Reporting Severe hypoglycemia in Type 1 Diabetes: Facts and Pitfalls. *Curr Diab Rep.* 2017 Oct 28;17(12):131.
3. Riddlesworth T, Price D, Cohen N, Beck RW. Hypoglycemic Event Frequency and the Effect of Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes Using Multiple Daily Insulin Injections. *Diabetes Ther.* 2017 Aug;8(4):947-951.
4. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, Harris TB, Simonsick EM, Strotmeyer ES, Shorr RI, Metti A, Schwartz AV; Health ABC Study. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med.* 2013 Jul 22;173(14):1300-6.
5. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, Waberski B, Burwood A, Weinger K, Bayless M, Dahms W, Harth J. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med.* 2007 May 3;356(18):1842-52.
6. Guillod L, Comte-Perret S, Monbaron D, Gaillard RC, Ruiz J. Nocturnal hypoglycaemias in type 1 diabetic patients: what can we learn with continuous glucose monitoring? *Diabetes Metab.* 2007 Nov;33(5):360-5.
7. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charboneau JW, Andrews JC, Lloyd RV, Service FJ. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Apr;94(4):1069-73.
8. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:709. Copyright © 2009 The Endocrine Society.

### ÇOCUKLARDA AKUT OTİTİS MEDIA

**Mehmet Emin Parlak**

(Uzm Dr.), Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı, meparlak02@gmail.com

 ORCID 0000-0002-9703-7947

Otitis media (OM) herhangi bir nedenden dolayı orta kulak boşluğunda oluşan enflamasyonun genel adıdır. OM etiyojoloji, süre, fizik muayene ve semptomlarına göre çeşitli sınıflamalara ayrılır. Akut otitis media (AOM), effüzyonlu otitis media (EOM) ve kronik otitis media (KOM) olmak üzere 3 ana başlıkta sınıflandırılabilir. AOM çocukluk çağı enfeksiyonları arasında üst solunum yolu enfeksiyonlarından (ÜSYE) sonra en sık görülen çocukluk çağı enfeksiyonları arasındadır. AOM genellikle ÜSYE bir komplikasyonu olarak gelişir. AOM 1-2 yaş arası çocuklarda zirve yapar ve çocuk hastalıkları polikliniğine en sık başvuru nedenidir. AOM çocuklarda en sık edinsel işitme kaybı ve antibiyotik yazılma nedenidir. Özellikle küçük çocuklarda AOM tekrarlayan, kronikleşen ve tanısı zor bir durumdur(1-3).

#### 1.Tanımlama

##### **Akut Otitis Media**

**Akut bakteriyel (seröz, pürülan) Otitis Media:** Aksi söylenmediği sürece AOM denildiğinde kast edilen klasik otitis mediadır.

**Akut Efüzyonsuz Otitis Media:** Bu durum genellikle viral kökenli enfeksiyonlarda görülen, efüz olmaksızın enfeksiyon bulguları ve bül görülebilen mirinjit ile karakterize kulak mukozasının enflamasyonudur.

**Akut Nekrotizan Otitis Media:** Genellikle immün yetmezlikli hastalarda görülen enfeksiyonun hızlı ilerlediği ve nekroz ile karakterize bir durumdur.

##### **Efüzyonlu Otitis Media**

Enfeksiyon bulguları olmaksızın, intakt kulak zarı arkasında seröz ya da mukoid sıvı birikmesi ile karakterize bir durumdur. Eskiden seröz OM, mukoid OM, kataral OM, nonsüpüratif OM, sekretuar OM gibi tanımlar kullanılmaktaydı.

## Kronik Otitis Media

Orta kulak (mastoid hücreler, kavum timpani ve östaki) mukozasının 3 aydan daha uzun süren enfeksiyonu ve enflamasyonu olarak tanımlanır.

## 2.Epidemiyoloji

AOM her yaşta görülebilir ancak en sık 3 ay ile 3 yaş arasındaki çocuklarda görülmektedir. 3 yaşındaki çocukların 1/3'ü en az 3 ve ya daha fazla AOM geçirirken, 2/3'ü en az bir defa AOM atağı geçirirler. Yaşamın ilk iki yılında en yüksek prevelans görülmekte olup yaş büyüdükçe AOM sıklığı azalmaktadır. Yaş küçüldükçe AOM sıklığının artmasının nedeni, ÜSYE sıklığının artması ve östaki borusundaki gelişimsel farklılıktır (4).

**Tablo 1.** Akut otitis media için ris faktörleri

Hasta ile ilgili Faktörler	Çevresel Faktörler
<ul style="list-style-type: none"><li>• Küçük yaş</li><li>• Düşük doğum ağırlığı</li><li>• Erken yaşta ilk atak</li><li>• Erkek olmak</li><li>• Yarık Damak</li><li>• Down denromu</li><li>• Kistik fibrozis</li><li>• Siliyer diskinezi</li><li>• Bağışıklık problemleri</li><li>• Irk</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kalabalık yaşam alanı</li><li>• Kardeş sayısı</li><li>• Biberonla beslenme</li><li>• Sosyoekonomik durum</li><li>• Ailede AOM öyküsü</li><li>• Mevsim(Kış, sonbahar)</li><li>• Evde viral enfeksiyon varlığı</li><li>• Tütün kullanımı (psif,aktif)</li></ul>

## 3.Etiyoloji

AOM etiolojisinde en sık neden genellikle bakteriyel enfeksiyonlar olup, ÜSYE aksine viral etkenler AOM etiolojisinde çok az görülmektedir. Bazı solunum yolu virüsleri (influenza virüsleri, parainfluenza virüsleri, RSV, adenovirüs ve rhinovirüs) solunum mukozasında inflamasyona bağlı östaki disfonksiyonuna yol açmaktadır, bu duruma ikincil olarak bakteriyel adherans artmakta ve AOM gelişebilmektedir.

AOM etiolojisinde etkenler sıklık sırasına göre şöyledir; Streptococcus pneumoniae (%35), haemophilus influenzae (%25) ve Moraxella catarrhalis (%15) tir. AOM vakalarının %75'inden fazlasında etiolojide bu 3 bakteriyel etken rol almaktadır. Bu 3 bakteriyel etken

dışında kalan kısımda A grubu beta hemolitik streptokoklar, stafilokoklar ve daha az oranda da virüsler rol almaktadır. Yenidoğan döneminde ilk iki sırayı yine S.Pneumoniae ve H. influenzae almakla birlikte, bu dönemde gram negatif basillerde (Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa ve Klebsiella suşları) %20 oranında etiyolojide rol almaktadır. Bu etkenler arasında mastoid komplikasyonuna en sık neden olan etken S. Pneumoniae olup, patojenitesi çok yüksektir ve tedavisiz iyileşmez. H. İnfluenzae ve M. Catarrhalis enfeksiyonlarının patojenitesi çok yüksek olmadığından spontan iyileşme ihtimalleri vardır.

EOM için eskiden steril olduğu savunulurdu ancak gelişen teknoloji ile birlikte kronik EOM'lu vakaların yaklaşık %30-50 arsında orta kulak kültüründe üreme saptanmıştır. Etkenler AOM ile hemen hemen aynı oranda görülmüştür(5,6).

#### **4.Patofizyoloji**

Östaki borusu anterior orta kulak boşluğunu nazofarinkse bağlar. Östaki borusu orta kulaktaki hava basıncını dengeler, ventilasyonu sağlar, mukosilyer aktivite ile orta kulakta biriken sekresyonların nazofarenkse atılmasını sağlar, kulağı sekresyonların ve sesin basıncından korur. Östaki borusu istirahatte kapalıdır, yutkunma sırasında musculus tensor veli palatina kasının kasılmasıyla açılır. AOM sıklığı özellikle östaki tüpü disfonksiyonu ve solunum yolu enfeksiyonlarının arttığı bir çok faktörden etkilenmektedir. Çocuklarda östaki borusu daha horizontal, nazofarengeal yerleşimli ve daha kısadır. Çocuklardaki bu anatomik durum enfeksiyonlara yatkınlığı arttırmaktadır. Orta kulak sağlığı için östaki borusunun sağlıklı çalışması önemlidir(7,8).

Östaki borusunun koruma ve drenaj fonksiyonu bozulursa mukosilyer klirens bozulur. Çocuklar östaki borusunun koruma görevinin bozulmasında, östaki borusunun anatomik ve histolojik olarak çocuklarda yetişkinlerden farklı olmasından kaynaklanır. Mukosilyer aktivite bozulması nazofarengeal sekresyonların orta kulağa doğru reflüsüne neden olur, bu da orta kulakta rekküren ve kronik enfeksiyonlara neden olur. Çocuklarda yaş büyüdükçe östaki borusu uzar ve açılı hale gelir, ayrıca östaki borusunun kıvrımağı daha matür hale gelerek elastikiyeti artar. Çocuklarda mastoid hücreler ortalama 10 yaşlarında tamamlanır. Mastoid hücrelerinin yetersizliği gaz değişiminin yetersizliğine neden olur. Östaki borusundaki fonksiyonel ya da mekanik bozukluklar tüp disfonksiyonuna ve orta kulakta negatif basınca neden olur. Viral enfeksiyonlar ya da adenoid vejetasyon nazofarengeal hiperplaziye neden olarak östaki borusunun ağzını mekanik olarak bloke edebilir. Mekanik obstruksiyon ayrıca allerji ve enfeksiyonlara sekonder ödem nedeniyle intrensekte olabilir. Fonksiyonel tıkanıklık çocuklarda daha sık olup tüpün gerginliğini sağlayan kartilajın tam olarak gelişmemesinden kaynaklanır. Negatif

basınç kulağa doğru reflü olmasına ve önce transüda niteliğinde sıvı birikmesine neden olur. Orta kulaktan nazofarenke doğru olan akımın bozulması ve reflü gelişmesine neden olan tüm etkenler, nazofarenkste kolonize olan mikroorganizmaların orta kulağa ulaşmasına ve burayı enfekte ederek AOM gelişmesine neden olur(8-10).

**Tablo 2. Östaki Tüpü Disfonksiyonu Nedenleri**

<p><b>Çocuklar Östaki Tüpünün Yetişkinlerden Farklılıkları:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tüpün nazofarengeal bölümünde çok sayıda lenf fülükülü vardır</li> <li>• Adenoidler mekanik olarak östakiyi tıkayabilir</li> <li>• Daha horizontaldir</li> <li>• Daha kısadır</li> </ul>
<p><b>Tensor veli palatina kası disfonksiyonu</b></p>
<p><b>Persistans Kollaps:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tubal sertlikte azalma</li> <li>• Yetersiz aktif açılma mekanizması</li> </ul>
<p><b>Fonksiyonel obstrüksiyon:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kafa kaidesi ve yumuşak damak anormallikleri (Yarık damak, Down sendromu)</li> <li>• Östaki kartilaj gelişiminin yetersizliği</li> </ul>
<p><b>Ekstresek mekanik obstrüksiyon:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nazofarengeal tümörler</li> <li>• Östaki borusunun ağzında lenfadenopati</li> <li>• Adenoid vejetasyon</li> </ul>
<p><b>İntresek mekanik obstrüksiyon:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allerji</li> <li>• Enfeksiyon</li> </ul>
<p><b>Predispozan faktörler:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kreşler</li> <li>• Pasif sigara içimi</li> <li>• Tekrarlayan ÜSVE</li> </ul>

## 5.Klinik

AOM'lı hastada ana bulgular genellikle ateş, huzursuzluk, kulak ağrısıdır, küçük çocuklar kulaklarıyla oynarlar. İlk bulgu genellikle kulak ağrısıdır. Otere spontan perforasyona bağlı olarak görülebilir ve hastaların yaklaşık %10 undan azında görülür. İlk 24 saat içerisinde kulak akıntısından kültür alınırsa doğru patojen üretilebilir. Akıntının başlamasıyla birlikte kulak ağrısı hızla azalır. Ateş küçük çocukların %70'inde, büyük çocukların yarısında görülür. AOM olguların yarısında tek taraflıdır. Otoskopik muayenede normal kulak zarı: beyaz-renksiz,

hafif pembesi, ince, ışık refleksi (politzer üçgeni) görülür. AOM'da opak kırmızı,sarı renktedir,kalındır, ışık refleksi yoktur ya da düzensizdir, dolgunur, motiletesi azalmıştır, membranda bazen büller görülebilir, perforasyon ve akıntı olabilir. Büyük çocuklarda işitme azlığı ve kulakta dolgunluk olabilir.

**Tablo 3.** Akut otitis mediada klinik bulgular

Semptomlar	Otoskobik Bulgular	Timpanogram
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ağlama</li> <li>• Kulak Ağrısı</li> <li>• Kulak kaşıntısı</li> <li>• Uyku düzensizliği</li> <li>• Ateş</li> <li>• Otore</li> <li>• İritabilite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Renk değişikliği (kırmızı ya da sarı)</li> <li>• Membranda kalınlaşma</li> <li>• Bombeleşme</li> <li>• Işık Refleksinde düzensizlik</li> <li>• Perforasyon</li> <li>• Akıntı</li> <li>• Azalmış mobilite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azalmış komplians</li> </ul>

**Klinik olarak hastalığın doğal seyrinde 6 farklı evre görülür.**

**Hiperemi:** Muayenede kulak zarı hiperemiktir, orta kulak mukozası ödemli, vasküler dolgunluk artmış, ateş ve kulak ağrısı vardır.

**Eksüdashyon:** Kapiller sızıntıya bağlı mastoid hücrelerde ve orta kulakta basınçlı eksüda vardır. Kulak zarı hiperemiktir, bombedir, ışık üçgeni kaybolmuştur, pnömotik otoskopide zar mobil değildir. Fizik muayenede yaygın kulak ağrısı ve ateş vardır.

**Süpürasyon:** Basınca bağlı kulak zarı delinir, hasta hızla rahatlar, ateşi düşer, ağrı azalır. Önce kanlı pürülan akıntı başlar ve daha sonra pürülan akıntı olarak devam eder. Otoskopide perforasyon olan bölgede pulsatil püy gelişi görülebilir, bu evre her zaman görülmez, tedavi başlanmışsa hasta bu evreye gelmeden iyileşebilir.

**Rezölüsyon:** Otoskopik muayenede AOM sonrası 2-4 hafta arasında effüzyon görülebilir, bu hastalığın devam ettiği anlamına gelmez. Hasta ilk 3 evrenin herhangi bir evresinden sonra tedavi ile ya da tedavisiz rezölüsyona girebilir.

**Koalesans:**AOM'lı hastaların %1-5'inde enfeksiyon mastoid hava hücrelerine yayılır. Tedavinin yanlış ya da eksik verilmesine bağlı olarak hastalık 2 hafta boyunca iyileşme göstermez ya da tekrarlayabilir. Bu



süreçte akut koalesan mastoidit gelişebilir ve muayene bulgusu olarak kulak arkasında ödem ve hiperemi gözlenebilir.

**Komplikasyonlar:** AOM sonrası eğer enfeksiyon orta kulak dışına taşınırsa komplikasyonlar görülür. Komplikasyonlar intrakraniyal (menenjit, subdural apse, ektradural apse, ototik hidrosefali, beyin apsesi ve lateral sinüs tromboflebiti) ya da ekstrakraniyal (fasiyal sinir paralizisi, petrozit ve labirentit olabilir(9,10).

**Tablo 4.** Akut Otitis Mediada Komplikasyonlar

<b>İntrakraniyal</b>	<b>Temporal Kemik</b>	<b>İç Kulak</b>	<b>Orta Kulak</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Subdural Apse</li><li>• Beyin Apsesi</li><li>• Epidural Apse</li><li>• Lateral sinüs trombozu</li><li>• Menenjit</li><li>• Otitik Hidrosefali</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Petrozit</li><li>• Mastoidit</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sinirsel Tip işitme Kaybı</li><li>• Labirentit</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• İletişim Tipi işitme kaybı</li><li>• Membran perforasyonu</li><li>• Ossikuler hasar</li><li>• Fasiyal paralizi</li></ul>

## 6.Tanı

AOM tanısı klinik olarak konulur. Otoskopla dikkatli kulak zarı muayenesi yapmak gerekir. Otitis mediada öncelikle AOM ve efüzyonlu otitis media ayırımı yapılmalıdır. Fizik muayenede orta kulak enfeksiyonunun varlığı araştırılmalıdır. Klinik evreye göre otoskobik muayene bulgusu da değişir. Kulak zarında renk değişikliği, hiperemi, basınca bağlı bombeleşme, timpanik membranın mobilizasyonunda azalma ile birlikte hastada kulak ağrısı, ateş olması tanıyı destekler. Özellikle küçük çocuklarda ağlama sırasında, ateşli dönemde AOM olmasa bile kulak zarında kızarıklık olabileceği unutulmamalıdır. Hastaların 2/3'ünde ateş vardır. Yenidoğan ve süt çocuklarında huzursuzluk AOM'un tek bulgusu olabilir.

AOM tanısı için şu semptomlardan en az 1 ya da daha fazlasıyla beraber otoskobik muayene bulgularının eşlik etmesi şarttır(11,12).

### Semptomlar:

- Kulak ağrısı (Otalji)
- Kulak akıntısı (Otore)
- Ateş
- Yeni gelişmiş iştahsızlık (İshal, bulantı, kusma gibi nonspesik bulgular eşlik edebilir)
- Huzursuzluk

## Otoskobik Bulgular:

- Kızarıklık
- Bombeleşme
- Pnömotik otoskopide azalmış zar mobilitesi
- Orta kulakta effüzyon görüntüsü

## 7.Tedavi

AOM genellikle tedavi edilmezse bile spontan rezolüsyonun olduğu hafif şiddetteki enfeksiyonlarla karakterizedir ancak hekimlerin çoğu hem hastalığın şiddetini azaltmak hem de komplikasyonların önlenmesi açısından ampirik antibiyotik tercih etmektedir. Tedavinin 3 temel hedefi vardır, bunlar sırasıyla semptomların giderilmesi, komplikasyonların önlenmesi ve kalıcı işitme kaybının önlenmesidir. Avrupada bazı ülkelerde AOM tedavisinde birinci basamakta sadece semptomatik tedavi verilmekte ve hasta 72 saat gözlenmektedir. Eğer hastada analjezik-antipretik tedavi ile 3 gün için düzelme olursa antibiyotik tercih edilmemektedir. Amaç gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçmektir. Ancak bir çok ülkede hastayı yakın takip etme imkanı olmadığından bu ülkelerde tedavide antibiyotik + analjezik-antipretik + dekonjestan tedavi başlanmaktadır.Özellikle 2 yaşında altındaki hastalarda komplikasyonlar daha sık görüldüğünden antibiyotik kullanımı gerekmektedir. Rutin parasentez uygulamaya gerek yoktur ancak eğer hastada ciddi ağrı ve ileri derecede kulak zarı bombeleşmesi varsa uygulanabilir(13).

Antibiyotik tericini yapılırken AOM'da en sık görülen etkenler olan S. Pneumoniae, H.influenzae ve M. Catarrhalis'e karşı etkili antibiyotikler tercih edilmelidir. Antibiyotiklerin orta kulak sıvısındaki konsantrasyonları genellikle kandaki konsantrasyonlarının %20-50'si kadardır, tedavide kullanılacak antibiyotik bu konsantrasyonlarda etkili olmalıdır. Tedavide ilk seçenek amoksisilindir. Tedavi seçminde en önemli durumlardan bir tanesi de penisilin direçli pnömokokların durumudur. Penisilin direçli pnömokok (PRP) sıklığı düşük olan toplumlarda normal dozda (40-45 mg/kg/g) amoksisilin, PRP sıklığı yüksek olan toplumlarda yüksek doz (80-90 mg/kg/g) amoksisilin verilir. Yüksek doz amoksisilin tedavisine başlandıktan sonra 48-72 saat içinde tedaviye yanıt alınmalıdır. Eğer hastada tedaviye yanıt yoksa muhtemelen beta laktamaz üreten H. İnfluenzae, M. Catarrhalis ya da dirençli S. Pneumoniae etkenlerine karşı ikinci basamak tedaviye geçmek gerekir. İkinci basamak tedavide 3 gruptan biri tercih edilebilir(14,15,16):

**Beta laktamaz inhibitörleri:** Yüksek doz amoksisilin-klavunat (80-90 mg/kg/g amoksisilin ve 6.4 mg/kg/g klavunat) en sık ve ilk tercihtir, bununla beraber ampisilin-sulbaktamda tercih edilebilir.

**2. kuşak oral sefalosproiner:** Sefaklor, Sefprozil ve sefuroksim aksetil tercih edilebilir. Sefuroksim aksetil (30mg/kg/g) en sık tercihtir.

**IM seftriakson:** Genellikle genel durumu kötü, yüksek ateşi olan, atipik seyirli vakalarda tercih edilir.

Tedavi süresi en az 10 gündür ancak 48-72'inci saatlerde tedaviye yanıt görülmelidir. Hasta birinci ve ikinci basamak tedaviye rağmen düzelmiyorsa, parasentez yapılarak kültür gönderilmeli ve kültür sonucuna göre hastanın tedavisi düzenlenmelidir.

### **AOM tedavisinde yardımcı ilaçlar:**

**Dekonjestanlar:** AOM genellikle ÜSYE ile birlikte olduğundan nazal ve sistemik dekonjestanlar 5 günü geçmemek şartıyla kullanılabilir.

**Antihistaminikler:** Mukoza ödemi azaltıcı etkisivardır ancak sekresyonları da aynı zamanda kuruttuğundan dolayı tedavide yeri yoktur.

**Analjezikler:** AOM tedavisinde en önemli sorunlardan biri kulak ağrısı olduğundan, analjezikler kullanılarak semptomların giderilmesi önerilir.

**Cerrahi Tedavi:** Hastalığın şiddetli olduğu, medikal tedavinin yetersiz olduğu, kulak zarında bombeleşme olan hastalarda miringotomi ve timpanosentez yapılabilir.

AOM sonrası tedavi ile düzelen ya da spontan rezolüsyon olan vakaların 1. Ayda %35-45, 2. Ayda %15-25 ve 3. Ayın sonunda %10'a yakınında effüzyon devam eder. 3 yaşın altındaki hastalarda, rekürren AOM öyküsü olan hastalarda persitan EOM daha sıktır. Eskiden persite eden EOM için farklı yaklaşımlar uygulanmıştır, bazı vakalarda dirençli mikroorganizm olabileceği düşünülüp antibiyotik değişikliği yapılmıştır, topikal ve sistemik dekonjestan ve antihistaminik kombinasyonları kullanılmış, sistemik steroidler kullanılmıştır. Ancak zamanla bu tedavilerin gereksiz olduğu anlaşılmıştır. Persisten EOM gelişen hastalarda eğer enfeksiyon bulgusu yoksa sadece izlem yeterlidir, atak döneminde uygun antibiyotik seçilebilir. Persisten EOM gelişmiş hastalarda 3 ayın sonda işitme kaybı varsa miringotomi ve kulak tüpü takılma endikasyonu vardır ancak komplikasyon yok ise 6. Ay kadar beklemek doğru olacaktır(17,18).

### **8.Rekürren Akut Otitis Media (RAOM)**

AOM eğer 6 ay içerisinde 3, bir yılda 4 defa tekrarlırsa bu duruma artık RAOM denir. Ataklar arasında hastada hiçbir bulgu olmayabilir, bazen effüzyon da olabilir. RAOM için altta yatan nedenler araştırılmalıdır. **Altta yatan nedenler şunlar olabilir:**

- Allerjik yapı
- Adenoid vejetasyon
- Yarı damak
- Nazofarenks patolojileri
- IgA eksikliği
- İmmün yetmezlikler

RAOM'da etiyolojik etkenler AOM ile benzerdir, bu yüzden atak döneminde tedavi seçeneği de aynı olacaktır. Tedavide esas amaç atakların sıklığını azaltıp, hastalık dönemini ve işitme kaybı yaşanan dönemi azaltmak, böylece komplikasyonları en aza indirmektir. Özellikle 3 yaş altı çocuklarda sık işitme kaybı kognitif fonksiyonlarda ciddi kayba yol açabilir. Sık atak geçiren hastalarda öncelikle düşük doz amoksisilin ile 3-6 ay profilaksi verilebilir. Eğer profilaksiye rağmen ataklar devam ederse cerrahi planlanmalıdır. Bununla birlikte influenza ve pnömokok açısından aktif bağışıklama yapılabilir. Hasta 2 yaşın altında ise RSV aşısı da yapılabilir. İnfluenza AOM etkenidir anca, ÜSYE'ye ikincil olarak atakların sıklığını arttırabileceğinden influenza aşısı faydalı olabilir(19,20).

## Kaynaklar:

1. Akyol MU. Akut otitis media. Akyol MU, ed; Pediatrik Kulak Burun Boğaz Hastalıkları (içinde). Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2003:8-19.
2. Çelik O. Akut süpuratif otitis media. Çelik O, ed; Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi (içinde). İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2002:143-59.
3. Alsarraf R, Gates GA. Economic cost and consequences. In: Rosenfeld RM, Bluestone CD, editors. Evidence-Based Otitis Media. Hamilton: BC Decker Inc.; 1999:85-105.
4. Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis*. 1989; 160: 83- 94.
5. Siegel RM, Bien JP. Acute otitis media in children: A continuing story *Pediatr in Rev*2004; 25: 187-192.
6. Goodwin JH, Post JC. The genetics of otitis media. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2002; 2: 304-308.
7. McCracken GH. Prescribing antimicrobial agents for treatment of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1141-6.
8. Harper MB, Nasopharyngeal colonization with pathogens causing otitis media: how does this information help us?. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1120-4.
9. Daly KA, Hunter LL, Giebink GS. Chronic otitis media with effusion. *Pediatrics in Review* 1999; 20: 85-93. .
10. Garbutt J, Jeffe DB, Shackelford P. Diagnosis and treatment of acute otitis media: an assessment. *Pediatrics*. 2003; 112: 143-9.
11. Neff MJ; American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians. AAP, AAFP release guideline on diagnosis and management of acute otitis media.
12. *Am Fam Physician*. 2004;69:2713-5. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2004;113:1451-65.
13. Froom J, Culpepper L, Jacobs M, DeMelker RA, Green LA, van Buchem L, et al. Antimicrobials for acute otitis media? A review from the International Primary Care Network. *BMJ* 1997 12;315(7100):98- 102.
14. Rosenfeld RM. Observation option toolkit for acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 58(1):1-8.
15. Vouloumanou EK, Karageorgopoulos DE, Kazantzi MS, Kapaskelis AM, Falagas ME. Antibiotics versus placebo or watchful waiting for acute otitis media: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J*


- Antimicrob Chemother 2009;64(1):16-24.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkp166>.
16. Rosenfeld RM, Vertrees JE, Carr J, Cipolle RJ, Uden DL, Giebink GS, Canafax DM. Clinical efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media: metaanalysis of 5400 children from thirty-three randomized trials. *J Pediatr* 1994;124(3):355-67.
  17. Shurin PA, Pelton SI, Donner A, Klein JO. Persistence of middle-ear effusion after acute otitis media in children. *N Engl J Med* 1979;300(20):1121-3.
  18. Cengel S, Akyol MU. The role of topical nasal steroids in the treatment of children with otitis media with effusion and/or adenoid hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70(4):639-45.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.08.013>
  19. Lubianca Neto JF, Hemb L, Silva DB. Systematic literature review of modifiable risk factors for recurrent acute otitis media in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. 2006; 82: 87-96.
  20. Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet*. 2003; 361: 2189-95.



# GERÇEK NÖROJENİK TORASİK ÇIKIŞ SENDROMU

**Selma Eroğlu**

(Dr. Öğr. Üyesi), Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye, e-mail: seroglu79@gmail.com

 ORCID 0000-0002-3600-5482

## 1. Giriş

Torasik çıkış sendromu (TÇS) nörovasküler yapıların bir veya daha fazlasının göğüs kafesinden çıkışı esnasında bası altında kalmasına bağlı olarak ortaya çıkan çeşitli klinik tablolarıdır (1,2). Daha önceki isimlendirmelerde etiyolojik olarak sebep olduğu düşünülen faktörler durumu tanımlamak için kullanılmıştır (servikal kosta ve bant sendromu, skalenus antiküs sendromu, kostoklaviküler sendrom, hiperabduksiyon sendromu, pektoralis minör sendromu, vb). Ancak etiyolojinin daha iyi anlaşılmasıyla bu terimlerin kullanımı ya sonlandırılmış ya da modifiye edilmiştir. Günümüz literatüründe TÇS 5 ana başlıkta sınıflandırılır: 1) Arteriyel TÇS, 2) Venöz TÇS, 3) Travmatik nörovasküler TÇS, 4) Gerçek nörojenik TÇS (GN-TÇS), 5) Nonspesifik TÇS. Bunlardan ilk dördünde anatomik bir anormallik ve bu anormalliğe bağlı klinik özellikler bulunur, çeşitli diagnostik yöntemlerle tanı konulabilir ve buna yönelik tedavi uygulanabilir. Oysa nonspesifik TÇS’de belirgin bir anatomik anormallik, patogenezi, klinik özellik, tanı yöntemi ve standart tedavi bulunmamaktadır. Bazı hastalarda yukarıda sınıflandırılan TÇS tipleri kombine olarak da görülebilir (2-4).

### 1.1. Anatomi

Omuz ve üst ekstremiteye uzanan damar ve sinirler torasik çıkıştan geçerek yol alır. Bunlar brakial pleksus, subklavian arter ve vendir. Bu yapılardan en az bir tanesinin bu bölgede basıya uğraması TÇS olarak adlandırılır. TÇS’nun anatomik sebepleri yumuşak doku (vakaların %70’i) ve kemik (vakaların %30’u) kaynaklı olabilir (1). Akromiyoklaviküler ve sternoklaviküler yaralanmalara bağlı olarak değişen omuz biyomekaniği nedeniyle TÇS ortaya çıkabilir. Örneğin kompresyon patolojileri, 7. servikal (C7) vertebra anomalileri (servikal kosta veya uzun transvers çıkıntı), skalen kas hipertrofisi ve diğer yapısal anormallikleri içerir.



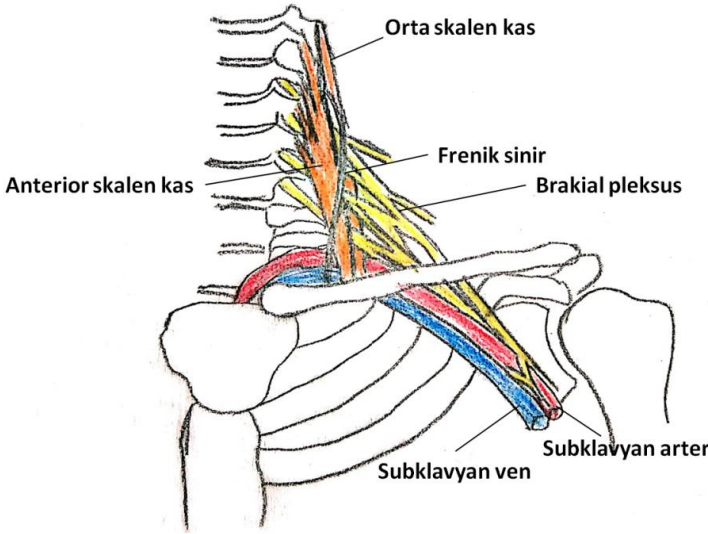
Klinik, bası altında kalan yapıya göre ortaya çıkar, tanı ve tedavi uygun şekilde yapılır (nonspesifik TÇS hariç) (2,4).

Torasik çıkış bölgesinin sınırlarını klavikula, skapula, 1. kosta, ve ön ve orta skalen kaslar oluşturur (Şekil 1) (1). Bu bölge kendi içinde interskalen üçgen, kostoklaviküler boşluk ve retropektoralis minör boşluğu olarak üçe ayrılır (Şekil 2) (1,5).

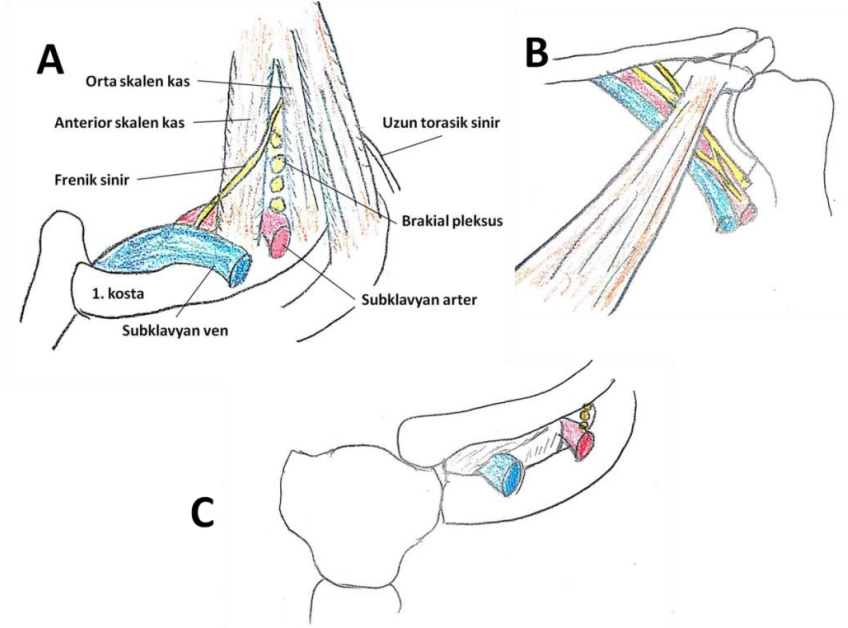
İnterskalen üçgenin sınırlarını, aşağıda 1. kosta, önde ön skalen kas, arkada orta skalen kas oluşturur. Bu bölgede nörovasküler basıya neden olabilen yapılar; skapulayı asan kaslarda yaralanma (servikal whiplash) ve hipertrofi (tekrarlayıcı baş üstü sportif aktiviteler; yüzme, tenis, vb), konjenital fibromusküler bantlar, servikal kosta ve anomalik 1. torasik kostadır (4,5).

Kostoklaviküler boşluk, klavikula ve 1. kosta arasında bulunur ve posterolateral kısmını skapulanın üst kenarı oluşturur. Omuz abduksiyonu sırasında klavikulanın arkaya doğru hareketine bağlı olarak bu boşlukta daralma meydana gelir. Geçirilmiş kırıklarda kallus oluşumu veya kırığın yanlış pozisyonda kaynamasına bağlı olarak bu boşlukta yapılar bası altında kalabilir (1,4,5).

Retropektoralis minör boşluğu, servikal omurga ve mediastinumdan pektoralis minör kasının korakoid çıkıntısındaki alt sınırına doğru uzanır. Bu bölgede omuz abduksiyonu sırasında hipertrofiye olmuş pektoralis minör tendonu nörovasküler basıya neden olabilir (1,4,5).



**Şekil 1:** Normal torasik çıkış bölgesi anatomisi.



**Şekil 2:** Torasik çıkış sendromunda muhtemel nörovasküler bası bölgeleri. A) İnterskalen üçgen, B) Retropektoralis minör boşluğu ve C) Kostoklaviküler boşluk.

Servikal kostası olan bireylerin çoğu asemptomatiktir ve rutin akciğer grafilerinde insidental olarak tanı konulur. Semptomatik olduğunda C7 vertebra kemik anomalisinin boyutu ve tipi TÇS tipiyle orantılı olabilir. Örneğin; GN-TÇS’de görülen servikal kostalar manubriuma bağlanmaz ve daha kısa olurken, subklavian arter basısına neden olanlar ise daha geniştir. Servikal kosta, 1. kostaya fibröz bir bant, kıkırdak veya kemik yapı ile bağlanır (2,6).

Anatomik olarak alt pleksus proksimalde 8. servikal-1. torakal (C8-T1) köklerini, distalde alt trunkusu içerir. T1 anterior primer ramusu (APR) C8’in APR’sine göre inferiorda seyrettiğinden T1 APR, C8 APR’ye göre daha fazla gerilime uğrar. Ayrıca fibröz bant, alt trunkusu aşağıdan yukarı doğru basıya uğrattığı için T1 lifleri C8 liflerinden daha fazla etkilenir. Bununla uyumlu olarak T1 APR’de motor ve duyuşal etkilenim C8 APR’den daha fazladır. Bu durum kliniğe ve elektrodiagnoza yansır. Tenar bölge kaslarının innervasyonu primer olarak T1 segmentiyle olduğu için bu bölgedeki etkilenme daha fazladır (2,6).

### 1.2. Elektrodiagnostik Çalışmalar

Elektrodiagnostik çalışmalar duyuşal ve motor sinir ileti çalışmaları ve iğne elektromiyografi (EMG) çalışmalarını içerir. GN-TÇS’nin elektrodiagnostik bulgularını anlamak ve bunları nonspesifik TÇS’den

ayırmak için her bir patofizyolojinin elektrodagnostik bulgularını ortaya koymak önemlidir.

a) *Fokal Demiyelinizasyon*: Fokal demiyelinizasyon uyarın ve kayıt elektrotları lezyon üzerinde olduğunda belirlenebilir. Düşük amplitüdüleri, kısa süreleri ve ileti hızlarındaki geniş aralıklar nedeniyle, duyuşal sinir ileti çalışmalarının uzun sinir segmentlerindeki fokal demiyelinizasyonu belirlemek için kullanılması uygun değildir. Bunun aksine büyük amplitüdüleri, kısa süreleri ve ileti hızlarındaki dar aralıklar nedeniyle motor yanıtlar, uzun sinirlerdeki fokal demiyelinizasyonu belirlemek için kullanılabilir. Fokal demiyelinizasyonda iğne EMG normaldir. Klinik olarak tüm aksiyon potansiyelleri hedef bölgeye ulaştığı için hastalar erken dönemde asemptomatik olabilir veya epizodik parestezi gibi semptomlar tarif edebilir. Akson yapısı intakt olduğu için kas atrofisi oluşmaz. Remiyelinizasyon ile semptomlarda düzelme görülür. Demiyelinizan ileti bloğunda aksiyon potansiyelleri lezyon bölgesini geçemez. Bu nedenle, motor yanıtların amplitüdüleri lezyon proksimalinden uyarımla azalmış olarak bulunurken distalden uyarımla normal olarak tespit edilir (2,6,7).

b) *Aksonal Dejenerasyon*: Aksonun kopması sinirin lezyon distalinde kalan segmentlerinde dejenerasyona neden olur. Uyarım bölgesinden bağımsız olarak amplitüd azalır. Proksimal uyarım ile aksiyon potansiyelleri lezyon bölgesine ulaşır ancak karşı tarafa geçemezken, distal uyarımda dejenere segmentlerde aksiyon potansiyelleri oluşturulamaz. Bu nedenle sinir ileti çalışmalarında aksonal dejenerasyon, uyarın ve kayıt elektrotlarının arasında ve proksimalinde olduğunda belirlenir. Wallerian dejenerasyon gelişmeden önce distal segment aksiyon potansiyeli üretebilir ve iletebilir. Bu nedenle demiyelinizan iletim bloğuna benzer şekilde distal yanıt normaldir ve proksimal yanıt azalmıştır. Buna geçici aksonal ileti bloğu denir. Nöromuskuler bileşke dejenerasyonu sinir lif dejenerasyonundan daha önce geliştiği için motor yanıtlar duyuşal yanıtlardan daha önce etkilenir. Genellikle yaralanmadan sonra motor yanıtlardaki azalma 3. günde başlayıp, 7. günde en düşük noktasına ulaşırken, duyuşal yanıtlar 6. günde azalmaya başlayıp 10. günde en düşük düzeye ulaşır. Akson dejenerasyonu kas liflerinde denervasyona neden olduğu için iğne EMG'de fibrilasyon potansiyelleri görülür. Genelde bu potansiyeller, akson hasarından sonra 21. güne kadar görülmezler ve bazı durumlarda 5. haftaya kadar da gecikebilirler. Aksonal hasardan 2-3 ay sonra kollateral tomurcuklanma ile reinnervasyon oluşur. Böylece motor ünite aksiyon potansiyellerinin (MUAP) boyutunda artış görülür. Kollateral tomurcuklanma ile reinnervasyon oluşumu en iyi MUAP'ın süresinin ölçümüyle

belirlenir, çünkü MUAP amplitüdü süreç şiddetli veya çok yavaş ilerleyici değilse tipik olarak normal bulunur (2,6,7).

- c) *Sinir Lezyonunun Prognozunun Belirlenmesi*: Nöral iyileşmenin prognozu reinnervasyon potansiyeline bağlıdır ve iki şekilde oluşur; birincisi, proksimalden distale aksonal yeniden büyüme; ikincisi ise etkilenmemiş aksonların distal kollateral tomurcuklanmasıdır. İlki zamana bağımlıyken, ikincisi lezyon şiddetine bağımlıdır. Aksonal yeniden büyüme ayda yaklaşık 2,5 cm gerçekleştiği için lezyon bölgesinden 50-60 cm uzakta bulunan bir kasın denerge liflerinin bu mekanizmayla iyileşmesi mümkün değildir. Kollateral tomurcuklanma da ise etkilenmemiş intramuskuler aksonların bulunması gerekir. Bu nedenle sadece inkomplet lezyonlarda oluşabilir. Alt pleksusun komplet lezyonlarında bu iki mekanizmayla da iyileşme mümkün değildir. Kollateral tomurcuklanma 2-3 ay civarında oluştuğu için 3 ayda uzun süren alt pleksus etkilenimine bağlı nörolojik anormalliklerin cerrahi müdahale olmazsa kalıcı olma ihtimali yüksektir (2,6).

## 2. Gerçek Nörojenik Torasik Çıkış Sendromu

GN-TÇS, ilk olarak Thomas ve Cushing tarafından 1903 yılında tanımlanmıştır ve servikal kosta ve bant sendromu, klasik TÇS olarak isimlendirilmiştir. Bu terim, 1. kosta ile C7 vertebra uzun transvers çıkıntısı arasında uzanan sert bir fibröz bandı ve bunun alt brakial pleksusu germesini tanımlar. Nonspesifik TÇS dışlandığında venöz TÇS en sık görülen TÇS tipi iken GN-TÇS milyonda bir prevalans ile oldukça nadirdir (2,7). GN-TÇS hastalarının çoğu genç-orta yaşlıdır ve çoğunluğu kadındır (kadın/erkek:2-4/1). Servikal kosta varlığı her zaman GN-TÇS'una neden olmaz. Servikal kosta varlığı toplumda %0,5-2 oranındayken, GN-TÇS sıklığı milyonda bir olarak bildirilmiştir. Buradan yola çıkarak servikal kostası olan 5000 kişiden birinde GN-TÇS geliştiği söylenebilir. Grafide tespit edilen servikal kostaya eşlik eden C8-T1 sinir lifi tutulumu semptomları var ise, bunun büyük ihtimalle servikal kostaya bağlı olduğu düşünülür (2,4,6-8).

### 2.1. Patogenez ve patofizyoloji

GN-TÇS'de brakial pleksus alt trunkusu inferior yerleşimli 1. kosta ile servikal kosta veya uzun C7 vertebra transvers çıkıntısı arasında uzanan bir fibröz bant nedeniyle gerilir. Servikal vertebrada kemik anomalisi olmasa da alt pleksusa bası yapan bantın bulunması tipiktir (1,2).

### 2.2. Klinik Özellikler

GN-TÇS hastası, üst ekstremitede kolay yorulma, ağırlık hissi, boyun, aksilla ve omuz ağrısı, kolun ve ön kolun medialine, 4-5.

parmaklara yayılan ağrı/parestezi, kavrama güçlüğü ve elin intrinsik kaslarında ve tenar bölgede erime şikâyetleri ile başvurabilir (1,2,5,7).

TÇS olduğundan şüphelenilen hastada anamnez, fizik muayene ve uygun doğrulayıcı testler uygulanmalıdır. Muayenede omurga, toraks, omuz ve üst ekstremitte hareket açıklıkları, postural anormallikler, kas atrofisi ve zayıflığı, duyu kaybı, hassasiyet olan bölgeler incelenmelidir. TÇS provokatif testlerinin tanısal değerleri düşük olsa da bu manevralar sırasında hastanın semptomlarının ortaya çıkması TÇS tanısını destekleyebilir (1). Bu hastalarda supraklaviküler fossaya baş parmak ile uygulanan hafif bası sonucunda parmaklara kadar yayılan parestezi şikâyetleri ortaya çıkabilir. GN-TÇS’de testlerden; baş üstü stres testinde (Roos testi) kollar 90 derece abduksiyonda, dirsekler 90 derece fleksiyonda iken 3 dakika boyunca parmaklar açılıp kapatılır. Ele yayılan parestezi, yorgunluk ve yanma hissi testin pozitif olduğunu gösterir. Aşağı doğru çekme testinde ise, muayene eden kişi hastanın bileklerinden tutarak aşağı doğru çeker, uygulanan traksiyona bağlı oluşan brakial pleksus basısı, hastada semptomları ortaya çıkarır (1,3,5).

GN-TÇS yavaş seyirli olduğu için ve kas liflerinin yavaş denervasyonu kollateral tomurcuklanma ile oluşan reinnervasyon sayesinde kompanze edilebildiği için hastaların çoğu erken dönemde motor tutulumun farkına varmaz ve bu nedenle motor etkilenim ilerleyene kadar hekime başvurmazlar. Daima motor etkilenim duyuusal etkilenimden daha belirgindir. Genellikle hastaların çoğu intrinsik el kaslarında zayıflık ve tenar bölgede daha belirgin olan kas erimesi şikâyeti ile başvurur. Elde ince motor becerilerde ilerleyici azalma ve kavrama gücü zayıflığı başlar. En belirgin tutulum median sinir innervasyonlu tenar kaslarda görülür (T1>C8 innervasyonu). Orta düzeyli tutulum ön kol ve eldeki ulnar innerve kaslarda görülür (C8=T1 innervasyonu). En az belirgin tutulum radial innerve ön kol kaslarındadır (Sadece C8 innervasyonludur) (2,6,7).

Motor etkilenime kıyasla daha az belirgin olsa da hemen daima duyuusal etkilenim de bulunur. Hastaların çoğunda, aralıklarla tekrarlayan alt pleksus innervasyon alanında ağrı ve parestezi hikâyesi bulunur (2,6).

### **2.3. Elektrodiagnostik Özellikler**

Elektrodiagnostik çalışma tanıda temel rolü oynar, GN-TÇS ve nonspesifik TÇS ayırımının yapılmasını sağlar. GN-TÇS’nin aksine nonspesifik TÇS’de, klinik özellikler belirleyici değildir, güvenilir bir tanı testi yoktur ve uygulanan cerrahi tedavide başarısızlık ve komplikasyon oranı yüksektir (2).

GN-TÇS’de elektrodiagnostik incelemeler brakial pleksusun alt trunkusuna yönelik ve mutlaka diğer ekstremitayla karşılaştırmalı olarak yapılmalıdır. Çünkü duyuusal ve motor yanıtlardaki amplitüd

anormallikleri, bilateral yapılan karşılaştırmalı testlerde yaşla eşleştirilmiş kesin değerlerle yapılan kıyaslamaya oranla daha net ortaya konulabilir. Elektrodiagnostik çalışmalarda, temel patognomonik bulgu T1 tutulumunun C8'e göre daha belirgin olmasıdır. Lezyon lokalizasyonunun belirlenmesi amacıyla duyuşal sinir ileti çalışmaları öncelikli olarak çalışılır. Daha sonra lezyonun şiddetinin ve patofizyolojinin belirlenmesi için motor sinir ileti çalışmaları yapılır. İğne EMG çalışması, en son lezyonun tam lokalizasyonunun, şiddetinin ve lezyonun diğer özelliklerinin (akut, subakut, kronik) belirlenmesini sağlar (2,3,6,7).

GN-TÇS'de 4. ve 5. parmak ulnar duyuşal yanıt (C8 innerve) amplitüdüleri düşük elde edilir. Bu bulgu, lezyonu ulnar sinir, medial kord ve alt pleksusa lokalize eder ve medial antebrakial kutanöz (MAK) (T1>C8 innerve) duyuşal sinir ileti çalışmasının eklenmesini akla getirir. Bu yanıt da normal olduğunda lezyon medial kord ve alt pleksusa lokalize edilebilir. MAK'taki etkilenme ulnar duyuşal yanıtta etkilenmelerden daha belirgindir (2,5).

Motor sinir ileti çalışmalarında tenar bölgeden kaydedilen median motor yanıtlar, ulnar motor yanıtlara göre daha düşüktür. Bunun nedeni de tenar kasların T1'den daha fazla innervasyon alırken ulnar kasların C8 ve T1'den eşit oranda innerve olmasıdır. Ön kol ekstansör yüzünden kaydedilen radial motor yanıtlar distalde C8 innervasyonu alıp T1 innervasyonu almadığından dolayı, etkilenme ihtimali ulnar motor yanıtın etkileniminden daha da düşüktür (2,6).

GN-TÇS'de fokal akson kaybı temel patoloji olduğu için F dalga latansları veya somatosensoryel uyartılmış potansiyeller gibi yayılım hızını değerlendiren elektrodiagnostik çalışmalar duyuşsuzdur. Bu parametrelerde etkilenme olabilmesi için lezyonun hızlı ileten tüm motor lifleri etkileyecek düzeyde ağır olması gerekir (2,6).

GN-TÇS'de en duyarlı sinir ileti çalışmasının MAK amplitüdünün etkilenmesi olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (7). Bununla birlikte, en yaygın sinir ileti paterni MAK duyuşal yanıtının ve abduktör pollicis brevis'ten kayıtlarla elde edilen median motor yanıtın birlikte etkilenmesidir. Bu T1 ağırlıklı tutulum paterni, GN-TÇS'nin alt pleksopatiye yol açan ve ağırlıklı olarak C8 liflerini tutan diğer nedenlerden ayrılmasını sağlar. Literatürde, GN-TÇS hastalarının iğne EMG bulgularında lezyonun kronik olduğu ve sadece nadir fibrilasyon potansiyelleri görüldüğü için GN-TÇS'de tanının fibrilasyon potansiyellerinin varlığına dayanmaması gerektiği ve aynı zamanda bunların bulunmamasının da tanıyı ekarte ettirmeyeceği vurgulanmıştır (2,6).

## 2.4. Ayırıcı Tanı

TÇS ayırıcı tanısında şunlar yer alır: 1) Omuz patolojileri (adeziv kapsülit, glenohumeral instabilite/osteoartrit, rotator kuf yırtığı/sıkışması/bursiti); 2) Servikal omurga patolojileri (servikal spondiloz ve disk hernisi); 3) Nörolojik hastalıklar (brakial pleksus nöriti, karpal tünel sendromu, kompresif ulnar nöropatiler, kompleks bölgesel ağrı sendromu); 4) Tümör ve yer kaplayıcı lezyonlar (1,4).

GN-TÇS'nin elektrodiagnostik ayırıcı tanısı C8-T1 spinal kord segmentlerinden kaynaklanan motor ve duysal tutulumun birlikte olduğu hastalıkları kapsar. Bunlar anatomik olarak ön boynuz hastalıkları, C8 veya T1 radikülopati, alt pleksus ve medial kord patolojileri, median ve ulnar mononöropatilerdir. İleri düzey karpal tünel sendromu ve T1 radikülopatiler dışında sayılan hastalıkların hiç birinde izole T1 paterni veya T1'in C8'den daha baskın olduğu görülmez. Bunlar arasında ön boynuz motor nöron hastalığında izole motor anormallikler görülür. Ayrıca bu hastalıkların hikâye, fizik muayene bulguları ile GN-TÇS'den ayrımı yapılır (2,7).

Servikal radikülopatilerde boyna yayılan ağrı belirginken mononöropatilerde duysal tutulum motor tutulumdan daha ağırdır ve anormallikler tek bir sinir bölgesiyle sınırlıdır. Medial kord lezyonlarında C8 radial innervasyonlu kaslar kurtulur (1,2).

## 2.5. Değerlendirme

GN-TÇS tanısında en önemli tanısal yöntemler elektrodiagnostik ve radyolojik çalışmalardır. Öncelikle omuz, servikal ve torakal spinal radyografileri çekilir. Servikal spinal radyografide C7 vertebra kemik anomalileri ve düşük yerleşimli omuz belirlenebilir. Radyolusen olduğu için fibröz bant düz grafilerde görüntülenemez (1). Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de kemik ve fibromusküler anormallikleri veya anatomik varyantları belirlemek için kullanılır. Diğer nörolojik bozuklukları ekarte etmek için MRG tercih edilir. MRG'de pleksustaki şekil bozuklukları belirlenebilir, hastaya uygun pozisyon verilerek brakial pleksusta basıya neden olan dinamik bölgelerdeki daralma tespit edilebilir (1). Manyetik rezonans nörografi sinirlerdeki deformasyonların tespitinde kullanılabilir. Fibröz bant da bu yöntemle görüntülenebilir. Traktografi sinirin fasikül yapılarını görüntüleyen ve periferik sinir hasarını daha detaylı gösteren diğer bir MRG tekniğidir. Bu iki tekniğin kullanımıyla bası bölgesi belirlenip tanısal doğruluk ve cerrahi tedavinin başarısı artırılabilir. Buna rağmen intraoperatif bulgularla MRG bulguları arasındaki korelasyonun zayıf olduğunu bildiren yayınlar da bulunmaktadır (1,4,5).

Vasküler TÇS ile GN-TÇS ayrımı için ultrasonografi ve anjiyografi kullanılabilir. Ultrasonografide alt trunkusa bası yapan fibromusküler bantlar tespit edilebilir (1).

Anterior skalen kas bloğunda doğrudan kas içerisine lokal anestezi madde enjekte edilir. Bu şekilde kas paralyze olur ve bu durumun brakial pleksusta basıyı azaltılabileceğini bildiren yayınlar bulunmaktadır. Bu yöntem kas spazmına bağlı oluşan GN-TÇS tanısının konulmasına yardımcı olabilir. Aynı zamanda bu teste olumlu yanıt veren hastalarda cerrahi tedavi sonrasında sonuçların daha iyi olduğunu belirten yayınlar da mevcuttur (1,4,5).

## **2.6. Tedavi ve Prognoz**

Alt brakial pleksopatilerin iyileşme oranı üst pleksopatilerden daha düşüktür. GN-TÇS yavaş seyirli olduğu için kollateral tomurcuklanma ile reinnervasyon başlangıçta denervasyonun etkilerini kompanze edebilir. GN-TÇS'de konservatif tedavinin yeri olmadığı bildirilmiştir (2). Ancak bazı yazarlar cerrahi tedavi öncesinde 3 ila 6 ay konservatif tedavi uygulanmasını önermektedir (3,5). Cerrahi dekompresyon tedavinin temel noktasıdır ve halen cerrahiye ait riskleri azaltmak için minimal invaziv teknikler geliştirilmektedir (5,8). Optimal cerrahi yöntem konusunda konsensus bulunmamaktadır. Semptom süresi 2 yıldan uzun olan hastalarda cerrahi tedavinin başarısının düşük olduğu bildirilmiştir (2,5). Bant eksizyonuna ilave olarak C7 vertebra kemik anomalisi genellikle çıkarılır. Fibröz bantın çıkarılması ile etkilenen sinir liflerindeki gerilme ortadan kalkar. Klinik olarak ağrı, parestezi ve disesteziler kaybolur. Her ne kadar kas zayıflığı ve atrofisinin ilerlemesi dursa da belirgin motor düzelme beklenmez. Çünkü alt pleksus lezyonu ile denerve el ve distal ön kol kasları arasındaki mesafe proksimalden distale akson ilerlemesi için çok büyüktür, ayrıca kollateral tomurcuklanma zaten maksimum düzeydedir (2).

Konservatif tedavinin temeli hasta eğitimidir. Aktivite modifikasyonu ve fizik tedavi diğer kavramlardır. İş yerinde ve evde hastanın ergonomisinin düzeltilmesi (oturma, ayakta durma, uyuma esnasında postürün düzeltilmesi) ödemi ve gerginliği azaltıp semptomları rahatlatır. Kol ve boyun hareketleriyle uygulanan sinir kaydırma egzersizleri ile brakial pleksus üzerindeki gerginlik azaltılabilir. Aktivite modifikasyonu tekrarlayıcı, baş üstü zorlayıcı hareketlerin kısıtlanmasını ve gerektiğinde iş değişimini içerir. Bazı hastalarda, eğer uygulanabilirse kilo verme ve meme küçültme operasyonları brakial pleksustaki gerginliği azaltabilir (1,3,5).

Operasyon sonrasında davranış modifikasyonu ve ergonomik düzeltmeye önem verilmelidir. Relaksasyon egzersizleri, manuel terapi, boyun ve omuz kaslarına germe ve eklem hareket açıklığı egzersizleri,



diğer fizik tedavi modaliteleri, biyofeedback, tetik nokta enjeksiyonları, nonsteroid antiinflatuar ve kas gevşetici ilaçlar ve iş kısıtlamaları uygulanabilir. Hangi fizik tedavi modalitesinin en etkin olduğuna dair kesin sonuçlar bulunmamaktadır. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonunun faydalı olduğu bulunmuştur. Masaj tecrübeli terapistler tarafından uygulanırsa etkili olabilir (5).

Skalen kaslara ultrason kılavuzluğunda uygulanan botulinum toksin enjeksiyonu tanı ve semptomların rahatlatılmasında kullanılabilir (5,8).

Sonuç olarak TÇS tek bir hastalığı değil farklı etioloji, klinik özellikler, değerlendirmeler ve tedavileri ile ayrı bir grup hastalığı içerir. Ancak çok nadir görülen GN-TÇS’de, her ne kadar tanı yöntemleri gelişmiş olsa da klinik şüphe hastalığın değerlendirme ve tedavisinde temel nokta olarak kalacaktır. Bu açıdan üst ekstremitte semptomları ile gelen hastalarda GN-TÇS’yi akılda tutmak gereklidir. GN-TÇS’de T1>C8 sinir lif tutulum paterni bulunur ve patofizyolojik, klinik ve elektrodagnostik bulgular buna bağlı olarak ortaya çıkar.

## **Kaynaklar**


1. Kuhn JE, Lebus V GF, Bible JE. Thoracic outlet syndrome. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015;23(4):222-32.
2. Ferrante MA, Ferrante ND. The thoracic outlet syndromes: Part 1. Overview of the thoracic outlet syndromes and review of true neurogenic thoracic outlet syndrome. *Muscle Nerve.* 2017;55(6): 782-93.
3. Jones MR, Prabhakar A, Viswanath O, Urits I, Green JB, Kendrick JB, et al. Thoracic Outlet Syndrome: A Comprehensive Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Pain Ther.* 2019;8(1):5-18.
4. Nichols AW. Diagnosis and Management of Thoracic Outlet Syndrome. *Current Sports Medicine Reports.* 2009;8(5): 240-249.
5. Boezaart AP, Haller A, Laduzenski S, Koyyalamudi VB, Ihnatsenka B, Wright T. Neurogenic thoracic outlet syndrome: A case report and review of the literature. *Int J Shoulder Surg.* 2010;4(2): 27-35.
6. Tsao BE, Ferrante MA, Wilbourn AJ, Shields RW. Electrodiagnostic features of true neurogenic thoracic outlet syndrome. *Muscle Nerve.* 2014;49(5):724-7.
7. Yılmaz O, Eroğlu PK, Bodur H. Two Cases of True Neurogenic Thoracic Outlet Syndrome. *Turk J Phys Med Rehab.* 2013;59: 358-62.
8. Weaver ML, Lum YW. New Diagnostic and Treatment Modalities for Neurogenic Thoracic Outlet Syndrome. *Diagnostics (Basel).* 2017; 7(2):28.



**ÇOCUKLUK ÇAĞI TİROİD HASTALIKLARINA GENEL  
BAKIŞ**

**Serçin Taşar**

*(Dr.) SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları,  
Ankara, Türkiye, e-mail:sercin\_gozkaya@yahoo.com*

 ORCID 0000-0002-1197-1000

Çocukluk çağında tiroid hastalıklarının (hipotiroidi veya hipertiroidi) erken teşhis ve tedavisi büyük önem taşımaktadır. Özellikle tiroid hormon yetersizliğinin beyin dokusunda tahribata yol açması nedeniyle yenidoğan dönemindeki tarama metodlarının ve erken tedavinin önemi ve faydası bilinmektedir (1).

Tiroid hormon yetersizliğinde hastaların çoğunun somatik, mental, psikişik gelişmesi önemli derecede geri kaldığından tedavinin zamanında, yeterli ve devamlı yapılması önem arz eder (1).

Hipotiroidi fetal yaşam veya doğumda ortaya çıkarsa ‘konjenital hipotiroidi’, çocukluk ve adolesan dönemde bulgu verirse ‘edinsel hipotiroidi’ olarak tanımlanır (2).

**1. Hipotiroidi**

Tiroid hormonlarının yetersizliğine hipotiroidi denir. Tiroid bezinin kendisinde hasar nedeniyle (primer hipotiroidizm) veya hipofiz kaynaklı tiroid stimulan hormon (TSH) azalmasına bağlı olarak (santral hipotiroidi) oluşabilir. Konjenital veya edinsel olabilir. Toplumda sık rastlanır ve önlenebilir zeka geriliğinin en sık görülen nedenidir. Tedavisi etkin, kolay ve ucuzdur (3)

Hipotiroidinin nedenleri:

**1. Konjenital hipotiroidi**

**a. Primer hipotiroidi**

-Fetal tiroid gelişiminde defekt (agenezi, hipoplazi, ektopik tiroid)

-Tiroid hormon sentez defekti (iyot tutulumu, organifikasyon bozukluğu)

- Maternal antikorlar, ilaçlar

-TSH direnci (TSH reseptör defekti, G protein mutasyonu)

b. Santral hipotiroidi

-İzole TSH eksikliği

-TRH eksikliği

-TRH direnci

-Hipofizer gelişim veya fonksiyonu ile ilişkili transkripsiyon faktörleri (HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1 gen mutasyonları)

## 2. Edinsel hipotiroidi

a. Otoimmün nedenler (Hashimoto tiroiditi, poliglandüler otoimmün sendrom tip I, II)

b. İyatrojenik nedenler (Propiltiourasil kullanımı, ışınlama, tiroidektomi sonrası)

c. Sistemik hastalıklar (Sistinozis, langerhans hücreli histiyositozis)

d. Karaciğer hemanjiomu

## 1. Konjenital hipotiroidi

### a. Primer hipotiroidi

Konjenital hipotiroidinin en sık nedeni tiroid disgenezisidir (aplazi, hipoplazi, ektopik bez) ve vakaların %85'inden sorumludur, kalan %15 kadarı tiroksin sentezindeki defektten (dishormonogenezis) kaynaklanır. Ektopik bez, tiroid gelişimi sırasında tiroidi oluşturan materyalin bir kısmı veya hepsinin normal yerleşim bölgesine inişinde duraklama sonucu gelişir. Lingual, sublingual, supra, infrahyoid veya intratrakeal yerleşimli olabilir. 1988-1997 yılları arası yapılan bir tarama programında %61 olguda ektopik tiroid, %16 tiroid agenezi, %4 normal tiroid, %18 guatr saptanmıştır. Tiroid sentez defekti en sık tiroid peroksidaz aktivitesindeki bozukluktan kaynaklanır. Bu enzimdeki ağır bozukluklar total iyot organifikasyon bozukluğuna neden olur.

Konjenital hipotiroidili bebekler genelde doğumda semptomsuzdur fakat düşük serum T4 ve yüksek TSH düzeyleri hipotiroidili bebeklerin yenidoğan tarama programında tespit edilmesini sağlamaktadır. Doğum

ağırlığı ve boy normaldir. Baş çevresi biraz büyük olabilir. Arka fontanelin 0.5 cm'den büyük olması hipotiroidi açısından önemlidir. Klinik belirtiler bir aydan sonra ortaya çıkar. Kaba yüz görünümü, kalın-kaba sesle ağlama, çökük burun kökü, makroglossi, mikrognati, kuru deri, uykuya eğilim, beslenme sorunları, kabızlık, diş ve mental gerilik süt çocukluğu döneminde sık görülen sorunlardandır. Tiroid hormonları entellektüel gelişimde oldukça önemli rol oynadığından, tanı gecikmelerinin önüne geçmek için tarama programlarının yapılması gerekir. Tedavinin erken başlaması prognozu iyi yönde etkilemektedir. İlk 3 ayda tanı konan vakaların ortalama IQ düzeyi %89, 3-6 ay arasında tanı konan vakaların ortalama IQ düzeyi %71, 6 aydan sonra tanı konan vakaların ortalama IQ düzeyi ise %54 bulunmuştur (4).

Serum T4 veya serbest T4 düzeyleri düşük, TSH düzeyleri yüksektir, serum T3 tanıda güvenilir bir gösterge değildir, normal olabilmektedir.

Tedavide yenidoğanlarda önerilen levotiroksin (L-T4) başlangıç dozu 10-15 µg/kg/gün'dür. Bu tedavi ile 7 gün içinde T4 düzeyi 10 µg/dl'nin üzerine çıkmakta ve TSH bir ay içinde normal sınırlara gelmektedir. Tanı anında serum T4 düzeyi çok düşük değilse daha düşük dozda L-T4 verilebilir. Hipotiroidili çocuklarda 4 µg/kg/gün dozunda tiroksin gerekirken, yetişkinler için 2 µg/kg/gün kullanılır. Levotiroksin aç karnına günde tek doz kullanılır. Özellikle soya, demir ve lifli gıdaların emilimi bozması nedeni ile bu gıdalar ile birlikte verilmemelidir (5).

Tarama programları başlamadan ve erken tanı konmadan önceki dönemlerde olguların %40'ı özel eğitim alırken taramadan sonra bu oran %10'a düşmüştür. Erken dönemde ve yüksek doz ile tedavi edilen olgularda zeka kaybının önlenildiği gösterilmiştir. Bu çocuklarda sensorinöral işitme kaybı, dikkat eksikliği ve bilişsel becerilerde bozukluk erken tanı ve tedavi ile azalmıştır. Hasta bebeklerin %95'inden fazlasında yenidoğan döneminde hastalığa özgü klinik bulgunun olmaması konjenital hipotiroidi tarama programını önemli kılmaktadır. Rutin tarama 2007 yılında ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından başlatılmıştır. TSH bazlı kan örneği doğumdan sonraki 3-5. günlerde alınmalıdır.

#### b. Santral hipotiroidi

Genellikle TSH üretim bozukluklarından kaynaklanır ve sıklığı 1/25000-1/100000'dir. Çoğunlukla doğumsal hipopitüitarizmin bir bileşeni şeklindedir. Doğumsal hipopitüitarizm septo-optik displazi veya yarı damak ve dudak şeklindeki orta hat bozukluklarıyla birlikte ve daha geniş bir genetik sendromun parçası şeklinde olabilir (5).

TSH eksikliği yanında diğer pitüiter hormonlar olan büyüme hormonu, adrenokortikotropik hormon ve antidiüretik hormonda da sıklıkla eksiklik vardır.

Santral hipotiroidizmde düşük serbest T4 ve normal veya düşük TSH düzeyi bulunur. TSH >35 mIU/L ise santral hipotiroidi büyük ihtimalle dışlanır.

Tiroid sintigrafisi ektopik tiroid için çok duyarlıdır. Sintigrafide görüntülenemediği halde ultrasonografide gösterilirse iyodid alım defekti, aşırı iyota maruz kalma, anneden bebeğe geçen TSH reseptör blokan antikörlerin varlığı, TSH reseptör mutasyonları akla gelmelidir.

### 1. Edinsel Hipotiroidi

Edinsel hipotiroidinin en sık nedeni kronik lenfositik tiroidittir. Tiroid kanseri nedeniyle subtotal tiroidektomi yapılması veya kistin çıkarılması da edinsel hipotiroidiye yol açabilir. 12-19 yaş arası çocuklarda %6 otoimmün tiroid hastalığı bulgusu olup, kız erkek oranı 2:1'dir. İyot içeren ilaçların uzun süre kullanımı hipotiroidiye yol açar ve genelde guatr ile birlikte seyreder. Serbest T4 ve TSH ölçümü çocuklarda yaşa özgü referans aralıkları ile değerlendirilmelidir. Antitiroglobulin ve anti-peroksidaz antikörlerinin ölçümü teşhisi koymada yardımcıdır.

**Tablo 1.**Hipotiroidizm semptomları ve klinik bulguları

Büyüme hızında azalma	Kabızlık
Deride kuruluk	Puberte gecikmesi
Yorgunluk	Kemik matürasyonu gecikmesi
Soğuğa tahammülsüzlük	Saç dökülmesi
Kilo alma	Bradikardi
Artmış uyku gereksinimi	Kas zayıflığı

Primer hipotiroidizmde düşük sT4 ve yüksek TSH (genellikle >50 mIU/L) görülürken, subklinik veya kompanse hipotiroidizmde TSH yüksek olmasına rağmen T4 normaldir. Santral hipotiroidizmde düşük serbest T4 ve normal veya düşük TSH düzeyi bulunur. Ancak bazı olgularda TSH 15-20 mIU/L'ye çıkabilir (6).

Tedavide amaç normal büyüme, nörolojik ve pubertal gelişmeyi sağlamaktır. Subklinik hipotiroidizmin de büyüme ve gelişmeyi etkileyebileceğinden tedavi önerilmektedir. Çocukluk ve adolesan yaş grubunda hipotiroidizm uzun süredir devam ediyorsa L-T4 daha düşük dozlardan başlanıp haftalar içinde artırılarak tam doza çıkarılır. Aksi takdirde okul başarısında bozulma, dikkat süresinde kısalma, hiperaktivite,

uykusuzluk ve davranış bozuklukları ortaya çıkar. Levotiroksin hipotiroidili çocuklarda tercih edilir. 1-3 yaş aralığındaki çocuklarda ortalama L-T4 dozu 4-6 µg/kg/gün, 3-10 yaş aralığı 3-5 µg/kg/gün, 10-16 yaş aralığı 2-4 µg/kg/gün'dür (5).

## 2. Tiroiditler

Lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi)

Tiroid dokusuna özgü otoimmün bir hastalıktır. Bu hastaların ailelerinde otoimmün tiroidit, idiyopatik hipotiroidi ve Graves hastalığı öyküsüne %30-40 oranında rastlanılır. Kadın/erkek görülme oranı 2/1'dir. En sık pubertenin erken, orta dönemlerinde görülür. Adolesan dönemdeki guatrın %40'ını oluşturmaktadır (1).

Tip 1 Diabetes Mellitus'lu çocukların %20'sinde antitiroid antikor pozitifliği, %5'inde TSH yüksekliği bulunmuştur. Otoimmün poliglandüler sendrom (OPS) tip 1 olgularının %10'unda bulunur (1).

Hastaların 1. derece akrabalarının 1/2 'sinde tiroid otoantikörleri pozitifdir, dominant geçiş söz konusudur. HLA-B8, DR3, DQ7 gibi haplotiplerle ilişkilidir. T hücre aktivasyonunda görevli CTLA-4'ü kodlayan genin ailevi Hashimoto tiroiditi ile ilişkisi mevcuttur. Stres, düşük doğum ağırlığı, seks hormonları bozuklukları, enfeksiyonlar (doku hasarı, moleküler benzerlik) genetik olmayan sebeplerdendir.

Klinik olarak guatra eşlik eden ötiroidizm, hipertiroidizm, hipotiroidizm veya guatsız hipotiroidizm ile karakterizedir. Hastaların çoğu asemptomatik, büyümüş tiroid bezi ile başvurur. Palpasyonda lastik kıvamında yüzeyi düzensiz ve ağrısız, tek ya da multiple nodül mevcuttur. Guatrın nedeni tiroid bezinin infiltrasyonuna ve hipotiroidizmde artan TSH düzeyine bağlıdır. Hipotiroidizmle seyreden Hashimoto tiroiditinde büyüme geriliği ve okul performansında azalma olabilir. Hastaların bir kısmında erken dönemde tirotoksikoz bulguları görülebilir (2).

Endemik iyot eksikliği bulunmayan bir bölgede okul yaşlarında bir çocukta guatr, normal T4 düzeyine karşın TSH'nın yüksek oluşu veya antikor pozitifliği bu hastalığı düşündürür.

Tedavide antikor pozitifliği mevcut olan fakat TSH ve T4 düzeyleri normal olan guatrlı hastaların hipotiroidi riski açısından düzenli aralıklarla takibe alınması gerekir. Hipotiroidi erken dönemde yakalanırsa 25-50 µg/gün L-T4 ile tedaviye başlanır ve ilk 2 haftadan sonra doz arttırılır. Hasta için gerekli doz TSH ve T4 düzeylerine göre ayarlanır ve yaşam boyu devam etmesi önerilir.



## Akut süpüratif tiroidit (7)

Nadir görülür, solunum yolu enfeksiyonu sonrası ortaya çıkar. Stafilokok, streptokok veya pnömokok enfeksiyonları en sık nedenlerdir. Genelde sol tiroid lobunu tutar ve tiroidde kızarıklık, hassasiyet, şişlik, boyun hareketlerinde kısıtlılık mevcuttur. Tiroid fonksiyonları normaldir, gerekirse kültür için aspirasyon yapılmalı ve parenteral antibiyotik başlanmalıdır.

## Subakut granülatöz tiroidit (De Quervain hastalığı)

Çocuklarda nadir görülen, hafif ateş, tiroid bezinde aşırı hassasiyetle giden viral bir hastalıktır. Spontan birkaç ayda iyileşir.

## 3. İyot Eksikliği

İyot, tiroid hormon sentezi için gerekli bir eser element olup vücudumuzda toplam 15-20 mg kadar bulunur.

### İyot Eksikliği Nedenleri:

1. Diyetle iyot eksikliği
2. İyodun bağırsaktan yetersiz emilimi (protein enerji malnütrisyonu, malabsorbsiyon, iyodun emilemeyen birleşiklerle birleşmesi)
3. Fekal ve üriner iyot kaybının artması
4. İyodun renal klirensinde artma (tiazid ve furosemid iyodun geri emilimini azaltır)
5. Laktasyon ve gebelik
6. Vücudun iyoda ve tiroid hormonlarına ihtiyacının artması
7. Antitiroid ilaçlarla uzun süreli tedavi ve posthipertiroidik durum

Endemik guatr dünyada en sık görülen tiroid hastalığıdır. En önemli etyolojik faktör iyot eksikliğidir. Endemik bölgede guatr gelişiminde diğer çevresel ve genetik faktörlerin de katkısı olduğu düşünülür. İyot eksikliği bölgelerinde yenidoğanların birçoğunun tarama testlerinde TSH düzeyleri yüksek bulunur. Bugün tüm dünyada iyot eksikliğini gidermeye yönelik çalışmalar sürdürülmektedir. Türkiye’de bu amaçla sofr tuzları iyotlanmıştır. İyotlu tuzun yaygın kullanımı için toplumun ve sağlık personelinin bilinçlendirme çalışmaları sürmektedir.

## 4. Guatr

### Diffüz non toksik guatr (basit kolloid guatr)

Guatr iyot eksikliği olmadan da oluşabilir. Tiroid bezi yaygın bir şekilde büyür (tiromegali). Kıvamı serttir ve adolesan kızlarda daha sık görülür. Histopatolojik olarak basık epitel hücreleri ile çevrili, içi kolloid

ile dolu olan değişik büyüklükteki folliküllerden oluşur. Tiroid antikorları negatiftir, TSH normal veya düşük, sintigrafi normaldir. Tedavi edilirse büyük multinodüler guatr oluşumu engellenebilir. Tedavi edilmeyen hastalar düzenli aralıklarla takip edilmelidir.

#### Noduler guatr

Tiroid bezinde diffüz bir büyüme olmadan palpe edilen nodül oluşumu sık olmamakla birlikte görülebilmektedir. Nodüller ağrısızdır ve en sık nedeni Hashimoto tiroiditidir. Adenom, adenomatöz (kolloid) nodül, tiroglossal duktus kisti nedenler arasındadır, ağırlı tiroid apsesi de nodüler guatr nedeni olabilir. Malignite riskini dışlamak için fonksiyon testleri, tiroid antikorları, tiroid ultrasonografi ve sintigrafisi, ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır. Nodülün sert ve soğuk olması malignite kuşkusunu artırır. Sert, hızlı büyüyen, bası yapan, lenf bezi büyümesinin eşlik ettiği nodüller cerrahi olarak çıkarılmalıdır (8).

### 5. Hipertiroidi

Tiroid bezinden aşırı miktarda hormon salınımıyla oluşan klinik tablo hipertiroidi olarak bilinir. Bunun yerine sık olarak kullanılan tirotoksikoz daha genel anlamlıdır ve tiroid bezi kaynaklı olsun ya da olmasın tiroid hormonlarının kan ve doku düzeylerinin fazlalığı anlamına gelmektedir. Çocuklarda tirotoksikoz nedenlerinin %95'ini Graves hastalığı oluşturur. Çocuk vakaların üçte ikisi 10-15 yaş arası görülür ve kızlarda erkeklere göre 3-5 kat daha fazladır.

**Tablo 2.**Hipertiroidizm semptomları ve klinik bulguları

Hiperaktivite	Artmış iştaha rağmen kilo kaybı
İrritabilite	Kaşıntı
Sıcak intoleransı	Dışkılama sayısında artış
Çarpıntı	Susama ve poliüri
Halsizlik, güçsüzlük	Oligomenore veya amenore
Dispne	Terlemede artış

#### Graves hastalığı

Tirotoksikoz, sinirlilik, çarpıntı hissi, iştah artması, kas güçsüzlüğü gibi belirtilerle başlar. İştah artışına karşın çocuklarda zayıflama görülür. Genellikle hastalarda hiperaktif sempatik sinir sistemi belirtileri vardır. Taşikardi, nabız basıncı artışı, tremor, aşırı terleme, avuç içinin sürekli nemli olması, emosyonel labilite sempatik sistemin aşırı aktivitesi ile ilgili belirtilerdir (9).

Hastalarda guatr vardır, guatrın büyüklüğü değişkendir. Tiroid bezi en iyi olarak hasta yatar pozisyonda, boynun hiperekstansiyona getirilmesi ile palpe edilir. Yutma sırasında muayenede tiroid bezi büyüklük, homojenlik ve kıvam açılarından değerlendirilmelidir.

Ekzoftalmi vakaların yarısında görülür. Sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi ve orbitaya özgül bulgular olarak göz bulguları iki gruba ayrılır. Hipertiroidi durumunun düzelmesi ile infiltrasyon, ödem geriler fakat ekzoftalmi tam olarak düzelmeyebilir.

Serum T4 ve T3 düzeyleri artmış, TSH baskılanmıştır. TRSAb (tiroid reseptör stimüle edici antikor) varlığı Graves hastalığının göstergesidir ve kaybolması remisyonu gösterir. Sınırdan değer gösteren vakalarda TRH testi yapılmalıdır. Serbest T4 düzeyi yüksektir, TRH uyarısına TSH yanıtı alınmaz. Çoğunlukla antitiroid ve antimikrozomal antikorlar yüksektir (1).

Tedavide tıbbi tedavi, cerrahi girişim ve radyoaktif iyot (RAI) olarak üç yöntem kullanılır.

Tıbbi tedavi: İlk tedavi seçeneğidir. En sık kullanılan tionamid bileşikleri propiltiourasil (PTU) ve metimazoldür (MTU). İkisi de tiroid dokusuna iyot girişini ve organifikasyonu engeller. Başlangıç PTU dozu 5-10 mg/kg/gün, MTU dozu 0.25-1 mg/kg/gün'dür. Klinik yanıt 2-3 haftada alınır, 1-3 aylık kontrollerde ötiroid durumu sağlayan uygun doz ayarlanır. Antitiroid ilaç tedavisi etkisi geç başlayacağından taşikardisi olan hastalara başlangıçta propranolol 0.5-2 mg/kg/gün olarak üç dozda verilebilir (1).

Cerrahi tedavi: Guatr büyük ise cerrahi tedavi önerilir. Tiroid bezi tam çıkarılmazsa hastalık nüksedebilir. Bu nedenle tama yakın tiroidektomi gerekir. Ancak operasyon sonrası hipotiroidi gelişebilir. Hastaya ameliyat öncesi ilaç tedavisi başlanarak ötiroid durum sağlanır. Akut komplikasyon olarak hipokalsemi, hematoma, nervus rekürrens paralizisi, kalıcı komplikasyon olarak hipoparatiroidi, kalıcı nervus rekürrens paralizisi görülebilir (8).

Radyoaktif iyot (RAI) tedavisi: Tiroid dokusu ağırlığı 0.5-1 g/yıl olarak hesaplanır, en fazla 15-20 g'dır. Verilecek RAI dozu 220-275 curie/g (tiroid dokusu ağırlığı) olarak önerilmektedir. RAI tedavisi sonrasında belirgin bulguları görülürse beta bloker verilir. RAI tedavisinden 6-8 hafta sonra tiroid fonksiyonları kontrol edilmeli ve bu kontroller 2-3 ay aralıklarla tekrarlanmalıdır (1).

## **6. Tiroid Karsinomu**

### **Soliter Tiroid Nodülü**

Soliter nodül çocuklarda nadir değildir. Tiroid nodüllerinin çoğu selimdir. Önceden radyasyon öyküsü olanlarda %15 kadar malignite

öyküsü vardır. Nodüller adenom özelliğinde olabilir veya kolloid içerebilir, basit kist gibi olabilir. Tanı için hormon düzeyine bakılmalı, ultrasonografi, sintigrafi yapılmalıdır. İnce iğne aspirasyon biopsisi gereklidir. Soğuk ve solid nodül malignite düşündürür ancak birçok soğuk nodül de selim olabilir. Ses tellerine baskı yapan, hızlı büyüyen, komşu lenf bezleri ele gelen ve sertçe palpe edilen vakalarda cerrahi olarak çıkarma endikasyonu vardır (3).

#### Medüller Tiroid Karsinomu

Tiroidin parafoliküler hücrelerinden kaynaklanır ve çocuklarda tiroid malignitelerin %2'sinden sorumludur. Sporadik olabilir ancak vakaların en az yarısı kalıtsaldır ve otozomal dominant geçişlidir. Ailevi olanlar feokromositoma ve paratiroid adenomu ile birlikte. Ailevi multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromlarının IIA ve IIB tiplerinde medüller karsinom görülür. En önemli laboratuvar bulgusu kalsitonin düzeyinin artmış olmasıdır. Ailede MTC öyküsü olan ve RET protoonkogen mutasyonu saptanabilen bireylerde tiroidektomi önerilir (10).

## Kaynaklar

1. Angelo M, Digeorgeand Stephan La Franchi. Tiroid bezi hastalıkları. In: Behrman, Kliegman, Arvin (eds.). Nelson Textbook of Pediatrics (19th ed.). Philadelphia: Saunders; 2015. s.1894-1916.
2. Brown R, andReed P. Thyroid gland development and disease in infants and children. Endotext. Org 2005.
3. Dallas JS, Foley TP. Thyromegaly, In: Lifshitz F, Pediatric Endocrinology, 4th ed, New York, Marcel Dekker; 2003;393-406.
4. Delange F, Wolf P, Gnat D, et al. Iodinedeficiencyduringinfancyandearlychildhood in Belgium: does it pose a risk torba indevelopment. Eur J Pediatr 2001;160:251-4.
5. De Luca F, Tommaso A, Alessi L, et al. Thyroid nodules in childhood: indications for biopsy and surgery. Italian Journal of Pediatrics 2014; 19: 40-8.
6. E Şimşek, Çocuklar ve Adolesanlarda Nodüler Tiroid Bezi Hastalığı. Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi, 2011;20(4):309-21.
7. Gönç N, Yordam N. Çocukluk ve adolesanda tiroid hastalıkları. Pediatrik Endokrinoloji, Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. 1. basım, Ankara; Kalkan matbaacılık, 2003; s.261-414.
8. Karalı Y , Sağlam H , Kamber K ve ark . Guatrılı Çocukların Değerlendirilmesi ve Tedavi Sonuçları. Güncel Pediatri. 2008; 6(2): 10-18.
9. Polak M, Legac I, Vuillard E, et al. Congenital hyperthyroidism: the fetus as a patient. Horm Res 2006; 65: 235-42.
10. Uzun H, Gozkaya S, Yesildal N, et al. The prevalence of goiter and hypothyroidism among school children 6 years after introduction of a mandatory salt iodination program in a severely iodine-deficient area of the West Black Sea region of Turkey. J Trop Pediatr. 2014 Aug;60(4):318-21.